

# ЛИКИ

МАНИАКАЛЬНО-ДЕПРЕССИВНОГО

# РАССТРОЙСТВА

*Януш Рыбаковский*



# Table of Contents

[Предисловие](#)

[Глава 1. Необычайная болезнь](#)

[Глава 2. Древняя и современная история](#)

[Глава 3. Мания – когда нет ничего невозможного](#)

[Глава 4. Депрессия – когда жизнь теряет смысл](#)

[Глава 5. Мания и депрессия в различных конфигурациях](#)

[Глава 6. Риск заболевания: по крайней мере, несколько процентов популяции](#)

[Глава 7. Что происходит в мозге?](#)

[Глава 8. Прошлое и настоящее генетики](#)

[Глава 9. Взгляд с позиций эволюции: почему патологические гены остаются в популяции?](#)

[Глава 10. Маниакально-депрессивная болезнь и креативность](#)

[Глава 11. Все началось с лития](#)

[Глава 12. Лечение на заре XXI века](#)

[Глава 13. Маниакально-депрессивное общество](#)

[Глава 14. Перспективы исследований и терапии](#)

[Список литературы](#)

# ЛИКИ

МАНИАКАЛЬНО-ДЕПРЕССИВНОГО

# РАССТРОЙСТВА

*Януш Рыбаковский*



ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ  
ГЕОРГИЕВИЧ

# Януш Рыбаковский

## Лики маниакально-депрессивного расстройства

### Предисловие

Монография, посвященная биполярным расстройствам, принадлежит известному польскому психиатру – профессору Янушу Рыбаковскому, чьи работы заслуженно получили международное признание.

Маниакальные и депрессивные состояния (в традиционном понимании маниакально-депрессивный психоз/циклотимия) занимают не только центральное положение в структуре патологии, определяемой этими понятиями, но и в широком спектре расстройств аффективного и эндогенного круга. Широта этого спектра и его границы варьируют в зависимости от различий в клинической концептуализации – от классических представлений до неокрепелиновской концепции, развиваемой H. S. Akiskal и его последователями. С тех же (подчас неоднозначных) исходных позиций рассматриваются соотношения между клинической характеристикой таких форм, как быстрые циклы, смешанные состояния, биполярные депрессии. Далеки от окончательного решения проблемы патогенеза, классификации, дифференциальной диагностики, оценки динамики и клинического прогноза, подходов к терапии и реабилитации контингента больных, страдающих аффективными расстройствами.

Обсуждение этих первостепенно важных проблем составляет предмет предлагаемой читателю монографии.

Снабженная содержательными эпиграфами, богато иллюстрированная репродукциями произведений, посвященных теме исследования, портретами ученых-классиков, деятелей культуры, страдавших болезнью, определяемой автором как «необычайная», работа выполнена в уникальном жанре. Информация, изложенная в строго академическом стиле, соответствующем руководствам по аффективной патологии, сменяется детальными историческими очерками, экскурсами в область художественной литературы, живописи, патографии. В первых пяти из четырнадцати глав книги последовательно излагаются история учения о маниакально-депрессивном психозе, а также сведения о полярных его клинических проявлениях – мании и депрессии. Наряду с освещением традиционных взглядов на проблему со времен античности и до исследований XIX–XX вв., продолженных выдающимися современными психиатрами, автор приводит исчерпывающий обзор основных концепций, выдвинутых в этих исследованиях. Обсуждается положение «меланхолических» форм депрессии в американской диагностической системе. Подчеркивается, что эти формы являются предметом дискуссии, посвященной DSM-V, в рамках которой предлагается ввести категории «меланхолические и немеланхолические расстройства настроения» вместо «большого депрессивного эпизода». Автор приходит к выводу, что «представление о меланхолии применительно к маниакально-депрессивной болезни с античных времен и до современности проделало огромный путь, описав исторический круг».

Глава, посвященная мании, предваряет клиническое описание депрессивных состояний и включает упоминание о гипертимии, понимаемой вслед за K. Schneider как аномальный

конституциональный склад. В контексте маниакального синдрома рассматривается предложенный F. Colom и E. Vieta термин «анастрофическое мышление» (преувеличенное чувство собственной значимости, позитивная интерпретация окружающей действительности и неоправданно оптимистическое отношение к будущему), введенный по контрасту с депрессивным – катастрофическим образом мыслей.

