



журнал имени

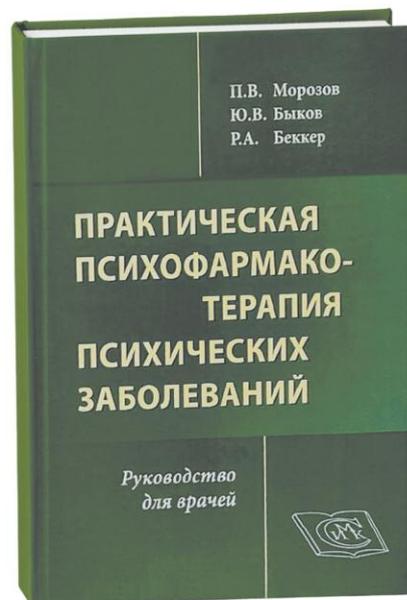
ISSN 2075-1761

№1 | том 25 | 2023

П.Б. ГАННУШКИНА

психиатрия и психофармакотерапия





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 25, №1, 2023 / Vol. 25, No.1, 2023



Журнал имени П.Б.Ганнушкина
 Gannushkin Journal

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА
 Д.П. Морозов

EDITOR-IN-CHIEF
 D.P. Morozov

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. Смулевич, акад. РАН
 Н.В. Треушников, 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.Treoushnikova, Ph.D.
 G.M.Usov, prof. Dr. Sci.
 A.B.Schmukler, prof. Dr. Sci.

МЕЖДУНАРОДНЫЙ СОВЕТ

Председатель – A.Jablensky (Перт)
 С.А. Алтынбеков (Алматы)
 Э.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: dmr@mentica-pvm.ru, am@mentica-pvm.ru
Электронная версия: con-med.ru

По вопросам рекламы и продвижения:

АНО «Научно-практический центр «Психея» имени Петра Викторовича Морозова».
 117437 Москва, ул Островитянова дом 9, корпус 4, кв 249,
 тел +7 993 908 00 26

Издатель: АНО «Научно-практический центр «Психея» имени Петра Викторовича Морозова».

Адрес издателя: 117437 Москва, ул Островитянова дом 9, корпус 4, кв 249
 Адрес типографии: 107023, Москва, ул. Электровзводская, 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: АНО «Научно-практический центр «Психея» имени Петра Викторовича Морозова»

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. 2023 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.

СОДЕРЖАНИЕ

CONTENT

ВСТУПЛЕНИЕ

Д.П. Морозов, А.П. Морозова

4

INTRODUCTION

D.P. Morozov, A.P. Morozova

4

Беседы с Патриархом

Д.П. Морозов, А.П. Морозова

5

Conversations with the Patriarch

D.P. Morozov, A.P. Morozova

5

В ФОКУСЕ

Тардивные (поздние) двигательные расстройства как тяжелое осложнение психофармакотерапии

Часть II – патофизиология

Ю.В. Быков, Р.А. Беккер

6

IN FOCUS

Tardive movement disorders as severe complications of psychopharmacotherapy

Part II – pathophysiology

Yu.V. Bykov, R.A. Bekker

6

ИССЛЕДОВАТЕЛЬ – ПРАКТИКЕ

История «американской» концепции синдрома «атипичной депрессии» и изучения эффективности терапии необратимыми неселективными ИМАО у таких больных (к 70-летию этой группы антидепрессантов)

Д.С. Данилов, А.А. Зотова

26

RESEARCHER – TO THE PRACTICE

The History of the «American» Atypical Depression Syndrome's Concept and of Researching of Irreversible Nonselective MAOIs Therapy's Effectiveness at the Patients (to the 70th Anniversary of This Antidepressants)

D.S. Danilov, A.A. Zotova

26

Сексуальная дисфункция, вызванная приемом антидепрессантов: распространенность и методы коррекции

и методы коррекции

С.С. Потанин, Д.С. Цапко, А.Я. Ивницкая

34

Antidepressant-induced sexual dysfunction: prevalence and methods of correction

S.S. Potanin, D.S. Tsapko, A.Y. Ivnikitskaya

34

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

А.В. Кирюхин, Л.А. Краснослободцева, Ю.В. Сейку, З.У. Феодоридис, К.О. Соколова, К.В. Давыдов

Консультант: В.Н. Краснов

41

CLINICAL CASE

Post-covid syndrome with psychopathological symptoms

A.V. Kiryukhin, L.A. Krasnoslobotseva, Yu.V. Seiku, V.N. Krasnov, Z.U. Feodoridis, K.O. Sokolova, K.V. Davydov

41

ИСТОРИЯ ПСИХИАТРИИ

Научные концепции психических расстройств в отечественной психиатрии: от П.П. Малиновского до школы И.М. Балинского

Н.Ю. Пятницкий

47

HISTORY OF PSYCHIATRY

Scientific concepts of mental disorders in domestic psychiatry: from P.P. Malinovskiy to the school of I.M. Balinskiy

N.Yu. Pyatnitskiy

47

ИНТЕРВЬЮ

«The Beatles» и психиатрия: случайность или закономерность? (интервью с профессором Морозовым П.В.)

Ю.В. Быков

55

INTERVIEW

«The Beatles» and Psychiatry: Randomness or Regularity? Interview with prof. Morozov P.V.

Yu.V. Bykov

55

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

Уважаемые читатели, добрый день!

Нас зовут Аня и Денис Морозовы. Мы представляем вашему вниманию новый номер журнала, основы которого были заложены его основателем — главным редактором, нашим отцом Морозовым П.В. Нам представляется важным продолжить его дело, которому он посвятил многие годы своей жизни. Мы очень всем признательны за слова поддержки, соболезнования, которые мы получили и прочитали на страницах уважаемых научных журналов. Спасибо вам огромное!

Для издания журнала была создана АНО «Научно-практический центр «Психея» имени Петра Викторовича Морозова». Основной целью мы видим сохранение традиций журнала, его основных рубрик, представление актуальной научной информации и разных точек зрения для дискуссий и обсуждения. Мы осознаем всю ответственность, которая на нас ложится в это непростое время, и понимаем, что нам предстоит пройти нелегкий путь, но мы готовы это сделать.

Будем рады взаимовыгодному сотрудничеству и приглашаем вас, пожалуйста, пишите:

dmr@mentica-pvm.ru

am@mentica-pvm.ru

*С уважением,
Аня и Денис Морозовы*

Беседы с Патриархом

Д.П. Морозов, А.П. Морозова

Много лет назад в нашей семье была заведена традиция – мы собирались всей семьей вместе раз в неделю, обычно в будний день вечером: родители, сестра с мужем и я. Папу в семье все называли Патриархом – как главу семьи. Сначала местом нашего сбора была квартира родителей. Папа очень любил готовить и, когда у него хватало свободного времени, обязательно к этим встречам что-нибудь творил на кухне. Причем блюда были простые, но всегда очень вкусные: борщ, стейки из говядины, индейка с его фирменным клюквенно-брусничным соусом, даже суп «из топора» и многое другое. Все мы готовились к этим встречам, т. к. для нас это была радость общения и обмена мнениями по самым разным вопросам, ну и, конечно, для родителей – увидеть наконец-то детей. Патриарх невероятно тепло и внимательно со всеми общался по очереди и вместе. Мы могли обсуждать абсолютно любые темы: от классификации DSM-V и последних новостей с международных конгрессов до того, какие нужно ставить фары или амортизаторы на новую машину Андрея, мужа сестры, или какой красивый гол забили в чемпионате Бразилии по футболу.

Потом эти встречи плавно переместились в один небольшой московский ресторан, где мы все вместе собирались после работы по вторникам, отказы из-за загруженности не принимались в качестве «оправдания» неявки, исключением были командировки кого-то из участников. К этому времени ритм жизни у всех интенсифицировался, Папа много путешествовал в рамках своей работы, и у него был огромный поток информации, контактов, проектов, новых знакомств. Мы собирались и впитывали каждую новость, которой Патриарх с нами делился, обсуждали, порой даже спорили – о том, как можно было сделать лучше. Каждая поездка, каждое событие рождало в его голове идею, она могла быть связана как с работой, так и с домом или его творчеством. Особое место в его сердце всегда занимала Суздальская школа, в которую Папа всегда вкладывал все свои физические и творческие силы, душу и любовь. Он просто ее обожал, мы могли часами это обсуждать, начиная от особенности организации, номеров в Турцентре, заканчивая тонкостями научной программы, тем для представления и заготовок к конкурсам. Папа очень любил общаться с молодежью и всегда находил с ними новые идеи для дальнейшей реализации. Особым удовольствием было его отвезти домой из ресторана или забрать с дачи, когда можно было насладиться личным общением с Патриархом.

После рождения внучки мы немного изменили формат встреч и место проведения: все вместе мы стали собираться раз в месяц у меня дома днем по воскресеньям. Любовь к приготовлению пищи мне передалась по наследству, поэтому Патриарх назвал этот формат «семейный обед». Теперь все внимание у Патриарха было переключено на Юлиану. Он играл с ней в футбол, играл на гитаре, пел для нее песни, читал книги, просто играл. Папа находил такие формы общения с ней, которые всегда ее интересовывали и вызывали очень живую реакцию. Ну а когда она насы-

пала, мы продолжали беседовать и обсуждать. Т. к. семейные встречи стали не такими частыми, Папа особенно их ждал, всегда приносил с собой что-то новое и делился с нами: журнал или книга, статья или интервью, новый проект или идеи, и мы продолжали все это обсуждать. Порой я просто не понимал, как он все успевает сделать и держать столько информации, он жил, как поется в его песне, «на всю катушку»!

У Папы было много увлечений, но о некоторых из них я хотел бы рассказать чуть подробнее. И первое, конечно, это книги. Их всегда было очень много, везде, в квартире, на даче. Не было ни одного отпуска, куда бы он ни ехал, обязательно отдельный чемодан был с книгами, которые он планировал прочитать. Папа очень любил Пушкина, знал многое наизусть, цитировал и находил всегда что-то новое про него и собирал книги про его творчество. И отдельно я хотел бы выделить «Слово о Полку Игореве». Папа очень любил это произведение, у него была целая полка книг об этом произведении. Второе – это музыка, которая занимала огромное место в его жизни, начиная с его сольных выступлений, потом в качестве участника ВИА «Камертон» и автора большинства песен. Он всегда знал все новые песни, в любые времена. Из любимых его групп я бы выделил две: это «The Beatles» и «Czerwone Gitary», Lennon и McCartney, Klenczon и Krajewski. В телефоне у него не хватало памяти, там были тонны разной музыки, он всегда находил в ней и радость, и печаль, переживания и любовь. И наконец, футбол. С детства он хорошо играл и понимал эту игру. Был болельщиком московского Торпедо и поклонником Эдуарда Стрельцова и Пеле. У нас всегда были записи лучших голов чемпионатов мира или Европы, в разговоре он мог легко сказать, в каком году, на какой минуте, в каком городе тот или иной игрок забил такой гол. И не скрою, что особым удовольствием для меня было играть с ним в одной команде.

Мы могли с Папой обсуждать любые вопросы, в любое время, он во всем нас поддерживал и старался помочь разобраться и найти оптимальное решение по самым разным вопросам.

Папа ушел скоростижно и неожиданно. Он умер в день рождения своего лучшего друга детства, с которым они дружили всю жизнь и играли в футбол, а 40 дней пришлось на день, когда ранее умер его лучший друг. Они встретились там, наговорились, как это всегда было, и снова пошли играть в футбол.

Спустя месяц после несчастья Юлиана пришла к своей маме с рисунком со словами: «Мама, передай, пожалуйста, дедушке». Аня объяснила, что не сможет этого сделать уже, на что внучка парировала: «А ты поверни рисунок на небо, дедушка увидит и обрадуется». И это ей еще нет 4 лет, как говорил Патриарх: «Генетика – страшная вещь!»

А мы с сестрой приходим регулярно к Папе и продолжаем обсуждать и беседовать... и так теперь будет всегда...

ПАПА-ПАТРИАРХ – МЫ ТЕБЯ ОЧЕНЬ ЛЮБИМ!
Твои дети

Тардивные (поздние) двигательные расстройства как тяжелое осложнение психофармакотерапии

Часть II – патофизиология

Ю.В. Быков¹, Р.А. Беккер²

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

² Университет им. Давида Бен-Гуриона в Негеве. 8410501, Израиль, Беер-Шева.

Резюме

В первой части данной статьи мы представили читателю историю открытия и изучения феномена тардивных двигательных расстройств, описали их клиническую симптоматику, классификацию их разновидностей, эпидемиологические данные об их распространенности в психиатрической популяции, подчеркнули большую социальную значимость этой проблемы.

В рамках данной второй части этой статьи мы представляем читателю все имеющиеся в современной научной литературе, выдвигавшиеся в разное время разными авторами, гипотезы относительно возможных патофизиологических механизмов развития тардивных двигательных расстройств. Мы также показываем и обосновываем, что, согласно современным представлениям, патогенез тардивных двигательных расстройств – по всей вероятности, является сложным и многофакторным, и что его нельзя сводить только лишь к простейшей механистической гипотезе о развитии компенсаторной гиперчувствительности D2 подтипа дофаминовых рецепторов в стриатуме, как считалось ранее.

По сегодняшним представлениям, в патофизиологических механизмах развития тардивных двигательных расстройств играют роль также такие факторы, как оксидативный стресс, нейровоспаление и нейродегенерация, прямое нейротоксическое действие психотропных лекарств и/или их метаболитов, различные нейроэндокринные нарушения (например, инсулинорезистентность ткани мозга, гиперактивность оси гипоталамус – гипофиз – надпочечники), нарушения в работе многих других нейромедиаторных систем мозга, помимо собственно дофаминовой системы (в частности, эндогенной опиоидной, эндоканнабиноидной, ГАМКергической, холинергической, нейростероидной и других).

Здесь ситуация во многом сходна с той ситуацией, которая сейчас складывается в области исследований этиопатогенеза, скажем, аффективных расстройств или шизофрении. По мере накопления новых знаний в этих областях тоже постепенно стало очевидным, что этиопатогенез аффективных расстройств нельзя описать одной лишь простейшей моноаминовой гипотезой, а этиопатогенез шизофрении – точно так же не укладывается в рамки простейшей, механистической дофаминовой гипотезы.

В третьей, заключительной части этой статьи мы рассмотрим существующие на сегодняшний день методы лечения тардивных двигательных расстройств, доказательную базу для их применения, показаний и противопоказаний. Мы также предложим читателю наш собственный ступенчатый алгоритм выбора методов лечения этих расстройств.

Ключевые слова: тардивные двигательные расстройства, тардивные психопатологические синдромы, поздняя дискинезия, поздний психоз гиперчувствительности, гиперчувствительность дофаминовых рецепторов, патофизиология, стриатум.

Для цитирования: Ю.В. Быков, Р.А. Беккер. Тардивные (поздние) двигательные расстройства как тяжелое осложнение психофармакотерапии. Часть II – патофизиология. Психиатрия и психофармакотерапия. 2023; 1: 6–25.

Tardive movement disorders as severe complications of psychopharmacotherapy

Part II – pathophysiology

Yu.V. Bykov¹, R.A. Bekker²

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

² Ben-Gurion University at Negev, Israel, Beer-Sheba, PO 8410501.

Abstract

In the first part of this article, we presented the reader with the history of the discovery and study of the phenomenon of tardive movement disorders, described their clinical symptoms, classification of their varieties, epidemiological data on their prevalence in the psychiatric population, and emphasized the great social significance of this problem.

In the current, second part of the article, we present to the reader all the hypotheses available in modern scientific literature, put forward at different times by different authors, which discuss the possible pathophysiological mechanisms for the development of tardive movement disorders. We also show and substantiate that, according to modern concepts, the pathogenesis of tardive movement disorders is likely to be complex and multifactorial. It cannot be attributed or reduced to the simplest mechanistic hypothesis of the development of compensatory hypersensitivity of the D2 subtype of dopamine receptors in the striatum, as was believed previously.

According to the current mainstream view at the pathophysiology of tardive movement syndromes, factors such as oxidative stress, neuroinflammation and neurodegeneration, direct neurotoxic effect of psychotropic drugs and/or their metabolites, various neuroendocrine abnormalities (for example, brain insulin resistance, hyperactivity of the hypothalamic – pituitary – adrenal axis), neurochemical disturbances in neurotransmitter systems other than dopamine system itself (for example, in endogenous opioid, endocannabinoid, GABAergic, cholinergic, neurosteroid and other systems) – also play a substantial role. Here the situation is in many ways similar to the situation that is currently developing in the field of research into the pathogenesis of, say, affective disorders or schizophrenia. With the accumulation of new knowledge in these areas, it also gradually became obvious that the pathogenesis of affective disorders cannot be reduced to or fully explained by the simplest monoamine hypothesis. Likewise, the pathogenesis of schizophrenia also does not fit well into the framework of the simplest, mechanistic dopamine hypothesis.

In the third and final part of this article, we will review and describe the currently available methods of treating tardive movement disorders, the evidence base for their use, indications and contraindications. We will also provide the reader with our own step-by-step algorithm for selecting treatments for these disorders.

Keywords: tardive movement disorders, tardive psychopathological syndromes, tardive dyskinesia, tardive psychosis, dopamine receptor hypersensitivity, pathophysiology, striatum

For citation: Yu.V. Bykov, R.A. Bekker. Tardive movement disorders as severe complications of psychopharmacotherapy. Part II – pathophysiology. Psychiatry and psychopharmacotherapy. 2023; 1: 6–25.

ВВЕДЕНИЕ

В предыдущей части нашей статьи мы представили читателю историю открытия и изучения феномена тардивных двигательных расстройств. Мы также подробно опи-

сали их клиническую симптоматику, классификацию их разновидностей, эпидемиологические данные об их распространенности в психиатрической популяции, описали демографические характеристики пациентов с тардивны-

ми двигательными расстройствами (стратификация групп риска по полу, возрасту, длительности применения психотропных средств и так далее), подчеркнули большую социальную значимость этой проблемы и ее сильное негативное влияние как на общее качество жизни пациентов, так и на эффективность собственно психотропной терапии (ввиду нередкой статистической связи развития tardивных двигательных синдромов с одновременным развитием tardивных психопатологических синдромов, таких как поздние психозы гиперчувствительности, или с развитием терапевтической резистентности).

В рамках настоящей, второй части этой статьи мы представляем читателю все найденные нами в современной научной литературе, выдвигавшиеся в разное время разными авторами, гипотезы относительно возможных патофизиологических механизмов развития tardивных двигательных расстройств. Мы также показываем и обосновываем, что, согласно современным представлениям, патогенез tardивных двигательных расстройств – по всей вероятности, является сложным и многофакторным, и что его нельзя сводить только лишь к простейшей механистической гипотезе о развитии компенсаторной гиперчувствительности D_2 подтипа дофаминовых рецепторов в стриатуме, как считалось ранее.

В третьей, заключительной части этой статьи мы рассмотрим существующие на сегодняшний день методы лечения tardивных двигательных расстройств, доказательную базу для их применения, показаний и противопоказаний. В ней мы также предложим читателю наш собственный ступенчатый алгоритм выбора методов лечения этих расстройств, учитывающий особенности фармацевтического рынка России и стран СНГ.

Гипотезы о патогенетических механизмах развития tardивных двигательных расстройств

На данный момент среди ученых отсутствует единая, общепринятая точка зрения на то, какие же именно патогенетические механизмы могут лежать в основе развития tardивных двигательных расстройств под влиянием длительной психотропной терапии [1].

Разными авторами в разное время были предложены несколько различных гипотез относительно патофизиологических механизмов, которые могут приводить к развитию tardивных двигательных расстройств у части пациентов, длительно получающих или ранее длительно получавших психотропную терапию. Среди выдвинутых разными исследователями в разное время гипотез – такие, как гипотеза развития компенсаторной гиперчувствительности постсинаптических дофаминовых рецепторов вследствие их длительной блокады; гипотеза истощения или недостаточности в работе системы гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК); гипотеза недостаточности в работе холинергических систем; гипотеза о роли дисфункции эндогенной опиоидной или эндоканнабиноидной систем, нейростероидной системы; гипотеза о роли оксидативного стресса; гипотеза о роли нарушений в синаптической пластичности и синаптогенезе; нейротоксическая гипотеза; гипотеза дефекта во внутриклеточных и межклеточных адаптивных сигнальных каскадах и другие [2].

Важно отметить, что все перечисленные выше гипотезы отнюдь не являются взаимоисключающими. Скорее, они могут рассматриваться как взаимодополняющие. Наиболее вероятно, что патогенез tardивных двигательных расстройств является сложным и многофакторным, и что в развитии данных расстройств принимает участие одновременно несколько или даже одновременно много различных патогенетических механизмов [2].

Более того, представляется весьма вероятным, что у разных пациентов вклад каждого из предполагаемых патогенетических механизмов развития tardивных двигательных расстройств в проявление болезни (в то, что это двигательное расстройство развилось именно у этого пациента) может быть различным [2].

Рассмотрим каждую из основных гипотез о возможных механизмах патогенеза tardивных двигательных расстройств подробнее.

Гипотеза развития компенсаторной сверхчувствительности постсинаптических дофаминовых рецепторов стриатума вследствие их длительной блокады

Одной из наиболее распространенных гипотез о патогенетических механизмах развития tardивных двигательных расстройств является гипотеза о том, что длительная, хроническая блокада дофаминовых рецепторов стриатума антагонистами дофамина (в частности, антипсихотиками, или, например, метоклопрамидом, прометазинном, циннаризином) вызывает компенсаторное увеличение количества и плотности постсинаптических дофаминовых рецепторов в этой области мозга (их апрегуляцию) и/или развитие компенсаторной гиперчувствительности (сенситизацию) постсинаптических дофаминовых рецепторов стриатума к действию дофамина [1, 3].

Между тем давно известно, что избыточная или же недостаточно сбалансированная тормозящими ГАМКергическими и холинергическими влияниями, дофаминергическая активность в тех центрах стриатума, которые регулируют двигательную активность, может привести к появлению аномальных произвольных движений, таких как тики, хорей, гемибаллизм или стереотипии. Этот эффект можно наблюдать, в частности, при передозировке леводопы, D_2/D_3 агонистов или психостимуляторов, или при некоторых неврологических заболеваниях, таких как болезнь Хантингтона [1, 3].

Все применяемые сегодня в клинической практике антипсихотические препараты являются антагонистами или парциальными агонистами одного или нескольких подтипов дофаминовых рецепторов. Среди прочего, все применяемые сегодня антипсихотики обязательно должны являться антагонистами или парциальными агонистами именно D_2 подтипа этих рецепторов. Наряду с этим различные антипсихотики могут обладать или не обладать также и другими рецепторными свойствами, которые, однако, в обсуждаемом нами контексте не являются существенными (они обуславливают либо нежелательные побочные эффекты антипсихотиков, либо, наоборот, смягчение некоторых их побочных эффектов, как в случае с антагонизмом к 5-HT_{2A} подтипу серотониновых рецепторов, уменьшающим экстрапирамидные побочные явле-

ния, но, в отличие от сродства к D_2 рецепторам, эти свойства не обуславливают собственно антипсихотический эффект). Предпринимавшиеся разными исследовательскими группами и фармацевтическими компаниями попытки создания антипсихотических препаратов с иными, не анти-дофаминергическими, механизмами действия пока не привели к успеху [4, 5].

Терапевтический эффект большинства известных на сегодняшний день антипсихотиков (за исключением, возможно, клозапина и кветиапина, которые даже при максимальных дозах занимают не более 50–55% D_2 рецепторов мозга и, вероятно, имеют еще какие-то дополнительные механизмы реализации антипсихотического действия) обеспечивается благодаря блокаде не менее чем 65–70% от общего количества D_2 рецепторов в мезолимбической системе (в случае полных антагонистов D_2 рецепторов), или же благодаря парциальному агонизму к D_2 рецепторам с занятием не менее чем 90–95% от общего количества D_2 рецепторов в мезолимбической системе (в случае парциальных агонистов D_2 рецепторов, таких как арипипразол, брекспипразол, карипразин) [6].

Однако проблема в том, что связывание антипсихотиков с D_2 рецепторами головного мозга вовсе не является избирательным. Оно вовсе не ограничивается одной лишь только мезолимбической системой, где оно необходимо и помогает устранить продуктивную психопатологическую симптоматику (бред, галлюцинации, возбуждение и т. п.). Связывание антипсихотиков с D_2 рецепторами в остальном мозгу приводит к развитию разнообразных побочных эффектов. В частности, их связывание с D_2 рецепторами мезокортикальной системы приводит к развитию вторичной (ятрогенной) негативной симптоматики (так называемого «нейролептик-индуцированного дефицитарного синдрома»): апатии, абулии и когнитивных нарушений. Связывание антипсихотиков с D_2 рецепторами тубероинфундибулярной системы (гипоталамуса и гипофиза) приводит к развитию гиперпролактинемии. Связывание их с D_2 рецепторами «центров удовольствия» в лимбической системе приводит к развитию ангедонии, первичной нейролептической дисфории и, в конечном итоге, нейролептической депрессии [6].

Аналогичным образом, связывание антипсихотиков с D_2 рецепторами нигростриарной системы, при определенном уровне их блокады (выше 70–80%) – закономерно вызывает развитие острых экстрапирамидных нарушений, таких как лекарственный паркинсонизм, острая акатизия, острые дискинезии, острые дистонические реакции [4, 5, 6].

Между тем хорошо известно, что при любом возмущающем внешнем воздействии, в том числе фармакологическом, организм человека или животного всегда стремится к восстановлению гомеостаза, в числе прочего за счет «включения механизмов противодействия». В соответствии с этим, длительное лечение большинством клинически применяемых антипсихотиков (за исключением, опять-таки, лишь клозапина и кветиапина) закономерно приводит к компенсаторному повышению количества и плотности различных подтипов дофаминовых рецепторов (их апрегуляции), в первую очередь – рецепторов подтипа D_2 , в разных областях мозга, к компенсаторному повышению их чувствительности (сенситизации) к эндоген-

ному дофамину (за счет повышения аффинитета рецепторов к дофамину, либо за счет усиления внутриклеточной передачи дофаминергического сигнала), а также к компенсаторному усилению биосинтеза и кругооборота дофамина. Эти эффекты наблюдаются в том числе и в нигростриарной системе, ответственной за регуляцию двигательных актов [4, 5, 6].

Вся эта совокупность компенсаторных перестроек приводит к тому, что измененная подобным образом дофаминергическая система мозга, и в том числе – дофаминергическая система стриатума, становится очень «хрупкой», несбалансированной. Поэтому даже небольшие, ранее не приводившие ни к каким неблагоприятным последствиям, флуктуации эндогенного уровня дофамина в мезолимбической системе, на фоне этой «хрупкости и чувствительности» – приводят к «ускользанию антипсихотического эффекта», за счет снижения уровня блокады D_2 рецепторов в мезолимбической системе, вызванной антипсихотиком [7, 8].

Аналогичное «ускользание» от D_2 блокады в стриатуме за счет компенсаторного увеличения количества, плотности и чувствительности D_2 рецепторов в нем и/или компенсаторного усиления выделения в нем дофамина, согласно этой гипотезе, как раз и вызывает появление аномальных произвольных движений, то есть – тардивных дискинезий, тардивных дистоний, тардивных тиков и т. п., подобно тому, как эти же движения наблюдаются при передозировке леводопы, психостимуляторов или D_2/D_3 агонистов, и в противоположность лекарственному паркинсонизму (то есть гипокинезии), который наблюдается при «успешном сохранении» уровня блокады D_2 рецепторов в нигростриарной системе [7, 8].

Эта гипотеза хорошо объясняет многие из наблюдаемых фактов, хотя и не все. В частности, она хорошо объясняет, почему у многих, даже у большинства (хотя и не у всех) пациентов с шизофренией и другими психотическими расстройствами при длительном лечении антипсихотиками происходит постепенное снижение эффективности этих лекарств, порой вплоть до развития полной или частичной резистентности к ним, и почему на фоне первоначально эффективной поддерживающей терапии у многих пациентов со временем возникают сначала кратковременные «прорывы» психотической симптоматики, а затем и полноценные обострения или рецидивы. Это во многих случаях вынуждает с годами или с каждым новым эпизодом болезни постепенно увеличивать дозы антипсихотиков, чтобы добиться того же эффекта. По крайней мере, те дозы, которые были достаточны у пациентов с первым эпизодом психоза, почти никогда не бывают достаточными уже во втором эпизоде, хотя это не всегда верно при сравнении второго и последующих эпизодов [6, 7, 8].

Эта гипотеза также хорошо объясняет, почему проявления тардивных двигательных расстройств обычно временно уменьшаются («маскируются»), или даже временно полностью исчезают, после повышения доз антипсихотиков (то есть после восстановления прежнего уровня блокады D_2 рецепторов стриатума), но потом снова возвращаются в еще худшей, усиленной форме (повторное «успешное ускользание от блокады» в стриатуме на фоне дальнейшего прогрессирования компенсаторной гипер-

чувствительности D₂ рецепторов). Или почему проявления tardивных двигательных расстройств обычно временно усиливаются (иногда – очень резко усиливаются) вскоре после снижения доз или полной отмены антипсихотиков, но с течением времени, при очень больших (многие месяцы и годы) сроках воздержания от их дальнейшего приема, имеют тенденцию к некоторому улучшению, а иногда (в 15% случаев) – даже к спонтанной полной их ремиссии [6, 7, 8].

Кроме того, эта гипотеза также хорошо объясняет, почему атипичные антипсихотики, дающие меньшую по сравнению с типичными антипсихотиками степень D₂ блокады именно в nigростриарной области (и, соответственно, меньше, чем типичные препараты, вызывающие развитие компенсаторной гиперчувствительности D₂ рецепторов именно в стриатуме), вызывают развитие tardивных двигательных расстройств гораздо реже, чем типичные антипсихотики. И почему клозапин и кветиапин, вообще не вызывающие развития феномена компенсаторной гиперчувствительности D₂ рецепторов в стриатуме, в силу их относительно слабой D₂ блокирующей активности – почти никогда сами по себе не вызывают развития tardивных двигательных расстройств (особенно это относится к клозапину) [6, 7, 8].

Наряду с уже упоминавшейся нами выше компенсаторной гиперчувствительностью дофаминовых рецепторов подтипа D₂, некоторые исследования показывают, что развитие аналогичной компенсаторной гиперчувствительности дофаминовых рецепторов подтипов D₃, D₄ и D₅ также может играть роль в патогенетических механизмах развития tardивных двигательных расстройств [9, 10].

На данный момент уже достоверно установлено, что компенсаторное повышение количества и плотности дофаминовых рецепторов подтипов D₃ и D₅ под влиянием длительного лечения антипсихотиками положительно коррелирует с развитием tardивных двигательных расстройств. Вместе с тем данные о роли изменений в количестве и плотности дофаминовых рецепторов подтипа D₄ в патогенезе этих расстройств, и о том, происходят ли вообще изменения в этом подтипе рецепторов при терапии антипсихотиками (и любыми ли?), пока противоречивы [9, 10].

Однако, при всей своей привлекательности и простоте, и большой объясняющей силе, гипотеза «развития компенсаторной гиперчувствительности дофаминовых рецепторов стриатума под влиянием длительного приема антипсихотиков» как причины развития tardивных двигательных расстройств и tardивных психозов все-таки объясняет далеко не все наблюдаемые факты. В частности, она не объясняет, почему при лечении большинством антипсихотиков (кроме клозапина и кветиапина) компенсаторная гиперчувствительность дофаминовых рецепторов стриатума обязательно развивается у всех и всегда (это неизбежный и прямой биохимический эффект лечения антипсихотиками). Однако резистентность к антипсихотикам, tardивные психозы или tardивные двигательные расстройства развиваются все-таки не у всех пациентов, длительно получавших антипсихотики, а только у части из них (хотя и весьма значительной) [6].

Для объяснения этого феномена предложена гипотеза «сверхчувствительности», или «суперчувствительности»

дофаминовых рецепторов (*dopamine receptor supersensitivity*) у пациентов с tardивными двигательными расстройствами или tardивными психозами. Эта «сверхчувствительность», по мысли авторов гипотезы, может количественно или качественно отличаться от «обычной», всегда развивающейся при длительной терапии антипсихотиками, компенсаторной гиперчувствительности или апрегуляции дофаминовых рецепторов (*dopamine receptor hypersensitivity or upregulation*). На данный момент само существование этих гипотетических отличий между состояниями «болезненной tardивной суперчувствительности» и «обычной компенсаторной гиперчувствительности» дофаминовых рецепторов пока не доказано. Неизвестно также, являются ли эти гипотетические различия количественными или качественными, и какова их биологическая сущность [6].

Также возможно, что в развитии tardивных двигательных расстройств у определенных пациентов и в их отсутствии у других пациентов, помимо всегда наблюдаемых при антипсихотической терапии изменений в чувствительности дофаминовых рецепторов, играют роль какие-то другие факторы, например одновременно происходящие или имевшиеся до начала терапии изменения в ГАМК-Кергической, холинергической, эндогенной опиоидной, эндоканнабиноидной, нейростероидной или других нейромедиаторных системах мозга, оксидативный стресс, нейротоксическое действие антипсихотиков и др. [6].

Гипотеза о вовлечении норадренергической системы мозга

Известно, что экстрапирамидная (nigrостриарная) система получает модулирующую иннервацию от «центральной норадренергической станции головного мозга» – голубоватого пятна, а также от структур лимбической системы. Нейроны различных структур nigrостриарной системы экспрессируют на своих клеточных мембранах большое количество α- и β-адренергических рецепторов [11].

Также хорошо известно, что введение антипсихотиков как у пациентов, так и у здоровых добровольцев, и у лабораторных животных, всегда приводит к выраженным вторичным изменениям в функционировании не только дофаминергической системы мозга (через которую, по-видимому, первично и реализуется их антипсихотический эффект), но и двух других основных мозговых моноаминергических систем – норадренергической и серотонинергической [2, 12].

Поэтому уже достаточно давно были выдвинуты предположения о том, что изменения в норадренергической системе мозга под влиянием антипсихотиков, наряду с уже описанными нами в предыдущем разделе изменениями в дофаминергической системе (в частности, развитием компенсаторной гиперчувствительности дофаминовых рецепторов, ускорением биосинтеза и метаболизма дофамина), также могут играть роль в патогенезе tardивных двигательных расстройств [2, 12].

У части пациентов с tardивными двигательными расстройствами, действительно, обнаруживаются признаки гиперактивности норадренергической системы мозга, например повышенный уровень норадреналина и его метаболитов в ликворе [13, 14].

В соответствии с этим, предпринимавшиеся в разное время разными коллективами авторов попытки лечения тардивных двигательных расстройств с помощью различных фармакологических агентов, прямо или косвенно воздействующих на активность норадренергической системы (липофильных α_1 - и/или β -адреноблокаторов, α_2 -адреностимулятора клонидина, α -метилдофы, некоторых антидепрессантов, повышающих уровень норадреналина в ЦНС и способствующих постепенной десенситизации α - и β -адренорецепторов, например, дезипрамина или моклобемида), действительно, иногда приносили терапевтический успех у части пациентов с этими расстройствами [12, 15].

Гипотеза о вовлечении серотонинергической системы мозга

Наряду с уже упоминавшейся нами в предыдущем разделе модулирующей норадренергической иннервацией от голубоватого пятна, экстрапирамидная (нигростриарная) система получает модулирующую иннервацию также от «центральной серотонинергической станции головного мозга» – ядер шва. Структуры лимбической системы модулируют активность нигростриарной системы как через норадренергические, так и через серотонинергические проекции. Нейроны различных структур нигростриарной системы экспрессируют на своих клеточных мембранах большое количество серотониновых рецепторов различных подтипов, прежде всего подтипов 5-НТ_{1А}, 5-НТ_{2А} и 5-НТ_{2С} [11].

Также, как мы уже упоминали ранее, введение антипсихотиков и у пациентов, и у здоровых добровольцев, и у лабораторных животных всегда приводит к выраженным вторичным изменениям в функционировании не только дофаминергической системы мозга (через которую, как принято считать, первично и реализуется их антипсихотический эффект), но и двух других основных мозговых моноаминергических систем – норадренергической и серотонинергической [2, 12].

Поэтому уже достаточно давно были выдвинуты предположения о том, что изменения в серотонинергической системе мозга под влиянием антипсихотиков, наряду с уже описанными нами в предыдущих двух разделах изменениями в дофаминергической и норадренергической системах, также могут играть роль в патогенезе тардивных двигательных расстройств [2, 12].

У части пациентов с тардивными двигательными расстройствами обнаруживаются признаки гиперактивности серотонинергической системы мозга, например повышенный уровень серотонина и его метаболитов в ликворе [13, 14].

В экспериментах на животных было показано, что введение им L-триптофана, а также блокада 5-НТ_{2А} и/или 5-НТ_{2С} подтипов серотониновых рецепторов с помощью ритансерина, кетансерина или сегансерина, либо модуляция активности 5-НТ_{1А} рецепторов с помощью буспирона, способна ослаблять не только «острые» экстрапирамидные побочные явления (острую акатизию, лекарственный паркинсонизм, острые дискинезии, каталепсию), но и проявления орофациальной тардивной дискинезии, вызванные предшествующим длительным введением экспериментальным животным галоперидола [16, 17, 18, 19].

Гипотезу о возможном вовлечении серотонинергической системы мозга в патогенез тардивных двигательных расстройств поддерживают еще два факта. Во-первых, это тот факт, что между полиморфизмами некоторых генов, имеющих отношение к регуляции работы серотонинергической системы (в частности, генов серотониновых рецепторов подтипов 5-НТ_{2А} и 5-НТ_{2С}), и риском развития тардивных двигательных расстройств обнаружена сильная корреляция [20, 21, 22, 23].

Во-вторых, это тот факт, что атипичные антипсихотики, являющиеся либо сильными блокаторами 5-НТ_{2А} и 5-НТ_{2С} подтипов серотониновых рецепторов (как большинство из них), либо сильными парциальными агонистами 5-НТ_{1А} подтипа (как арипипразол, брекспипразол, кариразин), имеют гораздо более низкий риск развития тардивных двигательных расстройств при длительном лечении ими, чем типичные антипсихотики [6, 24].

В соответствии с этим, предпринимавшиеся в разное время разными авторами попытки лечения тардивных двигательных расстройств с помощью применения различных 5-НТ_{2А/С} антагонистов (ципрогептадина, тразодона, нефазодона, миансерина, мirtазапина, ритансерина, кетансерина) или парциальных агонистов 5-НТ_{1А} рецепторов (буспирона), а также с помощью введения в пищу L-триптофана или 5-гидрокситриптофана, они действительно приносят терапевтический эффект у части пациентов с этими расстройствами [25, 26, 27].

Гипотеза о роли нарушений в мелатонинергической системе и в работе оси гипоталамус – гипофиз – надпочечники

Уже достаточно давно было выдвинуто предположение о том, что гиперкортизолемиа и гиперактивность оси гипоталамус – гипофиз – надпочечники (ГГН), часто наблюдаемые при самых различных психических заболеваниях (в первую очередь – при стрессовых, аффективных и тревожных расстройствах, а также при острых психозах, протекающих с выраженным аффективным компонентом, с тревогой, страхом, возбуждением), могут повышать риск развития тардивных двигательных расстройств при длительном применении антипсихотиков [28, 29].

Предполагаемый патофизиологический механизм неблагоприятного влияния хронической гиперкортизолемии на риск развития тардивных двигательных расстройств при длительном лечении антипсихотиками может быть связан с торможением глюкокортикоидами нейрогенеза и усилением апоптоза нервных клеток. В самом деле, проапоптотический эффект длительно повышенных концентраций глюкокортикоидов наблюдается не только в лимбической системе, гиппокампе и префронтальной коре (хотя именно эти области мозга обычно оказываются наиболее пострадавшими от хронического воздействия высоких концентраций глюкокортикоидов, вплоть до развития частичной атрофии этих структур), но и в двигательных ядрах стриатума [28, 29].

Действительно, исследования показывают, что у пациентов с патологическим дексаметазоновым тестом (с полным отсутствием супрессии или с недостаточной супрессией уровня кортизола наутро после приема на ночь 1 мг дексаметазона) и/или с повышенным уровнем кортизола в

крови, повышенной его суточной экскрецией в моче – риск развития tardивных двигательных расстройств при длительном лечении антипсихотиками повышен, по сравнению с теми пациентами, у которых дексаметазоновый тест и показатели базальной секреции кортизола находятся в пределах нормы [28, 29].

Важными доказательствами той патогенетической роли, которую гиперактивность оси ГН может играть в развитии tardивных двигательных расстройств, является также ассоциация между определенными полиморфизмами в гене одного из подтипов рецептора меланокортина MCR-4 (меланоцитстимулирующий гормон (МСГ), наряду с адренкортикотропным гормоном (АКТГ), является одним из продуктов расщепления проопиомеланокортина) и в гене рецептора кортикотропин-релизинг-гормона (КРФ) 1-го типа (CRHR1), и риском развития этого осложнения при длительном лечении антипсихотиками, а также то, что у экспериментальных животных, развивших орофациальную tardивную дискинезию под влиянием галоперидола, уровни МСГ и АКТГ в ткани гипофиза и уровень КРФ в ткани мозга выше, чем у тех животных, у которых она не развилась [22, 30].

Вовлечение оси ГН в патогенез tardивных двигательных расстройств, наряду с вовлечением норадренергической и серотонинергической систем, хорошо объясняет такие факты, как усиление проявлений tardивных двигательных расстройств при стрессе, более высокую подверженность развитию этого осложнения антипсихотической терапии у пациентов с аффективными и тревожными расстройствами или с большим удельным весом аффективной и/или тревожной симптоматики в картине психоза, а также у более тяжелых и более острых пациентов, по сравнению с более легкими [28, 29].

Снижение с возрастом, а также при стрессе или при аффективных и тревожных нарушениях секреции мелатонина, который, помимо прочих своих эффектов, тормозит активность оси ГН, может объяснять более высокую подверженность развитию этого осложнения антипсихотической терапии у пожилых пациентов, и опять-таки у пациентов с аффективными и тревожными расстройствами, с хронической бессонницей [29].

Положительное влияние назначения экзогенного мелатонина на проявления tardивных двигательных расстройств хорошо известно [29, 31].

Было показано, что лечение пациентов с психотической формой депрессии с помощью блокатора глюкокортикоидных рецепторов мифепристона или блокаторов биосинтеза кортизола (кетоконазол, метирапон) иногда приводит к улучшению не только по линии собственно депрессии, но и по линии нередко имеющих у этих пациентов, вследствие предшествующего длительного лечения комбинациями антидепрессантов и антипсихотиков, tardивных двигательных нарушений. Это указывает на то, что антиглюкокортикоидные агенты (мифепристон, кетоконазол, метирапон) могут быть перспективными средствами лечения данного тяжелого осложнения психотропной терапии, и заслуживают прицельного изучения в этом контексте [32].

С другой же стороны, в 1988 году было опубликовано интересное клиническое наблюдение серии из двух случа-

ев tardивной дискинезии и одного случая идиопатической сенильной хорее, в котором терапевтический успех принесло применение прямо противоположного подхода – лечения небольшими дозами синтетического глюкокортикоида преднизолона (15 мг/сут с последующим снижением до 10 и затем до 5 мг/сут). Авторы связали описанный ими антидискинетический эффект преднизолона с тем косвенным модулирующим влиянием, которое оказывают глюкокортикоиды на активность моноаминергических систем мозга, а также с их противовоспалительными, антицитокиновыми и мембраностабилизирующими свойствами [33].

Гипотеза о роли дисфункции или слабости ГАМКергической иннервации в экстрапирамидной системе

Хорошо известно, что тормозные ГАМКергические интернейроны полосатого тела и бледного шара отвечают за поддержание баланса между прямым и косвенным стриопаллидарными путями, между дофаминергической и холинергической иннервацией в nigростриарной системе, а также за точность и «энергетическую экономичность» произвольных движений, и за сдерживание избыточной, чрезмерно быстрой (подобной броску, хорейформной) или ненужной, бесцельной, хаотической двигательной активности [34].

Еще в 1979 году было показано, что ГАМК-миметик мусцимол способен уменьшать аномальные непроизвольные движения у пациентов с tardивными двигательными расстройствами [35].

В связи с этим была выдвинута гипотеза, что токсическое разрушение ГАМКергических нейронов при длительном воздействии антипсихотиков, или же изначальная слабость ГАМКергической нейромедиации в стриопаллидарной системе у конкретного пациента, может служить одной из причин развития tardивных двигательных расстройств [36, 37, 38].

На животных моделях было показано, что избыток ГАМКергической иннервации в nigростриарной системе (например, вызванный электрической стимуляцией ГАМКергических вставочных нейронов бледного шара) – точно так же приводит к развитию симптомов паркинсонизма, как и недостаточность дофаминергической иннервации в ней (например, вызванная хирургическим или химическим разрушением клеток черной субстанции, истощением депо дофамина с помощью резерпина, или блокадой D_2 дофаминовых рецепторов nigростриарной системы с помощью антипсихотиков) [4].

И наоборот, снижение ГАМКергической нейромедиации в nigростриарной системе лабораторных животных (например, с помощью хирургического или химического разрушения части бледного шара, содержащей ГАМКергические вставочные нейроны) – точно так же приводит к развитию избыточных, неэкономичных, быстрых (хорейформных) гиперкинетических и дискинетических движений, очень похожих на аномальные движения при tardивных двигательных расстройствах, как и избыточная дофаминергическая стимуляция в ней (например, с помощью прямой электростимуляции, введения больших доз психостимуляторов или прямых D_2/D_3 агонистов) [4].

Аналогичная реципрокная (взаимно угнетающая) связь между ГАМКергической и дофаминергической иннервацией в nigrostriарной системе хорошо известна и у человека. Эта реципрокная связь между ГАМК и дофамином в nigrostriарной системе давно используется в терапевтических целях – например, вживление имплантируемых электродов в область ГАМКергических нейронов бледного шара и использование D₂ блокаторов и/или ГАМКергических препаратов при тикозных и гиперкинетических расстройствах, и, наоборот, вживление имплантируемых электродов в дофаминергические области стриатума, в таламус или в субталамическое ядро и использование продофаминергических препаратов при болезни Паркинсона и других паркинсонических расстройствах [6].

Генетические исследования, которые показали наличие ассоциаций между определенными полиморфизмами генов, имеющих отношение к работе ГАМКергических систем мозга, и риском развития тардивных двигательных расстройств при длительном лечении антипсихотиками, предоставили дополнительные доказательства для того, чтобы считать, что дисфункция ГАМКергических нейронов стрио-паллидарной системы имеет отношение к патогенетическим механизмам развития тардивных двигательных расстройств [5].

Несмотря на столь солидное теоретическое обоснование, на практике лечение тардивных двигательных расстройств с помощью различных прямо или косвенно ГАМКергических препаратов (вальпроатов, габапентина, прегабалина, бензодиазепинов, баклофена, пирасетама, мусцимола и др.) показывает достаточно скромные, а порой – противоречивые или смешанные результаты. В одних исследованиях и для одних терапевтических агентов из этого класса лечение тардивных двигательных расстройств оказалось эффективным, в то время как в других – не было обнаружено отличия эффекта активного препарата от плацебо [4].

Гипотеза о роли дисфункции или слабости холинергической иннервации в экстрапирамидной системе

Подобно ГАМК, ацетилхолин также имеет реципрокные взаимоотношения с дофамином в экстрапирамидной системе. Хорошо известно, что центральные М-холиноблокаторы (например, бипериден, тригексифенидил, дифенгидрамин, скополамин, атропин), подобно дофаминергическим агонистам, способны уменьшать симптомы паркинсонизма и акатизии, как лекарственно индуцированные (например, возникающие при приеме антипсихотиков, метоклопрамида, циннаризина, прометазина), так и возникающие в рамках, например, болезни Паркинсона или других паркинсонических расстройств. В то же время М-холиноблокаторы, как и дофаминергические агонисты, могут усиливать проявления тикозных и гиперкинетических расстройств, в том числе проявления тардивных двигательных расстройств [6].

И наоборот, ингибиторы ацетилхолинэстеразы, такие как донепезил, ривастигмин, галантамин, способны, подобно блокаторам D₂ дофаминовых рецепторов, уменьшать выраженность тикозных и гиперкинетических явлений, но одновременно усиливают проявления паркинсо-

низма и акатизии любой этиологии, а также острые экстрапирамидные побочные эффекты блокаторов D₂ дофаминовых рецепторов [6].

Гипотеза о том, что недостаточность холинергической иннервации в nigrostriарной системе (изначально имевшаяся у пациента или развившаяся в процессе лечения антипсихотиками) может играть роль в патогенетических механизмах развития тардивных двигательных расстройств, впервые была выдвинута, когда ученые отметили, что у крыс, получавших галоперидол, резко изменяется содержание ацетилхолина в определенных областях мозга, а также активность транспортера холина (прекурсора ацетилхолина), и отмечается гибель части холинергических нейронов [8].

Так, в частности, в 2001 году Гримм с соавторами сравнивали количество холинергических нейронов и их биохимическую активность в стриатуме и прилежащем ядре у крыс, получавших галоперидол (21 мг/кг) с таковыми показателями у крыс, получавших плацебо. У крыс, которые получали галоперидол, было показано первоначальное резкое увеличение активности транспортера холина и повышение биосинтеза ацетилхолина (на 1400% по сравнению с крысами из контрольной группы, получавшей плацебо), и последующее уменьшение количества клеток, содержащих ацетилхолин и холин-ацетилтрансферазу (из-за их апоптотической гибели) в вентральной части стриатума и в прилежащем ядре [39].

Несмотря на достаточно убедительные экспериментальные данные, показывающие вовлечение холинергической системы мозга в патогенез тардивных двигательных расстройств, и на наличие еще более убедительного теоретического обоснования, практические результаты лечения тардивных двигательных расстройств с помощью прекурсоров холина, таких, как холина альфосцерат, или с помощью центральных ингибиторов ацетилхолинэстеразы (донепезил, ривастигмин, галантамин), оказались достаточно скромными, чтобы не сказать разочаровывающими [8].

Гипотеза о роли нарушений в работе эндогенной опиоидной системы

Участвующие в работе так называемого «непрямого» стрио-паллидарного пути ГАМКергические тормозные интернейроны, наряду с ГАМК, содержат и выделяют в синаптическую щель также мет-энкефалин в качестве ко-медиатора. Кроме того, в двигательных ядрах базальных ганглиев, наряду с ГАМКергическими и дофаминергическими, имеется также большое количество «чисто» опиоидергических нейронов, содержащих, например, динорфин или энкефалины в качестве единственного секретируемого нейромедиатора. Это заставляет предполагать, что эндогенная опиоидная система может играть не менее важную роль в регуляции движений, чем ГАМКергическая, дофаминергическая или холинергическая системы [40].

Гипотеза о роли нарушений в работе эндогенной опиоидной системы (имевшихся у пациента еще до начала психотропной терапии, или же развившихся под ее влиянием) в патогенезе тардивных двигательных расстройств основывается на нескольких фактах [41].

Во-первых, еще в 1970-х годах было отмечено, что у пациентов с давней (многомесячной или многолетней)

опиоидной зависимостью, особенно у тех, кто принимает не героин, оксикодон или другие морфиноподобные соединения, а высокопотентные синтетические опиоиды (производные фентанила), или же находится на метадоновой заместительной терапии, часто развиваются гиперкинетические двигательные нарушения, очень напоминающие тардивные двигательные расстройства, возникающие при длительном лечении антипсихотиками [42, 43].

Во-вторых, с тех же времен анестезиологам было хорошо известно, что острое (однократное) введение высокопотентных опиоидов, особенно синтетических (метадон, производные фентанила) способно вызвать у неврологически здорового человека выраженную мышечную ригидность, в частности, ригидность мышц грудной клетки, а также гипокинезию, брадикинезию и ряд других симптомов, напоминающих лекарственный паркинсонизм от антипсихотиков, а иногда даже может вызвать острую дискинезию или острую дистоническую реакцию. А у пациентов, страдающих болезнью Паркинсона или другими паркинсоническими расстройствами, введение высокопотентных опиоидов часто приводит к усугублению имеющейся паркинсонической симптоматики и к снижению терапевтического эффекта леводопы или D_2/D_3 агонистов. С другой же стороны, опиоиды способны уменьшать вызванные леводопой или D_2/D_3 агонистами дискинезии у пациентов с болезнью Паркинсона [43, 44].

В-третьих, было показано, что такие совершенно разные нейродегенеративные заболевания, поражающие базальные ганглии, как болезнь Паркинсона и болезнь Хантингтона, сопровождаются, среди прочего, гибелью опиоид-содержащих нейронов базальных ганглиев. В то же время у части пациентов с тикозными расстройствами и синдромом Туретта, напротив, обнаруживается повышенная активность опиоидергической системы базальных ганглиев [45].

Введение экспериментальным животным природных опиоидных пептидов (энкефалинов или эндорфинов) в желудочки мозга или непосредственно с помощью микроинъекций в базальные ганглии, так же, как и введение им (системное или в желудочки мозга) мощных синтетических опиоидов, вызывает у них мышечный гипертонус, брадикинезию и другие проявления, сходные с проявлениями паркинсонизма от введения антипсихотиков, и иногда провоцирует у них острые дискинезии [46].

А длительное введение макакам реузус метадона может приводить к появлению у них симптомов, сходных с тардивной дискинезией. Оно также резко сенсibiliзирует макак, не развивших тардивную дискинезию после хронического введения метадона, к проявлению «скрытых» дискинезий после введения им даже небольших доз леводопы, амфетамина или метамфетамина. Кроме того, сочетание длительного введения макакам относительно небольших доз метадона с длительным введением им же небольших доз антипсихотиков (доз, при которых ни метадон, ни антипсихотик по отдельности не способны надежно вызвать развитие тардивных дискинезий) резко увеличивало вероятность развития у них тардивных дискинезий. В то же время у макак, не получавших длительно ни метадон, ни антипсихотики, очень трудно спровоцировать дискинезии даже при больших дозах однократно вводимой леводопы, амфетамина или метамфетамина [46].

Этот эффект хронического введения метадона макакам оказался настолько надежным и предсказуемым, что ныне длительное введение этим животным метадона, наряду с длительным введением им антипсихотиков, служит одной из экспериментальных моделей тардивной дискинезии [47].

Четвертый факт, указывающий на возможное вовлечение эндогенной опиоидной системы в патогенез тардивных двигательных расстройств, заключается в том, что острое введение галоперидола или других типичных антипсихотиков экспериментальным животным приводит к повышению концентрации энкефалинов и динорфина в базальных ганглиях, причем это повышение пропорционально дозе антипсихотика. В то же время длительное введение экспериментальным животным типичных антипсихотиков приводит к постепенному уменьшению количества опиоидергических клеток в базальных ганглиях (вероятно, вследствие их апоптотической гибели из-за оксидативного стресса при чрезмерно активной их работе), и к снижению содержания энкефалинов и динорфина в ткани базальных ганглиев [47].

С другой же стороны, клозапин, который, как известно, обладает очень низким потенциалом вызывания как острых экстрапирамидных побочных явлений, так и тардивных двигательных расстройств, не вызывает в экспериментах на животных ни острого повышения концентрации энкефалинов и динорфина в ткани базальных ганглиев, ни последующей при хроническом введении гибели опиоид-содержащих клеток и снижения содержания энкефалинов в базальных ганглиях [47].

Длительное введение антипсихотиков экспериментальным животным приводит к стойкому, перманентному повышению количества дендритов, дендритных шипиков и плотности динорфинергических синапсов у динорфин-содержащих клеток прилежащего ядра (*nucleus accumbens*). В то же время часть динорфин-содержащих клеток прилежащего ядра при продолжении лечения, напротив, уменьшается в размерах, теряет аксоны и дендриты и затем погибает. Как первый, так и второй тип изменений особенно выражен у тех животных, которые под влиянием длительного введения антипсихотиков развили стереотипные жевательные движения (орофациальную тардивную дискинезию). Это показывает, что динорфинергическая (каппа-опиоидная) система может играть роль в патогенезе тардивных двигательных расстройств [48].

Введение экспериментальным животным как клинически применяемых неселективных опиоидных антагонистов (наллоксона, налтрексона), так и экспериментальных селективных антагонистов определенных их подтипов, таких как нор-биналторфимин (антагонист каппа-подтипа), пептид СТОР (антагонист мю-подтипа) или налтриндол (антагонист дельта-подтипа), уменьшает у них проявления орофациальной тардивной дискинезии, вызванные хроническим введением антипсихотиков [49].

Наконец, еще один факт в пользу гипотезы о роли эндогенной опиоидной системы в патогенезе тардивных двигательных расстройств заключается в том, что недавно обнаружена корреляция между определенными полиморфизмами в генах мю- и дельта-подтипов опиоидных рецепторов, и риском развития тардивных двигательных расстройств у пациентов с шизофренией [50, 51].

В то же время результаты клинического изучения как опиоидных агонистов, так и опиоидных антагонистов в качестве средств лечения тардивных двигательных расстройств у человека – более скромные, и отчасти противоречивые. С одной стороны, в некоторых исследованиях показано, что низкие или стандартные дозы налоксона или налтрексона при этих расстройствах, по-видимому, неэффективны. Другие же авторы констатируют наличие эффекта от этого вмешательства. Третьи сообщают о выраженном эффекте от применения именно высоких доз налтрексона (200 мг/сут), а также о потенцировании высокими дозами налтрексона положительного действия ГАМКергических агонистов на проявления тардивных двигательных расстройств [40].

Однако имеются и сообщения об эффективности при тардивных двигательных расстройствах применения, напротив, перорального морфина сульфата (20–60 мг/сут), а также об эффективности слабых опиоидов (кодеина, пропоксифена) при акатизии, в том числе и при тардивной ее форме. При этом отмечалось, что эффект морфина на тардивные двигательные нарушения был короче, чем его обезболивающий эффект (в тех случаях, когда тардивная дистония была болезненной) [44, 52]. В то же время указывается, что опиоиды, вероятно, более эффективны при острой акатизии, чем при тардивной [53].

Это противоречие (как могут при одном и том же двигательном расстройстве быть эффективны как опиоидные антагонисты типа налтрексона, так и опиоидные антагонисты типа морфина?) может быть кажущимся. По-видимому, на разных этапах развития тардивных двигательных расстройств, или у разных подгрупп пациентов с этими расстройствами, может наблюдаться как гиперактивность, так и недостаточная активность эндогенной опиоидной системы. Или же возможно другое объяснение – что морфин всего лишь «маскирует» проявления тардивных дистоний и дискинезий (подобно тому, как это делают антипсихотики), в то время как налтрексон, возможно, оказывает истинное лечебное действие [54].

Гипотеза о роли нарушений в работе эндоканнабиноидной системы

Известно, что введение экспериментальным животным антипсихотиков (как типичных, так и атипичных) или, наоборот, леводопы, психостимуляторов – приводит к выраженным вторичным изменениям в работе эндоканнабиноидной системы на нескольких уровнях – как в активности ферментов, участвующих в биосинтезе и разрушении анандамида и других эндоканнабиноидов, в уровне анандамида, так и в количестве и плотности каннабиноидных СВ₁ и СВ₂ рецепторов в разных областях мозга, включая и моторный стриатум [55, 56].

Изменения в работе эндоканнабиноидной системы (в частности, в количестве и плотности каннабиноидных рецепторов, в экспрессии генов ферментов биосинтеза и разрушения анандамида в разных областях мозга, в уровнях анандамида в ликворе и в периферической крови) под влиянием терапии антипсихотиками зарегистрированы также и у человека [57, 58].

С другой же стороны, известно также и о том, что работа эндоканнабиноидной системы глубоко нарушается при

многих неврологических расстройствах, проявляющихся, среди прочего, именно двигательными нарушениями, например, при болезни Паркинсона, болезни Хантингтона, тикозных расстройствах, синдроме Туретта [59, 60].

Экзогенные каннабиноиды, например, медицинская марихуана или ее стандартизованный экстракт (набиксимолс), чистый дельта-9-тетрагидроканнабинол, чистый каннабидиол, уже давно и с успехом применяются на Западе при лечении различных не ятрогенных двигательных расстройств, в том числе болезни Паркинсона, болезни Хантингтона, различных тикозных расстройств, синдрома Туретта [61, 62].

Показано также, что экзогенные каннабиноиды могут оказывать нейропротективное и противовоспалительное действие и уменьшать оксидативный стресс в нейронах при этих неврологических заболеваниях, и тем самым тормозить дальнейшее прогрессирование двигательных расстройств при них. Между тем мы знаем, что оксидативный стресс в нейронах и нейровоспаление играют важную роль также и в патогенезе тардивных двигательных расстройств, возникающих при длительном лечении антипсихотиками [63].

Обнаружена ассоциация между определенными полиморфизмами в гене каннабиноидного рецептора СВ₁ и риском развития тардивных двигательных расстройств при длительном лечении антипсихотиками [64].

Введение в желудочки мозга экспериментальных животных анандамида уменьшает у них проявления орофациальной тардивной дискинезии, вызванные длительным приемом галоперидола. К такому же эффекту приводит введение животным (системное или непосредственно в желудочки мозга) не галлюциногенного и не аддиктивного каннабиноида – каннабидиола. Кроме того, применение каннабидиола также оказалось способен предотвращать или тормозить развитие тардивной дискинезии и уменьшать оксидативный стресс, нейровоспаление и нейродегенерацию при длительном введении экспериментальным животным галоперидола [65, 66].

В то же время введение экспериментальным животным дельта-9-тетрагидроканнабинола усиливает катаlepsию, гипокинезию и брадикинезию (проявления лекарственного паркинсонизма) при введении им резерпина или блокаторов D₂ рецепторов, и, по-видимому, неблагоприятно влияет на риск развития тардивных дискинезий при длительном их приеме [67].

Все эти факты в совокупности дали основания предполагать, что нарушения в работе эндоканнабиноидной системы, вызванные длительным приемом антипсихотиков, могут играть роль в патогенезе тардивных двигательных расстройств у человека, и что экзогенные каннабиноиды могут оказаться эффективными в их лечении. Особенно привлекателен в этом отношении каннабидиол, так как он, в отличие от галлюциногенного, анксиогенного и психотомиметического дельта-9-тетрагидроканнабинола, обладает собственными антипсихотическими, противотревожными и антидепрессивными свойствами [66].

И действительно, в одном небольшом открытом исследовании применение каннабидиола оказалось эффективным у части добровольцев с тардивными дискинезиями и тардивными дистониями, не поддававшимися другой терапии [66].

Гипотеза о роли нарушений в работе пуринергической (аденозиновой) системы мозга

Известно, что аденозин, наряду с ГАМК, является одним из основных тормозных нейромедиаторов в ЦНС. Аденозиновая система модулирует активность почти всех остальных нейромедиаторных систем мозга, в том числе дофаминергической и глутаматергической [68].

Аденозиновая система мозга принимает участие в регуляции цикла сон/бодрствование, когнитивных функций, концентрации внимания, настроения, эмоций, уровня тревожности, болевой чувствительности и многих других мозговых процессов. В контексте данной статьи наиболее важно то, что аденозиновая система принимает участие также в регуляции двигательных актов, и в целом уровня двигательной активности [68].

Вторичные изменения в активности аденозиновой системы мозга, наступающие под влиянием введения в организм антипсихотиков, могут играть роль как в реализации собственно их лечебного, антипсихотического действия, так и в риске развития определенных побочных эффектов при лечении ими, в том числе – как острых экстрапирамидных нарушений, так и тардивных двигательных расстройств [68].

В частности, в двигательных ядрах стриатума имеется большое количество аденозиновых A_{2A} рецепторов. Важно, что A_{2A} аденозиновые рецепторы часто ко-локализованы на клеточной мембране нейронов стриатума рядом с дофаминовыми рецепторами D_2 подтипа, и могут формировать с D_2 рецепторами гетеродимерные рецепторные комплексы [69].

Кроме того, было показано, что аденозиновые A_{2A} рецепторы на поверхности мембран нейронов стриатума часто ко-локализируются рядом с ангиотензиновыми рецепторами AT_1 подтипа, и могут образовывать гетеродимерные рецепторные комплексы также и с ними. Между тем о вовлечении ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в целом, и ангиотензинергической системы мозга, как ее интегральной части, в патогенетические механизмы развития как ряда психических и неврологических расстройств, так и острых экстрапирамидных побочных эффектов, и тардивных двигательных нарушений тоже давно и хорошо известно [70].

Уже достаточно давно было выдвинуто предположение, что нарушения в работе аденозиновой системы мозга (изменения количества и плотности аденозиновых рецепторов, содержания аденозина в ликворе и др.), наблюдаемые, с одной стороны, при шизофрении и аффективных расстройствах, а с другой – при таких нейродегенеративных заболеваниях, проявляющихся, среди прочего, именно двигательными расстройствами, как болезнь Паркинсона, болезнь Хантингтона, могут играть роль в этиологии и патогенезе этих заболеваний [69, 71].

Действительно, было показано, что определенные полиморфизмы в гене аденозинового рецептора A_{2A} подтипа, например, 1976 T > C, 2592 C/T ins, могут быть связаны с повышенным риском развития как болезни Паркинсона, так и шизофрении. Кроме того, эти же полиморфизмы могут быть связаны и с повышенным риском развития острых экстрапирамидных побочных эффектов, и с повышенным риском развития тардивных двигательных рас-

стройств при длительном лечении антипсихотиками [69, 71].

В экспериментах на животных было показано, что длительное введение антипсихотиков приводит к повышению количества и плотности не только дофаминовых рецепторов подтипа D_2 в стриатуме, но также и аденозиновых рецепторов подтипа A_{2A} в той же области мозга. Более того, изменения в количестве и плотности аденозиновых рецепторов подтипа A_{2A} в стриатуме хорошо коррелировали с изменениями в количестве и плотности дофаминовых рецепторов подтипа D_2 в этой же области мозга, а также с дозой и длительностью воздействия галоперидола на экспериментальных животных. Оба типа патологических рецепторных изменений оказались более выраженными у тех животных, у которых под влиянием галоперидола развилась орофациальная тардивная дискинезия, чем у тех, у кого она не развилась, и хорошо коррелировали с тяжестью дискинезии (частотой стереотипных жевательных движений) [72].

В экспериментах на животных было показано, что введение в желудочки мозга аденозина, так же как и введение экспериментальным животным, наоборот, антагонистов аденозиновых рецепторов (кофеина или теофиллина), способно тормозить развитие орофациальной тардивной дискинезии под влиянием длительного введения галоперидола, уменьшать оксидативный стресс и нейровоспаление в стриатуме, ослаблять проявления уже развившейся тардивной дискинезии. В то же время одновременное введение экспериментальным животным аденозина и кофеина либо теофиллина предсказуемо приводит к отсутствию какого-либо лечебного эффекта, поскольку они проявляют взаимно антагонистическое, а не синергистическое действие на активность аденозиновой системы мозга [73, 74].

В двух других сериях экспериментов на животных было показано, что введение экспериментальным животным препаратов, повышающих аденозинергическую нейротрансмиссию, таких как дипиридамола (ингибитор обратного захвата аденозина), аллопуринола (ингибитор ксантиноксидазы, угнетающий катаболизм аденозина), нимодипина (препарат, который является не только блокатором медленных кальциевых каналов L-типа, но и ингибитором транспорта аденозина), также способно тормозить развитие орофациальной тардивной дискинезии под влиянием длительного введения галоперидола, уменьшать оксидативный стресс и нейровоспаление в стриатуме, ослаблять проявления уже развившейся тардивной дискинезии. К сходному эффекту приводит также введение экспериментальным животным ролипрама (ингибитора фосфодиэстеразы типа IV), влияющего на внутриклеточную передачу сигнала от аденозиновых рецепторов [75, 76, 77].

Показано также, что одновременное введение экспериментальным животным терапевтических доз истрадефиллина (антипаркинсонического препарата из группы селективных антагонистов аденозиновых рецепторов подтипа A_{2A}) и лозартана (селективного антагониста ангиотензиновых рецепторов подтипа AT_1) приводит к взаимному усилению их положительного действия на проявления орофациальной тардивной дискинезии, вызванные длительным введением галоперидола. Более того, одновре-

менное введение этих двух препаратов в суб-терапевтических дозах (в тех дозах, в которых ни один из них по отдельности не проявляет антидискинетического действия) – приводит к развитию терапевтического эффекта в данной экспериментальной модели [70].

В клинической практике положительное влияние антагонистов аденозиновых рецепторов на проявления как острой, так и тардивной дискинезии у человека тоже известно давно. Еще в старых руководствах по психиатрии при возникновении или усилении любого из этих двух типов двигательных нарушений у пациента рекомендовалось одновременное инъекционное введение хлорпромазина и кофеина [78].

Гипотеза о роли нарушений в работе нитроергической системы мозга (системы оксида азота (II))

Показано, что длительное, хроническое введение экспериментальным животным галоперидола приводит к значительному снижению активности нейрональной изоформы синтазы оксида азота (II) (nNOS) в стриатуме и, как следствие, к снижению содержания оксида азота (II) (NO) в стриатальной нервной ткани. Этот эффект особенно выражен у тех животных, у которых под влиянием галоперидола развивается орофациальная тардивная дискинезия, и пропорционален ее тяжести. К такому же эффекту снижения активности nNOS в стриатуме приводит старение животных. Возрастное снижение активности nNOS в стриатуме может отчасти объяснять известную повышенную чувствительность пожилых людей к развитию как острых экстрапирамидных побочных явлений, так и тардивных двигательных расстройств под влиянием терапии антипсихотиками [79].

Интересно отметить, что как минимум некоторые атипичные антипсихотики (оланзапин и клозапин), которые, как известно, ассоциируются с меньшим риском возникновения острых экстрапирамидных побочных явлений и тардивных двигательных расстройств по сравнению с типичными препаратами, и могут оказывать положительное лечебное действие при уже развившихся тардивных двигательных расстройствах, в этой экспериментальной модели оказывают прямо противоположное воздействие на активность nNOS в стриатуме (повышают, а не снижают ее) [80].

Отмечена также корреляция между наличием определенных полиморфизмов в генах nNOS и другой – эндотелиальной – изоформы синтазы оксида азота (II) (eNOS) и риском развития тардивных двигательных расстройств при длительном лечении антипсихотиками [81, 82, 83].

В соответствии с этим, рядом авторов отмечено положительное воздействие на проявления орофациальной тардивной дискинезии у леченых галоперидолом крыс физиологических доноров оксида азота (II) – L-аргинина, L-теанина, а также фармакологических его доноров – нитратов, таких как молсидомин, изосорбида динитрат (нитросорбид), и, напротив, отрицательное воздействие метиленовой сини, блокирующей nNOS и растворимую гуанилатциклазу, участвующую во внутриклеточной передаче нитроергического сигнала [84, 85].

Другими же авторами отмечено, напротив, патологическое повышение активности nNOS в стриатуме при хро-

ническом воздействии галоперидола, пропорциональное дозе и длительности его воздействия, особенно у тех животных, у которых в итоге развивается орофациальная тардивная дискинезия. В соответствии с этим, они отметили положительное антидискинетическое действие в данной экспериментальной модели ингибиторов NOS (L-NAME, пароксетина, метиленовой сини), а также препаратов, нарушающих дальнейшую внутриклеточную нейротрансдукцию нитроергического сигнала (блокатора медленных кальциевых каналов L-типа фелодипина, ингибитора кальмодулина – циклоспорина А) [86, 87].

Между этими, казалось бы, противоречивыми результатами может в действительности не быть никакого противоречия. Дело в том, что оксид азота (II), в зависимости от его исходного уровня в нервной ткани и от условий его выделения, может оказывать как антиоксидантное, противовоспалительное и нейропротективное, так и прооксидантное, провоспалительное и проапоптотическое действие. А его выделение регулируется многими различными факторами. Поэтому не исключено, что у части пациентов с тардивными двигательными расстройствами развивается гиперэкспрессия nNOS, а у другой части – наоборот, снижение активности nNOS ниже нормы. Лечебные подходы к этим двум подгруппам пациентов, очевидно, должны различаться [86, 87].

Гипотеза о роли нарушений в чувствительности мозга к инсулину

Известно, что острые стрессовые состояния сопровождаются кратковременным, преходящим повышением резистентности периферических тканей к инсулину, которая затем, по миновании острого стресса, нормализуется. Происходит повышение инсулинорезистентности периферических тканей при остром стрессе за счет многих различных механизмов, в частности за счет развития при остром стрессе гиперкатехоламинемии и гиперкортизолемии, за счет действия ряда других стрессовых гормонов, активации системы воспалительных цитокинов и др. [6].

Эволюционно-биологический смысл этого механизма состоит в том, что в условиях острого стресса организм может «переключить» мышцы, жировую ткань и другие, в норме высоко чувствительные к инсулину, ткани с «обычного» для них режима потребления в основном глюкозы на потребление в основном альтернативных источников энергии, таких как свободные жирные кислоты и кетонные тела. Таким образом, эффективно «экономится» для потребления мозгом глюкоза и повышается ее уровень в крови. Это весьма важно в условиях острого стресса, так как мозг, в отличие от периферических тканей, способен утилизировать для своих метаболических потребностей почти исключительно только глюкозу, а его энергетические потребности на фоне стресса значительно возрастают [6].

Также хорошо известно, что как хронический стресс, так и многие психические расстройства (в частности, аффективные расстройства, шизофрения) приводят к сбоям в работе этого, изначально эволюционно полезного, механизма. При этом нередко развивается стойкая инсулинорезистентность периферических тканей (то есть она не нормализуется по миновании острого стресса). Это хоро-

шо объясняет повышенную склонность пациентов с данными психическими расстройствами к нарушению толерантности к глюкозе, к развитию сахарного диабета 2-го типа, ожирения и метаболического синдрома [6].

Однако еще более важно то, что все упомянутые психические расстройства всегда сопровождаются также развитием инсулинорезистентности ЦНС (своеобразного «изолированного мозгового сахарного диабета 2-го типа»). Инсулинорезистентность ЦНС у пациентов с этими психическими расстройствами наблюдается даже в отсутствие инсулинорезистентности периферических тканей (то есть при нормальной их чувствительности к инсулину). Принято считать, что инсулинорезистентность мозга играет важную роль как в общем патогенезе аффективных расстройств и шизофрении, так и, особенно, в патогенезе нейровоспаления, нейродегенерации и когнитивных нарушений при этих заболеваниях [6].

Между тем многие психотропные препараты, прежде всего антипсихотики (и типичные, и атипичные) и некоторые антидепрессанты, сами ассоциируются с повышением резистентности тканей к инсулину, с нарушением толерантности к глюкозе, прибавкой массы тела и с повышением риска развития ожирения и сахарного диабета 2-го типа, метаболического синдрома. Повышение инсулинорезистентности тканей вплоть до развития сахарного диабета 2-го типа на фоне психотропной терапии может наблюдаться и у пациентов с сохранением нормальной массы тела [6].

В контексте данной статьи важно то, что, как мы уже упоминали ранее в разделе о факторах риска, инсулинорезистентность тканей (нарушение толерантности к глюкозе) или сахарный диабет, а также ожирение или избыточная масса тела, метаболический синдром – являются независимыми факторами риска для развития тардивных двигательных нарушений [6].

Клинические исследования показали, что у тех пациентов с шизофренией, у которых развились тардивные двигательные нарушения, уровни глюкозы, гликированного гемоглобина и инсулина в крови натощак в среднем выше, чем у сопоставимых по всем прочим параметрам (масса тела, пол, возраст, стаж и тяжесть заболевания, принимаемые препараты и их дозы) пациентов с шизофренией, не страдающих тардивными двигательными нарушениями [88].

В экспериментах на животных было показано, что инсулин-сенситизирующий (повышающий чувствительность периферических тканей и ЦНС к инсулину) препарат пиоглитазон, по своему механизму действия являющийся активатором PPAR- γ , а также гипохолестеринемический и способствующий снижению массы тела и уменьшению инсулинорезистентности препарат фенофибрат, являющийся активатором PPAR- α , оба способны предотвращать или уменьшать проявления орофациальной тардивной дискинезии, вызванные длительным введением крысам галоперидола. Показано, что этот эффект у обоих препаратов опосредуется через повышение инсулин-чувствительности ЦНС, через снижение уровня оксидативного стресса в ЦНС и через свойственное обоим этим препаратам противовоспалительное и иммуномодулирующее действие [89].

Уже давно было известно также и то, что различные противодиабетические препараты и инсулин-сенситизаторы (метформин, пиоглитазон и его аналоги, агонисты GLP-1 и др.) показывают нейропротективную активность в животных моделях болезни Паркинсона, болезни Хантингтона и других нейродегенеративных заболеваний, сопровождающихся двигательными нарушениями. Предварительные результаты клинического изучения их эффективности при данных заболеваниях у человека тоже обнадеживают [90, 91].

Это дает основания надеяться, что, по аналогии, данные препараты могут быть эффективны и в лечении тардивных двигательных нарушений.

Вместе с тем специальных исследований клинической эффективности инсулин-сенситизаторов или противодиабетических препаратов именно для лечения тардивных двигательных нарушений, вызванных длительным лечением антипсихотиками, пока не существует. В то же время в ряде клинических исследований, посвященных применению метформина или агонистов GLP-1 (лираглутида либо эксенатида) для профилактики набора массы и развития метаболических нарушений при лечении антипсихотиками или для коррекции уже развившихся дислипидемии, ожирения, инсулинорезистентности, констатировалось попутное уменьшение у пациентов симптоматики тардивных двигательных нарушений [92, 93].

В исследовании, посвященном изучению эффективности адъювантного применения другого инсулин-сенситизатора, пиоглитазона, для коррекции негативной и когнитивной симптоматики шизофрении, также было отмечено попутное улучшение симптоматики тардивных двигательных нарушений [94].

Кроме того, в литературе опубликовано также некоторое количество старых сообщений об эффективности применения низких доз самого инсулина в лечении тардивных двигательных нарушений, вызванных длительным лечением антипсихотиками. Важно подчеркнуть, что во всех этих случаях речь шла о пациентах, не страдавших коморбидным сахарным диабетом или преддиабетом (нарушением толерантности к глюкозе) [88, 95].

Гипотеза о роли нарушений в работе нейростероидной системы

Хорошо известно, что различные психические расстройства, в том числе депрессивные расстройства, шизофрения, тревожные расстройства, сопровождаются изменениями в нейростероидных профилях ликвора и периферической крови, и что эти изменения коррелируют с тяжестью болезненной симптоматики и уровнем стресса [6].

Также известно, что прием тех или иных психотропных препаратов приводит к значительным изменениям уровней нейростероидов в мозгу и в периферической крови. Так, например, прием антидепрессантов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) закономерно приводит к повышению содержания аллопрегненолона и дегидроэпиандростерона (ДГЭА) в ЦНС. Некоторые авторы даже считают, что это может являться одним из механизмов их антидепрессивного и противотревожного действия [96].

Однако далеко не всегда изменения в уровнях нейростероидов в ЦНС и в крови под влиянием психотропных препаратов направлены в «нужную», «хорошую» сторону. Например, введение антипсихотиков может приводить к снижению активности ароматазы в ЦНС (а следовательно, и к снижению образования в ЦНС эстрадиола), а также к снижению активности в ЦНС 5 α -редуктазы (и, как следствие, к снижению образования в ЦНС 5 α -дигидротестостерона – биологически активной формы тестостерона, а также других 5 α -восстановленных нейростероидов) [97, 98].

С учетом того, что нейростероиды обладают нейропротективными и противовоспалительными свойствами, а также способностью уменьшать оксидативный стресс в нейронах, стимулировать нейрогенез и предотвращать апоптоз нервных клеток, закономерно возникло предположение о том, что нарушения в работе нейростероидной системы мозга, вызванные хроническим введением антипсихотиков, могут иметь отношение к патогенезу вызываемых антипсихотиками тардивных двигательных нарушений [99, 100, 101].

Действительно, было показано, что введение в организм экспериментальных животных прекурсоров аллопрегнолона – прегненолона либо прогестерона, или введение им экзогенного ДГЭА – оказалось способно тормозить развитие орофациальных тардивных дискинезий при длительном введении галоперидола и уменьшать проявления уже развившейся тардивной дискинезии [99, 100, 101].

Позже было показано, что и в клинике эти препараты также способны уменьшать проявления тардивных двигательных нарушений, по крайней мере, у части пациентов с этим осложнением [99, 100, 101].

Подобным же действием обладает эстрадиол [102, 103].

Участие нейростероидной системы в патогенезе тардивных двигательных расстройств хорошо объясняет и гендерные различия в их распространенности, и роль менопаузы в повышении риска их возникновения у женщин, и то, почему эти двигательные нарушения обычно усиливаются у менструирующих женщин в предменструальную фазу цикла, а также почему они усиливаются на фоне стресса [101].

Гипотеза о роли активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

Известно, что РААС, наряду с осью ГН, принимает активное участие в реализации ответа организма на тот или иной стресс, в том числе и на психоэмоциональный стресс. Также хорошо известно, что РААС нередко проявляет патологически повышенную активность при целом ряде психических расстройств, в частности при депрессивных и тревожных расстройствах, при шизофрении [6].