Заслуживают внимания современные эпидемиологические данные о распространенности и риске маниакально-депрессивной болезни, а также анализ течения аффективных расстройств с подробной характеристикой биполярных форм, смешанных состояний, анализом связи с шизоаффективными и циклоидными психозами.

Особое место в работе занимает обсуждение нейробиологических аспектов проблемы. Блестящая эрудиция автора проявляется не только в способности всесторонне осветить такие фундаментальные проблемы, как нейромедиаторные теории (катехоламиновая, серотониновая, дофаминовая), но изложить их в живой, доступной даже неискушенному читателю форме. Среди патогенетических механизмов, участвующих в возникновении и развитии депрессии, рассматривается роль системы ответа на стресс (в частности, гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси), нарушений регуляции иммунной системы (повышение секреции противовоспалительных иммунных факторов – цитокинов), вклад процессов нейрогенеза. Излагается содержание нейроанатомических концепций, опирающихся на результаты современных нейровизуализационных исследований; приводятся данные, полученные в ходе нейропсихологической оценки функций мозга при аффективных расстройствах.

Отдельные главы посвящены оценке (в свете эволюционной теории) вклада генетических факторов в происхождение аффективных расстройств. Подчеркивается, что в развитие представлений о роли наследственности, впервые продемонстрированной генеалогическими и близнецовыми исследованиями, в настоящее время проводится молекулярно-генетический поиск. Обсуждается современная концепция эндофенотипа как специфической, генетически детерминированной особенности, выявляемой не только у больных, но и у здоровых членов его семьи. Автор приходит к выводу, что полигенный характер наследования маниакально – депрессивной болезни позволяет интерпретировать целый ряд проявлений: общие для шизофрении и биполярного расстройства гены могут отвечать за возникновение психотических симптомов и являться основой для манифестации шизоаффективного расстройства, а «меньшая концентрация генов биполярности вероятно ассоциируется с более легкими формами, а также с личностными расстройствами – гипертимией и циклотимией».

В заключительных главах работы рассматриваются вопросы, имеющие особую социальную значимость. Круг этих проблем включает научное обоснование современных подходов к терапии и профилактике аффективных расстройств и такие аспекты, как комплаентность и адгерентность пациентов, психосоциальные вмешательства и психообразование.

В монографии подробно освещаются достижения польских психиатров в области изучения аффективных расстройств и в том числе известные российскому читателю данные работ А. Кемпинского и Т. Биликевича, но специально посвященная депрессиям фундаментальная монография профессора С. Пужинского («Depresje», Warszawa, 1988), к сожалению, даже не упоминается; заслуживает сожаления и отсутствие ссылок на исследования отечественных авторов.

Знакомство с работой Я. Рыбаковского позволит вдумчивому читателю (книга адресована психиатрам, врачам других специальностей, психологам) получить обширную, исчерпывающую информацию о «ликах маниакально-депрессивного расстройства» – клинике, патогенезе и терапии аффективных заболеваний, опирающуюся на данные многочисленных (300 ссылок) научных источников, из которых значительную долю составляют работы, выполненные в XXI веке.

*Академик РАМН*

*А. Б. Смулевич*

# Глава 1

## Необычайная болезнь

Я часто спрашивала себя, будь у меня выбор, хотела бы я болеть маниакально-депрессивным расстройством? Если бы у меня под рукой не было лития или он не помогал бы мне, то ответ был бы чрезвычайно прост – нет.

И это был бы ответ от отчаяния. Однако в действительности литий помогает мне, и поэтому я имею возможность пофантазировать на эту тему. Как бы странно это ни показалось, я предпочла бы болеть.

**Кей Редфилд Джемисон. «Неспокойный разум. Мемуары настроения и безумия».**[\[121\]](#)

Приведенные слова представляются тщательно обдуманскими. Кей Редфилд Джемисон – психолог по образованию и в настоящее время работает в должности профессора в отделе психиатрии в университете Джона Хопкинса в Балтиморе. Совместно с Фредериком Гудвином, прежним директором Национального института психического здоровья США, Кей Редфилд Джемисон стала автором фундаментального труда по биполярному аффективному расстройству, который называется «*Маниакально-депрессивный психоз*». Первое издание книги увидело свет в 1990 году и было повсеместно воспринято в качестве «библии» маниакально-депрессивного расстройства.[\[93\]](#) Семнадцать лет прошло, пока в начале 2007 года не было выпущено ее второе издание. И все указывает на то, что данная работа будет принята столь же радушно, как и предыдущая.