Гиперактивность РААС, наряду с гиперкатехоламинемией и гиперкортизолиемией, хорошо объясняет повышенную склонность пациентов со многими психическими расстройствами к развитию артериальной гипертензии и других сердечно-сосудистых заболеваний, даже при сохранении нормальной массы тела и отсутствии признаков ожирения, инсулинорезистентности или метаболического синдрома [6].

С другой же стороны, известно, что разные психотропные средства (антипсихотики, антидепрессанты, нормо-

тимики) могут как исправлять нарушения в работе РААС, связанные с самим психическим расстройством, так и, наоборот, способствовать дополнительному повышению ее активности и развитию артериальной гипертензии. Это во многом зависит от конкретного механизма действия того или иного психотропного препарата, а также от особенностей его рецепторного профиля [6].

Известно также, что ангиотензин является не только циркулирующим в крови пептидным гормоном, но и важным нейропептидом. Он секретируется некоторыми нейронами головного мозга и играет в нем роль паракринного (для ближайших нервных клеток) нейромедиатора. Головной мозг, в том числе двигательные ядра стриатума, содержит большое количество рецепторов к ангиотензину, как 1-го, так и 2-го типа (AT₁ и AT₂). В стриатуме также имеются и сами ангиотензинергические нейроны [104].

Кроме того, в головном мозгу имеется также большое количество минералокортикоидных рецепторов (рецепторов к альдостерону) [105].

Показано, что длительное введение экспериментальным животным галоперидола приводит как к общей активации РААС, так и к локальному повышению содержания ангиотензина в стриатуме. Увеличение биосинтеза и высвобождения ангиотензина в стриатуме оказалось особенно выраженным как раз у тех животных, у которых развилась орофациальная тардивная дискинезия, и было пропорциональным ее тяжести [104].

Авторы этого исследования показали также, что введение экспериментальным животным ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) лизиноприла или прямого антагониста AT₁ подтипа ангиотензиновых рецепторов кандесартана способно тормозить развитие орофациальной тардивной дискинезии при хроническом введении галоперидола, уменьшать проявления уже развившейся тардивной дискинезии, а также ослаблять оксидативный стресс и нейровоспаление, вызванные длительным воздействием галоперидола [104].

Также уже достаточно давно было известно, что активация РААС в целом, и активация минералокортикоидных рецепторов мозга в частности, вовлечены в патогенез многих нейродегенеративных заболеваний, например, болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, сосудистой энцефалопатии. Было известно и о том, что прямая блокада минералокортикоидных рецепторов с помощью эплеренона способна оказывать нейропротективное действие при этих заболеваниях, тормозить прогрессирование как двигательных, так и когнитивных нарушений при них, уменьшать их выраженность. В экспериментах на животных было показано, что такое действие эплеренона распространяется и на тардивные дискинезии [105].

В этой связи интересно отметить, что советские, а позднее и российские авторы, еще в 1980-х и 1990-х годах пытались с определенным успехом использовать спиронолактон (другой, более старый, прямой антагонист минералокортикоидных рецепторов) для лечения болезни Паркинсона и возникающих при ней дискинезий от леводопы, а также, по аналогии, для лечения тардивных дискинезий [106, 107].

В то же время со спиронолактоном, по-видимому, дело обстоит не так просто, как с эплереноном, с ИАПФ или с

прямыми антагонистами АТ₁ ангиотензиновых рецепторов (сартанами). В сообщении от 2007 года описывается клинический случай, в котором применение спиронолактона у пациента с коморбидностью болезни Паркинсона и застойной сердечной недостаточности привело к значительному усилению двигательных нарушений, причем как паркинсонических, так и дискинетических. Авторы связали это с тем, что спиронолактон, в отличие от эплеренона, не является достаточно селективным по отношению к минералокортикоидным рецепторам, а также блокирует биосинтез андрогенов и ряда нейростероидов, что нежелательно [108].

Гипотеза о роли простагландинов, воспалительных цитокинов и нейровоспаления

Хорошо известно, что простагландины и различные воспалительные цитокины (интерфероны, интерлейкины) принимают активное участие в патогенезе как ряда психических расстройств (например, шизофрении, депрессивных расстройств), так и множества нейродегенеративных заболеваний, в том числе сопровождающихся двигательными нарушениями – в частности, болезни Паркинсона, болезни Хантингтона, болезни Альцгеймера [6].

С другой же стороны, известно также, что, в отличие от антидепрессантов, систематически проявляющих противовоспалительные свойства и способствующих нормализации воспалительных сдвигов в эйкозаноидном и цитокиновом профилях крови и ликвора, влияние антипсихотиков на эти параметры далеко не столь однозначно – оно может быть как противовоспалительным, так и способствующим усилению или возникновению *de novo* нейровоспаления. В этом отношении имеются значительные различия между типичными и атипичными антипсихотиками, зависящие от рецепторного профиля конкретного препарата [6].

Кроме того, влияние антипсихотиков на параметры нейровоспаления (положительное или отрицательное) также зависит от их дозы, длительности введения и от исходного баланса воспалительных и противовоспалительных систем [6].

Так, показано, что длительное введение экспериментальным животным достаточно больших доз галоперидола или рисперидона приводит к значительному повышению уровней воспалительных цитокинов (интерлейкина-1-бета, интерлейкина-6, фактора некроза опухолей-альфа и интерферона-гамма) и простагландинов, и одновременно – к снижению уровней противовоспалительных цитокинов (интерлейкина-10, интерлейкина-22) в стриатуме крыс [109].

Более того, было показано, что воспалительные сдвиги в цитокиновом профиле стриатума оказались сильнее выражены у крыс, получавших галоперидол, чем у крыс, получавших рисперидон. Они также оказались более выраженными у тех животных, у которых в результате длительного введения антипсихотиков развилась орофациальная тардивная дискинезия, чем у тех, у кого она не развилась. Уровни воспалительных цитокинов в стриатуме крыс хорошо коррелировали со степенью тяжести тардивной дискинезии (с частотой стереотипных жевательных или лизательных движений) [109].

В одном эксперименте на животных было показано, что введение им нестероидного противовоспалительного препарата индометацина (мощного блокатора обеих изоформ циклооксигеназы, а следовательно, биосинтеза простагландинов) тормозит развитие у крыс орофациальных тардивных дискинезий на фоне длительного введения галоперидола, а также уменьшает у них проявления уже развившейся тардивной дискинезии [110].

В нескольких клинических исследованиях было показано, что у тех пациентов с шизофренией, у которых в результате длительной антипсихотической терапии развились тардивные двигательные расстройства, уровни воспалительных и противовоспалительных цитокинов, а также уровни простагландинов в плазме крови значительно отличались не только от уровней цитокинов и простагландинов у здоровых лиц из контрольной группы, но и от тех пациентов с шизофренией с сопоставимым стажем лечения антипсихотиками и сопоставимой тяжестью заболевания, у которых тардивные двигательные расстройства не развились [111, 112, 113].

Обнаружена также корреляция между определенными генетическими полиморфизмами в генах, кодирующих белки некоторых цитокинов или их рецепторов (например, интерлейкина-10, фактора некроза опухолей-альфа) и в гене циклооксигеназы типа 2, и риском развития тардивных двигательных расстройств при лечении антипсихотиками [114, 115, 116].

Каких-либо клинических исследований, специально посвященных изучению эффективности тех или иных противовоспалительных препаратов или иммуномодуляторов в лечении тардивных двигательных расстройств у человека пока не проводилось. Однако в ряде клинических исследований, посвященных изучению потенциальной эффективности этого класса препаратов (например, аспирина, целекоксиба, миноциклина, статинов и даже азатиоприна) в качестве адьювантных средств лечения собственно шизофрении, был отмечен попутный положительный эффект этих препаратов и на проявления тардивных двигательных расстройств, имевшиеся у части пациентов. Это говорит о том, что данный класс препаратов заслуживает прицельного изучения не только в качестве потенциальных средств лечения шизофрении и депрессивных состояний, но и в качестве перспективных терапевтических агентов при тардивных двигательных расстройствах [117, 118].

Гипотеза о роли оксидативного стресса

Гипотеза о роли оксидативного стресса в патогенетических механизмах развития тардивных двигательных расстройств основывается на том, что все без исключения клинически применяемые антипсихотики блокируют дофаминовые рецепторы. Это приводит к компенсаторному усилению биосинтеза катехоламинов, в частности дофамина, и их катаболизма. Результатом увеличения биосинтеза и катаболизма катехоламинов является попутное увеличение продукции свободных радикалов (активных форм кислорода) и усиление оксидативного стресса в нейронах [1, 38].

Так, в частности, моноаминоксидаза типа Б – один из ферментов, которые метаболизируют выделившийся в синаптическую щель дофамин – в действительности способ-

на метаболизировать вовсе не только дофамин. Хорошо известно, что именно активация (окисление) моноаминоксидазой типа B метилфенилтетрагидропиридина (МФТП) приводит к образованию его нейротоксичного метаболита и к гибели дофаминергических нейронов. Такой же эффект может производить обработка моноаминоксидазой многих других потенциальных токсинов из окружающей среды, ежедневно в небольших количествах, поступающих в наш организм с пищей и водой [1].

Поэтому чрезмерное повышение активности моноаминоксидазы B на фоне терапии антипсихотиками может приводить, наряду с повышением метаболизма дофамина, также к повышению образования токсичных активных метаболитов из поступающих в организм с пищей и водой посторонних веществ (ксенобиотиков), и к проявлению их нейротоксичности, а затем и к развитию стойких тардивных двигательных расстройств [1].

Кроме того, сама по себе моноаминоксидаза, в силу механизма своей работы, даже при работе со своими «обычными» субстратами, такими, как дофамин, всегда генерирует свободные радикалы. Усиление генерации свободных радикалов при повышении активности моноаминоксидазы – закономерно вызывает усиление перекисного окисления липидов, истощение пула естественных антиоксидантов и антиоксидантных ферментов в клетке, и в пределе может вызвать апоптотическую гибель нейронов в результате чрезмерного оксидативного стресса и свободнорадикального повреждения клетки [1, 4, 37, 38].

Между тем базальные ганглии мозга, которые как раз и участвуют в регуляции двигательных актов, в частности стриатум и черная субстанция, либо сами содержат большое количество тел дофаминовых нейронов (как это имеет место быть для черной субстанции), либо получают обильную аксональную дофаминергическую иннервацию (как в случае стриатума). Поэтому эти области мозга особенно подвержены риску развития оксидативного стресса и связанной с ним апоптотической гибели нейронов и нейродегенерации при чрезмерной активации моноаминоксидазы (которая активируется вследствие компенсаторного повышения биосинтеза и высвобождения дофамина на фоне длительного лечения антипсихотиками). Это хорошо объясняет, почему нейротоксические последствия длительного лечения антипсихотиками проявляются именно тардивными двигательными нарушениями [119].

Гипотеза о прямой нейротоксичности антипсихотиков

Имеются данные о том, что, по крайней мере, некоторые антипсихотики могут образовывать метаболиты, которые могут быть непосредственно токсичными для нейронов (то есть, не через общий для всех антипсихотиков механизм компенсаторного повышения биосинтеза и катаболизма дофамина, и связанное с этим усиление оксидативного стресса при блокаде дофаминовых рецепторов, а напрямую).

В частности, галоперидол образует метаболит НРР+, который структурно сходен с активным метаболитом МФТП, и может быть непосредственно токсичным для нервных клеток, в первую очередь – для дофаминергических нейронов. Это, а также необратимая инактивация

сигма-1 рецепторов этим метаболитом, может объяснять более высокую частоту развития тардивных двигательных нарушений при длительном лечении именно галоперидолом, по сравнению с лечением другими типичными антипсихотиками в сопоставимых дозах [120].

Вместе с тем опубликованный в 2011 году систематический обзор показал, что связь между наличием или отсутствием у того или иного антипсихотика потенциально нейротоксичных метаболитов, и риском развития тардивных двигательных расстройств при терапии именно этим антипсихотиком – все еще окончательно не выяснена. Для большинства, если не всех, современных атипичных антипсихотиков декларируется отсутствие потенциально нейротоксичных метаболитов (по крайней мере, это является одной из целей при их целенаправленном создании). Однако, несмотря на это, атипичные антипсихотики все же способны вызывать тардивные двигательные нарушения, хотя и реже, чем типичные [121].

Гипотеза о роли нарушений в глутаматергической системе, нарушений синаптической пластичности и синаптогенеза

Имеются доказательства, свидетельствующие о возможном вовлечении в патогенетические механизмы развития тардивных двигательных расстройств нарушений в работе глутаматергической системы мозга, которая участвует в регуляции синаптической пластичности, синаптогенеза (образования новых синапсов) и, наоборот, элиминации (прунинга) ненужных синапсов. Наибольшее количество данных по этому поводу касается вовлеченности в патогенез тардивных двигательных расстройств нарушений в работе именно NMDA (N-метил-D-аспаратного) подтипа глутаматергических рецепторов, а также связанной с ними системы внутриклеточного кальциевого сигналинга [4, 38].

В моделях тардивных двигательных расстройств на животных использование бесконкурентного антагониста NMDA подтипа глутаматных рецепторов – мемантина – приводило к торможению развития тардивной дискинезии (стереотипных облизываний мордочки), а также к уменьшению выраженности уже развившейся тардивной дискинезии, вызванной длительным введением галоперидола [122].

Гипотезы о роли генетических факторов

Существует немало данных о том, что предрасположенность к развитию тардивных двигательных расстройств под влиянием длительной психотропной терапии может иметь частично генетическую природу. Вместе с тем некоторые сообщения о роли полиморфизмов тех или иных конкретных генов в предрасположенности к развитию тардивных двигательных расстройств недостаточно убедительны, или противоречивы (одними авторами подтверждаются, другими – опровергаются). Это пока не позволяет сделать окончательные выводы по данному вопросу [123, 124, 125].

Уже достаточно давно известны описания семейных (то есть с явной наследственной предрасположенностью) случаев тардивных двигательных расстройств, например, среди психически больных членов одной семьи в нескольких (двух или даже трех) поколениях, получавших анти-

психотики в разное время (причем даже не обязательно один и тот же антипсихотик) [22].

С другой стороны, имеющиеся данные свидетельствуют и о том, что у некоторых пациентов, напротив, риск развития tardive двигательных расстройств под влиянием психотропной терапии может быть ниже, чем у других, то есть что некоторые пациенты могут обладать своеобразной «врожденной генетической защитой» от развития этого тяжелого и инвалидизирующего осложнения психотропной терапии (подобно тому, как у пациентов с определенными генетическими полиморфизмами риск развития агранулоцитоза при приеме клозапина резко повышен, а у других, с другими полиморфизмами этих же генов, значительно снижен по сравнению с общей популяцией) [126].

В нескольких сообщениях повышенный риск развития tardive двигательных расстройств под влиянием длительной психотропной терапии связывали с полиморфизмом Ser9Gly в гене дофаминового рецептора подтипа D₃, а также с определенными полиморфизмами в генах серотониновых рецепторов подтипов 5-HT_{2A} и 5-HT_{2C} [20, 127].

В 2014 году Федоренко и соавторы сообщили, что определенные полиморфизмы в гене, кодирующем одну из изоформ фермента фосфатидилинозитол-5-фосфат 4-киназы (гене PIP5K2A), которые обычно связывают с повышенной предрасположенностью к развитию шизофрении и других расстройств шизофренического спектра, могут также повышать и предрасположенность к развитию tardive двигательных расстройств под влиянием длительной психотропной терапии [126].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как видно из приведенных нами данных литературы, патогенез tardive двигательных расстройств – весьма сложный и многофакторный. Он далеко не исчерпывается широко распространенными традиционными представлениями о развитии компенсаторной гиперчувствительности дофаминовых рецепторов или о нейротоксичности антипсихотиков и о возникающих вследствие этого нейродегенеративных изменениях в nigростриарной системе мозга как о якобы единственной причине развития этого осложнения.

В действительности, как мы показали в этой статье, в патогенетические механизмы развития tardive двигательных расстройств в той или иной степени вовлечены буквально все нейромедиаторные системы мозга – не только дофаминергическая, но и норадренергическая, и серотониновая, и ГАМКергическая, и холинергическая, и пуринергическая (аденозиновая), и эндогенная опиоидная, эндоканнабиноидная, нейропептидные системы (в том числе ангиотензиновая), глутаматергическая, нитергическая система и др. Кроме того, в патогенезе этих расстройств участвуют также различные нейроэндокринные механизмы (гиперактивность оси ГГН, нарушение инсулиночувствительности ЦНС и др.), оксидативный стресс, иммунологические нарушения и нейровоспаление.

В следующей, третьей части нашей статьи мы рассмотрим методы профилактики и лечения этого тяжелого и грозного осложнения длительной психотропной терапии.

Список литературы

- Cornett EM, Novitch M, Kaye AD, Kata V, Kaye AM. (2017). Medication-induced tardive dyskinesia: a review and update. *Ochsner Journal*. 2017;17(2):162-174.
- Kulkarni SK, Naidu PS. Pathophysiology and drug therapy of tardive dyskinesia: current concepts and future perspectives. *Drugs Today (Barc)*. 2003;39(1):19-49. DOI: 10.1358/dot.2003.39.1.799430
- Waln O, Jankovic J. An update on tardive dyskinesia: from phenomenology to treatment. *Tremor Other Hyperkinet Mov (N Y)*. 2013;3:pii: tre-03-161-4138-1. DOI: 10.7916/D88P5Z71
- Thelma B, Srivastava V, Tiwari AK. Genetic underpinnings of tardive dyskinesia: passing the baton to pharmacogenetics. *Pharmacogenomics*. 2008;9(9):1285–1306. DOI: 10.2217/14622416.9.9.1285
- Muller DJ, Chowdhury NI, Zai CC. The pharmacogenetics of antipsychotic-induced adverse events. *Curr Opin Psychiatry*. 2013;26(2):144–150. DOI: 10.1097/YCO.0b013e32835dc9da
- Stahl SM. *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications*. Cambridge university press; 2013.
- Ito H, Takano H, Takahashi H, Arakawa R, Miyoshi M, Kodaka F, Okumura M, Otsuka T, Suhara T. Effects of the antipsychotic risperidone on dopamine synthesis in human brain measured by positron emission tomography with L-[beta-11C]DOPA: a stabilizing effect for dopaminergic neurotransmission? *J Neurosci*. 2009;29(43):13730–13734. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4172-09.2009
- Rana AQ, Chaudry ZM, Blanchet PJ. New and emerging treatments for symptomatic tardive dyskinesia. *Drug Des Devel Ther*. 2013;7:1329-40. DOI: 10.2147/DDDT.S32328
- Malik P, Andersen MB, Peacock L. The effects of dopamine D3 agonists and antagonists in a nonhuman primate model of tardive dyskinesia. *Pharmacol Biochem Behav*. 2004;78(4):805–810. DOI: 10.1016/j.pbb.2004.05.019
- Zai CC, Tiwari AK, Basile V, De Luca V, Müller DJ, King N, Voineskos AN, Remington G, Meltzer HY, Lieberman JA et al. Association study of tardive dyskinesia and five DRD4 polymorphisms in schizophrenia patients. *Pharmacogenomics J*. 2009;9(3):168-174. DOI: 10.1038/tpj.2009.2
- Wilbur R, Kulik FA, Kulik AV. Noradrenergic effects in tardive dyskinesia, akathisia and pseudoparkinsonism via the limbic system and basal ganglia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1988;12(6):849-864. DOI: 10.1016/0278-5846(88)90081-4
- Kulkarni SK, Naidu PS. Tardive dyskinesia: An update. *Drugs Today (Barc)*. 2001;37(2):97-119. DOI: 10.1358/dot.2001.37.2.834327.
- Jeste DV, Linnoila M, Fordis CM, Phelps BH, Wagner RL, Wyatt RJ. Enzyme studies in tardive dyskinesia. III. Noradrenergic hyperactivity in a subgroup of dyskinetic patients. *J Clin Psychopharmacol*. 1982;2(5):318-320.
- Jeste DV, Doongaji DR, Linnoila M. Elevated cerebrospinal fluid norepinephrine in tardive dyskinesia. *Br J Psychiatry*. 1984;144:177-180. DOI: 10.1192/bjp.144.2.177.
- Casey DE. Tardive dyskinesia: nondopaminergic treatment approaches. *Psychopharmacology Suppl*. 1985;2:137-144. DOI: 10.1007/978-3-642-70140-5_18.
- Kozell L, Sandyk R, Wagner GC, Fisher H. The effects of L-tryptophan on haloperidol-induced movement disorder in the rat. *Life Sci*. 1987;41(14):1739-1744. DOI: 10.1016/0024-3205(87)90602-3.
- Naidu PS, Kulkarni SK. Effect of 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A/2C} receptor modulation on neuroleptic-induced vacuous chewing movements. *Eur J Pharmacol*. 2001;428(1):81-86. DOI: 10.1016/s0014-2999(01)01284-5.
- Obaid A, Haleem DJ, Saify ZS, Kamil N, Obaid R, Ahmed SW. Effects of tryptophan and valine administration on behavioral pharmacology of haloperidol. *Pak J Pharm Sci*. 2005;18(2):23-28.
- Haleem DJ, Samad N, Haleem MA. Reversal of haloperidol-induced tardive vacuous chewing movements and supersensitive somatodendritic seroto-

- nergic response by buspirone in rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 2007;87(1):115-121. DOI: 10.1016/j.pbb.2007.04.007.
20. Basile VS, Maselli M, Badri F, Paterson AD, Meltzer HY, Lieberman JA, Potkin SG, Macciardi F, Kennedy JL. Association of the MscI polymorphism of the dopamine D3 receptor gene with tardive dyskinesia in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology.* 1999;21(1):17-27. DOI: 10.1016/S0893-133X(98)00114-6
 21. Al-Janabi I, Arranz MJ, Blakemore AF, Saiz PA, Susce MT, Glaser PA, Clark D, de Leon J. Association study of serotonergic gene variants with antipsychotic-induced adverse reactions. *Psychiatr Genet.* 2009;19(6):305-311. DOI: 10.1097/YPG.0b013e3283328dcd.
 22. Müller DJ, Schulze TG, Knapp M, Held T, Krauss H, Weber T, Ahle G, Maroldt A, Alfter D, Maier W, Nöthen MM, Rietschel M. Familial occurrence of tardive dyskinesia. *Acta Psychiatr Scand.* 2001; 104(5):375-379. DOI: 10.1034/j.1600-0447.2001.00401.x
 23. Ivanova SA, Loonen AJ, Bakker PR, Freidin MB, Ter Woerds NJ, Al Hadithy AF, Semke AV, Fedorenko OY, Brouwers JR, Bokhan NJ, van Os J, van Harten PN, Wilffert B. Likelihood of mechanistic roles for dopaminergic, serotonergic and glutamatergic receptors in tardive dyskinesia: A comparison of genetic variants in two independent patient populations. *SAGE Open Med.* 2016;4:2050312116643673. DOI: 10.1177/2050312116643673.
 24. Glazer WM. Extrapyramidal side effects, tardive dyskinesia, and the concept of atypicality. *J Clin Psychiatry.* 2000;61(Suppl 3):16-21.
 25. Hayashi T, Yokota N, Takahashi T, Tawara Y, Nishikawa T, Yano T, Furutani M, Fujikawa T, Horiguchi J, Yamawaki S. Benefits of trazodone and mianserin for patients with late-life chronic schizophrenia and tardive dyskinesia: an add-on, double-blind, placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol.* 1997;12(4):199-205. DOI: 10.1097/00004850-199707000-00003
 26. Wynchank D, Berk M. Efficacy of nefazodone in the treatment of neuroleptic induced extrapyramidal side effects: a double-blind randomised parallel group placebo-controlled trial. *Hum Psychopharmacol.* 2003;18(4):271-275. DOI: 10.1002/hup.476.
 27. Shireen E. Experimental treatment of antipsychotic-induced movement disorders. *J Exp Pharmacol.* 2016;8:1-10. DOI: 10.2147/JEP.S63553.
 28. Aleem A, Kulkarni A, Yeragani VK. Dexamethasone suppression test, schizophrenia and movement disorder. *Acta Psychiatr Scand.* 1988;78(6):689-694. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1988.tb06405.x.
 29. Sandyk R. Dexamethasone suppression test nonsuppression and tardive dyskinesia. *Acta Psychiatr Scand.* 1989;80(1):108-109. DOI: 10.1111/j.1600-0447.1989.tb01309.x.
 30. Sandyk R. Melanocyte-stimulating hormone and persistent tardive dyskinesia: a hypothesis. *Int J Neurosci.* 1990;51(1-2):45-52. DOI: 10.3109/002074590009000507.
 31. Sun CH, Zheng W, Yang XH, Cai DB, Ng CH, Ungvari GS, Li HY, Wu YJ, Ning YP, Xiang YT. Adjunctive Melatonin for Tardive Dyskinesia in Patients with Schizophrenia: A Meta-Analysis. *Shanghai Arch Psychiatry.* 2017;29(3):129-136. DOI: 10.11919/j.issn.1002-0829.217046.
 32. Rothschild AJ. Challenges in the treatment of depression with psychotic features. *Biol Psychiatry.* 2003;53(8):680-690. doi: 10.1016/s0006-3223(02)01747-x.
 33. Benecke R, Conrad B, Klingelhöfer J. Successful treatment of tardive and spontaneous dyskinesias with corticosteroids. *Eur Neurol.* 1988;28(3):146-149. DOI: 10.1159/000116252.
 34. van Zessen R, Phillips JL, Budygin EA, Stuber GD. Activation of VTA GABA neurons disrupts reward consumption. *Neuron.* 2012;73(6):1184-1194. DOI: 10.1016/j.neuron.2012.02.016
 35. Tamminga CA, Crayton JW, Chase TN. Improvement in tardive dyskinesia after muscimol therapy. *Arch Gen Psychiatry.* 1979;36(5):595-598. DOI: 10.1001/archpsyc.1979.01780050105013
 36. Clayton AH. Antidepressant-induced tardive dyskinesia: review and case report. *Psychopharmacol Bull.* 1995;31(2):259-264.
 37. Ragheb MM, Goldberg RJ. Tardive dyskinesia in geriatric patients. *Aging Health.* 2006;2(5):833-849. DOI: 10.1016/j.cger.2006.06.008
 38. Teo JT, Edwards MJ, Bhatia K. Tardive dyskinesia is caused by maladaptive synaptic plasticity: a hypothesis. *Mov Disord.* 2012;27(10):1205-1215. DOI: 10.1002/mds.25107
 39. Grimm JW, Chapman MA, Zahm DS, See RE. Decreased choline acetyltransferase immunoreactivity in discrete striatal subregions following chronic haloperidol in rats. *Synapse.* 2001;39(1):51-57.
 40. 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
 41. Sandyk R. Tardive dyskinesia: a role for the endogenous opioid system. *Med Hypotheses.* 1986;19(1):71-74. DOI: 10.1016/0306-9877(86)90138-6.
 42. Carlson KR. A syndrome resembling tardive dyskinesia which results from chronic methadone treatment. *Psychopharmacol Bull.* 1978;14(4):76-77.
 43. Gaspari J, Swift R, Kleber H, Riordan C, Santangelo S. Prevalence of movement disorder in a methadone-maintained population. *J Nerv Ment Dis.* 1985;173(6):373-376. DOI: 10.1097/00005053-198506000-00008
 44. Berg D, Becker G, Naumann M, Reiners K. Morphine in tardive and idiopathic dystonia (short communication). *J Neural Transm (Vienna).* 2001;108(8-9):1035-1041. DOI: 10.1007/s007020170022.
 45. Sandyk R. The endogenous opioid system in neurological disorders of the basal ganglia. *Life Sci.* 1985;37(18):1655-1663. DOI: 10.1016/0024-3205(85)90292-9
 46. Carlson KR, Eibergen RD. Susceptibility to amphetamine-elicited dyskinesias following chronic methadone treatment in monkeys. *Ann N Y Acad Sci.* 1976;281:336-49. DOI: 10.1111/j.1749-6632.1976.tb27944.x.
 47. Sandyk R. Neuroleptic-opioid interaction: relevance to tardive dyskinesia. *Int J Neurosci.* 1986;30(1-2):33-36. DOI: 10.3109/00207458608985652.
 48. Meredith GE, De Souza IE, Hyde TM, Tipper G, Wong ML, Egan MF. Persistent alterations in dendrites, spines, and dynorphinergic synapses in the nucleus accumbens shell of rats with neuroleptic-induced dyskinesias. *J Neurosci.* 2000;20(20):7798-7806. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.20-20-07798.2000.
 49. McCormick SE, Stoessl AJ. Blockade of nigral and pallidal opioid receptors suppresses vacuous chewing movements in a rodent model of tardive dyskinesia. *Neuroscience.* 2002;112(4):851-859. doi: 10.1016/s0306-4522(02)00127-6.
 50. Ohmori O, Shinkai T, Hori H, Kojima H, Nakamura J. Polymorphisms of mu and delta opioid receptor genes and tardive dyskinesia in patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2001;52(1-2):137-138. DOI: 10.1016/s0920-9964(00)00188-2.
 51. Tan EC, Chong SA, Mahendran R, Tan CH, Teo YY. Mu opioid receptor gene polymorphism and neuroleptic-induced tardive dyskinesia in patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2003;65(1):61-63. DOI: 10.1016/s0920-9964(02)00491-7.
 52. Walters A, Hening W, Chokroverty S, Fahn S. Opioid responsiveness in patients with neuroleptic-induced akathisia. *Mov Disord.* 1986;1(2):119-127. DOI: 10.1002/mds.870010206.
 53. Walters AS, Hening A. Opioids a better treatment for acute than tardive akathisia: possible role for the endogenous opiate system in neuroleptic-induced akathisia. *Med Hypotheses.* 1989;28(1):1-2. DOI: 10.1016/0306-9877(89)90145-x.
 54. Wonodi I, Adami H, Sherr J, Avila M, Elliot HL, Thaker GK. Naltrexone treatment of tardive dyskinesia in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol.* 2004;24(4):441-445. DOI: 10.1097/01.jcp.0000132440.27854.44
 55. Ferrer B, Asbrock N, Kathuria S, Piomelli D, Giuffrida A. Effects of levodopa on endocannabinoid levels in rat basal ganglia: implications for the treatment of levodopa-induced dyskinesias. *Eur J Neurosci.* 2003;18(6):1607-1614. DOI: 10.1046/j.1460-9568.2003.02896.x

56. Lian J, Deng C. The effects of antipsychotics on the density of cannabinoid receptors in selected brain regions of male and female adolescent juvenile rats. *Psychiatry Res.* 2018;266:317-322. DOI: 10.1016/j.psychres.2018.03.030.
57. Potvin S, Kouassi E, Lipp O, Bouchard RH, Roy MA, Demers MF, Gendron A, Astarita G, Piomelli D, Stip E. Endogenous cannabinoids in patients with schizophrenia and substance use disorder during quetiapine therapy. *J Psychopharmacol.* 2008;22(3):262-269. DOI: 10.1177/0269881107083816.
58. Urigüen L, García-Fuster MJ, Callado LF, Morentin B, La Harpe R, Casadó V, Lluís C, Franco R, García-Sevilla JA, Meana JJ. Immunodensity and mRNA expression of A2A adenosine, D2 dopamine, and CB1 cannabinoid receptors in postmortem frontal cortex of subjects with schizophrenia: effect of antipsychotic treatment. *Psychopharmacology (Berl).* 2009;206(2):313-324. DOI: 10.1007/s00213-009-1608-2.
59. Ranieri R, Laezza C, Bifulco M, Marasco D, Malfitano AM. Endocannabinoid System in Neurological Disorders. *Recent Pat CNS Drug Discov.* 2016;10(2):90-112. DOI: 10.2174/1574889810999160719105433
60. Müller-Vahl KR, Bindila L, Lutz B, Musshoff F, Skripuletz T, Baumgaertel C, Sühs KW. Cerebrospinal fluid endocannabinoid levels in Gilles de la Tourette syndrome. *Neuropsychopharmacology.* 2020;45(8):1323-1329. DOI: 10.1038/s41386-020-0671-6.
61. Kluger B, Triolo P, Jones W, Jankovic J. The therapeutic potential of cannabinoids for movement disorders. *Mov Disord.* 2015;30(3):313-327. DOI: 10.1002/mds.26142.
62. Kanaan AS, Jakubovski E, Müller-Vahl K. Significant Tic Reduction in An Otherwise Treatment-Resistant Patient with Gilles de la Tourette Syndrome Following Treatment with Nabiximols. *Brain Sci.* 2017;7(5):47. DOI: 10.3390/brainsci7050047.
63. Antonazzo M, Botta M, Bengoetxea H, Ruiz-Ortega JA, Morera-Herreras T. Therapeutic potential of cannabinoids as neuroprotective agents for damaged cells conducting to movement disorders. *Int Rev Neurobiol.* 2019;146:229-257. DOI: 10.1016/bs.irn.2019.06.012.
64. Tiwari AK, Zai CC, Likhodi O, Voineskos AN, Meltzer HY, Lieberman JA, Potkin SG, Remington G, Müller DJ, Kennedy JL. Association study of cannabinoid receptor 1 (CNR1) gene in tardive dyskinesia. *Pharmacogenomics J.* 2012;12(3):260-266. DOI: 10.1038/tpj.2010.93.
65. Röpké J, Busanello A, Leal CQ, Reis EM, de Freitas CM, Villarinho JG, Figueira FH, Mello CF, Ferreira J, Fachinetti R. Anandamide attenuates haloperidol-induced vacuous chewing movements in rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2014;54:195-199. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2014.04.006
66. Sonego AB, Prado DS, Vale GT, Sepulveda-Diaz JE, Cunha TM, Tirapelli CR, Del Bel EA, Raisman-Vozari R, Guimarães FS. Cannabidiol prevents haloperidol-induced vacuous chewing movements and inflammatory changes in mice via PPAR γ receptors. *Brain Behav Immun.* 2018;74:241-251. DOI: 10.1016/j.bbi.2018.09.014.
67. Moss DE, McMaster SB, Rogers J. Tetrahydrocannabinol potentiates reserpine-induced hypokinesia. *Pharmacol Biochem Behav.* 1981;15(5):779-783. DOI: 10.1016/0091-3057(81)90022-8.
68. Turčin A, Dolžan V, Porcelli S, Serretti A, Plesničar BK. Adenosine Hypothesis of Antipsychotic Drugs Revisited: Pharmacogenomics Variation in Nonacute Schizophrenia. *OMICS.* 2016;20(5):283-289. DOI: 10.1089/omi.2016.0003.
69. Ivanova SA, Al Hadithy AF, Brazovskaya N, Semke A, Wilffert B, Fedorenko O, Brouwers JJ, Loonen AM. No involvement of the adenosine A2A receptor in tardive dyskinesia in Russian psychiatric inpatients from Siberia. *Hum Psychopharmacol.* 2012;27(3):334-337. DOI: 10.1002/hup.2226.
70. de Oliveira PA, Dalton JR, López-Cano M, Ricarte A, Morató X, Matheus FC, Cunha AS, Müller CE, Takahashi RN, Fernández-Dueñas V, Giraldo J, Prediger RD, Ciruela F. Angiotensin II type 1/adenosine A 2A receptor oligomers: a novel target for tardive dyskinesia. *Sci Rep.* 2017;7(1):1857. DOI: 10.1038/s41598-017-02037-z.
71. Hong CJ, Liu HC, Liu TY, Liao DL, Tsai SJ. Association studies of the adenosine A2a receptor (1976T > C) genetic polymorphism in Parkinson's disease and schizophrenia. *J Neural Transm (Vienna).* 2005;112(11):1503-1510. DOI: 10.1007/s00702-005-0286-4.
72. Parsons B, Togasaki DM, Kassir S, Przedborski S. Neuroleptics up-regulate adenosine A2a receptors in rat striatum: implications for the mechanism and the treatment of tardive dyskinesia. *J Neurochem.* 1995;65(5):2057-2064. DOI: 10.1046/j.1471-4159.1995.65052057.x.
73. Bishnoi M, Chopra K, Kulkarni SK. Involvement of adenosinergic receptor system in an animal model of tardive dyskinesia and associated behavioural, biochemical and neurochemical changes. *Eur J Pharmacol.* 2006;552(1-3):55-66. DOI: 10.1016/j.ejphar.2006.09.010.
74. Bishnoi M, Chopra K, Kulkarni SK. Theophylline, adenosine receptor antagonist prevents behavioral, biochemical and neurochemical changes associated with an animal model of tardive dyskinesia. *Pharmacol Rep.* 2007;59(2):181-191.
75. Sasaki H, Hashimoto K, Inada T, Fukui S, Iyo M. Suppression of oro-facial movements by rolipram, a cAMP phosphodiesterase inhibitor, in rats chronically treated with haloperidol. *Eur J Pharmacol.* 1995;282(1-3):71-76. DOI: 10.1016/0014-2999(95)00278-s.
76. Sasaki H, Hashimoto K, Maeda Y, Inada T, Kitao Y, Fukui S, Iyo M. Rolipram, a selective c-AMP phosphodiesterase inhibitor suppresses oro-facial dyskinetic movements in rats. *Life Sci.* 1995;56(25):PL443-447. DOI: 10.1016/0024-3205(95)00218-u.
77. Bishnoi M, Chopra K, Kulkarni SK. Protective effect of adenosine reuptake inhibitors in haloperidol-induced orofacial dyskinesia and associated behavioural, biochemical and neurochemical changes. *Pharmacology.* 2007;79(3):171-183. DOI: 10.1159/000100924.
78. Банщиков ВМ, Невзорова ТА. Психиатрия. Издательство "Медицина", 1969. - 344 с.
79. Harvey BH, Nel A. Role of aging and striatal nitric oxide synthase activity in an animal model of tardive dyskinesia. *Brain Res Bull.* 2003 30;61(4):407-416. DOI: 10.1016/s0361-9230(03)00143-6.
80. Nel A, Harvey BH. Haloperidol-induced dyskinesia is associated with striatal NO synthase suppression: reversal with olanzapine. *Behav Pharmacol.* 2003;14(3):251-255. DOI: 10.1097/00008877-200305000-00010.
81. Wang YC, Liou YJ, Liao DL, Bai YM, Lin CC, Yu SC, Chen JY. Association analysis of a neural nitric oxide synthase gene polymorphism and antipsychotics-induced tardive dyskinesia in Chinese schizophrenic patients. *J Neural Transm (Vienna).* 2004;111(5):623-629. DOI: 10.1007/s00702-004-0118-y.
82. Shinkai T, Ohmori O, Matsumoto C, Hori H, Kennedy JL, Nakamura J. Genetic association analysis of neuronal nitric oxide synthase gene polymorphism with tardive dyskinesia. *Neuromolecular Med.* 2004;5(2):163-170. DOI: 10.1385/NMM:5:2:163.
83. Liou YJ, Lai IC, Lin MW, Bai YM, Lin CC, Liao DL, Chen JY, Lin CY, Wang YC. Haplotype analysis of endothelial nitric oxide synthase (NOS3) genetic variants and tardive dyskinesia in patients with schizophrenia. *Pharmacogenet Genomics.* 2006;16(3):151-157. DOI: 10.1097/01.fpc.0000184958.05775.66.
84. Bester AM, Harvey BH. Early suppression of striatal cyclic GMP may predetermine the induction and severity of chronic haloperidol-induced vacuous chewing movements. *Metab Brain Dis.* 2000;15(4):275-285. DOI: 10.1023/a:1011171124603.
85. Bishnoi M, Chopra K, Kulkarni SK. Co-administration of nitric oxide (NO) donors prevents haloperidol-induced orofacial dyskinesia, oxidative damage and change in striatal dopamine levels. *Pharmacol Biochem Behav.* 2009;91(3):423-429. DOI: 10.1016/j.pbb.2008.08.021.
86. Naidu PS, Kulkarni SK. Excitatory mechanisms in neuroleptic-induced vacuous chewing movements (VCMs): possible involvement of calcium and nitric oxide. *Behav Pharmacol.* 2001;12(3):209-216. DOI: 10.1097/00008877-200105000-00006.

87. Lau YS, Petroske E, Meredith GE, Wang JQ. Elevated neuronal nitric oxide synthase expression in chronic haloperidol-treated rats. *Neuropharmacology*. 2003;45(7):986-994. DOI: 10.1016/s0028-3908(03)00314-9.
88. Gillman MA, Sandyk R. Tardive dyskinesia and glucose metabolism. *Arch Gen Psychiatry*. 1986;43(2):192-193. DOI: 10.1001/archpsyc.1986.01800020102022.
89. Grover S, Kumar P, Singh K, Vikram V, Budhiraja RD. Possible beneficial effect of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)-- α and γ agonist against a rat model of oral dyskinesia. *Pharmacol Biochem Behav*. 2013;111:17-23. DOI: 10.1016/j.pbb.2013.08.001.
90. Wang SY, Wu SL, Chen TC, Chuang CS. Antidiabetic Agents for Treatment of Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(13):E4805. DOI: 10.3390/ijerph17134805.
91. Foltynie T, Athauda D. Repurposing anti-diabetic drugs for the treatment of Parkinson's disease: Rationale and clinical experience. *Prog Brain Res*. 2020;252:493-523. DOI: 10.1016/bs.pbr.2019.10.008.
92. Siskind D, Hahn M, Correll CU, Fink-Jensen A, Russell AW, Bak N, Broberg BV, Larsen J, Ishøy PL, Vilsbøll T, Knop FK, Kisely S, Ebdrup BH. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for antipsychotic-associated cardio-metabolic risk factors: A systematic review and individual participant data meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(2):293-302. DOI: 10.1111/dom.13522.
93. Jiang WL, Cai DB, Yin F, Zhang L, Zhao XW, He J, Ng CH, Ungvari GS, Sim K, Hu ML, Zheng W, Xiang YT. Adjunctive metformin for antipsychotic-induced dyslipidemia: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Transl Psychiatry*. 2020;10(1):117. doi: 10.1038/s41398-020-0785-y.
94. Iranpour N, Zandifar A, Farokhnia M, Gogul A, Yektehtaz H, Khodaie-Ardakani MR, Salehi B, Esalatmanesh S, Zeinoddini A, Mohammadinejad P, Zeinoddini A, Akhondzadeh S. The effects of pioglitazone adjuvant therapy on negative symptoms of patients with chronic schizophrenia: a double-blind and placebo-controlled trial. *Hum Psychopharmacol*. 2016;31(2):103-112. DOI: 10.1002/hup.2517
95. Mouret J, Khomais M, Lemoine P, Sebert P. Low doses of insulin as a treatment of tardive dyskinesia: conjuncture or conjecture? *Eur Neurol*. 1991;31(4):199-203. DOI: 10.1159/000116678.
96. Uzunova V, Sampson L, Uzunov DP. Relevance of endogenous 3 α -reduced neurosteroids to depression and antidepressant action. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006;186(3):351-361. doi: 10.1007/s00213-005-0201-6.
97. Sánchez P, Torres JM, Vilchez P, Del Moral RG, Ortega E. Effects of sulpiride on prolactin and mRNA levels of steroid 5 α -reductase isozymes in adult rat brain. *Neurochem Res*. 2008;33(5):820-825. DOI: 10.1007/s11064-007-9512-9.
98. Bogus K, Palasz A, Suszka-Switek A, Worthington JJ, Krzystanek M, Wia-derkiewicz R. Chronic Antipsychotic Treatment Modulates Aromatase (CYP19A1) Expression in the Male Rat Brain. *J Mol Neurosci*. 2019;68(2):311-317. DOI: 10.1007/s12031-019-01307-x.
99. Bishnoi M, Chopra K, Kulkarni SK. Progesterone attenuates neuroleptic-induced orofacial dyskinesia via the activity of its metabolite, allopregnanolone, a positive GABA(A) modulating neurosteroid. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2008;32(2):451-461.
100. Bishnoi M, Chopra K, Kulkarni SK. Modulatory effect of neurosteroids in haloperidol-induced vacuous chewing movements and related behaviors. *Psychopharmacology (Berl)*. 2008;196(2):243-254. doi: 10.1007/s00213-007-0956-z.
101. Ivanova SA, Geers LM, Al Hadithy AF, Pechlivanoglou P, Semke AV, Vy-alova NM, Rudikov EV, Fedorenko OY, Willfert B, Bokhan NA, Brouwers JJ, Loonen AM. Dehydroepiandrosterone sulphate as a putative protective factor against tardive dyskinesia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2014;50:172-177. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2013.12.015
102. Glazer WM, Naftolin F, Moore DC, Bowers MB, MacLusky NJ. The relationship of circulating estradiol to tardive dyskinesia in men and postmenopausal women. *Psychoneuroendocrinology*. 1983;8(4):429-434. DOI: 10.1016/0306-4530(83)90022-7.
103. Bédard PJ, Boucher R, Daigle M, Paolo TD. Similar effect of estradiol and haloperidol on experimental tardive dyskinesia in monkeys. *Psychoneuroendocrinology*. 1984;9(4):375-379. DOI: 10.1016/0306-4530(84)90044-1.
104. Thakur KS, Prakash A, Bisht R, Bansal PK. Beneficial effect of candesartan and lisinopril against haloperidol-induced tardive dyskinesia in rat. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2015;16(4):917-929. DOI: 10.1177/1470320313515038.
105. Wang X, Zhu Y, Wang S, Wang Z, Sun H, He Y, Yao W. Effects of eplerenone on cerebral aldosterone levels and brain lesions in spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens*. 2020;42(6):531-538. doi: 10.1080/10641963.2020.1723615.
106. Vartanian KZ, Karimova MK. Experience using veroshpiron in the combined therapy of parkinsonism. *Zh Nevropatol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 1988;88(12):14-18.
107. Karimova MK, Vartanian KZ, Petelin LS, Kubatiev AA. Effect of veroshpiron on hormone level in patients with Parkinson's disease. *Klin Med (Mosk)*. 1994;72(4):36-39.
108. Teive HG, Munhoz RP, Werneck LC. Worsening of motor symptoms and gynecomastia during spironolactone treatment in a patient with Parkinson's disease and congestive heart failure. *Mov Disord*. 2007;22(11):1678-1679. DOI: 10.1002/mds.21579.
109. Peroza LR, Schaffer LF, De Freitas CM, Leal CQ, Ferrari MC, Duarte MF, Fachineto R. Alteration of Cytokines Levels in the Striatum of Rats: Possible Participation in Vacuous Chewing Movements Induced by Antipsychotics. *Neurochem Res*. 2016;41(9):2481-2489. DOI: 10.1007/s11064-016-1961-6.
110. Naidu PS, Kulkarni SK. Possible involvement of prostaglandins in haloperidol-induced orofacial dyskinesia in rats. *Eur J Pharmacol*. 2001;430(2-3):295-298. DOI: 10.1016/s0014-2999(01)01385-1.
111. Liu H, Kang Y, Liang J, Li C, Xiu M, Chen D, Yang F, Wang F, Wu G, Haile CN, Kosten TA, Kosten TR, Zhang XY. Lower serum interleukin-2 levels in schizophrenic patients with tardive dyskinesia. *Psychiatry Res*. 2012;198(2):329-331. DOI: 10.1016/j.psychres.2012.01.002.
112. Tian L, Tan Y, Chen DC, Lv M, Tan S, Jair C Soares JC, Zhang XY. Reduced serum TNF alpha level in chronic schizophrenia patients with or without tardive dyskinesia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2014;54:259-264. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2014.06.012
113. An HM, Tan YL, Shi J, Wang ZR, Soars JC, Wu JQ, Yang FD, Huang XF, Zhang XY. Altered IL-2, IL-6 and IL-8 serum levels in schizophrenia patients with tardive dyskinesia. *Schizophr Res*. 2015;162(1-3):261-268. DOI: 10.1016/j.schres.2014.12.037.
114. Wang F, Fan H, Sun H, Yang F, Luo Y, Liu H, Kosten TR, Lu L, Zhang XY. Association between TNF- α promoter -308A/G polymorphism and tardive dyskinesia Chinese Han patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2012;37(1):106-110. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2011.12.007
115. Sun H, Wang F, Fan H, Yan Q, Cui K, Yuan W, Zhao F, Zhao L, Yuan J, Yang F, Kosten TR, Zhang XY. The interaction of polymorphisms of IL10 and DBH was associated with general symptoms of PANSS with TD in Chinese Han schizophrenic patients. *PLoS One*. 2013;8(8):e70963. DOI: 10.1371/journal.pone.0070963.
116. Bošković M, Vovk T, Saje M, Goričar K, Dolžan V, Plesničar BK, Grabnar I. Association of SOD2, GPX1, CAT, and TNF genetic polymorphisms with oxidative stress, neurochemistry, psychopathology, and extrapyramidal symptoms in schizophrenia. *Neurochem Res*. 2013;38(2):433-442. DOI: 10.1007/s11064-012-0937-4
117. Fond G, Lançon C, Korchia T, Auquier P, Boyer L. The Role of Inflammation in the Treatment of Schizophrenia. *Front Psychiatry*. 2020;11:160. DOI: 10.3389/fpsy.2020.00160.

118. Hong J, Bang M. Anti-inflammatory Strategies for Schizophrenia: A Review of Evidence for Therapeutic Applications and Drug Repurposing. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2020;18(1):10-24. DOI: 10.9758/cpn.2020.18.1.10.
119. Jensen N, Oliveira JRM. Basal ganglia vulnerability to oxidative stress. *Front Neurosci.* 2014;8:80. DOI: 10.3389/fnins.2014.00080
120. Crowley JJ, Ashraf-Khorassani M, Castagnoli N Jr, Sullivan PF. Brain levels of the neurotoxic pyridinium metabolite HPP+ and extrapyramidal symptoms in haloperidol-treated mice. *Neurotoxicology.* 2013;39:153-157. doi: 10.1016/j.neuro.2013.09.005
121. Lepping P, Delieu J, Mellor R, Williams JH, Hudson PR, Hunter-Lavin C. Antipsychotic medication and oxidative cell stress: a systematic review. *J Clin Psychiatry.* 2011;72(3):273-285. DOI: 10.4088/JCP.09r05268yel
122. Pappa S, Tsouli S, Apostolou G, Mavreas V, Konitsiotis S. Effects of amantadine on tardive dyskinesia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Neuropharmacol.* 2010;33(6):271-275. DOI: 10.1097/wnf.0b013e3181ffde32
123. Tiwari AK, Deshpande SN, Rao AR, Bhatia T, Lerer B, Nimgaonkar VL, Thelma BK. Genetic susceptibility to tardive dyskinesia in chronic schizophrenia subjects: III. Lack of association of CYP3A4 and CYP2D6 gene polymorphisms. *Schizophr Res.* 2005;75(1):21-26. DOI: 10.1016/j.schres.2004.12.011
124. Gałecki P, Pietras T, Szemraj J. Manganese superoxide dismutase gene (MnSOD) polymorphism in schizophrenics with tardive dyskinesia from central Poland [in Polish]. *Psychiatr Pol.* 2006;40(5):937-948.
125. Lee HJ, Kang SG. Genetics of tardive dyskinesia. *Int Rev Neurobiol.* 2011;98:231-264. DOI: 10.1016/B978-0-12-381328-2.00010-9
126. Fedorenko OY, Loonen AJM, Lang F, Toshchakova VA, Boyarko EG, Semke AV, Bokhan NA, Govorin NV, Aftanas LI, Ivanova SA. Association study indicates a protective role of phosphatidylinositol-4-phosphate-5-kinase against tardive dyskinesia. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014; 18 6 doi:10.1093/ijnp/pyu098.
127. Liao DL, Yeh YC, Chen HM, Chen H, Hong CJ, Tsai SJ. Association between the Ser9Gly polymorphism of the dopamine D3 receptor gene and tardive dyskinesia in Chinese schizophrenic patients. *Neuropsychobiology.* 2001;44(2):95-98. DOI: 10.1159/000054924

История «американской» концепции синдрома «атипичной депрессии» и изучения эффективности терапии необратимыми неселективными ИМАО у таких больных (к 70-летию этой группы антидепрессантов)

Д.С. Данилов, А.А. Зотова

Клиника психиатрии им. С.С. Корсакова Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Резюме

Описана история одной из концепций «атипичной депрессии», обозначенных автором термином «американская» концепция, от ее истоков до наших дней. Представлена история изучения вопроса терапии при этом состоянии антидепрессантами – необратимыми неселективными ИМАО от появления первых данных о ее эффективности до настоящего времени. В хронологическом порядке проанализировано участие в этих событиях американских, европейских и российских исследователей. Высказано предложение о необходимости акцентирования внимания молодых психиатров на том, что «атипичная депрессия» является синдромальным понятием, и на том, что, в отличие от России, необратимые неселективные ИМАО до сих пор продолжают применяться в других странах.

Ключевые слова: атипичная депрессия, синдром атипичной депрессии, Колумбийские критерии, обратные вегетативные симптомы, обратный функциональный сдвиг, истероидная дисфория, ингибиторы моноаминоксидазы, ИМАО, фенелзин, транилципромин, изокарбоксазид.

Для цитирования: Д.С. Данилов, А.А. Зотова. История «американской» концепции синдрома «атипичной депрессии» и изучения эффективности терапии необратимыми неселективными ИМАО у таких больных (к 70-летию этой группы антидепрессантов). Психиатрия и психофармакотерапия. 2023; 1: 26–33.

The History of the «American» Atypical Depression Syndrome's Concept and of Researching of Irreversible Nonselective MAOIs Therapy's Effectiveness at the Patients (to the 70th Anniversary of This Antidepressants)

D.S. Danilov, A.A. Zotova

S.S. Korsakov Clinic of Psychiatry, University Clinical Hospital Three, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Ministry of Health of Russia, Moscow.

Abstract

The history of one of atypical depression's concepts called by the author as «American concept» is described from its origin till our days. The history of studying the issue of this state's therapy by antidepressants – irreversible nonselective MAOI from appearance of the first data about its effectiveness till current time is presented. The participation in that events of American, European and Russian researchers is analyzed in chronological order. The assumption about necessity of emphasizing of young psychiatrists' attention that atypical depression is syndrome and that unlike Russia irreversible nonselective MAOIs are used in other countries is made.

Key words: atypical depression, atypical depression syndrome, Columbia criteria, reverse vegetative symptoms, reversed functional shift, hysteroid dysphoria, monoamine oxidase inhibitors, MAOI, phenelzine, tranylcypromine, isocarboxazide.

For citation: D.S. Danilov, A.A. Zotova. The History of the «American» Atypical Depression Syndrome's Concept and of Researching of Irreversible Nonselective MAOIs Therapy's Effectiveness at the Patients (to the 70th Anniversary of This Antidepressants). Psychiatry and psychopharmacotherapy. 2023; 1: 26–33.

Введение

Необратимые неселективные ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО¹) – первый класс антидепрессантов, появившийся в арсенале врачей (табл. 1). Эффективность такой терапии объяснялась и до сих пор связывается с ингибированием моноаминоксидазы (МАО) – фермента, отвечающего за дезактивацию серотонина, норадреналина, дофамина и некоторых других аминов. Первые попытки лечения психически больных ИМАО были предприняты в 1953 г. [4]. Вскоре была показана эффективность терапии при депрессии, а позже – при некоторых других психических расстройствах.

История ИМАО пережила несколько этапов: широкое использование во всем мире у больных с разными формами депрессии, ограничение применения в ряде стран в

связи с описанием осложнений лечения, повторное возвращение в практику в связи с появлением данных о высокой эффективности терапии при «атипичной депрессии»². Основной ареной этих событий стали страны Северной Америки и Западной Европы. В СССР и России ИМАО использовались в конце 50-х – в 90-е гг. XX в. Затем их применение было прекращено. В ряде стран, например в США, Великобритании и Дании, некоторые ИМАО применяются до сих пор, продолжается изучение их действия и даже разрабатываются их новые представители – факты, малоизвестные российской аудитории психиатров. Клинические эффекты такой терапии все еще становятся предметом бурных дискуссий специалистов и общества.

В настоящем экскурсе описана история формирования «американской» концепции³ «атипичной депрессии» и из-

¹ Далее в тексте необратимые неселективные ИМАО для краткости обозначены аббревиатурой «ИМАО», хотя в общепринятом понимании «ИМАО» – широкая группа, в которую, кроме необратимых неселективных ИМАО, входят ИМАО, ингибирующие МАО обратимо и/или селективно.

² В тексте понятие «атипичная депрессия» завычено. Это сделано для того, чтобы подчеркнуть, что речь идет об американской трактовке этого синдромального понятия.

³ В тексте в словосочетании «американская» концепция использованы кавычки. Это сделано для того, чтобы подчеркнуть, что речь идет об американской трактовке понятия «атипичная депрессия». Наряду с этим существуют другие толкования этого синдромального состояния.

учения эффективности при этом синдроме терапии ИМАО, поскольку существует мнение о том, что достойных альтернатив такому лечению у этих больных нет. Экскурс продолжает серию аналитических исследований, систематизирующих данные из истории антидепрессантов. Ранее нами были описаны истории трициклических антидепрессантов (ТЦА), селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), мультимодальных серотонинергических антидепрессантов, ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, стимуляторов высвобождения норадреналина и серотонина⁴.

Истоки формирования понятия «атипичная депрессия» в Европе и США (конец 50-х – 70-е гг. XX в.)

В 1959 г. британские психиатры E.D. West и P.J. Dally из больницы святого Фомы (St Thomas' Hospital) впервые определили термином «атипичная депрессия» депрессию, в структуре которой ярко выражены фобии, тревога, истерические реакции, утомляемость и отсутствуют идеи самообвинения, потеря веса, раннее пробуждение по утрам [5]. Эти психиатры, видимо, были первыми, кто использовал понятие «атипичная депрессия» применительно к подобному сочетанию симптомов. В дальнейшем не раз указывалось на то, что именно E.D. West и P.J. Dally стали пионерами в создании концепции «атипичной депрессии» [6 и др.]. Хотя они четко не сформулировали критерии ее диагностики, они перечислили характерные для нее, по их мнению, признаки.

В течение следующего десятилетия сотрудник больницы святого Фомы J. Pollitt продолжил изучение клинической картины депрессии с «атипичными симптомами», хотя термин «атипичная депрессия» он, видимо, не употреблял. В 60–70-е гг. J. Pollitt опубликовал серию работ, в которых обозначил эти симптомы понятием «обратный функциональный сдвиг» (англ. «reversed functional shift»): утренняя сонливость, повышение аппетита, усиление либидо, нарастание симптоматики в вечернее время [7, 8 и др.]. В дальнейшем другие британские психиатры указывали на то, что J. Pollitt был одним из родоначальников «американской» концепции «атипичной депрессии» [9 и др.].

В 60-е гг. известный американский психиатр D.F. Klein (не путать со знаменитым N.S. Kline), работавший в Колумбийском университете (Columbia University) и в психиатрическом институте штата Нью-Йорк (New York State Psychiatric Institute), в соавторстве описал пациентов, страдающих «истероидной дисфорией» (англ. «hysteroid dysphoria») [10]. Одним из проявлений этого состояния называлась повышенная «чувствительность» человека «к получению отказа» (англ. «rejection sensitivity»). Было показано, что у таких пациентов снижение настроения сочетается с переждением и увеличением длительности сна. В дальнейшем «истероидная дисфория» стала рассматриваться как вариант «атипичной депрессии» [11]. Такие пациенты заинтересовали многих психиатров из США, в т.ч. с позиции оценки взаимоотношения между депрессивным состоянием и истерическим личностным радикалом, хотя некоторые североамериканские специалисты, осно-

вываясь на собственных наблюдениях, критиковали это понятие [12]. Так или иначе, D.F. Klein и его последователи развили концепцию E.D. West и P.J. Dally о том, что некоторые депрессии проявляются истерической симптоматикой, повышением веса и увеличением длительности сна.

Становление и развитие концепции «атипичной депрессии» в США (80–90-е гг. XX в.)

В 1982 г. североамериканский психиатр J.R. Davidson и его коллеги из различных психиатрических учреждений штата Северная Каролина охарактеризовали «атипичную депрессию» как депрессию с гиперфагией, гиперсомнией, «фобической тревогой», истерической симптоматикой, утомляемостью и ухудшением настроения в вечернее время. Таким образом, эти исследователи фактически перечислили те же симптомы, о которых ранее писали E.D. West, P.J. Dally, D.F. Klein и J. Pollitt. На основании преобладания той или иной симптоматики J.R. Davidson и его коллеги выделили два типа «атипичной депрессии»: тип A (англ. «anxious» – тревожный) – депрессия с тревогой, паникой и фобиями; тип V (англ. «vegetative» – вегетативный) – депрессия с гиперсомнией, гиперфагией и повышенным либидо [13]. Последние три симптома «атипичной депрессии» стали обозначаться термином «обратные вегетативные симптомы» (англ. «reverse vegetative symptoms» или «adverse vegetative symptoms»).

В середине 80-х гг. последователи D.F. Klein, работавшие в Колумбийском университете и психиатрическом институте штата Нью-Йорк, продолжили изучать проблему «атипичной депрессии». Для новых исследований было решено отбирать только больных с ее «вегетативным типом». Как позже вспоминал один из исследователей, понятие «атипичная депрессия» было сужено сознательно для того, чтобы сформировать симптоматически однородную группу больных и исключить, таким образом, возможность погрешности результатов, связанную с гетерогенностью клинических характеристик [14]. Например, исследователи опасались ошибок при дифференциальной диагностике тревожного типа «атипичной депрессии» и тревожных невротических расстройств. При квалификации состояния больных специалисты из Колумбийского университета также опирались на понятие «чувствительность к получению отказа», которым D.F. Klein характеризовал пациентов с «истероидной дисфорией». Сузив понятие «атипичная депрессия» лишь до ее «вегетативного типа», они сформулировали четкие критерии диагностики этого состояния. Было предложено расценивать депрессию как «атипичную», если сниженное настроение сочетается с двумя из четырех дополнительных нетипичных для депрессии симптомов: гиперсомнией, гиперфагией, «свинцовым оцепенением» (англ. «leaden paralysis») и «патологической чувствительностью к межличностному отказу». В дальнейшем эти критерии диагностики «атипичной депрессии» получили название «Колумбийские критерии» (англ. «Columbia criteria»), а одна из статей, посвященная этой проблеме, получила название «Колумбийская атипичная депрессия» [15].

⁴Подробнее – см. журналы: «Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика» (2015, №1, 2018, № 4, 2020, № 2, 2022, № 3), «Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова» (2017, № 9, 2019, № 12, 2021, № 4), «Социальная и клиническая психиатрия» (2018, № 2, 2019, № 2), «Психиатрия и психофармакотерапия» (2015, № 5-6).

В 1994 г. в американской классификации DSM-IV появилось понятие «Депрессия с атипичными чертами»⁵. Оно было введено в качестве дополнительного описания для рубрик «Большой депрессивный эпизод» и «Дистимия». Для диагностики этого состояния фактически были использованы «Колумбийские критерии» «атипичной депрессии». Диагноз «Депрессия с атипичными чертами» рекомендовалось использовать, если состояние больного соответствовало следующим признакам: 1) «реактивность настроения» (англ. «mood reactivity») (настроение улучшается в ответ на позитивные события); 2) по крайней мере два из четырех симптомов: усиление аппетита или повышение веса (не менее чем на 2 кг); гиперсомния (10 часов сна или увеличение его длительности на 2 часа от обычной индивидуальной продолжительности); «свинцовое оцепенение» (у больного «свинцовые» ощущения в руках или в ногах; выявляется, если пациент сообщает об ощущении тяжести в конечностях; многие больные описывают ощущение усталости); длительно существующий паттерн «чувствительности к межличностному отказу» (даже вне эпизодов депрессии), который приводит к значительной социальной и профессиональной дезадаптации (никому не нравится получать отказ, но «чувствительность» к нему подразумевает, что человек реагирует на него чрезмерно – «бурно» реагирует на отказ или избегает ситуаций, в которых его можно получить); 3) несоответствие психического состояния проявлениям классического меланхолического и кататонического синдромов.

Первые наблюдения эффективности терапии ИМАО при «атипичной депрессии» и угасание интереса к этому вопросу в Европе (конец 50-х – 60-е гг. XX в.)

В 1959 г. уже упомянутые E.D. West и P.J. Dally опубликовали в *British Medical Journal* статью «Эффекты ипрониазида при депрессивных синдромах» [5]. Они показали, что терапия этим ИМАО особенно эффективна у больных, состояние которых, наряду со снижением настроения, определялось нетипичными для классической (меланхолической) депрессии симптомами. Исследователи так характеризовали этих пациентов: отсутствие идей самообвинения, наличие фобий, тревоги, утомляемости (англ. «fatigue») и истерических реакций, отсутствие потери веса и раннего пробуждения по утрам, ухудшение состояния к вечеру, низкая эффективность ЭСТ. Британские психиатры отметили, что у таких больных эффективность терапии ипрониазидом была гораздо выше, чем у пациентов с классической меланхолической симптоматикой. В течение нескольких следующих лет сотрудники больницы святого Фомы продолжали изучать эффективность терапии ИМАО при «атипичной депрессии» и опубликовали еще несколько работ на эту тему [17 и др.].

После того, как на стыке 50-х и 60-х гг. британские исследователи представили первые данные об эффектив-

сти терапии ИМАО при «атипичной депрессии», интерес к изучению этого вопроса угас. В течение нескольких следующих десятилетий были опубликованы результаты лишь единичных исследований. Результаты одного из них свидетельствовали, что у пациентов с «атипичной депрессией», у которых сниженное настроение сочеталось с тревогой, фобиями и утомляемостью, терапия фенелзином была эффективнее применения плацебо [18].

Отсутствие интереса к изучению эффектов терапии ИМАО при «атипичной депрессии» в 60–70-е гг., вероятно, было обусловлено значительным снижением внимания психиатров к этой группе антидепрессантов. Такое развитие событий было связано с формированием отношения к терапии ИМАО как к опасной из-за развития тираминовых гипертонических кризов⁶ и некоторых других осложнений, а также с повышением популярности применения других групп антидепрессантов, прежде всего ТЦА.

Новый виток интереса к оценке эффективности терапии ИМАО при «атипичной депрессии» в США (80–90-е гг. XX в.)

Интерес к изучению эффективности лечения пациентов с «атипичной депрессией» ИМАО резко возрос в 80–90-е гг. В этот период в США было проведено большое число новых качественно спланированных (сравнительных рандомизированных контролируемых) исследований, в которых в основном оценивалась эффективность применения фенелзина. Подавляющая их часть была выполнена M.R. Liebowitz, F.M. Quitkin, J.W. Stewart, D.F. Klein, P.J. McGrath и другими сотрудниками Колумбийского университета и психиатрического института штата Нью-Йорк [19–21 и многие др.]. Эти исследователи показали, что купирующая и противорецидивная терапия пациентов с «атипичной депрессией» фенелзином более эффективна, чем их лечение ТЦА имипрамином. Причем это наблюдение относилось как к больным, состояние которых соответствовало «Колумбийским критериям» «атипичной депрессии», так и к пациентам, у которых сниженное настроение сочеталось с тревожной (в т.ч. панической) или/и истерической симптоматикой. В одном исследовании прицельно сравнивалась эффективность терапии фенелзином и имипрамином у пациентов с «атипичной депрессией» с симптомами булимии [22]. Оказалось, что в таких случаях применение фенелзина эффективнее лечения имипрамином. Были получены отдельные данные об эффективности при «атипичной депрессии» изокарбоксазида [23].

В отдельном исследовании сотрудники Колумбийского университета и психиатрического института штата Нью-Йорк продемонстрировали равную эффективность фенелзина и имипрамина при лечении больных, состояние которых определялось классической («не атипичной») депрессивной симптоматикой [24]. Они сравнили эти данные с результатами исследований, полученных в группах

⁵ Термин «атипичная депрессия», видимо, появился в США в 1948 г., когда его впервые использовали психиатры P.E. Huston и L.M. Locher из университета штата Айова (Iowa State University) в статье о применении ЭСТ при маниакально-депрессивном психозе. Понятием «атипичная депрессия» они обозначили депрессию с параноидными идеями, агитацией и растерянностью, а понятием «типичная депрессия» – депрессию с интеллектуальной и двигательной заторможенностью, т.е. классический депрессивный синдром [16]. Впервые понятие «атипичная депрессия» было включено в американскую классификацию DSM-III в 1980 г. Однако его диагностические критерии не имели ничего общего с «атипичной депрессией», описанной E.D. West, P.J. Dally, и «истероидной дисфорией», описанной D.F. Klein и его коллегами. В DSM-III под «атипичной депрессией» понимались: кратковременная депрессия без социальной дезадаптации, дистимия с длительными периодами благополучия и депрессия при шизофрении.

⁶ Подробнее об истории изучения вопроса о тираминовых гипертонических кризах – см. статью автора «Эволюция представления о риске развития тираминового синдрома при терапии необратимыми неселективными ингибиторами моноаминоксидазы (к 70-летию этой группы антидепрессантов)» («Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика», 2022, № 3).

пациентов с «атипичной депрессией», и высказали мнение о том, что индивидуальная низкая эффективность терапии ТЦА может указывать на атипичность депрессивного состояния и, таким образом, может расцениваться как предиктор высокой эффективности терапии ИМАО.

Кроме исследователей из Колумбийского университета, в 80–90-е гг. эффективность терапии ИМАО при «атипичной депрессии» изучалась психиатрами из других учреждений США и Западной Европы. Однако такие исследования были единичными. Несколько североамериканских специалистов показали, что терапия изокарбоксазидом эффективнее, чем использование плацебо у пациентов с «обратными вегетативными симптомами» и тревогой [25]. Коллектив датских психиатров, которые до сих пор изучают действие терапии ИМАО, не установили значимых различий в эффективности применения изокарбоксазида и ТЦА кломипрамина при «атипичной депрессии» с «обратными вегетативными симптомами» и даже обнаружили тенденцию меньшей эффективности лечения изокарбоксазидом [26]. В одном североамериканском исследовании было установлено, что больные депрессией с истерической симптоматикой лучше реагируют на терапию фенелзином, чем на лечение ТЦА amitриптилином [27]. В другом североамериканском исследовании были получены данные о равной эффективности терапии фенелзином и СИОЗС флуоксетином больных с признаками «атипичной депрессии», соответствующими «Колумбийским критериям» [28].

До появления в конце XX в. новых поколений антидепрессантов, например СИОЗС, практикующие психиатры охотно применяли ИМАО для терапии пациентов с «атипичной депрессией». В 80-е гг. при лечении таких больных четверть североамериканских врачей использовали ИМАО в качестве антидепрессантов первого ряда [29]. В 90-е гг. рекомендация использования ИМАО при «атипичной депрессии» вошла в фундаментальные американские руководства по психиатрии [30, 31]. Считалось, что такая терапия улучшает состояние 70% больных, тогда как применение ТЦА и плацебо ослабляет симптомы болезни у 50% и 30% пациентов [31].

Использование критериев «атипичной депрессии» и применение ИМАО у таких больных в Европе и России (80–90-е гг. XX в.)

Хотя концепция «атипичной депрессии» первоначально появилась в Великобритании, европейские психиатры, в отличие от их более энергичных американских коллег, не смогли ее популяризировать. Интерес к «атипичной депрессии» в Европе оживился только в 80-е гг. – после того, как сотрудники Колумбийского университета и психиатрического института штата Нью-Йорк активно описали свои данные в научной печати и на международных конференциях. Например, в 1982 г. P.J. McGrath и D.F. Klein осветили их на конференции, проходившей в западногерманском городе Дахлеме. В 1986 г. M.R. Liebowitz представил их в одной из глав книги «Новые результаты в изучении депрессий», выпущенной в Европе издательством «Springer-Verlag».

В 80-е гг. британские специалисты из больницы Адденбрука Кембриджского университета (Addenbrooke's Hospital, University of Cambridge) описывали «американскую» концепцию наряду с другими концепциями атипичной депрессии, существовавшими в то время [9, 32]. В одной из статей они однократно использовали термин «синдром атипичной депрессии». Этот факт примечателен, т.к. другие западноевропейские и американские психиатры, видимо, не уделяли особого внимания тому, что «атипичная депрессия» является синдромальным понятием. Примечательно, что в начале 80-х гг. некоторые британские исследователи критиковали концепцию «атипичной депрессии», приводя собственные данные о том, что различные симптомы «обратного функционального сдвига» слабо ассоциированы между собой [9]. В 90-е гг., т.е. после включения понятия «атипичная депрессия» в DSM-IV, некоторые европейские специалисты стали использовать «американские» критерии. Например, серия исследований, посвященных изучению клинических характеристик больных с «атипичной депрессией», была проведена в Италии [33, 34 и др.]. Европейские специалисты также оценивали у таких пациентов эффективность терапии ИМАО, однако число этих исследований было очень скромным.

Советские психиатры узнали об «американской» концепции «атипичной депрессии» и об эффективности у таких пациентов ИМАО во второй половине 80-х гг. Это произошло благодаря рецензиям отечественных специалистов, например В.Я. Гиндикина и С.Ю. Циркина, на зарубежные научные издания [35, 36]. Концепция «атипичной депрессии» в том виде, в котором ее понимали американские исследователи, не была близка представителям советской психиатрической школы и поэтому до сих пор трудна для восприятия российскими психиатрами. В XX в. отечественные специалисты, анализируя данные зарубежных коллег, заменяли термин «атипичная депрессия» на другие более близкие им понятия, например: «ипохондрическая депрессия» или «депрессия, сопровождающаяся обсессивно-фобической, ипохондрической симптоматикой и повышенным аппетитом» [37–39]. Обычно же отечественные психиатры трактовали понятие «атипичная депрессия» очень широко и не так, как это делали их зарубежные коллеги. В СССР под атипичной депрессией понималась любая депрессия, сопровождающаяся симптоматикой, «гетерономной ядерному депрессивному аффекту» [39 и др.], например: депрессия с выраженной деперсонализацией, соматизацией и дереализацией, или депрессия с бредом, или депрессия с помрачением сознания на высоте сниженного настроения [37, 40 и др.]. Лишь немногие советские психиатры, например сотрудники Ленинградского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева⁷ Ю.Л. Нуллер и Р.Я. Вовин, в 80-е гг. использовали понятие «атипичная депрессия» в том же контексте, в котором это делали американские специалисты [41, 42 и др.]. Причем они, ссылаясь на мнение, высказанное в самом начале XX в. П.Б. Ганнушкиным и С.А. Сухановым, подчеркивали, что появление атипичной симптоматики в структуре депрессивного синдрома связано с особенностями личностного преморбиды.

⁷ Ныне – Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева.

В СССР вопрос эффективности терапии ИМАО при «атипичной депрессии» специально не изучался. Однако советские, а затем российские психиатры знали о данных, полученных их зарубежными коллегами. В 80-е гг. авторы руководства «Психиатрия», изданного под редакцией Г.В. Морозова, писали: «В будущем ИМАО займут, вероятно, опять свое место в психиатрической практике, особенно в случаях ... атипичных депрессий» [43] – предположение, которое в дальнейшем отчасти оправдалось в западных странах, но не сбылось в России. В тот же период сотрудники МНИИ психиатрии МЗ РСФСР⁸ высказали мнение о высокой эффективности терапии ИМАО не только при «атипичной депрессии», но и при сложных по структуре депрессиях с выраженной сенесто-ипохондрической, фобической и анестетической симптоматикой [44]. В 90-е гг. известный психофармаколог М.Д. Машковский писал о том, что терапия ниламидом – единственным доступным в то время в России ИМАО – более эффективна при «атипичных депрессиях», чем лечение ТЦА [45].

Современное отношение к концепции «атипичной депрессии» и терапии ИМАО таких пациентов в мире (первые десятилетия XXI в.)

В первые десятилетия XXI в. концепция «атипичной депрессии» продолжала активно развиваться в США. Были проведены новые и глубокие по методике и анализу исследования. Результаты некоторых из них свидетельствовали о том, что четкие критерии, которые использовались для диагностики этого состояния в DSM-IV, являются спорными. На это, например, указывал известный североамериканский психиатр М.Е. Thase [46]. Однако авторы «Колумбийских критериев» рьяно отстаивали свои позиции [47]. В американской классификации DSM-V, введенной в практику в 2013 г., были сохранены те критерии «атипичной депрессии», которые использовались в DSM-IV.

В Европе «американские» критерии «атипичной депрессии» в настоящее время не признаны. До сих пор они не использовались ни в одном из пересмотров МКБ. Понятие «атипичная депрессия» в любой его интерпретации отсутствует в недавно введенной в практику МКБ-11. Тем не менее психиатры из разных европейских стран нередко используют «американские» критерии при проведении клинических исследований [48-51 и многие др.]. Другие специалисты, например J. Angst, указывают на спорность этих критериев [52]. Стоит отметить, что знаменитый швейцарский психиатр относится к немногим зарубежным специалистам, акцентировавшим внимание на том, что понятие «атипичная депрессия» является синдромальной категорией [52].

Российские психиатры до последнего времени практически не использовали термин «атипичная депрессия» в его американском толковании. Традиционно отечественные специалисты расценивали понятие «атипичная депрессия» очень широко, описывая этим термином практически любые симптомокомплексы, в которых, одновременно с депрессивным аффектом, ярко проявлялась дру-

гая психопатологическая симптоматика. На стыке XX и XXI понятие «атипичная депрессия» начало сужаться. В частности, в этот период С.Н. Мосолов определил его как «длительно существующие своеобразные тревожно-депрессивные состояния с сомато-вегетативными и невротоподобными (преимущественно обсессивно-фобическими) расстройствами» [53]. В дальнейшем синдром атипичной депрессии в России стал изучаться довольно активно. В частности, в различных научно-исследовательских учреждениях были выполнены диссертационные исследования, в некоторых из которых использовались «американские» критерии [54-57].

В XXI в. в мире для применения остались доступными 3 представителя ИМАО – фенелзин, транилципромин и изокарбоксазид. Они до сих пор используются во многих странах Европы и в Америке [58, 59], хотя интерес к ним со стороны практикующих психиатров невелик из-за опасения перед риском развития осложнений лечения⁹. В России ИМАО перестали использоваться в 90-е гг. XX в. Однако отечественные фармацевты и фармакологи продолжают синтезировать и изучать эффекты их новых представителей [60, 61], а известные российские психиатры, опираясь, видимо, на мнения зарубежных коллег, отмечают особую эффективность терапии ИМАО при «атипичной депрессии» [62 и др.].

В отношении вопроса эффективности терапии ИМАО при «атипичной депрессии» в настоящее время в мире существуют различные точки зрения. Одна из них предполагает, что при лечении таких пациентов среди многочисленных групп антидепрессантов достойной альтернативы ИМАО не существует, в т.ч. среди новых их поколений – селективных и/или обратимых ИМАО. Такое мнение высказывают не только сотрудники американского Колумбийского университета [14], но и специалисты из научных учреждений других стран [63]. Реже высказывается точка зрения в том, что эффективность терапии ИМАО не превосходит и даже уступает эффективности лечения антидепрессантами других групп [64].

Заключение

Систематизация и анализ литературных первоисточников иллюстрируют, что «американская» концепция синдрома «атипичной депрессии» родилась в Великобритании, получила активное развитие в США, а затем в той или иной степени распространилась по всему миру (табл. 2). Несмотря на то, что история этой концепции длится более 60 лет, она до сих пор вызывает дискуссии среди психиатров, разделившихся на ее апологетов и критиков. В России американский взгляд на синдром «атипичной депрессии» многие десятилетия не был известен, но в последнее время он использовался в некоторых научных исследованиях.

История развития «американской» концепции синдрома «атипичной депрессии» тесно связана с 70-летней историей необратимых неселективных ИМАО, поскольку были получены данные о высокой эффективности терапии этими антидепрессантами у таких больных. Однако мне-

⁸ Ныне – Московский научно-исследовательский институт психиатрии в составе Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского.

⁹ Подробнее об истории изучения некоторых из этих осложнений – см. статью автора «Эволюция представления о риске развития тираминового синдрома при терапии необратимыми неселективными ингибиторами моноаминоксидазы (к 70-летию этой группы антидепрессантов)» («Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика», 2022, № 3).

Таблица 1. Хронология создания и введения в практику антидепрессантов – ИМАО*

МНН (экспериментальное название)	Страна и фармацевтическая компания – создатель	Год первого упоминания в широкой научной периодической печати ¹	Год одобрения для применения или начала использования	Год присвоения МНН ВОЗ
Ипрониазид (RO 2-4572/3)	США, Hoffmann-La Roche (американское подразделение ?)	1953	1953	1953
Фенипразин (JB 516)	США, Lakeside Laboratories	1958	США – 1959 ? Европа – ?	1961
Изокарбоксазид (Ro 5-0831/1 или Ro 5-0831)	США, Hoffmann-La Roche ² (американское подразделение ?)	1959	США – 1959 Европа – ?	1961
Ниаламид (P-1133)	США, Pfizer ³	1959	США – 1959 Европа – ?	1962
Фенелзин (W-1554-A)	США, Warner ⁴	1959	США – 1961 Европа – 1962	1968
Транилципромин (SKF 385)	Великобритания и США, Smith Kline and French	1959 ⁵	США – 1961 Европа – 1960	1961
Пивгидразин (Ro 4-1634)	США, Hoffmann-La Roche (американское подразделение ?)	1960	?	?
Ипроклозид (P.C. 603)	Бельгия, Pharmethic	1961	?	1963
Феноксипропазин (?)	Великобритания, Smith and Nephew	1963	США – 1961? Европа ⁶ – ?	1962
Мебаназин (?)	Великобритания, Imperial Chemical Industries – ICI	1964	США – 1963? Европа – ?	1966
Сафразин ⁷ (?)	Япония, Оно	1963	Япония ⁸ – 1964	? ⁶
Ветразин ⁷ (TAC-28)	СССР, химический факультет Московского государственного университета им. М.В. Ломоносова	1963	СССР ⁹ – 1967	? ⁶
Октамоксин (?)	Франция? Страны Бенилюкса?, ?	1964	?	1966
Бенмоксин (?)	Франция? Страны Бенилюкса?, ?	1968	?	1968

Примечания к таблице:

* – таблица составлена автором статьи.