Тем временем в 1996 г. в США была опубликована книга Кей Джемисон «*Неспокойный разум. Мемуары настроения и безумия*».[\[119\]](#) В этой автобиографической работе автор в литературной стилистике детально изложила историю собственной успешной борьбы с маниакально-депрессивным расстройством. *Неспокойный разум* стал доступен польским читателям в 2000 году, когда издательский дом Познани выпустил переведенную книгу.[\[121\]](#)

Руководство «*Маниакально-депрессивный психоз*» на протяжении многих лет являлось бесценным источником знаний для профессионалов. Я не знаю ни одного психиатра, интересующегося маниакально-депрессивным расстройством, в библиотеке которого не было бы этой книги и который не ожидал бы выхода ее второго издания. Публикация «*Неспокойного разума*», однако, была воспринята совсем по-другому. Появление этой книги стало событием и, одновременно, вызовом для психиатров и широкого круга читателей из разных слоев общества, внимание которых она приковала. Перед нами тот редкий случай, когда профессионально связанный с психиатрией человек, выполняющий важные университетские функции, написал о своем собственном психическом заболевании. Особое движение – вот тот инструмент, с помощью которого Кей Джемисон описывает свой опыт от двух «полюсов» болезни. Маниакальные состояния она характеризует психическим возбуждением, сходным с таковым при приеме психостимуляторов, например, амфетамина. На начальных стадиях заболевание проявляется не только чрезмерно хорошим настроением, но также и повышенной

активностью и креативностью. К несчастью, с течением времени заболевание приводит к хаосу и нарушению функциональных способностей. Обратной стороной расстройства предстает депрессия, сопровождающаяся чувством выраженного бессилия, собственного ничтожества и стремлением к саморазрушению.

Однако, как следует из эпиграфа к данной главе, существуют основания для сдержанного оптимизма. Его источником являются достижения современной медицины, одним из которых является фармакологическая революция в психиатрии, датируемая уже свыше полувека. По мнению некоторых, ее значимость сопоставима с открытием Коперника, поскольку она полностью изменила подходы и возможности при лечении психических расстройств. В нашем арсенале имеются фармакологические препараты, которые не только способны лечить наиболее очевидные проявления психических расстройств, но и при систематическом применении позволяют в той или иной мере позитивно влиять на естественное долгосрочное течение заболевания. Для множества больных маниакально-депрессивным расстройством таким лекарством стали соли лития – легчайшего элемента из группы щелочных металлов. И в самом деле, трудно представить себе еще более простой химический препарат, обладающий столь выраженным влиянием на головной мозг. Кей Джемисон повезло в том плане, что терапия литием оказалась у нее крайне эффективной в отношении множества проявлений ее заболевания. В то же время препарат ни в коей мере не ограничивает ее научный и литературный талант. Именно эти факты дают ей полное право размышлять на тему: болеть или не болеть. Кей Джемисон не только ведет интенсивную научную работу, но и является автором очень интересных научных и беллетристических книг. Но все они напрямую или косвенно связаны с тематикой маниакально-депрессивной болезни. В ее книге *«Опаленные пламенем. Маниакально-депрессивное расстройство и артистические склонности»*, написанной в начале 1990-х годов, она на примере выдающихся поэтов, писателей, музыкантов и художников провела собственный анализ взаимоотношений между маниакально-депрессивным расстройством и творческой активностью.<sup>[124]</sup> Другая ее книга *«Ночь падает быстро. Понимание суицида»* посвящена лицам с суицидальными склонностями.<sup>[123]</sup> Эта книга появилась на польском языке в 2004 году под названием *«Noc szybko nadchodzi. Zrozumieć samobójstwo, by tu zapobiec»*.<sup>[122]</sup> Последнюю книгу Кей Джемисон назвала *«Изобилие. Влечение к жизни»*, и в ней она научным языком, но в литературной стилистике описывает, как особый позитивный фон настроения помогал многим известным деятелям науки и искусства достигать особых, а порой и выдающихся свершений.<sup>[120]</sup> Кей Джемисон уникальна тем, что она одновременно выступает и в роли исследователя маниакально-депрессивного расстройства, и в роли больного данным заболеванием. Благодаря этому у нее есть привилегии давать и научную характеристику, и художественное описание болезни. С другой стороны, не у нее одной данное расстройство сочетается с исключительными творческими достижениями. В нашем распоряжении множество биографических произведений о поэтах, писателях, музыкантах и художниках, у которых имелся аналогичный союз болезни и таланта. Связь маниакально-депрессивного расстройства с художественными способностями и особым видением мира, несомненно, является одним из самых захватывающих аспектов этой патологии.