? – информацию найти не удалось или она требует уточнения.

1 – имеется в виду упоминание об использовании в качестве психотропного средства; возможно, существуют более ранние упоминания, но их найти не удалось.

2 – по одним современным данным, маркетинг изокарбоксазида в США изначально осуществляла фармацевтическая компания «Validus Pharms» [1]; по другим современным данным, «Validus Pharms» начала маркетинг изокарбоксазида только после того, как в 1994 г. его производство прекратила компания «Hoffmann-La Roche» [2].

3 – вероятно, в производстве ниаламида принимала участие фармацевтическая компания «Harvey» – подразделение компании «Pfizer» [3].

4 – по некоторым современным данным, после одобрения применения фенелзина в США его маркетинг осуществляла фармацевтическая компания «Parke-Davis» [1].

5 – транилципромин был синтезирован в 1949 г., но изучение его антидепрессивной активности началось в 1959 г.

6 – из европейских стран феноксипропазин был доступен, видимо, только в Великобритании.

7 – названия «сафразин» и «ветразин» не являются МНН; эти названия использовались в отношении действующего вещества в тех странах, в которых эти ИМАО были синтезированы; МНН им, видимо, не присваивались.

8 – сафразин в США и Европе не применялся.

9 – ветразин применялся в СССР и некоторых странах Восточной Европы.

ние о высокой эффективности лечения ИМАО при «атипичной депрессии» разделяют не все исследователи. Российские психиатры не имеют собственного опыта применения ИМАО при синдроме «атипичной депрессии», т.к. американская концепция «атипичной депрессии» не использовалась в нашей стране в период, когда ИМАО были доступны для применения.

Настоящий исторический экскурс вряд ли имеет большое практическое значения для отечественных психиатров из-за не востребоваемости «американской» концепции «атипичной депрессии» и особенно из-за недоступности ИМАО в нашей стране. Однако в реалиях современной глобализации науки, отмечавшихся по крайней мере

до последнего времени, игнорирование приведенных в экскурсе фактов вряд ли оправдано.

В российских руководствах по психиатрии указывается на то, что произошел «отказ от применения» ИМАО [65]. Однако оказывается, что это утверждение справедливо только для России, а не для других стран. Также важно подчеркнуть, что «атипичная депрессия», в любом толковании этого термина, является синдромальным, а не нозологическим понятием. Это важное замечание, поскольку употребление в российских руководствах и учебниках словосочетания «атипичная депрессия» без его отчетливой отсылки к категории психопатологических синдромов может ввести в заблуждение практикующих, особенно молодых, психиатров.

Таблица 2. Хронология событий, связанных со становлением «американской» концепции «атипичной депрессии» и изучением эффективности ИМАО*

Этап	Период	Событие, связанное со становлением концепции (и его локация)	Событие, связанное с изучением эффективности терапии (и его локация)
I	Конец 50-х – начало 60-х гг. XX в.	Определение понятий «атипичная депрессия» и «обратный функциональный сдвиг» (больница святого Фомы, Великобритания).	Появление данных об эффективности терапии ИМАО при «атипичной депрессии» (больница святого Фомы, Великобритания).
II	60-е гг. XX в.	Описание пациентов с «истероидной дисфорией» (Колумбийский университет и психиатрический институт штата Нью-Йорк, США).	
III	Начало 80-х гг. XX в.	Разделение «атипичной депрессии» на тревожный и вегетативный типы, введение термина «обратные вегетативные симптомы» (различные психиатрические учреждения штата Каролина, США).	Появление данных о большей эффективности при «атипичной депрессии» терапии ИМАО, чем лечения ТЦА (Колумбийский университет и психиатрический институт штата Нью-Йорк, США). Появление единичных сообщений о равной эффективности при «атипичной депрессии» применения ИМАО и ТЦА или СИОЗС (различные психиатрические учреждения в разных странах).
IV	Середина 80-х гг. XX в.	Формулировка Колумбийских критериев диагностики «атипичной депрессии» (Колумбийский университет и психиатрический институт штата Нью-Йорк, США).	
V	1994 г.	Введение Колумбийских критериев «атипичной депрессии» в DSM-IV (США).	
VI	80-е гг. XX в. – первые десятилетия XXI в.	Проникновение «американской» концепции «атипичной депрессии» в Европу и использование американских критериев в научных исследованиях (различные психиатрические учреждения в разных странах Европы).	
VII	Первые десятилетия XXI в.	Критика концепции «атипичной депрессии» некоторыми известными специалистами (Пенсильванский университет, США, Цюрихский университет, Швейцария, амбулаторный психиатрический центр Равенны, Италия, и др.).	

Примечание к таблице: * – таблица составлена автором статьи.

Список литературы

- Stolberg V.B. ADHD medications: history, science, and issues. Santa Barbara: Greenwood. 2017, 275 p.
- Phelps J., Carlat D. Four “new” antidepressants. Or are they? *Tablet*. 2011; 12 (3): 2-9. doi: 10.1037/e625792012-002
- Wright V., Walker W.C., Wood E.A. Nialamide as a “Steroid Sparing” agent in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 1963; 22 (5): 348-53. doi: 10.1136/ard.22.5.348
- Smith J.A. The use of the isopropyl derivative of isonicotinylhydrazine (marsi- lid) in the treatment of mental disease; A preliminary report. *Am Practitioner Dig Treat*. 1953; 4 (8): 519-20.
- West E.D., Dally P.J. Effects of iproniazid in depressive syndromes. *Br Med J*. 1959; 1 (5136): 1491-4. doi: 10.1136/bmj.1.5136.1491
- Annesley P.T. Nardil response in a chronic obsessive compulsive. *Br J Psychiatry*. 1969; 115 (523):748. doi: 10.1192/bjp.115.523.748
- Pollitt J.D. Depression and the functional shift. *Compr Psychiatry*. 1960; 1 (6): 381-90. doi: 10.1016/s0010-440x(60)80062-4
- Pollitt J. Etiological, clinical and therapeutic aspects of depression. *Proc R Soc Med*. 1971; 64 (12): 1174-8.
- Paykel E.S., Parker R.R., Rowan P.R., Rao B.M., Taylor C.N. Nosology of atypical depression. *Psychol Med*. 1983; 13 (1): 131-9. doi: 10.1017/s0033291700050133
- Klein D.F., Davis J.M. Diagnosis and drug treatment of psychiatric disorders. Baltimore: Williams & Wilkins. 1969, 480 p.
- Beeber A.R., Kline M.D., Pies R.W., Manring J.M. Jr. Hysteroid dysphoria in depressed inpatients. *J Clin Psychiatry*. 1984; 45 (4): 164-6.
- Spitzer R.L., Williams J.B. Hysteroid dysphoria: an unsuccessful attempt to demonstrate its syndromal validity. *Am J Psychiatry*. 1982; 139 (10): 1286-91. doi: 10.1176/ajp.139.10.1286
- Davidson J.R., Miller R.D., Turnbull C.D., Sullivan J.L. Atypical depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1982; 39 (5): 527-34. doi: 10.1001/archpsyc.1982.04290050015005.
- Quitkin F.M. Depression with atypical features: diagnostic validity, prevalence, and treatment. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2002; 4 (3): 94-9. doi: 10.4088/pcc.v04n0302
- Quitkin F.M., Stewart J.W., McGrath P.J., Tricamo E., Rabkin J.G., Ocepek-Welikson K., Nunes E., Harrison W., Klein D.F. Columbia atypical depression. A subgroup of depressives with better response to MAOI than to tricyclic antidepressants or placebo. *Br J Psychiatry Suppl*. 1993; 163 (Suppl 21): 30-4. doi: 10.1192/S0007125000292465
- Huston P.E., Locher L.M. Manic-depressive psychosis; course when treated and untreated with electric shock. *Arch Neurol Psychiatry*. 1948; 60 (1): 37-48. doi:10.1001/archneurpsyc.1948.02310010043003
- Dally P.J., Rohde P. Comparison of antidepressant drugs in depressive illnesses. *Lancet*. 1961; 1 (7167): 18-20. doi: 10.1016/s0140-6736(61)92186-9
- Robinson D.S., Nies A., Ravaris C.L., Lamborn K.R. The monoamine oxidase inhibitor, phenelzine, in the treatment of depressive-anxiety states. A controlled clinical trial. *Arch Gen Psychiatry*. 1973; 29 (3): 407-13. doi: 10.1001/archpsyc.1973.04200030093015
- Liebowitz M.R., Quitkin F.M., Stewart J.W., McGrath P.J., Harrison W., Rabkin J., Tricamo E., Markowitz J.S., Klein D.F. Phenelzine v imipramine in atypical depression. A preliminary report. *Arch Gen Psychiatry*. 1984; 41(7): 669-77. doi: 10.1001/archpsyc.1984.01790180039005
- Quitkin F.M., McGrath P.J., Stewart J.W., Harrison W., Tricamo E., Wager S.G., Ocepek-Welikson K., Nunes E., Rabkin J.G., Klein D.F. Atypical depression, panic attacks, and response to imipramine and phenelzine. A replication. *Arch Gen Psychiatry*. 1990; 47 (10): 935-41. doi: 10.1001/archpsyc.1990.01810220051006
- Stewart J.W., Tricamo E., McGrath P.J., Quitkin F.M. Prophylactic efficacy of phenelzine and imipramine in chronic atypical depression: likelihood of recurrence on discontinuation after 6 months' remission. *Am J Psychiatry*. 1997; 154 (1): 31-6. doi: 10.1176/ajp.154.1.31
- Rothschild R., Quitkin H.M., Quitkin F.M., Stewart J.W., Ocepek-Welikson K., McGrath P.J., Tricamo E. A double-blind placebo-controlled comparison of phenelzine and imipramine in the treatment of bulimia in atypical depressives. *Int J Eat Disord*. 1994; 15 (1): 1-9. doi: 10.1002/1098-108x(199401)15:1<::aid-eat2260150102>3.0.co;2-e
- Kennedy S.H., Piran N., Garfinkel P.E. Monoamine oxidase inhibitor therapy for anorexia nervosa and bulimia: a preliminary trial of isocarboxazid. *J Clin Psychopharmacol*. 1985; 5 (5): 279-85. doi: 10.1097/00004714-198510000-00005
- Quitkin F.M., McGrath P.J., Stewart J.W., Harrison W., Wager S.G., Nunes E., Rabkin J.G., Tricamo E., Markowitz J., Klein D.F. Phenelzine and imipramine in mood reactive depressives. Further delineation of the syndrome of atypical depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1989; 46 (9): 787-93. doi: 10.1001/archpsyc.1989.01810090029005
- Zisook S, Braff DL, Click MA. Monoamine oxidase inhibitors in the treatment of atypical depression. *J Clin Psychopharmacol*. 1985; 5 (3): 131-7. doi: 10.1097/00004714-198506000-00002
- Larsen J.K., Gjerris A., Holm P., Anderson J., Bille A., Christensen E.M., Høyer E., Jensen H., Mejlhede A., Langagergaard A., Nilakantan B., Olafsson K., Severin B., Rafaelsen O.J. Moclobemide in depression: a randomized, multicenter trial against isocarboxazide and clomipramine emphasizing atypical depression. *Acta Psychiatr Scand*. 1991; 84 (6): 564-70. doi: 10.1111/j.1600-0447.1991.tb03196.x.

27. Kayser A., Robinson D.S., Nies A., Howard D. Response to phenelzine among depressed patients with features of hysteroid dysphoria. *Am J Psychiatry*. 1985; 142 (4): 486-8. doi: 10.1176/ajp.142.4.486
28. Pande A.C., Birkett M., Fechner-Bates S., Haskett R.F., Greden J.F. Fluoxetine versus phenelzine in atypical depression. *Biol Psychiatry*. 1996; 40 (10): 1017-20. doi: 10.1016/0006-3223(95)00628-1
29. Balon R., Mufti R., Arfken C.L. A survey of prescribing practices for monoamine oxidase inhibitors. *Psychiat Serv*. 1999; 50: 945-7. doi: 10.1176/ps.50.7.945
30. Пайс Р., Шейдер Р. Депрессия. В кн.: Психиатрия (ред. Р. Шейдер) (пер. с англ.). М.: Практика. 1998: 280-317.
31. Клиническая психиатрия (пер. с англ.) (ред. Т.Б. Дмитриева). М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА. 1998, 505 с.
32. Paykel E.S. Antidepressants: Their efficacy and place in therapy. *J Psychopharmacol*. 1988; 2 (3-4): 105-18. doi: 10.1177/026988118800200301
33. Perugi G., Akiskal H.S., Lattanzi L., Cecconi D., Mastrocinque C., Patronelli A., Vignoli S., Bemis E. The high prevalence of "soft" bipolar (II) features in atypical depression. *Compr Psychiatry*. 1998; 39 (2): 63-71. doi: 10.1016/S0010-440X(98)90080-3
34. Benazzi F. Prevalence and clinical features of atypical depression in depressed outpatients: a 467-case study. *Psychiatry Res*. 1999; 86 (3): 259-65. doi: 10.1016/S0165-1781(99)00035-9
35. Гиндикин В.Я., Герцик Л.Г. Рецензия на книгу: Происхождение депрессий: современные концепции и подходы. Под ред. Дж. Ангста. Берлин – Гейдельберг – Нью-Йорк – Токио. Издательство Шпрингера. 1983, 471 с. (The Origins of Depression: Current Concepts and Approaches. J. Angst Ed. Dahlem Konferenzen. Berlin – Heidelberg – New York – Tokyo: Springer-Verlag. 1983, 471 p.). Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1986; 86 (11): 1739-40.
36. Циркин С.Ю. Рецензия на книгу: «Новые результаты в изучении депрессий». Под ред. Г. Хиппиуса, Дж. Л. Клермана, Н. Матуссека, при участии М. Шмаусса, Берлин – Гейдельберг – Нью-Йорк – Лондон – Париж – Токио, 1986, 263 с. (New Results in Depression Research. Ed. by H. Hippus, G.L. Klerman, N. Matussek. With the assistance of M. Schmauss. Berlin – Heidelberg – New York – London – Paris – Tokyo: Verl. Springer. 1986, 263 p.). Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1989; 89 (9): 149-52.
37. Авруцкий Г.Я., Гурович И.Я., Громова В.В. Фармакотерапия психических заболеваний. М.: Медицина. 1974, 472 с.
38. Пападопулос Т.Ф., Шахматова-Павлова И.В. Маниакально-депрессивный психоз. В кн.: Руководство по психиатрии, Т.1 (ред. А.В. Снежневский). М.: Медицина. 1983: 417-56.
39. Мосолов С.Н. Клиническое применение современных антидепрессантов. С-Пб.: Медицинское информационное агентство. 1995, 568 с.
40. Жариков Н.М. Маниакально-депрессивных психоз. В кн. Жариков Н.М., Урсова Л.Г., Хритинин Д.Ф. Психиатрия (учебник). М.: Медицина. 1989: 445-57.
41. Нуллер Ю.Л., Михаленко И.Н. Аффективные психозы. М.: Медицина. 1988, 264 с.
42. Вовин Р.Я., Аксенова И.О., Кюне Г.-Е. Проблема хронизации психозов и преодоление терапевтической резистентности (на модели депрессивных состояний). В кн.: Фармакотерапевтические основы реабилитации психически больных (ред. Р.Я. Вовин, Г.-Е. Кюне). М.: Медицина. 1989: 151-81.
43. Зайдель К., Кулавик Х., Шахматов Н.Ф., Боброва И.Н. Маниакально-депрессивный психоз. В кн.: Руководство по психиатрии (ред. Г.В. Морозов). В 2-х т. Т. I. М.: Медицина. 1988: 485-516.
44. Прохорова И.С. Некоторые аспекты дифференцированной терапии циркулярных депрессий. Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1985; 85 (4): 570-4.
45. Машковский М.Д. Лекарственные средства (издание 13). Т.1. Харьков: Торсинг. 1997, 560 с.
46. Thase M.E. Atypical depression: useful concept, but it's time to revise the DSM-IV criteria. *Neuropsychopharmacology*. 2009; 34 (13): 2633-41. doi: 10.1038/npp.2009.100
47. Stewart J.W., McGrath P.J., Quitkin F.M., Klein D.F. DSM-IV depression with atypical features: is it valid? *Neuropsychopharmacology*. 2009; 34 (13): 2625-32. doi: 10.1038/npp.2009.99
48. Łojko D., Rybakowski J.K. Atypical depression: current perspectives. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017; 13: 2447-56. doi: 10.2147/NDT.S147317
49. Brailean A., Curtis J., Davis K., Dregan A., Hotopf M. Characteristics, comorbidities, and correlates of atypical depression: evidence from the UK Biobank Mental Health Survey. *Psychol Med*. 2020; 50 (7): 1129-38. doi: 10.1017/S0033291719001004
50. Güngör B.B., Akgül A.İ., Taymur İ., Demirci H., İnel A. Evaluation of eating attitudes, anger and impulsivity in atypical and non-atypical depression and assessment of comorbidity of binge eating. *Psychiatr Danub*. 2020; 32 (1):105-14. doi: 10.24869/psyd.2020.105
51. Pistis G., Milaneschi Y., Vandeleur C.L., Lasserre A.M., Penninx B.W.J.H., Lamers F., Boomsma D.I., Hottenga J.J., Marques-Vidal P., Vollenweider P., Waeber G., Aubry J.M., Preisig M., Kutalik Z. Obesity and atypical depression symptoms: findings from Mendelian randomization in two European cohorts. *Transl Psychiatry*. 2021; 11 (1): 96. doi: 10.1038/s41398-021-01236-7
52. Angst J., Gamma A., Benazzi F., Silverstein B., Ajdacic-Gross V., Eich D., Rössler W. Atypical depressive syndromes in varying definitions. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2006; 256 (1): 44-54. doi: 10.1007/s00406-005-0600-z
53. Мосолов С.Н. Современный этап развития психофармакотерапии. В кн.: Новые достижения в терапии психических заболеваний (ред. С.Н. Мосолов). М.: Бином. 2002: 21-37.
54. Шеленев А.М. Клинико-динамические, хронобиологические и терапевтические особенности атипичной депрессии. Дисс канд мед наук. Томск. 2010, 264 с.
55. Марачев М.П. Атипичная депрессия при биполярном и монополярном аффективном расстройстве (клиника и фармакотерапия). Дисс канд мед наук. М. 2013, 136 с.
56. Вербицкая М.С., Тювина Н.А., Тюльпин Ю.Г., Кренкель Г.Л. Сравнительная оценка психофармакотерапии атипичной депрессии в рамках биполярного и рекуррентного аффективных расстройств, психогенных депрессий. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2022; 14 (1): 52-59. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2022-1-52-59>
57. Лалин И.А. Депрессии с атипичными и смешанными чертами при рекуррентном депрессивном и биполярном тип II расстройствах, клинико-нейрофизиологическое исследование. Дисс докт мед наук. М. 2022, 608 с.
58. Thase M.E. The role of monoamine oxidase inhibitors in depression treatment guidelines. *J Clin Psychiatry*. 2012; 73 (Suppl 1): 10-6. doi: 10.4088/JCP.11096sulc.02
59. Antosik-Wójcicka A.Z., Bzinkowska D., Chojnacka M., Swiecicki Ł., Torbiński J. «Addiction» to phenelzine – case report (article in Polish). *Psychiatr Pol*. 2013; 47 (1): 127-34.
60. Семина И.И., Байчурина А.З. Разработка новых потенциальных лекарственных средств с психотропной активностью среди фосфорилациетогидразидов и других производных фосфорилированных карбоновых кислот – приоритетное направление казанской школы психофармакологов. *Казанский медицинский журнал*. 2016; 97 (1): 148-55.
61. Валеева Л.А., Давлятова Г.Г., Шабалина Ю.В., Исакова А.В., Халиуллин Ф.А., Никитина И.Л. Синтез и антидепрессивные свойства гидразида 2-[3-метил-7-(тиетанил-3)-1-этилксантинил-8-тио]уксусной кислоты. *Химико-фармацевтический журнал*. 2016; 50 (6): 8-11.
62. Костюкова Е.Г. Аффективные расстройства. В кн.: Психиатрия: справочник практического врача (ред. А.Г. Гофман) (2-е издание). М.: МЕДпресс-информ. 2010: 136-60.
63. Shulman K.I., Herrmann N., Walker S.E. Current place of monoamine oxidase inhibitors in the treatment of depression. *CNS Drugs*. 2013; 27 (10): 789-97. doi: 10.1007/s40263-013-0097-3
64. Successful management of major depressive disorder (2nd edition) (eds. S.H. Kennedy, P. Gorwood). London: Future Medicines. 2014, 72 p.
65. Психиатрия: национальное руководство, 2-е изд. (гл. ред. Ю.А. Александровский, Н.Г. Незнанов). М.: ГЭОТАР-Медиа. 2018, 1008 с.

Сведения об авторах

Данилов Дмитрий Сергеевич – доктор медицинских наук, заведующий отделением Клиники психиатрии им. С.С. Корсакова Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова».

E-mail: clinica2001@inbox.ru, тел: 8 (499) 255-30-81.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9589-3707>

Зотова Анна Андреевна – главная медицинская сестра

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6348-5963>

Адрес: 119435, Москва, ул. Россолимо, д. 11, стр. 9, E-mail: anna-zotova@yandex.ru

Сексуальная дисфункция, вызванная приемом антидепрессантов: распространенность и методы коррекции

С.С. Потанин¹, Д.С. Цапко², А.Я. Ивницкая³

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр психического здоровья»

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

³ ООО «Протеинтех»

Абстракт

Сексуальная дисфункция вследствие антидепрессантов является одной из актуальных проблем современной психофармакологии в связи с частым использованием селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, для которых этот побочный эффект наиболее характерен. Важно отметить, что в различных исследованиях частота развития сексуальной дисфункции могла отличаться в несколько раз для одного и того же препарата. Причина этого, по-видимому, заключается в разной методологии, а также связана с тем, что многим пациентам нелегко обсуждать эту проблему с врачами (до 50% пациентов с сексуальной дисфункцией вследствие приема антидепрессантов не предъявляли жалобы врачу). При первоначальном выборе препарата важно учитывать уже имеющиеся проблемы и жалобы пациента, и если сексуальная дисфункция как проблема обозначается при первичном осмотре, стоит предпочесть препараты с меньшей вероятностью развития подобных побочных эффектов (вортиоксетин, мirtазапин, агомелатин, trazодон). В случае уже возникшей сексуальной дисфункции стратегии коррекции могут быть следующими: ожидание адаптации, снижение дозы, лекарственные каникулы, смена антидепрессанта, добавление дополнительных препаратов к текущей терапии (в статье представлен подробный алгоритм принятия решений в той или иной клинической ситуации). Важно особенно акцентировать внимание на выявлении сексуальной дисфункции и проведении психообразовательной работы с пациентами, так как подобные проблемы могут оказывать значительное негативное влияние как на комплаентность, так и на отношение к психофармакотерапии в целом.

Ключевые слова: антидепрессанты, побочные эффекты, сексуальные побочные эффекты, сексуальная дисфункция, способы коррекции, лечение.

Для цитирования: С.С. Потанин, Д.С. Цапко, А.Я. Ивницкая. Сексуальная дисфункция, вызванная приемом антидепрессантов: распространенность и методы коррекции. Психиатрия и психофармакотерапия. 2023; 1: 34–39.

Antidepressant-induced sexual dysfunction: prevalence and methods of correction

S.S. Potanin¹, D.S. Tsapko², A.Y. Ivnitskaya³

¹ Federal state budgetary scientific institution «Mental health research center»

² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University).

³ LLC «Proteinteh»

Abstract

Sexual dysfunction due to antidepressants intake is one of the urgent problems of modern psychopharmacology due to the frequent use of selective serotonin reuptake inhibitors, for which this side effect is one of the most frequent. It is important to note that in different studies, the frequency of sexual dysfunction could differ several times for the same drug. The reason for this, apparently, lies in the different methodology, and is also due to the fact that many patients find it difficult to discuss this problem with doctors (up to 50% of patients with sexual dysfunction due to taking antidepressants did not complain to the doctor). When initially choosing a drug, it is important to take into account the patient's existing problems and complaints, and if sexual dysfunction is indicated as a problem during the initial examination, it is worth preferring drugs with a lower probability of developing such side effects (vortioxetine, mirtazapine, agomelatine, trazodone). In the case of sexual dysfunction that has already occurred, correction strategies may be as follows: waiting for adaptation, dose reduction, drug holidays, changing an antidepressant, adding additional drugs to current therapy (the article presents a detailed decision-making algorithm in a particular clinical situation). It is especially important to focus on identifying sexual dysfunctions and conducting psychoeducational work with patients, since such problems can have a significant negative impact on both compliance and attitude to psychopharmacotherapy in general.

Keywords: antidepressants; side effects; sexual side effects; sexual dysfunction; management strategies; treatment.

For citation: S.S. Potanin, D.S. Tsapko, A.Y. Ivnitskaya. Antidepressant-induced sexual dysfunction: prevalence and methods of correction. Psychiatry and psychopharmacotherapy. 2023; 1: 34–39.

Введение

Вызванная антидепрессантами сексуальная дисфункция (ВАСД) представляет собой существенную проблему для современной психофармакотерапии. В то время как многие психические расстройства сами по себе могут сопровождаться нарушением сексуальной активности [1], еще большая дисфункция вследствие назначенного лечения приводит к дополнительным проблемам [2]. В первую очередь речь идет о формировании отрицательного отношения к медикаментозному лечению и, как следствие, нарушению комплаенса [3]. Помимо этого, часть пациентов (около 40% [4]) крайне мучительно переживает данные побочные эффекты вследствие тесной связи с самооценкой и качеством жизни. Ограничение сексуальной активности может также негативно сказаться на партнерских

отношениях как раз в то время, когда их стабильность может значительно улучшить результаты проводимой терапии. Стоит отметить, что на данный момент в современной русскоязычной литературе этой проблеме уделяется недостаточно внимания – литературный поиск выявил достаточно ограниченное количество публикаций на данную тему [5–8]. Таким образом, как сама по себе проблема ВАСД, так и рассмотрение вариантов ее коррекции представляются актуальными.

Цель работы:

1. Анализ частоты встречаемости сексуальной дисфункции при приеме различных антидепрессантов.
2. Анализ различных подходов к коррекции ВАСД с разработкой алгоритма принятия решений.

Материалы и методы

Для решения поставленных задач был проведен поиск по базам данных Elibrary, Pubmed и Google scholar по ключевым словам «сексуальная дисфункция антидепрессанты» / «sexual dysfunction antidepressants». Из полученных результатов были выбраны ревью, метаанализы и рекомендации по терапии наиболее полно, по мнению авторов, отражающие актуальные научные данные, касающиеся рассматриваемой темы.

Распространенность ВАСД при приеме различных антидепрессантов

В Таблице 1 представлена распространенность ВАСД для различных антидепрессантов. Чаще всего ВАСД встречается при приеме селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), что объясняется основным механизмом возникновения этой проблемы – активацией 5НТ-2А и 5НТ-2С серотониновых рецепторов [17; 18]. В то же время, активация норадреналиновой системы, напротив, может способствовать улучшению сексуальной функции [19]. В связи с этим прием селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) реже сопровождается возникновением ВАСД в сравнении с СИОЗС, однако сексуальная дисфункция все же остается относительно частым побочным эффектом для этой группы антидепрессантов. При этом антидепрессанты с другими механизмами действия, не связанными с блокадой обратного захвата серотонина, существенно реже, чем СИОЗС и СИОЗСН вызывают какие-либо проблемы в сексуальной сфере. В качестве примера можно привести так же сравнение двух препаратов из группы трициклических антидепрессантов – амитриптилина и кломипрамина. При приеме второго ВАСД встречается существенно чаще, что, по-видимому, связано со значительно большей активностью кломипрамина в сравнении с амитриптилином в отношении блокады обратного захвата серотонина (Таблица 1).

Важно отметить, что в различных исследованиях процент пациентов, сталкивающихся с данной проблемой,

может отличаться в несколько раз. Наиболее вероятное объяснение – различия в методологии. Обычно при использовании опросников, прямо направленных на выявление ВАСД, частота встречаемости оказывается значительно выше, чем в тех исследованиях, где оценка проводилась только на основании обычного осмотра и жалоб пациентов. В качестве примера можно привести данные из метаанализа [20]: для одного и того же препарата разница в распространенности ВАСД может отличаться в 2 раза и более в зависимости от типа исследования. Так, распространенность ВАСД при приеме циталопрама в кросс-секционном исследовании составила 30% [21], а в проспективном – 72,7% [22]. Вероятно, такую разницу можно объяснить тем, что многим пациентам сложно начать обсуждение сексуального функционирования без прямых вопросов врача. По данным одного исследования, около 50% пациентов не обсуждали наличие у них ВАСД со своими врачами [3]. Использование психометрических инструментов, например Аризонской шкалы сексуальных ощущений (Arizona Sexual Experiences Scale) [23] или Опросника для оценки сексуальной дисфункции вследствие приема психотропных препаратов (Psychotropic-Related Sexual Dysfunction Questionnaire) [24], могло бы улучшить качество диагностики ВАСД. К сожалению, валидированных переводов на русский язык в настоящее время нет, в связи с чем на данный момент представляется оптимальным целенаправленный опрос пациента во время клинического приема для выявления возможного наличия ВАСД.

Способы коррекции ВАСД при приеме антидепрессантов

Следует отметить, что ВАСД может выражаться несколькими различными симптомами, которые могут присутствовать как по отдельности, так и совместно. Обычно выделяют такие симптомы, как: снижение сексуального влечения, снижение сексуального возбуждения, эректильная дисфункция, снижение чувствительности и аноргазмия [17]. Детальная оценка симптомов важна для выбора тактики коррекции, так как к решению этой проблемы следует подходить дифференцированно. На Рисунке 1 представлен алгоритм возможных вариантов коррекции ВАСД. Литературный поиск позволил выявить следующие способы, изученные в рамках научных исследований:

1. Ожидание адаптации к побочным эффектам. ВАСД может проходить спонтанно с течением времени. Так, у 6–12% пациентов в течение 4–6 месяцев происходит полная редукция симптоматики или заметное ее улучшение [25]. Однако у многих пациентов с ВАСД может сохраняться даже после шести недель лечения [26]. Тем не менее данный подход может быть рассмотрен для пациентов со средней и легкой степенью сексуальной дисфункции.

2. Лекарственные каникулы — терапевтический подход, заключающийся в прекращении приема или уменьшении дозы антидепрессанта в течение 1–3 дней в неделю. В исследовании, проведенном А.И. Rothschild, прием лекарств с воскресенья по четверг (и пропуск пятницы и субботы) позволил участникам улучшить сексуальное функционирование в 50% случаев без усиления депрессивной симптоматики [27]. Данный метод применим толь-

Название антидепрессанта	Частота СД
Агомелатин	8,2 % [9] – 16,7 % [10]
Миртазапин	24,4 % [4] – 30,3 % [10]
Тразодон	9–24 % [11]
Вортиоксетин	1,8 % [12] – 30 % [13]
Флуоксетин	57,7 % [4] – 63,4 % [10]
Циталопрам	69,7 % [10] – 72,7 % [4]
Эсциталопрам	43,6 % [14] – 63,4 % [10]
Сертралин	62,3 % [10] – 62,9 % [4]
Флувоксамин	62,3 % [4] – 75,0 % [10]
Пароксетин	68,2 [10] – 70,7 % [4]
Венлафаксин	67,3 % [4] – 74,8 % [10]
Дулоксетин	33,3 % [14] – 75,4 % [10]
Милнаципран	Менее 10 % [15]
Кломипрамин	76,2 [10]
Амитриптилин	5,7 % [16]

Рисунок 1. Алгоритм коррекции ВАСД.



* У пациента отмечается высокое качество ремиссии основного психического расстройства наряду с хорошим профилем переносимости по остальному спектру побочных эффектов.

ко для препаратов с коротким периодом полувыведения; он более эффективен для пациентов, принимающих сертралин и пароксетин, и не подходит для пациентов, принимающих флуоксетин. Также стоит отметить, что у этого подхода существуют достаточно высокие риски ухудшения симптомов депрессии и возможность развития синдрома отмены [28].

3. Снижение дозы. У некоторых антидепрессантов побочные эффекты, связанные с сексуальным функционированием, могут быть дозозависимыми. В связи с этим снижение дозировки может применяться в качестве одного из методов первой линии терапии. [29]. Следует учитывать, что снижение дозы может негативно влиять на симптомы депрессии и дальнейшее лечение [26]. Именно поэтому снижение должно быть постепенным, а доза не может быть ниже минимальной терапевтической.

4. Использование ингибиторов фосфодиэстеразы. Силденафил, тадалафил и варденафил являются селективными ингибиторами фосфодиэстеразы 5 типа (ФДЭ-5), которая отвечает за расщепление цГМФ в пещеристом теле, что приводит к повышению цГМФ и нормализации эрекции у мужчин [30]. По данным систематического обзора, ингибиторы ФДЭ-5, такие как силденафил и тадалафил, эффективны в отношении коррекции вызванной антидепрессантами эректильной дисфункции у мужчин [31]. У женщин с ВАСД, по данным исследования Нурнберг, силденафил также был более эффективен по сравнению с плацебо: 72% женщин в группе силденафила почувствовали облегчение симптомов [32]. Основываясь на вышеприведенных данных, можно утверждать, что ингибиторы ФДЭ-5 могут быть назначены пациентам с ВАСД в случаях, когда проблематика в большей степени связана с телесными симптомами, чем со снижением влечения. Одна-

ко стоит помнить о возможных побочных эффектах ингибиторов ФДЭ-5: головной боли, диспепсии и нарушении зрения [33].

5. Смена антидепрессанта. В нескольких исследованиях оценивалась возможность перехода с одного препарата на другой внутри класса (например, переход с одного СИОЗС или СИОЗСН на другой). Этот подход может принести пользу ограниченному числу пациентов, так как ВАСД возникает в первую очередь из-за повышения активности серотониновой системы [25; 34]. Соответственно, одним из возможных способов облегчения сексуальной дисфункции является переход на несеротонинергический или частично серотонинергический препарат. Однако стоит учитывать, что смена одного препарата на другой может привести к синдрому отмены, а заменяющий препарат может быть менее эффективен в плане контроля депрессивных симптомов.

Миртазапин является норадренергическим и серотонинергическим антидепрессантом, который одновременно стимулирует постсинаптические рецепторы 5НТ1 и блокирует постсинаптические рецепторы 5НТ2 и 5НТ3. Миртазапин также повышает серотонинергическую активность, блокируя пресинаптические α -2 ауторецепторы в серотонинергических нейронах [35]. В одном исследовании стратегия смены антидепрессанта на миртазапин изучалась у 19 пациентов с сексуальной дисфункцией вследствие приема СИОЗС [36]. Миртазапин титровался от 7,5 мг до 45 мг ежедневно, в зависимости от индивидуальной переносимости. К уровню нормального сексуального функционирования вернулись 58% процентов испытуемых, еще 11% отметили значительное улучшение сексуальной функции. Депрессия оставалась в стадии ремиссии во время приема миртазапина у всех пациентов. Наи-

более частыми побочными эффектами при приеме мirtазапина были седация, раздражительность, а также болезненность и скованность мышц. Этот результат соответствовал результатам другого исследования, в котором был сделан вывод о том, что частота сексуальной дисфункции у пациентов, принимающих мirtазапин, была значительно меньше и составила 24,4% по сравнению с 59,1% случаев при лечении СИОЗС [37].

Вортиоксетин также рассматривается в качестве альтернативы классическим серотонинергическим антидепрессантам. Вортиоксетин является антидепрессантом мультимодального действия, являясь модулятором и стимулятором серотонина. Предполагается, что он действует как ингибитор обратного захвата серотонина с антагонизирующим действием на 5-HT₃ рецепторы [38]. В двух исследованиях, проведенных Jacobsen P.L. и соавторами [39; 40], сравнивались пациенты с СИОЗС-ассоциированной сексуальной дисфункцией, получавшие эсциталопрам и вортиоксетин. Результаты показали, что в группе вортиоксетина наблюдалось значительно меньшее количество случаев ВАСД в сравнении с группой эсциталопрама. Эффективность антидепрессантов в обеих группах была сравнимой.

Агомелатин – антидепрессант, который стимулирует МТ1 и МТ2 рецепторы и блокирует 5HT_{2C} рецепторы, что способствует повышению активности норадренергической и дофаминергической систем, при этом не вызывая ВАСД у большей части пациентов [41]. Результаты исследования Kennedy S.H. и соавторов [42], в котором сравнивали агомелатин с венлафаксином, показали, что пациенты, получавшие 50 мг агомелатина, имели лучшую сексуальную функцию, чем те, кто получал 150 мг венлафаксина после 12 недель лечения. Оба препарата показали сопоставимую антидепрессивную эффективность. Также были проведены два двойных слепых плацебо-контролируемых исследования со здоровыми добровольцами мужского пола, в которых сравнивали агомелатин (25-50 мг/сут) с пароксетином (20 мг/сут) [43] и эсциталопрамом (20 мг/сут) [44]. Результаты показали, что у здоровых добровольцев мужского пола риск развития сексуальной дисфункции при применении агомелатина значительно ниже, чем у пароксетина и эсциталопрама, что подтверждает лучший профиль переносимости агомелатина в отношении ВАСД по сравнению с СИОЗС.

6. Аугментация СИОЗС с мirtазапином. Логика подобной стратегии состоит в том, что мirtазапин блокирует 5HT_{2A}- и 5HT_{2C}-рецепторы, с активизацией которых связывают возникновение ВАСД [45]. Несколько исследований с небольшим количеством участников продемонстрировали эффективность аугментации мirtазапина с СИОЗС в отношении симптомов ВАСД [46–48]. Наиболее частыми побочными эффектами были набор веса и седация, что создает ограничения для применения данного метода, но тем не менее для части пациентов он может быть эффективен. В большинстве случаев для уменьшения выраженности симптомов ВАСД пациентам требовались небольшие дозы мirtазапина (до 15 мг) [48].

7. Аугментация СИОЗС с тразодоном. Литературный поиск позволил выявить одно небольшое открытое исследование (11 участников), показавшее эффективность ауг-

ментации тразодона с СИОЗС в отношении ВАСД [49]. Несмотря на ограниченные доказательства эффективности, подобная стратегия представляется возможной в отдельных случаях, особенно когда тразодон может принести дополнительную пользу, например в виде коррекции инсомнии.

8. Аугментация СИОЗС с буспионом. Дополнительный анализ исследования, в котором изучалась эффективность добавления буспиона к антидепрессантам в отношении остаточных симптомов депрессии, показал, что у 58% пациентов, получавших буспион, улучшилась сексуальная функция (в сравнении с 30% пациентов, получавших плацебо) [50]. Несмотря на некоторые методологические ограничения данного исследования, в связи с достаточно хорошим профилем переносимости буспиона подобная стратегия коррекции ВАСД вполне приемлема для повседневной клинической практики.

9. Шафран, пряность, получаемая из цветка *Crocus sativus*, обладает свойствами афродизиака у животных и людей. В исследовании Modabbernia A. и соавторов [51] была оценена эффективность шафрана при сексуальной дисфункции, вызванной флуоксетином. Пациентам мужского пола (30 испытуемых) с ВАСД был назначен либо шафран в дозе 15 мг два раза в день, либо плацебо в течение 4 недель. Исследование показало, что шафран значительно улучшил сексуальную функцию по таким критериям, как эрекция и удовлетворенность половым актом, однако улучшения в сексуальном желании и способности к оргазму оставались незначительными. Несмотря на частично положительный результат данного исследования, данный метод коррекции, по мнению авторов, не может быть рекомендован, так как лекарственные формы на основе растительного сырья могут существенно отличаться по своему составу из-за особенностей технологии производства. В связи с этим риски подобного лечения так же трудно предсказать, как и потенциальную эффективность, что в итоге не позволяет рекомендовать применение шафрана для коррекции ВАСД в повседневной практике.

10. Физические упражнения. По результатам одного исследования, в котором приняли участие 42 женщины, регулярные занятия спортом перед сексуальной активностью усиливали сексуальное желание и общее сексуальное функционирование при ВАСД [52]. В связи с известной эффективностью физических упражнений в отношении симптомов депрессии [53], а также безопасностью данного метода, такая стратегия коррекции ВАСД представляется клинически релевантной.

Заключение

В завершение статьи хотелось бы особенно акцентировать внимание на явных свидетельствах того, что сексуальная дисфункция при приеме антидепрессантов остается невыявленной у значительного числа пациентов. В то же время эта проблема приводит к отказу от терапии и негативному отношению к лекарственному лечению, а также формирует отрицательный образ фармакотерапии в общественном сознании. Уже при первичном осмотре стоит уделить внимание обсуждению данной проблемы с пациентом как для оценки рисков назначения препаратов с выраженным негативным влиянием на эту сферу, так и для

информирования пациента о возможных побочных эффектах и о том, что существуют возможности их коррекции. Если уже при первичном осмотре пациент активно жалуется на проблемы в сексуальной жизни, стоит по возможности предпочесть препараты с меньшей вероятностью вызывать ВАСД, такие как вортиоксетин, миртазапин, агомелатин или тразодон. В случае уже имеющегося ВАСД возможно применение различных способов коррекции данного состояния, которые подробно описаны в представленном алгоритме. Основными методами являются ожидание адаптации, снижение дозы, лекарственные каникулы, смена антидепрессанта на препарат с меньшей вероятностью развития сексуальной дисфункции и добавление дополнительных препаратов к текущей терапии. Важно отметить, что даже простое обсуждение данной проблемы с пациентом может облегчить ситуацию и сгладить возможные негативные последствия.

Список литературы:

1. Clayton A.H., El Haddad S., Iluonakhamhe J.-P., Ponce Martinez C., Schuck A.E. Sexual dysfunction associated with major depressive disorder and antidepressant treatment. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2014;13(10):1361-1374. <https://doi.org/10.1517/14740338.2014.951324>.
2. Clayton A.H., El Haddad S., Iluonakhamhe J.-P., Ponce Martinez C., Schuck A.E. Sexual dysfunction associated with major depressive disorder and antidepressant treatment. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2014;13(10):1361-1374. <https://doi.org/10.1517/14740338.2014.951324>.
3. Rosenberg K.P., Bleiberg K.L., K.L., Kosci J., Gross C. A Survey of Sexual Side Effects Among Severely Mentally Ill Patients Taking Psychotropic Medications: Impact on Compliance. *Journal of Sex & Marital Therapy*. 2003;29(4):289-296. <https://doi.org/10.1080/00926230390195524>.
4. Montejo A.L., Llorca G., Izquierdo J.A., Rico-Villademoros F. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. *Spanish Working Group for the Study of Psychotropic-Related Sexual Dysfunction*. *J Clin Psychiatry*. 2001;62 Suppl 3:10-21.
5. Петрова Е. В., Вакина Т. Н., Бурмистрова Л. А. Сексуальные дисфункции при тревожно-депрессивных расстройствах. *Журнал «Лечащий врач»*. <https://www.lvrach.ru/2014/05/15435972>. Страница доступна на 01.04.2022.
6. Перетятыко А.А., Маломан И.С. Сексуальные нарушения как коморбидные состояния и как осложнения терапии психотропными препаратами. <https://elibrary.ru/item.asp?id=32873135>. Страница доступна на 01.04.2022.
7. Образцова Е.В., Дунайцева Т.В., Мацюк Е.М., Хейгетян А.Ф. Отдельные аспекты нарушений полового поведения, ассоциированные с приемом антипсихотиков и антидепрессантов. <https://elibrary.ru/item.asp?id=37277829>. Страница доступна на 01.04.2022.
8. Аведисова А.С. Побочные эффекты антидепрессантов, нарушающие сексуальные функции. *Психиатрия и психофармакотерапия им ПБ Ганнушкина*. 2005;7(6):322-329.
9. Montejo A., Majadas S., Rizvi S.J., Kennedy S.H. The effects of agomelatine on sexual function in depressed patients and healthy volunteers. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. 2011;26(8):537-542. <https://doi.org/10.1002/hup.1243>.
10. Montejo A.L., Calama J., Rico-Villademoros F., Montejo L., González-García N., Pérez J., Mañas J.A.A., Agüero J.A., Aldabatreku M., de La Torre Á.A., Quintanilla P.A., Lobato P.Á., Paz M.T.A., Antón J.A., González J.A., Simón J.A., Chomón A.A., Rodríguez C.B., Herrero L.B., Pérez E.B., Bonaecha B.B., González J.B., García J.C., Calvo P., Campos M., Dono C.C., Iglesias J.M.C., Del Valle J.C.D., Feliz F.D., Alfonso A.E., Izquierdo J.R.E., Barrio J.A.E., Álvarez M.E., Atienzar C.F., Cuesta J.M.F., Torre Ó.F., Vivanco E.F., Freire I., De Dios M.T.G., Mahia M.C.G., Mellado J.A.G., Nicolás M.G., Sánchez F.G., Ullán L.G., Usieto E.G., Robina F.G., Bardanca S.G., De María V.G., Izquierdo P.G., Marín E.G., Martínez R.G., Pablos E.G., Vázquez A.I.G., Zinnmerman L.G.-M., de Las Heras M.Á.H., González M.J.H., González M.H., Abella F.I., Lorenzo G.I., Iraizoz I., Ochoa J.L., Borrajo J.M.L., Ilundain J.L., Pérez M.M., Van Son J.M., Medina M.Á., Merino C.M., Eguiluz B.M., García M.J.M., Zugazabeitia B.M., Justel A.M., Morera B., Munarriz I., García J.M., León S.O., Otaño M., Yañez L.P., Pastor M., Terán J.M.P., López M.P., Nieves F.P., Portilla J.A.P., Mestre N.P., Yañez P.Q., Fernández F.R., Pérez V.R., García M.S., Iglesias S.S., de Santiago Iaz A., de Santiago Sastre J., de La Garza C.S., Granado O.S., López J.M.S., Biddle D.S., Arribas J.S., Loza A.S., Ablanedo L.S., Prieto A.T., et al. A Real-World Study on Antidepressant-Associated Sexual Dysfunction in 2144 Outpatients: The SALSEX I Study. *Arch Sex Behav*. 2019;48(3):923-933. <https://doi.org/10.1007/s10508-018-1365-6>.
11. Khazaie H., Rezaie L., Rezaei Payam N., Najafi F. Antidepressant-induced sexual dysfunction during treatment with fluoxetine, sertraline and trazodone; a randomized controlled trial. *Gen Hosp Psychiatry*. 2015;37(1):40-45. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2014.10.010>.
12. Baldwin D.S., Chrones L., Florea I., Nielsen R., Nomikos G.G., Palo W., Reines E. The safety and tolerability of vortioxetine: Analysis of data from randomized placebo-controlled trials and open-label extension studies. *J Psychopharmacol*. 2016;30(3):242-252. <https://doi.org/10.1177/0269881116628440>.
13. Jacobsen P., Zhong W., Nomikos G., Clayton A. Paroxetine, but not Vortioxetine, Impairs Sexual Functioning Compared With Placebo in Healthy Adults: A Randomized, Controlled Trial. *The Journal of Sexual Medicine*. 2019;16(10):1638-1649. <https://doi.org/10.1016/j.jsxm.2019.06.018>.
14. Clayton A., Kornstein S., Prakash A., Mallinckrodt C., Wohlreich M. ORIGINAL RESEARCH—PSYCHOLOGY: Changes in Sexual Functioning Associated with Duloxetine, Escitalopram, and Placebo in the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder. *The Journal of Sexual Medicine*. 2007;4(4, Part 1):917-929. <https://doi.org/10.1111/j.1743-6109.2007.00520.x>.
15. Olié J.-P., Gourion D., Montagne A., Rostin M., Poirier M.-F. [Milnacipran and venlafaxine at flexible doses (up to 200 mg/d) in the outpatient treatment of adults with moderate-to-severe major depressive disorder: a 24-week randomised, double blind exploratory study]. *Encephale*. 2009;35(6):595-604. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2009.10.011>.
16. Chen L.W.-H., Chen M.Y.-S., Lian Z.-P., Lin H.-S., Chien C.-C., Yin H.-L., Chu Y.-H., Chen K.-Y. Amitriptyline and Sexual Function: A Systematic Review Updated for Sexual Health Practice. *Am J Mens Health*. 2018;12(2):370-379. <https://doi.org/10.1177/1557988317734519>.
17. Francois D., Levin A.M., Kutscher E.J., Asemota B. Antidepressant-Induced Sexual Side Effects: Incidence, Assessment, Clinical Implications, and Management. *Psychiatric Annals*. 2017;47(3):154-160. <https://doi.org/10.3928/00485713-20170201-01>.
18. Higgins A., Nash M., Lynch A.M. Antidepressant-associated sexual dysfunction: impact, effects, and treatment. *Drug Healthc Patient Saf*. 2010;2:141-150. <https://doi.org/10.2147/DHPS.S7634>.
19. Keks N.A., Hope J., Culhane C. Management of antidepressant-induced sexual dysfunction. *Australas Psychiatry*. 2014;22(6):525-528. <https://doi.org/10.1177/1039856214556323>.
20. Reichenpader U., Gartlehner G., Morgan L.C., Greenblatt A., Nussbaumer B., Hansen R.A., Van Noord M., Lux L., Gaynes B.N. Sexual Dysfunction associated with Second-Generation Antidepressants in Patients with Major Depressive Disorder: Results from a Systematic Review with Network Meta-Analysis. *Drug Saf*. 2014;37(1):19-31. <https://doi.org/10.1007/s40264-013-0129-4>.

21. Clayton A.H., Pradko J.F., Croft H.A., Montano C.B., Leadbetter R.A., Bolden-Watson C., Bass K.I., Donahue R.M.J., Metz A. Prevalence of Sexual Dysfunction Among Newer Antidepressants. *J Clin Psychiatry*. 2002;63(4):15499.
22. Montejo et al. Incidence of Sexual Dysfunction Associated With Antidepressant Agents: A Prospective Multicenter Study of 1022 Outpatients. *J Clin Psychiatry*:12.
23. McGahuey C.A., Gelenberg A.J., Laukes C.A., Moreno F.A., Delgado P.L., McKnight K.M., Manber R. The Arizona Sexual Experience Scale (ASEX): reliability and validity. *J Sex Marital Ther*. 2000;26(1):25-40. <https://doi.org/10.1080/009262300278623>.
24. Montejo A.L., Rico-Villademoros F. Psychometric properties of the Psychotropic-Related Sexual Dysfunction Questionnaire (PRSexDQ-SALSEX) in patients with schizophrenia and other psychotic disorders. *J Sex Marital Ther*. 2008;34(3):227-239. <https://doi.org/10.1080/00926230701866125>.
25. Montejo-González A.L., Llorca G., Izquierdo J.A., Ledesma A., Bousoño M., Calcedo A., Carrasco J.L., Ciudad J., Daniel E., De la Gandara J., Derecho J., Franco M., Gomez M.J., Macias J.A., Martin T., Perez V., Sanchez J.M., Sanchez S., Vicens E. SSRI-induced sexual dysfunction: fluoxetine, paroxetine, sertraline, and fluvoxamine in a prospective, multicenter, and descriptive clinical study of 344 patients. *J Sex Marital Ther*. 1997;23(3):176-194. <https://doi.org/10.1080/00926239708403923>.
26. Moore B.E., Rothschild A.J. Treatment of antidepressant-induced sexual dysfunction. *Hosp Pract* (1995). 1999;34(1):89-91, 95-96. <https://doi.org/10.3810/hp.1999.01.127>.
27. Rothschild A.J. Selective serotonin reuptake inhibitor-induced sexual dysfunction: efficacy of a drug holiday. *Am J Psychiatry*. 1995;152(10):1514-1516. <https://doi.org/10.1176/ajp.152.10.1514>.
28. Baldwin D.S., Foong T. Antidepressant drugs and sexual dysfunction. *Br J Psychiatry*. 2013;202:396-397. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.112.110650>.
29. Balon R., Segraves R.T. Survey of treatment practices for sexual dysfunction(s) associated with anti-depressants. *J Sex Marital Ther*. 2008;34(4):353-365. <https://doi.org/10.1080/00926230802096390>.
30. Andersson K.-E. Mechanisms of penile erection and basis for pharmacological treatment of erectile dysfunction. *Pharmacol Rev*. 2011;63(4):811-859. <https://doi.org/10.1124/pr.111.004515>.
31. Taylor M.J., Rudkin L., Bullemor-Day P., Lubin J., Chukwujekwu C., Hawton K. Strategies for managing sexual dysfunction induced by antidepressant medication. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(5):CD003382. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003382.pub3>.
32. Nurnberg H.G., Hensley P.L., Heiman J.R., Croft H.A., Debattista C., Paine S. Sildenafil treatment of women with antidepressant-associated sexual dysfunction: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;300(4):395-404. <https://doi.org/10.1001/jama.300.4.395>.
33. Тевлин К.П., Брук Ю.Ф. Вопросы выбора ингибиторов ФДЭ-5: эффективность и безопасность. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2013;(2):46-50.
34. Waldinger M.D. Psychiatric disorders and sexual dysfunction. *Handb Clin Neurol*. 2015;130:469-489. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63247-0.00027-4>.
35. Wheatley D.P., van Moffaert M., Timmerman L., Kremer C.M. Mirtazapine: efficacy and tolerability in comparison with fluoxetine in patients with moderate to severe major depressive disorder. Mirtazapine-Fluoxetine Study Group. *J Clin Psychiatry*. 1998;59(6):306-312.
36. Gelenberg A.J., McGahuey C., Laukes C., Okayli G., Moreno F., Zentner L., Delgado P. Mirtazapine substitution in SSRI-induced sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry*. 2000;61(5):356-360. <https://doi.org/10.4088/jcp.v61n0506>.
37. Montejo A.L., Llorca G., Izquierdo J.A., Rico-Villademoros F. Incidence of sexual dysfunction associated with antidepressant agents: a prospective multicenter study of 1022 outpatients. Spanish Working Group for the Study of Psychotropic-Related Sexual Dysfunction. *J Clin Psychiatry*. 2001;62 Suppl 3:10-21.
38. Jacobsen P.L., Mahabeshwarkar A.R., Palo W.A., Chen Y., Dragheim M., Clayton A.H. Treatment-emergent sexual dysfunction in randomized trials of vortioxetine for major depressive disorder or generalized anxiety disorder: a pooled analysis. *CNS Spectr*. 2016;21(5):367-378. <https://doi.org/10.1017/S1092852915000553>.
39. Jacobsen P.L., Mahabeshwarkar A.R., Chen Y., Chrones L., Clayton A.H. Effect of Vortioxetine vs. Escitalopram on Sexual Functioning in Adults with Well-Treated Major Depressive Disorder Experiencing SSRI-Induced Sexual Dysfunction. *J Sex Med*. 2015;12(10):2036-2048. <https://doi.org/10.1111/jsm.12980>.
40. Jacobsen P.L., Nomikos G.G., Zhong W., Cutler A.J., Affinito J., Clayton A. Clinical implications of directly switching antidepressants in well-treated depressed patients with treatment-emergent sexual dysfunction: a comparison between vortioxetine and escitalopram. *CNS Spectr*. 2020;25(1):50-63. <https://doi.org/10.1017/S1092852919000750>.
41. Montejo A., Majadas S., Rizvi S.J., Kennedy S.H. The effects of agomelatine on sexual function in depressed patients and healthy volunteers. *Hum Psychopharmacol*. 2011;26(8):537-542. <https://doi.org/10.1002/hup.1243>.
42. Kennedy S.H., Rizvi S., Fulton K., Rasmussen J. A double-blind comparison of sexual functioning, antidepressant efficacy, and tolerability between agomelatine and venlafaxine XR. *J Clin Psychopharmacol*. 2008;28(3):329-333. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e318172b48c>.
43. Montejo A., Prieto N., Terleira A., Matias J., Alonso S., Paniagua G., Naval S., Parra D.G., Gabriel C., Mocaër E., Portoles A. Better sexual acceptability of agomelatine (25 and 50 mg) compared with paroxetine (20 mg) in healthy male volunteers. An 8-week, placebo-controlled study using the PRSexDQ-SALSEX scale. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*. 2008;24:111-20. <https://doi.org/10.1177/0269881108096507>.
44. Montejo A.L., Deakin J.F.W., Gaillard R., Harmer C., Meyniel F., Jabourian A., Gabriel C., Gruget C., Klinge C., MacFayden C., Milligan H., Mullings E., Goodwin G. Better sexual acceptability of agomelatine (25 and 50 mg) compared to escitalopram (20 mg) in healthy volunteers. A 9-week, placebo-controlled study using the PRSexDQ scale. *J Psychopharmacol*. 2015;29(10):1119-1128. <https://doi.org/10.1177/0269881115599385>.
45. Montgomery S.A. Safety of mirtazapine: a review. *Int Clin Psychopharmacol*. 1995;10 Suppl 4:37-45. <https://doi.org/10.1097/00004850-199512004-00006>.
46. Michelson D., Kociban K., Tamura R., Morrison M.F. Mirtazapine, yohimbine or olanzapine augmentation therapy for serotonin reuptake-associated female sexual dysfunction: a randomized, placebo controlled trial. *J Psychiatr Res*. 2002;36(3):147-152. [https://doi.org/10.1016/S0022-3956\(01\)00060-7](https://doi.org/10.1016/S0022-3956(01)00060-7).
47. Ozmenler N.K., Karlidere T., Bozkurt A., Yetkin S., Doruk A., Sutçigil L., Cansever A., Uzun O., Ozgen F., Ozsahin A. Mirtazapine augmentation in depressed patients with sexual dysfunction due to selective serotonin reuptake inhibitors. *Hum Psychopharmacol*. 2008;23(4):321-326. <https://doi.org/10.1002/hup.929>.
48. Atmaca M., Korkmaz S., Topuz M., Mermi O. Mirtazapine Augmentation for Selective Serotonin Reuptake Inhibitor-Induced Sexual Dysfunction: A Retrospective Investigation. *Psychiatry Investig*. 2011;8(1):55-57. <https://doi.org/10.4306/pi.2011.8.1.55>.
49. Stryjer R., Spivak B., Strous R.D., Shiloh R., Harary E., Polak L., Birgen M., Kotler M., Weizman A. Trazodone for the treatment of sexual dysfunction induced by serotonin reuptake inhibitors: a preliminary open-label study. *Clin Neuropharmacol*. 2009;32(2):82-84. <https://doi.org/10.1097/WNF.0B013E31816D1CDC>.
50. Landén M., Eriksson E., Agren H., Fahlén T. Effect of buspirone on sexual dysfunction in depressed patients treated with selective serotonin reuptake inhibitors. *J Clin Psychopharmacol*. 1999;19(3):268-271. <https://doi.org/10.1097/00004714-199906000-00012>.

51. Modabbernia A., Sohrabi H., Nasehi A.-A., Raisi F., Saroukhani S., Jamshidi A., Tabrizi M., Ashrafi M., Akhondzadeh S. Effect of saffron on fluoxetine-induced sexual impairment in men: randomized double-blind placebo-controlled trial. *Psychopharmacology (Berl)*. 2012;223(4):381-388. <https://doi.org/10.1007/s00213-012-2729-6>.
52. Lorenz T., Meston C. Exercise improves sexual function in women taking antidepressants: Results from a randomized crossover trial. *Depression and Anxiety*. 2014;31. <https://doi.org/10.1002/da.22208>.
53. Micheli L., Ceccarelli M., D'Andrea G., Tirone F. Depression and adult neurogenesis: Positive effects of the antidepressant fluoxetine and of physical exercise. *Brain Research Bulletin*. 2018;143:181-193. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2018.09.002>.

Сведения об авторах

Потанин Сергей Сергеевич, к.м.н., старший научный сотрудник лаборатории психофармакологии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», председатель Совета молодых ученых Российского общества психиатров. E-mail: potanin_ss@mail.ru

Цапко Дарья Сергеевна, студентка 5 курса федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет). E-mail: ds.tsapko@ya.ru

Ивницкая Анна Яновна, ассистент по научной работе ООО «Протеинтех». E-mail: annaiva33@gmail.com

Постковидный синдром с психопатологическими симптомами

А.В. Кирюхин¹, Л.А. Краснослободцева¹, Ю.В. Сейку¹, З.У. Феодоридис³, К.О. Соколова⁴, К.В. Давыдов⁵
Консультант: В.Н. Краснов^{1,2}

¹ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

² Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

³ ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 4 имени П.Б. Ганнушкина Департамента здравоохранения города Москвы»

⁴ «Психиатрический стационар имени В.А. Гиляровского» – филиал ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 4 имени П.Б. Ганнушкина Департамента здравоохранения города Москвы»

⁵ ООО «Гранат МЦ»

Резюме

В настоящей публикации рассматривается клинический случай пациента с постковидным синдромом с психопатологическими симптомами. Особенностью данного случая является развитие бредовой симптоматики на фоне многолетней зависимости от алкоголя, последствий закрытых черепно-мозговых травм, а также вероятной инфекционной интоксикации с длительной астенией. Необычно для актуального возраста больного (61 год) формирование маломасштабного бреда бытового содержания с фабулой ущерба, обычно присущего пациентам значительно более старшего, сенильного, возраста, также при присоединении депрессивного аффекта выявлялся нигилистический бред Котара. Кроме того, органически измененная почва проявлялась плохой переносимостью психофармакотерапии. В структуре психотического состояния отмечались различные реакции экзогенного типа, в том числе эпизоды спутанности сознания с элементами делирия, а также явления нейролепсии. На этапе редукции психотической симптоматики устойчиво сохранялись проявления психоорганического синдрома.

Ключевые слова: делирий, алкоголизм, постковидный синдром, психоорганический синдром, нейролепсия, бред Котара, реакции экзогенного типа.

Для цитирования: А.В. Кирюхин, Л.А. Краснослободцева, Ю.В. Сейку, З.У. Феодоридис, К.О. Соколова, К.В. Давыдов. Консультант: В.Н. Краснов. Постковидный синдром с психопатологическими симптомами. Психиатрия и психофармакотерапия. 2023; 1: 41–46.

Post-covid syndrome with psychopathological symptoms

A.V. Kiryukhin¹, L.A. Krasnoslobotseva¹, Yu.V. Seiku¹, V.N. Krasnov, Z.U. Feodoridis³, K.O. Sokolova⁴, K.V. Davydov⁵

¹ FSAOU HE "Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov" of the Ministry of Health of the Russian Federation

² Moscow Research Institute of Psychiatry -- branch of the FSBI "V.P. Serbsky National Medical Research Center of Psychiatry and Narcology" of the Ministry of Health of the Russian Federation

³ GBUZ "Psychiatric Clinical Hospital No. 4 named after P.B. Gannushkin of the Moscow City Health Department"

⁴ "V.A. Gilyarovskiy Psychiatric Hospital" -- branch of GBUZ "Psychiatric Clinical Hospital No. 4 named after P.B. Gannushkin of the Moscow City Health Department"

⁵ LLC "Granat MC"

Abstract

This publication considers a medical case of a patient with post-COVID syndrome with psychopathological symptoms. A clinical feature of the case is the development of delusional symptoms associated with a long-term alcohol dependence, past closed craniocerebral injuries, as well as possible infectious intoxication with prolonged asthenia. The unusual sign for the current age of the patient (61 years old) is the formation of a small-scale delusion of detriment with domestic content, which is usually inherent in patients of a much older, senile age, also when a depressive affect was added, Cotard nihilistic delusion was diagnosed. In addition, organically modified basis showed poor tolerance to psychopharmacotherapy. In the structure of the psychotic state, various reactions of an exogenous type were noted, including episodes of confusion with elements of delirium, as well as the phenomena of neurolepsy. At the stage of reduction of psychotic symptoms, manifestations of the psychoorganic syndrome persisted.

Keywords: delirium, alcoholism, post-covid syndrome, psychoorganic syndrome, neurolepsy, Cotard's delusion, exogenous reactions

For citation: A.V. Kiryukhin, L.A. Krasnoslobotseva, Yu.V. Seiku, V.N. Krasnov, Z.U. Feodoridis, K.O. Sokolova, K.V. Davydov. Post-covid syndrome with psychopathological symptoms. Psychiatry and psychopharmacotherapy. 2023; 1: 41–46.

Актуальность

Актуальность данного клинического случая предопределяется прежде всего недостаточной изученностью влияния пандемии и НКВИ на психическое здоровье населения и, как следствие, сложностью применения психофармакотерапии при постковидном синдроме. При рассмотрении данного клинического случая также поднимается ряд медико-социальных проблем: трудность подбора терапии у пациентов с ярко выраженным органическим фоном, а также проблема коморбидности психических заболеваний и зависимости от алкоголя, наркотиков и других психоактивных веществ, которая приобретает в настоящее время особую актуальность в связи с масштабами этой сочетанной патологии [1]. Кроме того, интересной особенностью данного случая является структура бредового синдрома, не характерная для возраста пациента.

Описание случая

Пациент А., 61 год. Госпитализирован в психиатрическую больницу впервые. При поступлении предъявлял жалобы на ощущение слезки, тревогу, нарушение сна, потерю аппетита.

Анамнез

Наследственность психопатологически отягощена алкоголизмом матери. Родился в неполной семье, биологического отца не знал. Воспитывался с двух лет отчимом, которого до 14 лет считал биологическим отцом. Отчим – солист Государственного академического Большого театра России. Пациент характеризует его как требовательного, жесткого. Есть сводный брат, который проживает в Соединенных Штатах Америки, общение с ним пациент не поддерживает. Перинатальный период без особенностей.

Раннее развитие соответствовало возрасту. Детское дошкольное учреждение посещал без интереса и энтузиазма, т.к. имели место элементы физического насилия со стороны сверстников и не нравилось питание. С 7 лет по настоянию отчима пошел в школу-интернат. Родители в тот период начали злоупотреблять алкоголем. В школу пошел подготовленным, умел немного читать и писать. С 8 класса (14 лет) перевелся в обычную школу. Учился удовлетворительно, без особого интереса. С трудом давались точные науки, по гуманитарным предметам получал хорошие оценки. Помимо школы занимался с 10 лет боксом и английским языком в течение 3-4 лет.

В квартире родителей не имел своей комнаты, отчим воспитывал его в суровых, ограничительных условиях. Был свидетелем регулярного пьянства родителей. По характеру в подростковом возрасте характеризует себя как общительного экстраверта. После окончания школы поступил в медицинский колледж, где проучился 1 месяц и был призван в армию. Служил в строительных войсках на Дальнем Востоке. В казарме подвергался избиениям и издевательствам со стороны группы сослуживцев. Спустя месяц был переведен на службу в должности санинструктора. С тех пор жил в медпункте, и дальнейшая служба прошла благополучно. Демобилизован на общих основаниях.

После службы поступил в «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Учился удовлетворительно, но иногда пересдавал экзамены. В институте познакомился с женой. Детей нет. Получил профессию врача, окончив интернатуру, после чего работал 3 года в амбулаторном звене. Затем окончил ординатуру. С 1993 года работал дежурником в больнице. Из-за суточного графика появились трудности засыпания. В связи с профессией врача имел доступ к различным препаратам. Для нормализации сна в разное время употреблял Пирлиндол, Карбамазепин, Афобазол (Фабомотизол), транквилизаторы – Эуноктин (Нитразепам), Реладорм (Диазепам+Циклобарбитал кальция). Прием нейролептиков отрицает. В течение 10 лет принимал Феназепам (Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин), последние 5 лет по 2 мг на ночь ежедневно. С марта 2021 года – Атаракс (Гидроксизин) по 50 мг на ночь. В 2014 году в связи с ликвидацией отделения и сокращением штата был уволен. Пытался найти работу, стоял на учете в Департаменте здравоохранения Москвы. С 2014 года по настоящее время – безработный. В 2015 году пережил смерть матери. В 2020 году на фоне головокружения при падении получил закрытую черепно-мозговую травму без потери сознания. За помощью не обращался.

В марте 2021 г. заболел SARS-CoV-2 в тяжелой форме с психическими и неврологическими симптомами: головокружениями, полиневритом конечностей, атаксией, потерей чувствительности в стопах ног, укачиванием, как в движении, так и в покое. Казалось, что «все тело колеблется». Лечился дома под наблюдением жены, которая также болела SARS-CoV-2, но в легкой форме. Она покупала ему необходимые лекарства и проводила инфузионную терапию. Болел в течение 1,5 месяцев. В мае появилась гиперосмия – все запахи ощущались ярко и остро. Беспокоил профузный

пот, появились гиперкинезы в виде непроизвольных движений нижних конечностей. Зубы на левой стороне челюсти казались увеличенными, появилась гиперсаливация. Постоянно чувствовал запах «антисептиков, которыми поливают улицы», усилилась тревога, нарастала слабость. Большую часть времени лежал в постели.

В апреле 2021 года к пациенту и его жене «ворвались домой» неизвестные. Они сообщили, что сводный брат пациента (по линии отчима) продал свою долю в квартире, и потребовали продать долю в собственности пациента. Жена с помощью сестры и риелтора продала долю пациента в квартире и купила новую. На фоне данных событий появились идеи отношения в адрес родственников: считал, что покупка новой мебели и быстрое обустройство на новом месте – это «дело рук сестры жены, которая – страшный человек, и ее цель – завладеть их квартирой для своего сына, а их с женой отправить в пансионат для психохроников». Анализировал слова и поступки сестры жены и «все складывалось в единую картину», считал, что мог «предвидеть все в будущем». Высказывал эти мысли жене. Подозревал ее в сговоре с сестрой против него. В этот период постепенно стало снижаться настроение, отмечались тревога, ощущения в теле по типу аутоморфопсий (стало казаться, что «зубы смазаны клеем», «тело вдавливается в землю»). Отмечал эпизоды «голосов» внутри головы в виде хора неразборчивых голосов, которые сам характеризует как «сосудистый шум». Снижился аппетит, перестал спать, нарушился стул, большую часть времени лежал в постели, чувствовал резкую слабость. Стало казаться, что за ним следят, «отберут последнее», обвинял жену в причастности к тем людям, которые «отобрали квартиру», не мог ухаживать за собой, долго не мылся, не брился. Неоднократно говорил жене, что «плакал, если бы мог». Спрятал все ножи и вилки, сказал жене, что боится, что она его убьет, запрещал ей выходить на улицу, угрожал, что что-то с собой сделает. Жена вызвала бригаду скорой психиатрической помощи. Был госпитализирован в Психиатрическую клиническую больницу №4 им. П.Б. Ганнушкина в недобровольном порядке на основании п. «А и В» ст. 29 Закона РФ «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании».

Алкогольный анамнез

Впервые попробовал алкоголь в возрасте 16 лет, дома, один. Не помнит ощущений. Эпизодическое пьянство с 18 лет. Систематическое употребление алкоголя с 22 лет. Начальная толерантность – 0,4 литра вина, настоящая толерантность – 0,75-1 литр вина. В возрасте 45 лет мог выпить больше. Тогда употреблял и крепкие спиртные напитки в дозах до 0,2 литра. Защитный рвотный рефлекс утрачен в возрасте 45 лет, тогда же изменилась картина опьянения с эйфорической на седативную. С 40 лет появились амнестические формы опьянения в виде палимпсестов. Количественный контроль якобы сохранен. Избегает употребления более 1 литра вина в день, т.к. утром чувствует себя «крайне дискомфортно». Ситуационный контроль утрачен, неоднократно были невыходы на работу, в состоянии опьянения перелом ребер в 2020 году, ушибы головы в количестве 3 раз без потери сознания. Влечение к алкоголю проявляется желанием «расслабиться», убраться

чувство внутреннего дискомфорта, тревогу. В периоды воздержания снятся сны на алкогольную тему. По утрам после употребления алкоголя беспокоят: вздутие живота, отсутствие аппетита, тошнота, рвота, повышение артериального давления, тахикардия, гипергидроз, тремор рук, тревога, снижение настроения, бессонница (подолгу не может заснуть, сон поверхностный). Вместе с тем избегает утреннего опохмеления и даже «испытывает отвращение к алкоголю».

Психический статус при поступлении

Сознание не помрачено. Ориентирован в месте, времени и личности верно. На вопросы отвечает не всегда в плане заданного. Настроение неустойчивое. Раздражителен в беседе. Мышление вязкое, ригидное, тугоподвижное, речь обстоятельная, с детализацией, замедленная по темпу. В беседе – затруднения в осмыслении. На сложные вопросы не может сразу дать ответа, долго думает. Словарный запас ограничен. В бытовых ситуациях ориентируется достаточно хорошо. В речи использует стереотипные выражения. Настроение неустойчивое, с оттенком недовольства, склонен к ворчливости. Круг интересов резко сужен. Сообщил, что чувствует, как «прослушивают его телефон и жены». Отмечает наличие обманов восприятия по типу элементарных слуховых галлюцинаций: «Я слышу шумы в голове, из-за которых у меня пропал аппетит и совсем закончились силы». Не отрицает, что угрожал жене убить себя. Критика к своему состоянию отсутствует.

Соматический статус при поступлении

Признаков педикулеза при осмотре не обнаружено. Температура тела 36,8 °С, АД 158/94 мм рт. ст., пульс 60 уд/мин. Общее состояние удовлетворительное. Телосложение нормостеническое. Кожные покровы и видимые слизистые нормальной окраски. Телесные повреждения отсутствуют. Отеков нет. Периферические лимфатические узлы не увеличены. В легких жесткое дыхание, проводится во все отделы. Хрипы не выслушиваются. Тоны сердца приглушены. Ритм правильный. Язык чистый, влажный. Слизистая стенок зева нормальной окраски. Живот мягкий, при пальпации безболезненный. Симптом поколачивания отрицателен с обеих сторон. Физиологические отправления не нарушены.

Неврологический статус при поступлении

Зрачки: D=S. Движения глазных яблок в полном объеме, нистагма нет. Лицо симметричное. Глотание, фонация, артикуляция речи не нарушены. Язык по средней линии. В позе Ромберга неустойчив. Пальценосовую пробу выполняет с интенцией.

Результаты физикального, лабораторного и инструментального обследования

В общем и биохимическом анализе крови, общем анализе мочи клинически значимых отклонений от нормы не выявлено. Анализы на SARS-CoV-2, сифилис, ВИЧ, гепатиты отрицательные. По результатам флюорографического исследования органов грудной клетки обнаружены признаки диффузного пневмосклероза. На ЭКГ отмечались синусовая тахикардия и нарушение процессов реполяризации. Интервал QT в норме.

Заключения консультантов

Заключение невролога: I67.9 Цереброваскулярная болезнь неуточненная, с легким пирамидным синдромом слева. G90.8 Другое расстройство вегетативной нервной системы. M42.1 Остеохондроз позвоночника у взрослых. G93.4 Энцефалопатия неуточненная, дисциркуляторная, токсическая, дегенеративная.

Заключение терапевта: K29.5 Хронический гастрит неуточненный, ремиссия. I11 Гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца. I25.1 Атеросклеротическая болезнь сердца (коронарный атеросклероз).

Заключение дерматовенеролога: B35.3 Дерматофития стоп. B35.1 Дерматофития ногтей.

Заключение клинического психолога: по результатам психологического обследования, проведенного после начала лечения и стабилизации состояния пациента, на первый план выступают мнестические нарушения на умеренно выраженном «органическом» фоне у личности в состоянии дезадаптации, фиксированной на собственных болезненных переживаниях. Мышление обстоятельное, ригидное. Неравномерный темп психической деятельности, неустойчивость активного внимания, истощаемость психических процессов. Критика к своему состоянию формальная.

При поступлении пациенту был поставлен диагноз: F23.1 Острое полиморфное психотическое расстройство с симптомами шизофрении. В первые 8 дней стационарного лечения состояние пациента характеризовалось наличием бредового, депрессивного, органического и ипохондрического синдромов с элементами нигилистического бреда. Стремился переговорить с врачом наедине, указывая взглядом на других пациентов. Речь была смазана, тихая, периодически переходил на шепот. Сообщал врачу, что «сегодня все осознал», и начинал обстоятельно рассказывать о событиях, происходящих до госпитализации: «В течение последнего месяца произошла разбалансировка всего тела, появились участки демиелинизации». Демонстрировал руки, ноги, обращая внимание врача на «отсутствие мышц и наличие костей и жира». Связывал это с отсутствием аппетита и постельным режимом. Делился переживаниями о событиях, предшествовавших госпитализации: «В тот период был апатичен, переживал из-за ситуации с квартирой, поэтому сделал на жену генеральную доверенность для урегулирования вопросов с жильем». Однако, когда они переехали на новую квартиру, заметил у супруги «бредовое поведение»: покупала мебель и технику, стирала старые вещи после переезда. Удивлялся и негодовал, рассказывая все это. Считал, что его жене нужна психиатрическая помощь. Периодически внезапно возвращался к теме своего здоровья, жалуясь на скованность в мышцах, «акатизию и дизартрию», отсутствие сна и аппетита, повышение цифр систолического артериального давления до 160 мм рт. ст. По объективным сведениям, сон не нарушен, артериальное давление в пределах нормы. Считал, что его никогда не выпишут из больницы, из-за чего возникала тревога. Обманы восприятия отрицал, поведением не обнаруживал. При поступлении были назначены Тиаприд 200 мг в сутки внутримышечно, Мемантина гидрохлорид 10 мг в сутки, Галоперидол в каплях по 3 мг в сутки, Амантадин 300 мг в сутки. Второй линией

терапии стала комбинация Рисперидона до 4 мг в сутки, Миртазапина до 30 мг в сутки и Амантадина 200 мг в сутки. На фоне проводимого лечения на 9-е сутки госпитализации состояние пациента резко изменилось, появились признаки делириозного состояния с беспокойством и дезориентировкой. Стал более тревожным, ночью спал с пробуждениями, утверждал, что у него «гниют внутренние органы из-за гиподинамии». Фон настроения был резко снижен. Речь смазана, тихая. Был крайне обеспокоен своим состоянием, фиксирован на своих переживаниях. Утверждал, что сестра жены организовала «фармакологическую мафию рыжих, которая сильнее ящика Пандоры», имеет доступ к «особым препаратам». Беспокоился, что жена заберет новую квартиру, хотел с ней договориться, «чтобы дала время найти однушку и съехать». Продолжал жаловаться на «атрофию мышц, тремор, атаксию зрения, атонию кишечника». Считал, что во время госпитализации у его супруги случился психоз. Разговаривая с ней по телефону, слышал, как «нарастал эмоционально-волевой дефект». В позе Ромберга неустойчив. Разубеждению не поддавался. Обманы восприятия отрицал. Лечение было скорректировано с учетом экстрапирамидной симптоматики и неврологических нарушений: Оланзапин 10 мг в сутки, Бипериден 6 мг в сутки, инфузионная терапия. На фоне приема терапии в течение 3 дней в состоянии пациента не отмечалось положительной динамики. Ночью плохо спал, высказывал предположения, что его жену убила ее сестра. Когда не смог дозвониться ей, понял, что «ее посадили в копейку голубого цвета и сбросили в водоем». Крайне настороженно, негативно был настроен к сестре жены, уверял врача, что «она всемогуща», винил ее во всех событиях, произошедших в течение последних лет. Аппетит улучшился, физиологические отправления в норме. Стал двигательно активным, куда-то стремился, тревожился, что его жена умерла. К лечению был добавлен Тиаприд 200 мг в сутки. В тот момент контакт носил малопродуктивный характер ввиду дизартричной речи. Был ориентирован в собственной личности, дезориентирован в месте и времени: считал, что находится в Большом театре на приеме у высокопоставленных лиц. Когда подходил врач, говорил: «У вас лицо сплющилось». Указывал на кровать соседа по палате и говорил: «Вон под кроватью лыжи лежат». Указывал пальцем на медицинскую сестру, говорил: «Ее подменили, это не моя медсестра». Размахивал руками, ударил себя по лицу, пытался достать рукой соседа, засовывал пальцы в рот. Озирался по сторонам, что-то шептал. На 14-й день госпитализации был переведен в отделение по оказанию платных услуг. На тот момент в состоянии пациента на первый план выходили проявления нейрелепсии, выраженная астения. Был ориентирован в месте и личности верно, во времени дезориентирован (не мог назвать точную дату). Активно высказывал бредовые идеи преследования и нигилистически-ипохондрические идеи. Предыдущая терапия была отменена, начата инфузионная терапия Амантадином 200 мг в сутки, внутримышечные инъекции Феназепам (Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин) по 1 мг в сутки для нормализации ночного сна.

В процессе лечения пациент подписал информированное добровольное согласие на лечение, т.к. состояние па-

циента стабилизировалось, появилась критика, что позволяло ему принимать осознанные решения. На 24-й день госпитализации родственники пациента настояли на выписке. Оснований для продолжения лечения в недобровольном порядке не было. В результате пациент был выписан с рекомендациями наблюдения врачом-психиатром в психоневрологическом диспансере по месту жительства и приема поддерживающей терапии в виде Хлопротиксена по 50 мг в сутки на ночь, Карбамазепина по 300 мг в сутки, Актовегина по 600 мг в сутки.