Само название «маниакально-депрессивное расстройство» происходит от лежащих в его основе и имеющих полярный характер психопатологических состояний, называемых «мания» и «депрессия» и сменяющих друг друга в различной последовательности. По

этой причине заболевание также называется биполярным аффективным расстройством. Несмотря на то, что оба термина на сегодняшний день считаются эквивалентными, первый из них представляется более ярким и несет больше эмоциональной нагрузки, в связи с чем он будет чаще использоваться в этой книге. Кроме того, он соотносится с традиционным названием «маниакально-депрессивный психоз», которое в настоящее время устарело и вышло из оборота, поскольку психотические симптомы, такие как галлюцинации или бред, отмечаются лишь у немногих пациентов, а связь между психозом и маниакально-депрессивной болезнью, как мы увидим позже, очень непростая. Еще одно название данного заболевания – «циклофрения» – встречается все реже и реже.

В основе маниакально-депрессивного расстройства лежит необычный тип организации мозговой активности, что проявляется в особенностях поведения и функционирования. При этом наиболее видимыми являются периодические изменения настроения, временами принимающие форму крайних степеней выраженности эмоций, двигательной и психической активности. И, как уже говорилось ранее, данные проявления могут быть полярного характера – в виде маний и депрессий. При наступлении депрессии человек испытывает значительные душевные и физические страдания, а с возникновением мании могут отмечаться нарушения во многих сферах жизнедеятельности. Исходя из указанного, с позиций психиатрии как науки данные проявления должны распознаваться в качестве заболевания. Общая же медицина диктует нам необходимость проведения их лечения, направленного на нормализацию психического состояния больного человека и восстановление его адекватной адаптации. При этом сам феномен маниакально-депрессивного расстройства выходит далеко за пределы своего статуса медицинского диагноза или медицинской проблемы. Его симптомы затрагивают наиболее базовые и глубинные аспекты человеческого существования и опыта. Маниакально-депрессивное расстройство дает возможность воспринимать окружающий мир с крайних позиций: окрашенным в черные либо радужные тона. Это заболевание существенным образом сказывается на эмоциональном восприятии и социальном функционировании. Маниакально-депрессивное расстройство является болезнью крайних эмоций. В плане отношения больных к своему ближайшему окружению и другим людям при маниях наблюдается высочайшее стремление к установлению новых контактов, а при депрессии – их избегание и даже полное разрушение социальных взаимосвязей. Еще одним аспектом, представляющим высокую значимость для каждого человека, чей жизненный путь отягощен данным заболеванием, является чрезмерная легкость или, в противоположность, полное бессилие при необходимости принятия решения относительно ближайшего будущего. Среди множества важных особенностей маниакально-депрессивного расстройства нельзя не отметить периодическую природу наблюдающихся при нем психических процессов и их спонтанных изменений.

Корни заболевания, вероятно, можно отыскать в предыстории человечества, то есть в эволюции *homo sapiens*. Большая часть наиболее тонких особенностей психической деятельности и физического строения нашего вида сложилась от 100 до 10 тысяч лет назад, когда люди занимались охотой и собирательством и жили группами по несколько дюжин индивидов. Многие черты психики развивались путем естественного отбора и несли адаптивную функцию. При определенных обстоятельствах эти черты повышали вероятность выживания и воспроизведения. Не исключено, что склонность как к «депрессивному», так и к «маниакальному» характеру выполняла именно эту задачу.

Вполне возможно, что те индивиды, которые в зависимости от ситуации проявляли способность к активному и пассивному физическому и эмоциональному взаимодействию с окружающим миром, прошли жесткие рамки естественного отбора. Их гены сохранились до сих пор, и при определенном сочетании у небольшого процента лиц могут вызывать изменения психического состояния, характерные для маниакально-депрессивного расстройства.

Поведение, характерное для мании и депрессии, известно людям с античных времен. Учение о меланхолии, которая соотносится с сегодняшним термином «депрессия», вероятно, родилось в школе Гиппократата, то есть в V веке до нашей эры. Само слово «меланхолия» означает «избыток черной желчи» (греч. *melas, melan* – «черный» + *chole* «желчь»), одной из четырех жидкостей организма, баланс которых, как считалось, давал отменное здоровье. Термин «меланхолия» за 25 веков своего существования развивался весьма динамично и как медицинское, и как культуральное понятие. Слово «мания» имеет столь же длительную историю, хотя его первоначальный смысл был гораздо более широким и многогранным. Для нас же представляет ценность то, что за две тысячи лет наблюдений внимательные доктора и проницательные мыслители заметили возможность периодического возникновения противоположных состояний настроения и активности (мании и депрессии) у одних и тех же людей.