Психический статус на момент выписки

Психическое состояние за время стационарного лечения с положительной динамикой. Пациент активно жалоб не предъявлял. Внешне был опрятен. В отделении стал более активным, выходил на прогулки по коридору. Ориентирован в месте, времени и личности верно. Внешне спокоен, заторможен. Мимическая деятельность тусклая, жесты минимальны. Голос тихий, монотонный. Речь не модулирована, замедленного темпа. В контакт с врачом вступал охотно, раскрывался в переживаниях, отмечал улучшение состояния. Фон настроения ровный. Бредовой, галлюцинаторной симптоматики, суицидальных мыслей не выявляется.

Обсуждение

Состояние на момент выписки из стационара можно оценить как сложное сочетание органической и бредовой симптоматики. Органическая симптоматика проявлялась тугоподвижностью мышления, снижением краткосрочной памяти, снижением уровня обобщения, примитивной трактовкой актуальных событий. При этом формирование органической недостаточности можно связать с рядом экзогенных факторов, которые появились уже с подростково-юношеского возраста (увлечение боксом с возможными коммоциями), со злоупотреблением алкоголем, длительным приемом различных психофармакологических средств, преимущественно снотворных, не исключено, что это было спровоцировано субдепрессивными колебаниями состояния. При этом длительное время сохранялись работоспособность и общее социальное функционирование. В особенностях личности нельзя исключить психастенический радикал.

В 2014 году по не вполне понятным причинам был уволен с престижной работы и далее не мог трудоустроиться. В 2020 году перенес закрытую черепно-мозговую травму, продолжал злоупотреблять алкоголем, по-видимому, вступал в драки и перенес несколько кратковременных потерь сознания. Органическая недостаточность формировалась также под влиянием сосудистой патологии, гипертонической болезни, церебрального атеросклероза. Болезнь новой коронавирусной инфекцией в марте-апреле 2021 года проходила с выраженной астенической симптоматикой, неврологическими стигмами (головокружения, неустойчивость, головные боли и др.), а также обманами восприятия по типу метаморфозий, изменениями форм предметов, пространства, нарушениями схемы тела (ощущениями «проваливания» в землю, увеличения зубов на одной стороне). Также наблюдались симптомы гиперестезии, в частности гиперосмия. Данные нарушения

можно отнести к экзогенного типа реакциям. Вскоре на фоне длительной астении появились шум в голове, похожий на неразборчивые «голоса», ощущение искажения формы лица лечащего врача с затруднением узнавания его и медсестры по типу симптома Капгра. Спустя 1,5 месяца после острого периода инфекционного заболевания при сохраняющейся астении стали формироваться маломасштабные бредовые идеи бытового содержания, бред ущерба, с устойчивой фабулой продажи квартиры и манипуляций со стороны родственников. К осени 2021 года в дополнение к прежним идеям появились идеи отношения, предположение о прослушивании телефонов, возможном его преследовании, выявились тревожно-депрессивные нарушения со снижением аппетита, потерей массы тела, суицидальными мыслями. Наряду с этим появились ипохондрические идеи, близкие к формированию нигилистического бреда Котара. Эта симптоматика длительное время сохранялась при поступлении в стационар. Отмечались повышенная чувствительность к назначаемым фармакологическим средствам, элементы экстрапирамидного синдрома при небольших дозах антипсихотических средств. При относительной дезактуализации описанного выше монотематического маломасштабного бреда наблюдалась отчетливая тенденция формирования депрессивно-бредового состояния с подавленностью, угнетенностью, стойкостью нигилистически-ипохондрических идей («гниение» внутренних органов, «атония кишечника» и т.п.). Наблюдался кратковременный эпизод фантастического содержания – присутствие в Большом театре среди высокопоставленных лиц. Не исключено, что данный эпизод спутанности сознания включал делириозные компоненты с иллюзиями или элементарными галлюцинациями, затруднениями в ориентировке во времени и пространстве. Возможно, имел место эпизод острого образного бреда (жену посадили в копейку голубого цвета и сбросили в водоем). В вопросах терапии подобных состояний много дискуссионных моментов. В обобщающих работах метааналитического характера показано, что применение у пациентов с острой спутанностью широко внедряемых в настоящее время атипичных антипсихотиков не имеет значительных преимуществ перед малыми дозами эталонного традиционного нейролептика галоперидола как по результативности лечения, так и в плане профилактики нежелательного действия [2, 3, 4]. Вместе с тем при проведении психофармакотерапии пожилых больных с церебральноорганическими изменениями сосудистого генеза лечение галоперидолом может сопровождаться риском увеличения частоты побочных эффектов, необходимостью использования антипаркинсонических корректоров холинолитического действия, например Тригексифенидила (Циклодола), и поэтому представляется нецелесообразным [5].

К моменту выписки бредовые переживания потеряли актуальность. Церебропротективная и антигипертензивная терапия оказала благоприятное влияние на состояние пациента, что можно считать дополнительным подтверждением наличия органического фона заболевания.

В данном клиническом случае может быть рекомендовано применение Карбамазепина, который оказывает тимостабилизирующее и слабое седативное действие. Ком-

плексное позитивное действие Карбамазепина включает и устранение поведенческих и психических расстройств, наблюдающихся при алкоголизме. Наряду с высокой эффективностью Карбамазепин продемонстрировал хорошую переносимость у наркологических пациентов. В целом при условии проведения клинического и лабораторного мониторинга лечения Карбамазепин проявляет низкую токсичность. Препарат может эффективно применяться как вспомогательное средство в комплексном лечении алкоголизма и связанных с ним состояний [6].

При возобновлении бредовых переживаний выбор может быть сделан в пользу умеренных доз Кветиапина, который продемонстрировал преимущество применения у больных с выраженной экстрапирамидной симптоматикой, вызванной применением других нейролептиков [7]. В качестве церебропротективного и вазопротективного средства целесообразно проведение курса лечения Пикамилоном (N-никотиноил-гамма-аминобутировой кислоты натриевая соль), который способствует значительному снижению выраженности астенических и психовегетативных расстройств [8].

Заключение

Примечательной особенностью данного болезненного состояния является необычное для актуального возраста больного (61 год) развитие маломасштабного бреда бытового содержания, с основной фабулой ущерба, что обычно присуще пациентам значительно более старшего, сенильного, возраста. Это можно объяснить сложной органической недостаточностью, включающей травматическое, сосудистое, токсическое и инфекционное поражение. На протяжении длительного времени периодически возникали экзогенного типа реакции (метаморфозии, элементарные зрительные и слуховые обманы, нарушения схемы тела), вплоть до делириозных эпизодов. На фоне длительной астении выявлялись неразвернутые аффективно-бредовые расстройства с нигилистическими, ипохондрическими идеями, приближающимися к бреду Котара.

Диагноз: F06.28 Органическое депрессивно-бредовое расстройство с делириозными эпизодами, развившееся из раннего постковидного синдрома у лица с психоорганическим синдромом сложного генеза. Алкоголизм II стадии.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Литература

1. Шитов Е. А., Киселев Д. Н., Шустов Д. И. Краткий обзор проблемы «Двойного диагноза» (сочетание психических расстройств и расстройств зависимости от психоактивных веществ) // Рос. мед.-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова. 2009. №2.
2. Bourne R.S., Tahir T.A., Borthwick M. et al. Drug treatment of delirium: past, present and future // J. Psychosom. Res. – 2008. – Vol. 65, N 3. – P. 273–282.
3. Campbell N., Boustani M.A., Ayub A. et al. Pharmacological management in delirium in hospitalized adults – a systematic evidence review // J. Cen. Intern. Med. – 2009. – Vol. 24, N 7. – P. 848–853
4. Willi J. Delirium, Dammerzustand und Verwirrtheit bei körperlich Kranken // M. Bleuler Akute psych. Begleitersch. Körperl. Krankheiten. – Stuttgart, 1968. – S. 27–128.

5. Точилон В.А., Протальская А.Г. Нейролептики – производные замещенных бензамидов в психиатрической практике // Соц. и клин. психиатрия. – 1998. – № 3. – С. 137–145.
 6. Кремец К.Г. Карбамазепин в лечении синдрома отмены алкоголя // Междунар. неврол. журн.; МНЖ. 2012. №2 (48).
 7. Pacheco N.B.V., Gonzales M.A.L., Carasco M.M. Utility of quetiapine in tardive dyskinesia // Actas Esp. Psychiatry. – 2003. – Vol. 31, N 6. – P. 347–352.
 8. Краснов В., Крюков В., Самедова Е., Емельянова И., Рыжова И. Раннее старение у чернобыльцев: долгосрочное исследование. Biomed Res Int. 2015;2015:948473. doi: 10.1155/2015/948473. Epub 2015 Jan 27. PMID: 25692150; PMCID: PMC4322299.
- Сведения об авторах**
- Кирюхин Алексей Викторович** – ординатор кафедры психиатрии ФДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: alexeykirukhin95@gmail.com
- Краснободцева Лариса Алексеевна** – к.м.н., доц. каф. психиатрии ФДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: lara844@yandex.ru
- Сейку Юрий Викторович** – к.м.н., доц. каф. психиатрии ФДПО ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: juri.seyku@gmail.com
- Феодоридис Захарос Уплисович** – врач-психиатр, зав. отд. №10 ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 4 имени П.Б. Ганнушкина Департамента здравоохранения города Москвы». E-mail: feodoridis81@inbox.ru
- Соколова Кристина Олеговна** – врач-психиатр отд. №19 «Психиатрический стационар имени В.А. Гиляровского» – филиал ГБУЗ «Психиатрическая клиническая больница № 4 имени П.Б. Ганнушкина Департамента здравоохранения города Москвы». E-mail: kristina.koka@icloud.com
- Давыдов Кирилл Валентинович** – к.м.н., главный врач ООО «Гранат МЦ». E-mail: davidoff_kirill@rambler.ru
- Краснов Валерий Николаевич** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. психиатрии ФДПО ФГАОУ ВО

Научные концепции психических расстройств в отечественной психиатрии: от П.П. Малиновского до школы И.М. Балинского

Н.Ю. Пятницкий

ФГБНУ «Научный Центр Психического Здоровья», Москва, Россия

Резюме

Второй отечественный учебник психиатрии (1847) петербургского психиатра П.П. Малиновского отражал влияние немецкой психиатрии в значительно меньшей степени, чем первый учебник (1834) харьковского профессора П.А. Бутковского. В частности, П.П. Малиновский, как и один из основателей школы «соматиков» в немецкой психиатрии, М. Якоби (1844), снабдил свой учебник психиатрии большим количеством историй болезни из практики. В основу своей систематики психических болезней П.П. Малиновский заложил принцип, использованный знаменитым французским психиатром J. Esquirol, и еще ранее введенный английским врачом Th. Willis, – деление на общее и ограниченное помешательство (мании и моно-мании). П.П. Малиновский выделял четыре варианта ограниченного помешательства: «мрачный», «с веселым расположением духа», «с обыкновенным настроением и «безбредное». Хотя он возражал против стремления зарубежных психиатров подразделять ограниченное помешательство на виды по предметам его содержания, ограниченное помешательство с «обыкновенным расположением духа», П.П. Малиновский подразделял на «любовное» и «похотливое». Всего П.П. Малиновский выделял четыре основных вида помешательства: общее, ограниченное, глупость и «бессмыслие». Он полагал, что манифестная симптоматика болезни обладает тенденцией проявляться свойствами, противоположными преморбидному характеру, в отличие от наблюдений П.П. Бутковского, автора первого отечественного учебника. В учебнике П.П. Малиновского уже отразилось понятие «нервной конституции» W. Griesinger (1845), но при этом П.П. Малиновский не отвергал представлений о значении классических «темпераментов» для развития психозов. В 1848 г. появился первый отечественный учебник по судебной психиатрии А.Н. Пушкарева, в котором особое внимание уделялось «однопредметному» помешательству. В середине XIX века работы ведущих практикующих отечественных психиатров: главного врача петербургской психиатрической больницы «Всех Скорбящих» Ф.И. Герцога, старшего врача московской Преображенской больницы В.Ф. Саблера – стали оказывать влияние и на западных коллег. Основателем же первой отечественной «школы» психиатрии, воспитавшей целую плеяду психиатров, стал И.М. Балинский, директор первой отдельной кафедры психиатрии в России, учрежденной в 1857 г. в петербургской Медико-хирургической академии. Выдающийся клиницист, И.М. Балинский придерживался подразделения на первичное и вторичное помешательство W. Griesinger и критически подходил к учению о мономаниях J. Esquirol, возражал против диагностических категорий «резонирующего помешательства» и mania sine delirio Ph. Pinel.

Ключевые слова: П.П. Малиновский, общее и частичное помешательство, темперамент, нервная конституция, Ф.И. Герцог, В.Ф. Саблер, первичное и вторичное помешательство, И.М. Балинский.

Для цитирования: Н.Ю. Пятницкий. Научные концепции психических расстройств в отечественной психиатрии: от П.П. Малиновского до школы И.М. Балинского. Психиатрия и психофармакотерапия. 2023; 1: 47–54.

Scientific concepts of mental disorders in domestic psychiatry: from P.P. Malinovsky to the school of I.M. Balinskiy

N.Yu. Pyatnitskiy

FSBSI «Mental Health Research Center», Moscow, Russia

Abstract

The second Russian textbook of psychiatry (1847) by the St. Petersburg psychiatrist P.P. Malinovsky reflected the influence of German psychiatry to a much lesser extent than the first textbook (1834) by the Kharkov professor P.A. Butkovskiy. In particular, P.P. Malinovsky, like one of the founders of the "somatic" school in German psychiatry, M. Jacobi (1844), supplied his textbook of psychiatry with a large number of case histories from practice. P.P. Malinovsky laid down the principle used by the famous French psychiatrist J. Esquirol, introduced even earlier by the English doctor Th. Willis - division into general and limited insanity (mania and monomania). P.P. Malinovsky singled out four variants of limited insanity: "gloomy", "with a cheerful disposition", with an "ordinary" mood, and "non-delirious". Although he objected to the desire of foreign psychiatrists to divide limited insanity into types according to the subjects of its content, limited insanity with the "ordinary mood" of P.P. Malinovsky subdivided into "love" and "lustful". Total P.P. Malinovsky singled out four main types of insanity: general, limited, stupidity and "senselessness". He believed that the manifest symptoms of the disease tend to manifest properties opposite to the premorbid nature, in contrast to the observations of P.P. Butkovskiy, the author of the first domestic textbook. In the textbook P.P. Malinovsky already reflected the concept of "nervous constitution" W. Griesinger (1845), but at the same time P.P. Malinovsky did not reject ideas about the significance of classical "temperaments" for the development of psychoses. In 1848, the first domestic textbook on forensic psychiatry by A.N. Pushkarev appeared, in which special attention was paid to "one-subject" insanity. In the middle of the 19th century, the work of leading practicing domestic psychiatrists: the chief physician of the St. Petersburg psychiatric hospital "All Who Sorrow" F.I. Herzog, senior doctor of the Moscow Preobrazhensky hospital V.F. Sabler, began to influence Western colleagues as well. I.M. Balinskiy, director of the first separate department of psychiatry in Russia, established in 1857 at the St. Petersburg Medical and Surgical Academy. An outstanding clinician, I.M. Balinskiy adhered to W. Griesinger's division into primary and secondary insanity and critically approached J. Esquirol's doctrine of monomania, objected to the diagnostic categories of «reasoning insanity» and «mania sine delirio» Ph. Pinel.

Keywords: P.P. Malinovsky, general and partial insanity, temperament, nervous constitution, F.I. Herzog, V.F. Sabler, primary and secondary insanity, I.M. Balinskiy.

For citation: N.Yu. Pyatnitskiy. Scientific concepts of mental disorders in domestic psychiatry: from P.P. Malinovsky to the school of I.M. Balinskiy. Psychiatry and psychopharmacotherapy. 2023; 1: 47–54.

Первый российский учебник по психиатрии П.А. Бутковского [1, 2] в области психопатологии отражал во многом концептуальные представления J.Ch. Heinroth [3], влияние J.Ch. Heinroth на П.А. Бутковского отмечал и Д.Д. Федотов [4]. При этом П.А. Бутковский [1, 2], в отличие от

J.Ch. Heinroth [3], придерживался физиологических объяснений происхождения психических расстройств, и ряд из форм психической патологии: «исступление» (extasis), меланхолию, «неистовство» (furore), абулию – связывал даже не с изменением функционального состояния голов-

ного мозга, а с усилением (или понижением) деятельности нервных сплетений области «груди и брюха». Такой подход сближал П.А. Бутковского уже с другим представителем немецкой психиатрии, М. Jacobi [5], являвшимся крупнейшим представителем школы «соматиков» [4, 6] и известным противником J.Ch. Heinroth. Именно учебник М. Jacobi [5] «Основные формы душевных расстройств» (1844), как считал Д.Д. Федотов [4], оказал влияние на автора второго российского учебника по психиатрии, П.П. Малиновского¹ (1847) [7]. Следует отметить, что влияние М. Jacobi на П.П. Малиновского главным образом сказалось в том, что П.П. Малиновский, как и М. Jacobi, снабдил свой учебник большим количеством описаний различных клинических случаев из практики. Так, П.П. Малиновский привел в учебнике 55 историй болезни, М. Jacobi – 50, и у того, и у другого автора истории занимали почти половину объема учебника, при этом учебник М. Jacobi [5] остался незаконченным, вместо запланированных трех томов опубликованным оказался лишь первый. М. Jacobi был убежден в том, что, наряду с головным мозгом, другие части человеческого организма участвуют как опосредованно, так и прямо в «психической жизни», что «не один мозг является носителем психической деятельности» [5, С. 669]. Согласно антропологическим воззрениям М. Jacobi, помимо нервной системы с головным мозгом в проявлениях психики равноправным образом участвуют «кожные покровы, связки, сухожилия, мышцы, кожа, система дыхания, вся сосудистая система, а также система пищеварения, выделения, половых органов», хотя интегрированность этих систем и зависит от деятельности головного мозга и других отделов нервной системы. Таким образом, для М. Jacobi весь человеческий организм являлся «органом психики» (Seelenorgan). Соответственно, болезни кожные покровы, гипертрофия или атрофия сердечной мышцы, искалеченный половой орган, дегенерированная мышечная система и другие соматические поражения накладывают свой отпечаток на «деятельность представлений». То же касается и влияния больных телесных частей на сферу эмоций и влечений («Gemueh» и «Begehrungsvermoegen»). Хотя М. Jacobi, по-видимому, принципиально не ссылается на своего основного немецкого оппонента школы «психиков», J.Ch. Heinroth [3], и не использует термин «психосоматический», но его можно отнести к «крайним» психосоматикам. В отличие от J.Ch. Heinroth [3] и П.А. Бутковского [1], М. Jacobi [5] предлагал дифференцировать душевные расстройства соответственно преимущественному поражению не одной из трех, а одной из двух частей психики. Он разделял психические болезни «желательных» способностей (Alienationen des Begehrungsvermoegens) и болезни «интеллектуальных» способностей (Alienationen des Begehrungsvermoegens), и при этом относил болезни с эмоциональными расстройствами к «алиенациям желательных способностей». Другой принцип подразделения болезней – с повышением и понижением функции («гиперстения» и «астения» J. Brown [8]) он сохранил. Так, по М. Jacobi [5], «алиенация желательных способностей» проявляется либо в состоянии экзальтации (гиперстении) в виде как малейших, так

и высочайших отклонений («бешенство», Tobsucht) от нормального состояния, либо в состоянии депрессии (Depression), также различной степени выраженности от легкой до «глубокой тоски» (Schwermuth) и «отвращения к жизни» (Lebensueberdruss). Депрессия и экзальтация могут альтернировать и часто «вызывать друг друга». Вместе они составляют область «аффективных заболеваний» (Gemuehskrankheiten). При большом возбуждении поражается и деятельность рассудка по типу делирия (Delirium) или спутанности (Verwirrtheit), а направленность фантазии страдает как при экзальтации, так и при депрессии. Первой группе болезней «желательных способностей» противостоит группа с поражением (алиенацией) интеллектуальных способностей, включающая «помешательство» (Wahnsinn), спутанность (Verwirrtheit) и слабоумие (Bloedsinn). Наряду с этими двумя главными группами М. Jacobi [5] выделял третью, включающую делирий (Delirium) и глупость (Narrheit), при которых поражаются как интеллектуальные, так и эмоционально-волевые способности, и признавал существование «смешанных» состояний J.Ch. Heinroth [3], специальное выделение которых отсутствовало в систематике П.А. Бутковского [1, 2]. Delirium еще W. Cullen [9] понимал как особое психопатологически промежуточное состояние между сном и бодрствованием с ложными перцепциями, и объяснял неравномерным возбуждением различных зон головного мозга.

Таким образом, классификация М. Jacobi [5] включала шесть основных форм психических расстройств: 1) бешенство (Tollsucht), оно же неистовство (Raserei); 2) тоску, меланхолию; 3) помешательство (Wahnsinn); 4) слабоумие (Bloedsinn); 5) делирий (Delirium); 6) глупость (Narrheit).

П.П. Малиновский [7] систематизирует психические болезни (общим термином для которых на русском языке предлагает использовать понятие «помешательство») иначе, чем М. Jacobi [5], J.Ch. Heinroth [3] и П.А. Бутковский [1, 2]. В основу своей систематики он закладывает принцип систематики психических расстройств J. Esquirol [10, 11]: деление на мании («общее помешательство») и мономании («ограниченное помешательство»). Этот принцип впервые клинически четко сформулировал английский врач, основатель «нейронаук» Th. Willis (1672) [12], вслед за Th. Willis его использовали такие авторитетнейшие европейские врачи, как Н. Voerhaave [13], W. Cullen [9], V. Chiarigi [14], Ph. Pinel [15], во Франции его распространению способствовал J. Esquirol [10], использовавший для парциального помешательства термин «мономании». В систематиках П.А. Бутковского, J.Ch. Heinroth, М. Jacobi также учитывалось деление помешательства на общее и частичное, но этот принцип не декларировался главным, хотя уже само деление поражения психики на сферы, «отделы» – интеллекта, чувств, влечений, – его подразумевало по умолчанию. Собственно мономанию J. Esquirol [10, 11] подразделял на инстинктивную, аффективную и интеллектуальную, что, в свою очередь, уже можно сопоставить с подразделением форм психических расстройств по преимущественному поражению отдельных сфер психики в систематиках J.Ch. Heinroth [3], П.А. Бутковского [1,2] и

¹ П.П. Малиновский работал психиатром вначале в Московском доме помешанных (Преображенская больница), затем в петербургских больницах «Всех скорбящих» (под началом И.Ф. Рюля) и «Обуховской».

М. Jacobi [5] (последний объединил инстинкты с аффектами). Следует отметить, что подобие в построении в данном случае не означает психопатологической идентичности выделяемых авторами форм болезней, так, например, меланхолия J.Ch. Heinroth [3], П.А. Бутковского [1,2], М. Jacobi [5] соответствует не аффективной моноomanии J. Esquirol [10], а выделяемой J. Esquirol отдельно от «собственно мономаний» – «липемании», а в систематике П.П. Малиновского [7] – «мрачному» варианту ограниченного помешательства, помимо которого П.П. Малиновский [7] выделял также ограниченное помешательство с веселым расположением духа, с обыкновенным² и безбредное (*monomania sine delirio* – «mania sine delirio» Ph. Pinel [15]).

Помимо общего и ограниченного помешательства (*mania* и *monomania* J. Esquirol [10]), при которых «душевные способности сохраняют свою энергию», П.П. Малиновский [7] предлагал выделять еще два «вида» помешательства: «глупость» (*Dementia*) – признаки которой похожи на общее и ограниченное помешательство, но энергия душевных способностей ослаблена, бред и воображение вялые, больные равнодушны; и «бессмыслие» (*Idiotismus*) – «когда проявление душевных способностей не существует» (бессмыслие может быть приобретенным и врожденным)³. Необходимо подчеркнуть, что П.П. Малиновский, как и П.А. Бутковский, и другие европейские врачи [3, 5, 9, 10, 12–15], подчеркивал, что выделяемые ими формы психических болезней не представляют ничего застывшего и могут переходить из одной формы в другую. Так, например, П.П. Малиновский полагал, что ограниченное помешательство иногда переходит в общее (реже – наоборот), при этом и то, и другое нередко переходят в глупость, подобная позиция делает отечественного психиатра не чуждым идеям «единого психоза» V. Chiarugi [14], J. Guislain [16], A. Zeller [17], W. Griesinger [18]. Таким образом, П.П. Малиновский выделяет всего четыре основных вида психических расстройств, а М. Jacobi [5] – шесть. Помимо этого, М. Jacobi, построив систематику «функциональных» психических отклонений («болезненных состояний души»), особо выделяет еще большую область, охватывающую, с одной стороны, «первично врожденные психические пороки и состояния недостаточности» (*psychische Viti und Mangelzustaende*): кретинизм, врожденное слабоумие, идиотизм; с другой – «вырождения (*Ausartungen*) возникших позднее психических aberrаций»: исходы вышперечисленных основных форм психических заболеваний. Тем самым М. Jacobi [5] предвосхищает понятие «дефектных состояний» (врожденных и приобретенных), «дефекта» H. Neumann [19] и обозначает проблему *Nosos* и *Pathos*, впоследствии разработанную выдающимся отечественным психиатром А.В. Снежневским [20].

Учебник П.П. Малиновского [7] представляет собой более оригинальное произведение, нежели учебник П.А. Бутковского [1,2], в первую очередь за счет присутствия красочного описания различных больных. И некоторые заключения автора второго учебника совершенно противо-

положны наблюдениям автора первого. Так, например, если П.А. Бутковский среди положительных свойств душевнобольных отмечает благодарность по отношению к врачу и смотрителю, то П.П. Малиновский подчеркивает чрезвычайную редкость благодарности: «как о них не заботься, они никогда не примут этого так близко к сердцу, как люди здравомыслящие». В то время как П.А. Бутковский наблюдал, что душевные болезни обладают тенденцией проявляться симптоматикой, усиливающей преморбидные свойства темперамента, П.П. Малиновский говорил об изменении «нрава заболевших почти всегда в противоположную сторону»: добрые и простодушные делаются недоверчивыми и хитрыми, кроткие – буйными, бесчестные – нравственными и пр. Обсуждая же темперамент, он утверждал, что сангвиники склонны к помешательству (иногда буйному), холерики – к мрачному ограниченному помешательству, люди с нервным темпераментом, раздражительные или мечтательные – чаще поражаются или веселым, или мрачным ограниченным помешательством, флегматики подвержены глупости, и что более всего склонны к помешательству «люди темперамента холерического и нервного». Однако последнему своему утверждению П.П. Малиновский [7, С. 127] противоречит в X главе о «ходе и типе помешательства», где отмечает, что «люди флегматического темперамента поражаются помешательством чаще», нежели люди сангвинического и нервного темперамента, и болеют дольше.

В 1845 году был опубликован учебник психиатрии W. Griesinger [18], в котором старинные представления о предрасполагающем влиянии темперамента на психическую болезнь отвергались, W. Griesinger [18] рассматривал не темпераменты, а «нервную конституцию» как предрасполагающий фактор к психическим расстройствам. Это нововведение нашло отражение и в учебнике П.П. Малиновского, который, не оставляя принятой типологии темпераментов, привел короткое описание нервной конституции в отдельной главе «причины особенные», где в качестве особенных причин предрасположения рассматривалось «устройство организма» [7, С. 74]. П.П. Малиновский характеризовал нервную конституцию следующими свойствами: «переменчивость характера, непостоянство привычек, чрезмерная раздражительность от ничтожных причин, упрямство», а также беспричинная преданность и расположение, сменяющиеся отвращением к одним и тем же людям. Также «ослабление нервной системы» по П.П. Малиновскому сопровождается неправильным сном, запорами и расстройствами менструального цикла у женщин и многочисленными нервными болезнями (истерией, ипохондрией, снохождением, падучей болезнью). П.П. Малиновский привел и историю болезни пациента с нервной конституцией («Случай помешательства при заметных особенностях в организме» [7, С. 71–72]). Однако при этом из учебника П.П. Малиновского исчезло понятие «сенестезии» («общего чувства»), позаимствованное П.А. Бутковским у J.Ch. Reil [21, 22] и J.Ch. Heinroth [3],

¹ Хотя П.П. Малиновский [7] страстно возражал против тенденции зарубежных авторов подразделять ограниченное помешательство на виды по предметам его содержания: «демоническое, религиозное, поджигательное, пьянственное и пр.», ограниченное помешательство с «обыкновенным расположением духа» он сам подразделял на «любозное» и «похотливое».

² По клиническим описаниям П.П. Малиновского, больные «глупостью» и «неврожденным бессмыслием» в современном понимании страдали, по-видимому, либо манифестными формами шизофрении, ее конечными состояниями, либо прогрессивным параличом.

определенным аналогом «общего чувства» в психопатологии П.П. Малиновского [7] является понятие «самоощущения», но он лишь упоминает о нем в связи с «неправильным» ощущением больными бодрости и силы. Поскольку к этому времени уже утвердилась дифференциация галлюцинаций и иллюзий по J. Esquirol [10], в учебнике П.П. Малиновского [7] также существует соответствующее четкое разделение «мнимощущений» и «ложноощущений». Представляется особо интересным, что в учебнике П.П. Малиновского отражается и утвердившееся в то время в Европе мнение, что особо велико «число помешанных» в Англии. П.П. Малиновский утверждал, что такого числа «чудаков, оригиналов и эксцентриков», как в Англии, больше нигде не встретить. Это не «предрассудок» русского психиатра, а свидетельство его высокой образованности и широты кругозора. Так, со времени выхода в свет книги известного английского врача G. Cheyne [23] «Английская болезнь» в Европе постепенно распространилось мнение, в том числе и среди врачей, что в Англии необычно велико число душевнобольных людей [24].

К трем типам течения помешательства, обозначенным ранее у П.А. Бутковского [1]: постоянному, послабляющему (утихающему) и перемежающемуся (периодическому) – П.П. Малиновский [7] добавляет еще особый, четвертый тип течения помешательства – «переменный», или изменчивый, когда ограниченное помешательство через некоторое время переходит в общее, а потом и в «глупость».

Если в концепциях психических болезней, изложенных П.А. Бутковским (1834) и П.П. Малиновским (1847) в двух первых российских учебниках психиатрии, отражались некоторые заимствования из западноевропейской психиатрии (преимущественно из немецкой и французской), то работы ведущих отечественных практикующих психиатров того времени стали оказывать и определенное обратное влияние на западных специалистов. Д.Д. Федотов [4] при исследованиях этой эпохи отмечал, что большой интерес врачей привлекали отчеты главного врача больницы «Всех скорбящих» в Петербурге Ф.И. Герцога (1837, 1842, 1846), который пользовался классификацией психических болезней Ph. Pinel-J. Esquirol. В настоящем изучении материалов было установлено, что отчеты Ф.И. Герцога пользовались повышенным интересом и у зарубежных коллег. Так, например, известный австрийский врач E. von Feuchtersleben [25, С. 171, 287, 342, 354, 375, 389] многократно ссылался в своем учебнике душевных болезней на положения о прогнозе душевных болезней, риске заболеть для чиновников различного статуса, рекомендации по терапии из опубликованного на немецком языке блестящего больничного отчета Ф.И. Герцога за 1842 г.; по-видимому, это были одни из первых ссылок на российского психиатра в западной медицинской литературе, мнение которого считалось даже авторитетнее позиций многих собственных западных коллег. Федор Иванович Герцог, доктор медицины и хирургии, организовал вначале в Москве первую частную психиатрическую лечебницу (1830)⁴, а потом

переехал в Петербург, где попечитель психиатрической больницы «Всех скорбящих» И.Ф. Рюль передал ему ее руководство. Ф.И. Герцог оставался главным врачом больницы «Всех скорбящих» до конца жизни в 1853 г. [4]. Он с определенной критикой отзывался о вышедшей в 1848 г. монографии петербургского врача А.Н. Пушкирева [27] «О душевных болезнях в судебно-медицинском отношении», не соглашаясь с автором в том, что существуют отдельные душевные болезни в форме болезней воли: А.Н. Пушкирев [26, С. 75] утверждал, что в болезненных состояниях воля может поражаться совершенно независимо от разума. Ф.И. Герцог полагал, что заключения автора недостаточны ввиду того, что написаны на основании изучения судебно-медицинских дел, а не клинических исследований [цит. по 4]. Однако сам А.Н. Пушкирев [27, С.63] говорил в своей монографии о Ф.И. Герцоге как о наиболее сведущем в России специалисте по душевным болезням. Книга А.Н. Пушкирева (не рекомендованная Медицинским Советом в качестве руководства по решению судебно-медицинских вопросов при душевных болезнях «ввиду особенного взгляда автора») представляла собой первую российскую монографию по судебной психиатрии и «при всех недостатках имела и положительные стороны» [4]. Так, в обзоре литературы А.Н. Пушкирев [27] подчеркивал, что «первым врачом, подметившим особый вид умственного расстройства, не сопровождаемый ни бредом, ни явными признаками помешательства», был описавший «меланхолию без бреда» (*Melancholia sine delirio*) в конце XVIII века немецкий врач Etmuller, приведший при этом два наблюдения из работы лейпцигского врача Ernst Platner (1797) об *Amentia occulta* («скрытом безумии»). Уже после Etmuller Ph. Pinel [15] выделил «манию без бреда» (*manie sans delire*), а J. Esquirol [10] из понятия «частичного помешательства» Ph. Pinel развил учение об «однопредметном помешательстве», или «мономаниях». А.Н. Пушкирев [27] в своем труде стоит на позициях J. Esquirol [10], отстаивая правомерность учение об «однопредметном помешательстве», которое во Франции впоследствии подверглось критике учеником J. Esquirol J.-P. Falret (1854) [28]. А.Н. Пушкирев [27] делает «однопредметное (частичное) помешательство» одним из главных аспектов своего анализа, поскольку в сомнительных судебных случаях оно вызывает наибольшие затруднения для выявления «расстройства душевных способностей». Ссылаясь на работу английского психиатра J.C. Prichard (1835) [29], А.Н. Пушкирев подчеркивает важность разграничения «нравственного помешательства» от «однопредметного помешательства». Отечественный автор подвергает анализу и различные страсти, способные вызывать «помрачение душевных способностей» человека, в ряду которых рассматривает любовь, ревность, гнев, страх, отвращение с соответствующими описаниями примеров как из отечественных судебных дел, так и из приводимых во французской психиатрической литературе. В отношении суицида А.Н. Пушкирев [27, С. 184] исходит

⁴Как указывает Т.И. Юдин [26], в Москве первое психиатрическое отделение было открыто в 1776 г. при Екатерининской больнице. В 1808 г. стало функционировать здание психиатрической больницы, позднее названной Преображенской. В Петербурге в 1779 г. был открыт первый специальный долгауз «для сумасшедших», в 1782 г., ставший отделением учрежденной Обуховской больницы. В 1832 г. под Петербургом стала действовать новая, образцовая по тому времени Психиатрическая больница «Всех скорбящих». После переезда Ф.И. Герцога в Петербург, с 1836 г. первая не только в Москве, но и в России частная психиатрическая клиника оказалась под руководством старшего врача Преображенской больницы В.Ф. Саблера, впоследствии перешла к А.Ф. Беккер, затем к его вдове М.Ф. Беккер, при которой с 1881 г. директором лечебницы был С.С. Корсаков.

из положения, что всякое самоубийство «есть уже доказательство болезненного состояния умственных способностей». Также, согласно А.Н. Пушкиреву [27], судебно-психиатрические вопросы нередко возникают в случае совершения преступлений в состоянии «опьянения сном» (Schlaftrunkenheit), при опьянении (ebrietas) и привычном пьянстве (при котором особо место занимают «белая горячка» и «запойное умопомешательство»), «падучей болезни», ипохондрии, истерии и, иногда, беременности. При «падучей болезни», или эпилепсии, А.Н. Пушкирев [27] подчеркивал у больных особую болезненную раздражительность, переходящую иногда в «неистовую ярость».

Старший врач Московской Преображенской психиатрической больницы В.Ф. Саблер различал три вида сумасшествия: «зависимое», «независимое» и «необходимое» [цит. по 4, 26]. Зависимое отличалось благоприятным прогнозом, и при нем физические расстройства не укоренялись. Если психоз длился более трех месяцев, он мог перейти в «независимую» форму – независимую от физической болезни. Поскольку В.Ф. Саблер полагал, что психоз несет «охранительную» функцию от гибели организма, то для него больные «необходимой» формой сумасшествия жили за счет своего сумасшествия [цит. по 4 из отчета московской Преображенской больницы за 1843 г.]. Д.Д. Федотов [4] полагал, что В.Ф. Саблер впервые в России выделил прогрессивный паралич как самостоятельную нозологическую единицу, но работа его осталась в рукописи неопубликованной. Его ученик А.У. Фрезе в 1858 г. защитил докторскую диссертацию по прогрессивному параличу. Работа В.Ф. Саблера «О значении сумасшествия», в которой он излагал свое понимание психоза как «проявление целительных сил природы», была опубликована в 1845 г. в Лейпциге на немецком языке [26].

В 1857 г. в Петербургской медико-хирургической академии преподавание психиатрии в качестве самостоятельной науки было возложено на адъюнкт-профессора И.М. Балинского (ранее он преподавал детские болезни), по его программе 2-й сухопутный госпиталь был преобразован в психиатрическую клинику (первоначально на 120 коек). Таким образом, И.М. Балинский оказался не только первым профессором, занявшим самостоятельную кафедру психиатрии в России, но и одновременно первым директором психиатрической клиники [26]. Само преподавание психиатрии было введено в Петербургской медико-хирургической академии с 1837 г., преподавателем был адъюнкт-профессор терапевтической клиники П.Д. Шипулинский [30]. В Харьковском университете с 1834 г. психиатрию читал профессор П.А. Бутковский, автор первого Российского учебника психиатрии, занимавший кафедру хирургии; в Киеве на медицинском факультете психиатрия читалась с 1842 г. на кафедре частной терапии. В Казанском Университете с 1837 г. курс «нервных и душевных» болезней вел профессор кафедры «терапевтической клиники, душевных болезней и патологической семиотики» Н.А. Скандовский [26].

Значительно позже Петербурга преподавание психиатрии в качестве самостоятельной науки в высших медицинских учебных заведениях осуществилось в Москве. Так, вначале выдающийся терапевт И.Е. Дядьковский в своих лекциях по частной терапии с 1831 г. стал уделять особое

внимание «нервным и душевным» болезням, даже создал свое собственное учение о психических болезнях и свою классификацию. При создании классификации И.Я. Дядьковский исходил из того, что существуют систематики динамические, органические (локалистические), симптоматические и трансцендентальные, и стремился ввести этиологический принцип [4, 26]. В результате, однако, его систематика оказалась вполне сопоставима с систематиками П.А. Бутковского [1, 2] и J.Ch. Heinroth [3]: И.Я. Дядьковский выделил те же три группы «болезней чувств, ума и побуждений», лишь с той разницей, что под болезнями чувств понимал расстройства «органов чувств», но добавил еще две отдельные категории: «болезни движения» (судороги, спазмы, параличи) и «болезни сил» (с излишеством – бессонница, и с недостатком сил – сонливость, апоплексия), для дальнейшей внутренней дифференцировки выделенных категорий (порядков) продолжая использовать принцип J. Brown [8] «стении-астении» (усиления или ослабления функций).

Официально преподавание психиатрии в Московском Университете началось с 1837 г. (1 час в неделю на V курсе) [26] и проводилось профессорами с терапевтических кафедр, лишь с 1869 г. преподавание «нервных и душевных болезней» (неврологии и психиатрии) было поручено доценту А.Я. Кожевникову.

Особой заслугой петербургского профессора И.М. Балинского, поляка по национальности, явилось создание первой в России «школы» психиатрии, целой плеяды выдающихся учеников, среди которых были И.А. Сикорский (впоследствии профессор психиатрии в Киевском Университете), И.П. Мержеевский (преемник И.М. Балинского на кафедре с 1886 г.), П.А. Дюков (главный доктор Петербургской психиатрической больницы Николая Чудотворца), А.Е. Черемшанский (директор больницы «Всех Скорбящих» с 1884 г.), О.А. Чечотт (главный доктор больницы Святого Николая Чудотворца после смерти П.А. Дюкова) и др. [цит. по 31]. В 1859 году были изданы литографированные лекции И.М. Балинского [32]. По воспоминаниям современников [31, 33], И.М. Балинский свободно владел французским языком, был лично знаком с J. Baillarger, который восхищался его профессиональной компетентностью. В систематике психических болезней И.М. Балинский [32] придерживался подразделения на первичное и вторичное помешательство, употребляемое также W. Griesinger [18]. К первичному помешательству И.М. Балинский [32] относил меланхолию, манию, неистовство, ко вторичному – бессмыслие (Verrueckheit) и глупость (Amentia). При этом глупость могла быть и первичной, если развивалась «у человека вполне здорового в душевном отношении» [32, С. 185], и выражалась в «потере памяти и притуплении восприимчивости ко всем впечатлениям». И.М. Балинский подчеркивал важность отличия «первичной глупости», наступившей, например, в результате сотрясения мозга, от «апатической меланхолии». Он описывал динамику развития «бессмыслия» из меланхолии, мании, неистовства; меланхолия и мания уже понимались им не как соответствия частичному и общему помешательству, а как заболевания, определяющиеся, прежде всего, особенностями аффективного состояния больного («преобладающему в сознании мрачному или весело-

му чувству соответствуют все идеи и действия больных» [32, С. 189]). И.М. Балинский особо выделял «периодическую меланхолию», которой объяснял большую часть случаев периодического пьянства. Он выступал против выделения отдельной категории *folie raisonnante* («резонирующее помешательство» [10]), при котором, несмотря на очевидные признаки душевного расстройства в «чувствах и действиях», у больных не замечается бреда, они говорят много, формально правильно рассуждают и походят на людей с просто раздражительным характером. И.М. Балинский был убежден, что пациентов с такой клинической картиной можно отнести к одной из пяти вышеописанных диагностических категорий, и, чаще всего, либо к меланхолии, либо к неистовству, либо к бессмыслию. «Одержимые меланхолией» или подозревают всех в желании нанести им обиду, или любят обвинять всех; у других неистовство проявляется в виде страсти говорить постоянно и без всякой цели, они «преследуют своим разговором»; и, наконец, «бессмысленные» больные, занятые воспоминаниями о своей прошлой жизни, также представляют картину «резонирующего помешательства». И.М. Балинский возражал против «отдельного» вида болезни *mania sine delirio* Ph. Pinel [15], относящегося, как полагал отечественный психиатр, отчасти к «резонирующему помешательству». «Манию без бреда» И.М. Балинский относил к меланхолии, мании, неистовству или бессмыслию на основе того, что «не может быть болезненного изменения в действиях без изменения в чувствах и идеях». Подобным же образом он рассматривал категорию «moral insanity» J. Prichard [29] как несамостоятельную и не признавал мномании J. Esquirol [10] отдельным видом помешательства. В лекциях И.М. Балинского подробно освещалась клиническая симптоматика прогрессивного паралича и «падучей болезни» (эпилепсии), представления того времени об этиологии психических расстройств, патолого-анатомические находки, устройство больниц, показания к стационарному лечению и «моральное» лечение психических болезней. Следует отметить, что в своих лекциях И.М. Балинский [32] не употреблял слова «бред», а всегда пользовался понятием «нелепая идея», и не ссылаясь на предшествующих авторов отечественных учебников по психиатрии: П.А. Бутковского, П.П. Малиновского, А.Н. Пушкарева. В советский период в 1950-х годах на страницах отечественного журнала «Невропатология и психиатрия» развернулась дискуссия между двумя отечественными психиатрами: Д.С. Озерецковским и М.А. Чалисовым, которая вновь привлекла внимание к имени И.М. Балинского. Д.С. Озерецковский [34, 35] заявил о И.М. Балинском как об основателе учения о психопатиях, а М.А. Чалисов [36] ответил статьей, в которой подчеркнул, что И.М. Балинский «при всех своих заслугах никакого учения о психопатиях не создавал». В отношении возможности оценки И.М. Балинского как основателя учения о психопатиях следует заметить, что его ученик А.Е. Черемшанский [37] еще до революции писал об ошибочности в приписывании И.М. Балинскому термина «психопатический» (пришедшего из Германии), который только в те годы вместо своего широкого значения, объединяющего любую психическую патологию, стал сужать свои границы до слабо выраженных психических расстройств или

аномалий характера [38]. В «Лекциях по психиатрии» (1859) у И.М. Балинского [32] хотя и отсутствует всякое упоминание термина «психопатия», однако в главе «индивидуальное предрасположение к помешательству» описываются психические признаки «нервного телосложения», соответствующего понятию «нервной конституции» W. Griesinger (1845) [18], еще ранее в отечественной психиатрии – но с меньшей детализацией – отраженного в учебнике П.П. Малиновского (1847) [7].

Перед смертью в 1902 г. Иван Михайлович Балинский оставил записку на латинском языке, в которой значилось: *mente insanorum amicus et servus* – «был другом и слугой душевнобольных» [39].

Список литературы

1. Бутковский П. Душевные болезни, изложенные сообразно началам нынешнего учения психиатрии в общем и частном, теоретическом и практическом содержании. Часть первая. СанктПетербург: Типография И. Глазунова, 1834.
[Butkovskiy P. Dushevnyja bolezni, izlozhennyya soobrazno nachalam nyneshnjago uchenija psihiatrii v obshhem i chastnom, teoreticheskom i prakticheskom soderzhanii. Chast' pervaja [Diseases of the soul, outlined according to the sources of contemporary psychiatry doctrine in general and in particular, theoretical and practical content. First part]. SanktPeterburg: Tipografija I. Glazunova, 1834. (in Russ.).]
2. Бутковский П. Душевные болезни, изложенные сообразно началам нынешнего учения психиатрии в общем и частном, теоретическом и практическом содержании. Часть вторая, содержащая описание болезней в особенности. СанктПетербург: Типография И.Глазунова, 1834.
[Butkovskiy P. Dushevnyja bolezni, izlozhennyya soobrazno nachalam nyneshnjago uchenija psihiatrii v obshhem i chastnom, teoreticheskom i prakticheskom soderzhanii. Chast' vtoraia, soderzhashhaja opisaniye boleznej v osobennosti [Diseases of the soul, outlined according to the sources of contemporary psychiatry doctrine in general and in particular, theoretical and practical content. Second part, containing the description of the diseases in particular] SanktPeterburg: Tipografija I. Glazunova, 1834. (in Russ.).]
3. Heinroth J.Ch.A. Lehrbuch der Stoerungen des Seelenlebens oder der Seelenstoerungen uns ihrer Behandlung. Vom rationalen Stadtunkt aus entworfen. Zwei Theile. Leipzig: bey Fr. Chr.Wilh. Vogel, 1818.
4. Федотов Д.Д. Очерки по истории отечественной психиатрии. Москва: Центр типографии МО СССР им. К.Е. Ворошилова, 1957.
[Fedotov D.D. Ocherki po istorii otechestvennoj psihiatrii [Essays on the history of domestic psychiatry]. Moskva: Centr tipografii MO SSSR im. K.E. Voroshilova, 1957]. (in Russ.).]
5. Jacobi M. Die Hauptformen der Seelenstoerungen in ihren Beziehungen zur Heilkunde nach der Beobachtung geschildert. Erster Band. Leipzig: Verlag der Weidmann'schen Buchhandlung, 1844.
6. Каннабих Ю.В. История психиатрии. Ленинград: Государственное медицинское издательство, 1928.
[Kannabih Ju.V. Istorija psihiatrii [History of Psychiatry]. Leningrad: Gosudarstvennoe medicinskoe izdatel'stvo [State Publishing House], 1928. (in Russ.).]
7. Малиновский П.П. (1847). Помешательство, описанное так, как оно является врачу в практике. Москва: Медгиз, 1960.
[Malinovskiy P.P. (1847). Pomeshatel'stvo, opisannoe tak, kak ono javljaetsja vrachu v praktike [The insanity, described as it is presented to a doctor in his practice]. Moskva: Medgiz, 1960. (in Russ.).]
8. Brown J. The elements of medicine. Translated from the Latin, with Comments and Illustrations, by the Author. A new edition, revised and corrected.

- Two volumes in one. From the latest London edition. Portsmouth, N.H.: Printed by William Daniel Treadwell, at the Oracle Press, MDCCCIII [1803].
9. Cullen W. First lines of the practice of Physic. A new edition, corrected and enlarged. In four volumes. Vol. IV. Edinburgh: Printed for C. Elliot, Edinburgh, And C. Elliot, T. Kay&Co. et N 332, Dr Cullen's Head, Strand, London. M DCC LXXXIX. [1789].
 10. Esquirol J.E.D. Des maladies mentales consideres sous les rapports medical, hygienique et medico-legal. Tome premier. Paris| Chez J.-B. Baillere, Libraire de l'Academie royale de medicine, 1838.
 11. Пятницкий Н.Ю. Номиналистические аспекты клинической психопатологии: бред и мономании. Независимый психиатрический журнал 2008; (3): 11-17.
[Pyatnitskiy N.Yu. Nominalistic aspects of clinical psychopathology: delusion and monomanias. Independent Psychiatric Journal 2008; (3): 11-17. (in Russ.)]
 12. Willis Th. (De Anima brutorum(1672)) Two discourses concerning the soul of brutes which is that of the vital and sensitive of man. The first is physiological, shewing the nature, parts, powers, and affections of the same. The other is pathological, which unfolds the diseases which affect it and its primary seat; to wit, the brain and nervous stock, and treats of their cures: with copper cuts. Englished by S. Pordage, student in physic. London: printed for Thomas Dring at the Harrow near Chancery-Lane End in Fleetstreet Ch. Harper at the Flower-de-Luce against St. Dunstan's Church in Fleet-street, and John Leigh at Stationers-Hall, 1683.
 13. Boerhaave H. Aphorisms concerning the knowledge and cure of diseases (Translated from the last edition printed in Latin at Leiden, 1715. With useful observations and explanations by J. Delacoste). London: Printed for B. Cowfe, and W. Innys in St. Paul's Church Yard, MDCCXV [1715].
 14. 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.
 15. Pinel Ph. Traite medico-philosophique sur l'alienation mentale, ou la manie. Paris: Chez Richard, Caille et Ravier, Libraires, AN IX. (1800-1801). Reproduit l'edition originale, Collection Monumenta Medica, 1965.
 16. Guislain J. Traite sur l'alienation mental et sur les hospices des alienes. Tom premier. Amsterdam: chez J. van der HEY et FILS et les heritiers H. GARTMAN, 1826.
 17. Zeller A. Ueber einige Hauptpunkte in der Erforschung und Heilung der Seelenstoerungen. Zeitschrift fuer die Beurteilung und Heilung der krankhaften Seelenzustaende (Herausgegeben. von M. Jacobi und Fr. Raffé) Berlin: Verlag von G. Reimer, 1838. Erster Band. S. 515-569.
 18. Griesinger W. Die Pathologie und Therapie der psychischen Krankheiten fuer Aerzte und Studierende. Stuttgart: Verlag von Adolph Krabbe, 1845.
 19. Neumann H. Lehrbuch der Psychiatrie. Erlangen: Verlag von Ferdinand Enke, 1859.
 20. Снежневский А.В. Nosos et Pathos Schizophreniae. В кн.: Шизофрения. Мультидисциплинарное исследование. Москва: Медицина, 1972. С. 5-15.
Snezhnevskiy A.V. Nosos et Pathos Schizophreniae. V kn.: Shizofreniya. Mul'tidisciplinarnoe issledovanie [Schizophrenia. Multidisciplinary study]. Moskva: Medicina, 1972. S. 5-15.
 21. Reil J.Ch. Ueber die Erkenntniss und Cur der Fieber. Allgemeine Fieberlehre. Erster Band. Zweite Auflage. Halle: in der Curtschen Buchhandlung, 1799.
 22. Reil J. Ch. Rhapsodien ueber die Anwendung der psychischen Curmethode. Halle: In den Curtschen Buchhandlung, 1803.
 23. Cheyne G. The English malady: or, a Treatise of Nervous diseases of all kinds, as spleen, vapours, lowness of spirits, hypochondriacal, and hysterical distempers etc. In three parts. London: Printed for G. Strahan in Cornhill, and J. Leake at Bath, M.DCC.XXXIII. [1733]
 24. E. Fuller Torrey. Parasites, Pussycats and Psychosis. The unknown Dangers of Human Toxoplasmosis. Springer, 2022, Open Access <https://link.springer.com/book/10.1007%2F978-3-030-86811-6>
 25. Feuchtersleben E. Lehrbuch der aertzlichen Seelenkunde. Als Skizze zu Vortraegen. Wien: Druck und Verlag von Carl Gerold, 1845.
 26. Юдин Т.И. Очерки истории отечественной психиатрии. (под ред. Б.Д. Петрова). Москва: Государственное Издательство Медицинской Литературы Медгиз, 1951.
[Judin T.I. Ocherki istorii otechestvennoj psihiatri [Essays on the history of domestic psychiatry]. (pod red. B.D. Petrova). Moskva: Gosudarstvennoe Izdatel'stvo Medicinskoj Literatury Medgiz [State Publishing House of medical literature], 1951. (in Russ.)]
 27. Пушкарев А.Н. О душевныхъ болезняхъ въ судебно-медицинскомъ отношении. САНКТПЕТЕРБУРГЪ: въ типографии военно-учебныхъ заведений, 1848.
[Pushkarev A.N. O dushevnyh boleznyah v sudebno-medicinskom ot-noshenii [About the mental diseases in forensic-medical aspects]. SANKT-PETERBURG: v tipografii voenno-uchebnyh zavedenij, 1848. (in Russ.)]
 28. Falret J.-P. Of the non-existence of monomania (1854). In: Anthology of French Language Psychiatric Texts (Ed. by F.-R.Cousin, J.Garrabe, D.Morozov). Institut Synthelabo, Le Plessis-Robinson, 1999. P. 108-126.
 29. Prichard J.C. A treatise on insanity and other disorders affecting the mind. London: Sherwood, Gilbert, and Pieper, 1835.
 30. Тимофеев Н.Н. Иван Михайлович Балинский. В кн.: Балинский И.М. (1859). Лекции по психиатрии (под ред. Н.И. Бондарева и Н.Н. Тимофеева). Ленинград: Государственное издательство медицинской литературы Медгиз, Ленинградское отделение, 1958. С. 3 – 37.
[Timofeev N.N. Ivan Mihajlovich Balinskiy. V kn.: Balinskiy I.M. (1859). Lekcii po psihiatrii [Lectures on Psychiatry] (pod red. N.I. Bondareva i N.N. Timofeeva). Leningrad: Gosudarstvennoe izdatel'stvo medicinskoj literatury Medgiz [State Publishing House of medical literature], Leningradskoe otdelenie, 1958. S. 3 – 37. (in Russ.)]
 31. Черемшанский А.Е. Иванъ Михайловичъ Балинский. В кн.: Иванъ Михайловичъ Балинский, отецъ русской психиатрии по воспоминаниям его учеников. Киев: Лито-Типография Т-ва И.Н. Кушнеревъ и К (Киевское отделение), 1902. С. 17 – 46.
[Cheremshanskij A.E. Ivan Mihajlovich Balinskiy. V kn.: Ivan Mihajlovich Balinskiy, otec russkoj psihiatrii po vospominanijam ego uchenikov [Ivan Mihajlovich Balinskiy, the Father of Russian psychiatry, according to memoirs of his pupils] Kiev: Lito-Tipografija T-va I.N. Kushnerev i K (Kievskoe otdelenie), 1902. S. 17 – 46. (in Russ.)]
 32. Балинский И.М. Лекции по психиатрии (1859) (под редакцией Н.И. Бондарева и Н.Н. Тимофеева). Государственное издательство медицинской литературы Медгиз, Ленинградское отделение, 1958.
[Balinskiy I.M. Lekcii po psihiatrii [Lectures on Psychiatry] (1859) (pod redakciej N.I. Bondareva i N.N. Timofeeva). Gosudarstvennoe izdatel'stvo medicinskoj literatury Medgiz [State Publishing House of medical literature], Leningradskoe otdelenie, 1958. (in Russ.)]
 33. Мерзеевский И.П. Памяти И.М. Балинского. Слово, произнесенное в заседании С.-Петербургского психиатрического Общества 6 апреля 1902 г. В кн.: Иванъ Михайловичъ Балинский, отецъ русской психиатрии по воспоминаниям его учеников. Киев: Лито-Типография Т-ва И.Н. Кушнеревъ и К (Киевское отделение), 1902. С. 3 – 15.
[Merzheevskiy I.P. Pamjati I.M. Balinskogo. Slovo, proiznesennoe v zasedanii S.-Peterburgskogo psihiatricheskogo Obshestva 6 aprlja 1902 g [In memory of I.M. Balinskiy. Word, spoken in the session of Peterburg psychiatric Society on the 6th April 1902. V kn.: Ivan Mihajlovich Balinskiy, otec russkoj psihiatrii po vospominanijam ego uchenikov [Ivan Mihajlovich Balinskiy, the Father of Russian psychiatry, according to memoirs of his pupils] Kiev: Lito-Tipografija T-va I.N. Kushnerev i K (Kievskoe otdelenie), 1902. S. 3 – 15. (in Russ.)]

34. Озерецковский Д.С. И.М. Балинский как основоположник учения о психопатиях. *Невропатология и психиатрия* 1950; XIX:(1): 12-14. [Ozereckovskiy D.S. I.M. Balinskiy kak osnovopolozhnik uchenija o psihopatijah [I.M. Balinskiy as a founder of doctrine of psychopathies]. *Nevropatologija i psihiatrija* 1950; XIX:(1): 12-14. (in Russ.)]
35. Озерецковский Д.С. Приоритет И.М. Балинского в области учения о психопатиях. *Невропатология и психиатрия*. 1951; XX:(3): 56-59. [Ozereckovskiy D.S. Prioritet I.M. Balinskogo v oblasti uchenija o psihopatijah [The priority of I.M. Balinskiy in the field of doctrine of psychopathies]. *Nevropatologija i psihiatrija*. 1951; XX:(3): 56-59. (in Russ.)]
36. Чалисов М.А. По поводу статьи проф. Д.С. Озерецковского «И.М.Балинский как основоположник учения о психопатиях». *Невропатология и психиатрия* 1950;XIX:(5): 78-81. [Chalysov M.A. Po povodu stat'i prof. D.S. Ozereckovskogo «I.M.Balinskiy kak osnovopolozhnik uchenija o psihopatijah» [About the article of prof. D.S. Ozereckovskiy «I.M. Balinskiy as a founder of doctrine of psychopathies». *Nevropatologija i psihiatrija* 1950;XIX:(5): 78-81. (in Russ.)]
37. Черемшанский А.Е. От переводчика. В кн.: von Kraft-Ebing R. (Крафт-Эбинг Р.) Учебник психиатрии на основании клинических наблюдений для практических врачей и студентов (перевод с 3-го издания «Lehrbuch der Psychiatrie auf klinischer Grundlage» (1888) А. Черемшанского). Второе русское издание с примечаниями и дополнениями переводчика. С.-Петербург: Издание К.Л. Риккера, 1890. С. IV-VI. [Cheremshanskiy A. Ot perevodchika [From the translator]. V kn.: von Kraft-Ebing R. (Kraft-Jebing R.) Uchebnik psihiatrii na osnovanii klinicheskikh nabljudenij dlja prakticheskikh vrachej i studentov [Textbook of psychiatry on the basis of clinical observations for medical doctors and students] (perevod s 3-go izdanija [translation from the 3-d edition] «Lehrbuch der Psychiatrie auf klinischer Grundlage» (1888) A. Cheremshanskogo). Vtoroe russkoe izdanie s primechanijami i dopolnenijami perevodchika [The second Russian edition with notes and additions of translator]. S.-Peterburg: Izdanie K.L. Rikкера, 1890. S. IV-VI. (in Russ.)]
38. Пятницкий Н.Ю. Концепция С.С.Корсакова «психопатической конституции» и предрасположения к психическим расстройствам. *Журнал неврологии и психиатрии им С.С.Корсакова* 2013;11: 64 – 73. [Pyatnitskiy N.Yu. S.S. Korsakov's concept of «psychopathic constitution» and predisposition to mental disorders. S.S. Korsakov-Journal of Neurology and Psychiatry 2013;11: 64 – 73. (in Russ.)]
39. Сикорский И.А. Иванъ Михайловичъ Балинскій. Речь, произнесенная председателем Киевского психиатрического Общества проф. И.А. Сикорскимъ в торжественном годовичном заседании общества 24 сентября 1902 года. В кн.: Иванъ Михайловичъ Балинскій, отецъ русской психиатрии по воспоминаниям его учеников. Киев: Лито-Типография Т-ва И.Н. Кушнеревъ и К (Киевское отделение), 1902. С. 47 – 58. [Sikorskiy I.A. Ivan Mihajlovich Balinskiy. Rech', proiznesennaja predsedatelem Kievskogo psihiatricheskogo Obshhestva prof. I.A. Sikorskim v torzhestvennom godichnom zasedanii obshhestva 24 sentjabrja 1902 goda. V kn.: Ivan Mihajlovich Balinskiy, otec russkoj psihiatrii po vospominanijam ego uchenikov [Ivan Mihajlovich Balinskiy, the Father of Russian psychiatry, according to memoirs of his pupils] Kiev: Lito-Tipografija T-va I.N. Kushneriev i K (Kievskoe otdelenie), 1902. S. 47 – 58. (in Russ.)]

Информация об авторе

Пятницкий Николай Юрьевич, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела медицинской психологии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

ORCID ID 0000-0002-2413-8544

E-mail: piatnits09@mail.ru

Музыка в жизни папы играла особую роль: он находил в ней вдохновение, ответы, эмоции, переживания и, конечно, любовь. Одной из его любимых групп были «Битлз». Он хорошо знал творчество битлов, у него были любимые песни и много разных книг о них — в доме была целая полка собранных книг, фильмов о них. Когда в июне 2022 года он прислал мне этот текст для редакции, спрашивая мое мнение, я опять был поражен: столько с ним много раз говорил о битлах, которых мы с сестрой тоже очень любим, и здесь я прочитал много нового для себя. Папа не захотел размещать на страницах своего журнала это интервью, т. к. посчитал, что это, может быть, мало кого заинтересует в журнале с такой медицинской спецификой. К сожалению, это было последним интервью папы, чуть больше чем через месяц он скоростно ушел от нас. Я решил взять на себя смелость разместить этот текст на страницах журнала с любезного разрешения Быкова Ю.В., надеюсь, вы найдете что-то интересное для себя и про битлов, и про профессора Морозова Петра Викторовича.

Морозов Д.П.

«The Beatles» и психиатрия: случайность или закономерность? (интервью с профессором Морозовым П.В.)

Ю.В. Быков

Судьба свела меня с Петром Викторовичем Морозовым в 2014 году, на фоне нашего общего интереса к истории психиатрии. С момента начала нашего диалога я с удовольствием узнал, что Петр Викторович является не только профессионалом в области психиатрии, но также музыкантом и любителем песен «Битлз» (Петр Викторович являлся участником, автором песен и 2 рок-опер известной в СССР группы «Камертон»). Много раз я замечал, как наши диалоги, начавшись с вопросов психиатрии, зачастую «съезжали» и заканчивались на теме музыки, и в частности на творчестве этой группы. Со временем выяснилось, что Петр Викторович любит «The Beatles» почти так же, как и я. К тому же он практически является ровесником «The Beatles» и живым свидетелем развития битломании, как во всем мире, так и в СССР (я же являюсь лишь «потомственным» битломаном, со скромным стажем в 35 лет). И вот совсем недавно у меня родилась идея, а позже появилась и практическая возможность, взять у Петра Викторовича «живое интервью» на тему творчества «The Beatles». Однако, учитывая огромное количество материала о великой четвертке, о которых уже, кажется, известно все, я решил подойти к творчеству этой легендарной группы с достаточно неординарной стороны, а именно: посмотреть на ливерпульскую четверку именно через призму психиатрии. Учитывая более чем 50-летний стаж музыканта у Петра Викторовича, а также его мировое признание в области психиатрии (на фоне многочисленных регалий, на данный момент мой собеседник является генеральным секретарем Всемирной психиатрической ассоциации), мне показалось крайне интересным воспользоваться таким тандемом и узнать — насколько же близки «The Beatles» и психиатрия? Или эта связь случайна и ничего общего между великой группой и любимой нами психиатрией нет? Итак, попробуем разобраться.

Ю.В. Петр Викторович, для начала разрешите пару общих вопросов, которые смогут раскрыть Вас как любителя музыки «Битлз»:

Помните ли Вы Вашу первую встречу с музыкой «The Beatles»? Если да, то с какой песни/альбома началось знакомство? В каком году это произошло?

П.В. Песню я очень хорошо помню. В начале 60-х мы уже слышали, что появилась такая группа, причем в плане не только музыкального, но и социального феномена. Была такая программа на ТВ «Эстафета новостей», где показали «The Beatles», которые в то время вернулись с гастролей по США (их триумфальное появление на шоу Салливана). Затем была статья в журнале «Ровесник»... И был еще один источник, где мы могли получить информацию. Это было радио BBC и, если я правильно помню, именно по этому радио прозвучала «Can't Buy Me Love». И я очень хорошо помню впечатление, которое на меня произвела эта песня, потому что это не было каким-то банальным рок-н-ролом, она меня поразила двумя параметрами: она была стремительная и мужественная. Вот это было первое впечатление от «The Beatles».

Ю.В. Как-то в разговоре со мной Вы сказали, что Вашим любимым альбомом является «Rubber Soul». Я много общался с битломанами, но такой ответ можно услышать не часто. Объясните, почему именно этот альбом для Вас является лучшим? Я также люблю этот альбом в первую очередь за многоголосие, которое здесь раскрыто просто превосходно. Но лично для меня в «Abbey Road» многоголосие достигает просто волшебной силы, и поэтому для меня это альбом номер один.

П.В. Безусловно, у каждого есть свои предпочтения. Если брать в плане развития популярной музыки, то наиболее революционным у «The Beatles» является, на мой взгляд, альбом «Sgt. Pepper's Lonely Hearts Club Band», я много очень оттуда песен люблю, но, понимаете, альбом «Rubber Soul» поразил меня двумя песнями, которые навсегда вошли в мою благодарную музыкальную память. Первая песня — это «Girl» (это была первая песня, которая была официально записана на диске «Мелодия»), и я очень хорошо помню, как я первый раз ее услышал, и первая ассоциация у меня была, Вы не поверите, с Утесовым (П.В. напеваёт: «Как много девушек хороших, как много

ласковых имен»), как бы из-за такта. И я увидел в этом «славянскость», какую-то русскость и задумчивость. В те годы не многие хорошо владели английским языком, и текст этой песни не очень доходил до нас, а вот то, что это искренняя песня о любви, посвященная девушке, и она была абсолютно приемлема нашему мировосприятию, это мы поняли сразу. А вторая песня — это «Michelle». Во-первых, там есть французские слова (П.В. напевает: «Michelle, ma belle. Sont les mots qui vont tres bien ensemble, Tres bien ensemble»), что связывает нас с еще одной (французской) культурой. А во-вторых, здесь есть некоторый мистический мотив... Меньше чем через 20 лет после выхода этой песни я встретил ту самую Michelle, которой, как утверждала ее семья, и была посвящена эта песня. Ее муж, француз, работал психиатром в поликлинике ООН в Нью-Йорке, мы дружили, и я иногда останавливался у них. Мишель водила меня в Центральный парк на встречу с Йоко Оно, но я познакомился с ней лично позже в Москве.

Ю.В. Теперь перейдем непосредственно к возможной связи между «The Beatles» и психиатрией.

Предлагаю для решения этой проблемы разбить вопросы на три блока.

Блок первый: «The Beatles» и социум

Возьмем понятие «битломания». Сразу напрашиваются ассоциации «наркомания», «клеттомания» и др. (классические психиатрические и наркологические нозологии). То есть и «битломания», с точки зрения психиатра, — по сути, может являться психическим заболеванием? Если это так, то оно должно иметь конкретную симптоматику? Или понятие «битломания» — это что-то особенное и к классической психиатрии не имеющее никакого отношения? Сейчас мы говорим о пожизненном «статусе битломана».

П.В. Здесь нет ничего удивительного. Подростки склонны создавать себе кумиров и следовать им. Но некоторые в своем развитии так на всю жизнь и остаются подростками, и вот эта сверхценность, которая была в их жизни, которая возникает в «период ведущего интеллектуального возбуждения», и если в этот период в их память попадает что-то наподобие «The Beatles», это сохраняется навек и это очень сложно вышибить. И это нормально. К этому надо относиться спокойно. Потому что в конечном счете (если вы нормальный человек) — это все сойдет на нет. Я, например, всю жизнь любил футбол, а сейчас я могу спокойно писать статьи во время футбольного матча. То же самое и в отношении музыки «The Beatles». То есть «битломания» — это обычное увлечение, которое не уменьшает при этом огромное музыкальное и социальное значение музыки «The Beatles» не только для моего поколения, но и для последующих, но тем не менее это не патология. Да, мы наблюдали, когда «битломания» принимала вычурные мотивы: например, хорошо известный советский «собираетел музея «The Beatles». При ближайшем знакомстве с ним мы, психиатры, можем обнаружить некие патологические черточки, но это не значит, что человек чем-то серьезно болен и напрасно занимался любимым делом. Поэтому я бы не преувеличивал понятие «битломании» как какого-то психиатрического феномена, это нормальное проявление, заострение черт характера в

определенные периоды развития индивидуума, но которое остается с ним на протяжении всей его жизни.

Ю.В. Вы хорошо помните массовую истерию, которая происходила на концертах «The Beatles» (особенно среди девушек-поклонниц), взять хотя бы их турне в США. Объясните, что заставляло полные залы впадать в состояние массовой неконтролируемой(!) истерики? В чем генез такого поведения?

П.В. Нового здесь ничего нет. Давайте вспомним экзотические культы, которые вызывали похожий «религиозный экстаз». Это очень похоже на массовый психоз. В основном это описано при различных церемониях религиозного характера. Вспомните еще о том, какой возраст у этих лиц? Молодой, наиболее поддающейся такому влиянию, поэтому вполне понятно, что такое массовое поклонение кумиру — это хорошо известное и много раз описанное явление, поэтому я бы в этом случае к битлам никаких претензий не предъявлял.

Блок второй: «The Beatles» и психоактивные вещества

Ю.В. Давно уже не секрет, что вся ливерпульская четвертка принимала наркотические вещества, и началось это, если я не ошибаюсь, еще в Гамбурге, где битлы принимали психостимуляторы, чтобы выдержать просто нечеловеческий ритм, который им задавали жизнь и выступления в клубе «Пещера». Наверное, сложно говорить, что в тот период участники «The Beatles» испытывали сильные проблемы с применением наркотических веществ и это как-то негативно сказалось на начале их восхитительного творческого пути... Но если перенестись в середину 60-х годов, когда в рок-тусовке начиналось движение хиппи («Дети цветов») и употребление наркотических средств (как правило, галлюциногенов) уже использовалось для «расширения сознания» и «улучшения творчества» (а «The Beatles» прошли и этот этап), это просто не могло не сказаться на их творчестве. Скажите, в каких именно песнях, на Ваш взгляд, наиболее четко прослеживается связь между творчеством битлов и употреблением наркотических веществ (галлюциногенов)? Здесь нельзя не вспомнить песню Леннона «Lucy in the Sky with Diamonds», слова которой составляют аббревиатуру известного наркотика «LSD» (ходили упорные слухи, что именно эта песня была связана с употреблением галлюциногенов). Как Вы думаете, такие песни улучшили или ухудшили их творчество?

П.В. Я думаю, что многие положения Вашего вопроса подразумевают под собой ответ. Прием наркотических средств — это попытка выхода на другую реальность и попытка взглянуть на наш мир с другой стороны. Патологичность такого подхода — она, безусловно, ощущаема. Очень многие талантливые художники, писатели возбуждали себя с помощью различных психоактивных веществ (в первую очередь алкоголь, тот же самый абсент). Я знал одного психиатра, который меня уверял, что некоторые страницы «Мастера и Маргариты» написаны под отчетливым влиянием наркотического опьянения. Это и не удивительно, потому что у самого Булгакова есть известный рассказ «Морфий». Поэтому осуждать битлов за это я не могу, потому что они все-таки жили в сумасшедшем ритме и в специфической среде, у них были необыкновенные на-

грузки, и не каждый мог выдержать такой славы. Видимо, каждый из них искал какой-то помощи, релаксации, снятия напряжения путем применения наркотиков. Давало ли это им возможность улучшить их творчество? Судить не мне. Я не могу сказать, что эти их эксперименты — они привели к какому-то необыкновенному открытию. Но битлы имели на это право. Если говорить о песнях, которые были написаны под влиянием наркотических веществ... Насколько я помню, есть еще одна песня на «Sgt. Pepper's Lonely Hearts Club Band», это «A day in the life», там галлюциногенное путешествие имеет достаточно явное проявление. Альбом «Magical Mystery Tour» имеет некоторые признаки, связанные с этими путешествиями. У меня сложилось впечатление, что наиболее нормальным в этом плане из всей четвертки был Пол Маккартни. Понимаете, он выраженный мелодист и из него никаким наркотиком новую мелодию, которая у него лежит где-то внутри, не вышибешь. А остальные трое, возможно, и уходили в наркотические эксперименты.

Ю.В. К сожалению, проблемы с алкоголем и наркотиками не оставили «The Beatles» и после их распада. Очень сильно злоупотреблял алкоголем Ринго (однако с середины 80-х он является абсолютным трезвенником). Маккартни увлекался марихуаной. Джон Леннон имел проблемы с алкоголем и был зависим от героина (совместно с Йоко). Наверное, отдельно, в стороне от этой проблемы стоял только Джордж Харрисон. Как Вы думаете, подобные проблемы после краха одной из величайших групп мира у битлов были неизбежны?

П.В. Есть такая польская песня, в которой поется о том, что «для того, чтобы станцевать танго, — нужны двое». Когда ты вместе что-то создаешь, это некое творческое чудо, чудо созидания. А когда группа распадается, этого уже не происходит. Я сам испытал это и хорошо понимаю ситуацию. Распад «The Beatles» очень хорошо показан в документальном фильме «Let it be», который я когда-то посмотрел на окраине Женевы. Приведу еще один пример. Есть много книг, где описывается, как зарождается любовь, как потом счастливо живут люди, но есть очень мало произведений, в которых рассказывается, как любовь умирает, механизм затухания огня любви. Почему? Это не очень вдохновляющее дело. Об этом просто не хочется писать. И у битлов после распада, видимо, была депрессия и желание забыться, в том числе и с помощью приема психоактивных веществ.

Блок третий: «The Beatles» и психические болезни

Ю.В. В своем недавнем интервью сэр Пол Маккартни заявил, что «The Beatles» имели проблемы с психическим здоровьем» (речь идет о золотом периоде группы — 1962–1970 гг.). Однако пояснить, кто из участников и какие именно психические проблемы имел, Маккартни не стал, заявив лишь, что «речь может идти о депрессии и ответ можно найти в наших песнях». Как Вы думаете, если отбросить написание битлами песен в состоянии наркотического опьянения, в каких песнях мы можем найти ответ на заявление Пола Маккартни? Сразу напрашивается знаменитая песня Джона «Help!», однако я где-то читал, что Леннон написал эту песню на фоне набора лишнего веса, но никак не от депрессии.

П.В. Ну, известно, что депрессия часто связана с изменением веса пациента, — вспомните лорда Байрона, в депрессии он толстел и терял свой романтический облик. Достаточно взять текст песни «Help» (П.В. напевает: «Help, I need somebody, Help...») «Помогите мне! Я нуждаюсь в помощи! Хотя кто-нибудь...»). Это же крик о помощи. Причем, если говорить психиатрическим языком, это Grundstimmung (основное состояние), которое часто бывает в начале психоза. Ведь именно после этой песни у Джона начались проблемы с «The Beatles», периоды метания. Видимо, не случайно Леннон позже лечился у известного психиатра — доктора Янова в США, ведь был период, когда он был непродуктивен и просто сидел со своим сыном дома и не написал ни одной песни. Это был если не психотический, то явно депрессивный период. Что касается Пола Маккартни. Мало кто знает, что у него был творческий подъем, когда он сошелся с Джейн Эшер. Это была незаурядная девушка, талантливая актриса, настоящая муза, которая вдохновила его на многие шедевры, такие как, например, «All My Loving», «I Wanna Hold your Hand», «And I Love Her», «Here, There, and Everywhere» и другие.

Пол переехал к ней жить (причем на пике популярности). Что интересно, ее отцом был известный британский психиатр-эндокринолог — сэр Ричард Эшер. Он был знаменит тем, что впервые описал классический «синдром Мюнхгаузена». Пол всегда говорил, что его пребывание в этой семье сыграло большую роль в его становлении как личности и в расширении его музыкального и общеинтеллектуального кругозора. Когда они расстались (это было, если я не ошибаюсь, к концу 68 года), отец Джейн покончил жизнь самоубийством, возможно, он тоже был человеком не совсем здоровым. То, что Маккартни тянуло к психиатрам, — это очевидно. Пол — лирик. И многие его песни глубоко лиричны. А в лирических песнях, как правило, есть элемент депрессии. С другой стороны, у него есть и зажигающие, лихие рок-н-рольные вещи — «то разгулье удалое, то сердечная тоска». Это говорит о многом. Недаром многочисленные современные клинико-эпидемиологические исследования свидетельствуют о наличии повышенного риска развития биполярного расстройства именно у поэтов и музыкантов — креативных личностей.

Ю.В. Посмотрим на проблему с другой стороны: как думаете, лечит ли музыка «The Beatles» психические болезни? Ведь о музыкотерапии в психиатрии хорошо известно. Может ли музыка «The Beatles» оказывать положительный эффект на определенную психопатологию?

П.В. Подход музыкотерапии при лечении душевных расстройств известен еще с незапамятных времен, и он абсолютно оправдан. Еще Пифагор Самосский, будучи первым в истории приверженцем музыкотерапии, рекомендовал в часы уныния слушать музыку, в частности гимны Гесиода.

Что касается музыки «The Beatles», то она может применяться при разных психических состояниях (диапазон их музыкальных оттенков очень большой!), а также, учитывая их мелодичность и глубину, это может оказать весьма положительный эффект. Говорят, что они — самые влиятельные музыканты XX столетия. Я думаю, что те мелодии, которые они создали, безусловно, могут создать положительный фон для лечения наших пациентов.

Ю.В. Что Вы можете сказать о влиянии музыки «The Beatles» на «условно здоровый» головной мозг (то есть без наличия явной психической патологии)?

П.В. Хемингуэй как-то говорил, что существует вино веселое, а существует вино грустное. На самом деле они просто усиливают настроение, которое у тебя есть. В моем айфоне закачены сутки музыки. И я ее слушаю часто произвольно. Но если у меня грустное настроение, и вдруг я услышу лирическую песню «The Beatles», мое настроение только попадет в резонанс. Но если я в хорошем настро-

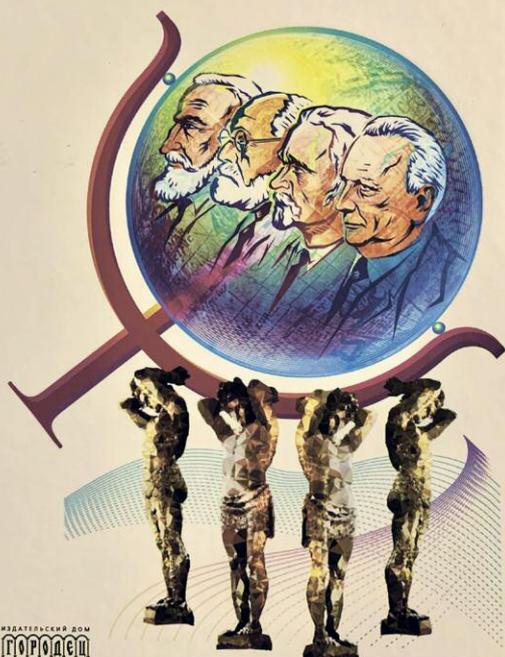
нии услышу, например, «Dizzy Miss Lizzy», то она меня еще больше встряхнет. Это как контрастный душ. Хорошая музыка будет способствовать очищению. Если вы нуждаетесь в стимуляции, «The Beatles» вас подбросят к небу. Они как хороший собеседник. Как друг. Они вас выслушают и посочувствуют, подбодрят и вдохновят. Моя дочь появилась на свет под звуки песни «With a Little Help from My Friends».

Ведь музыка «The Beatles» — это твои друзья.

09.06.2022, г. Москва

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 Фрейд 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!



XVI Всероссийская Школа молодых психиатров «Суздаль-2023»

Памяти Петра Викторовича Морозова



13–17 апреля
2023 года

Работа Школы молодых ученых будет проходить
в Турцентре Суздаля по адресу:
ул. Коровники, д. 45