Современная история маниакально-депрессивного расстройства началась чуть более 100 лет назад. С высоты начала XXI века можно сказать, что среди великих врачей и философов, живших на рубеже XIX и XX веков, наибольшее влияние на картину современной психиатрии оказали Зигмунд Фрейд и Эмиль Крепелин, оба родившиеся в 1856 году. Без Зигмунда Фрейда (1856–1939) у нас не было бы ни психотерапии в том виде, в каком мы ее знаем, ни современных представлений относительно развития и природы человеческой психики. Однако не подлежит сомнению то, что именно немецкий психиатр Эмиль Крепелин (1856–1926), который в 6-м издании своего учебника по психиатрии, вышедшем в 1899 году, осуществил фундаментальное подразделение психических расстройств, определил облик клинической психиатрии на протяжении всего XX века.<sup>[140]</sup> Крепелин выделил две основные группы психических расстройств и назвал их *dementia praecox* («раннее слабоумие») и маниакально-депрессивный психоз (нем. *manisch-depressives Irresein*). Основой для подобного деления явилось наличие доминирующих психопатологических симптомов, а также особенности долгосрочного течения заболеваний – периодическое, при сохранности психических функций, либо хроническое, с тенденцией к нарастанию нарушений функционирования. Предполагалось, что состояние людей, страдающих маниакально-депрессивным расстройством, характеризуется неустойчивостью с возникновением фаз патологически измененного настроения и активности при относительно хорошей адаптации в периоды между ними. Согласно дихотомической модели психической патологии Крепелина, маниакально-депрессивное расстройство имело широкие границы и включало заболевания с попеременной сменой маниакальных и депрессивных эпизодов, а также рекуррентную монополярную депрессию. Термин «*dementia praecox*» спустя несколько лет был вытеснен термином «шизофрения», введенным швейцарским психиатром Ойгеном Блэйлером (1857–1939).<sup>[33]</sup>

Учение о двух фундаментальных группах психических заболеваний определило канон клинического мышления в психиатрии на протяжении XX века, что, однако, не исключало

его динамичного развития. Сам Крепелин признавал, что существует большое число случаев, которые невозможно однозначно отнести к одной из двух диагностических групп, и указывал, что нередко проявления обоих заболеваний сосуществуют у одних и тех же больных. В 1930-е годы появилось новое понятие, «шизоаффективный психоз», которое включало в себя «промежуточные» между шизофренией и аффективной патологией нарушения.[\[128\]](#) Однако достижения молекулярной генетики в конце 20-го столетия и данные об эффектах новых психотропных средств поставили под сомнение дихотомическую модель Крепелина.

История современной фармакотерапии маниакально-депрессивных расстройств началась ровно через 50 лет после публикации учебника Крепелина. В 1949 году психиатр из Мельбурна Джон Ф. Кэйд (1912–1980) опубликовал статью о блестящих терапевтических результатах, наблюдавшихся у пациентов с маниакальными состояниями после лечения солями лития. Его публикация в журнале *The Medical Journal of Australia* со всеми на то основаниями может считаться началом эры современной психофармакологии.[\[42\]](#) Наблюдения Кэйда предшествовали этапу динамического расширения арсенала психотропных препаратов, наблюдавшемуся в 1950-х годах, когда в психиатрии появились первые нейролептики (антипсихотики) и антидепрессанты. Эти лекарства стали с успехом использоваться для фармакологического лечения эпизодов биполярного аффективного расстройства: нейролептики – при маниакальных состояниях, а антидепрессанты – при депрессивных фазах. Оказалось, что эти средства позволяют контролировать проявления мании и депрессии, но не оказывают существенного влияния на долгосрочное течение заболевания. При этом даже наблюдались противоположные явления: нейролептики при их длительном применении повышают вероятность наступления депрессии, а антидепрессанты увеличивают риск возникновения маниакальных состояний.

Новый подход к фармакотерапии маниакально-депрессивного расстройства стал разрабатываться с середины 1960-х годов, когда было показано, что длительное использование солей лития обладает профилактическим действием в отношении как маниакальных, так и депрессивных фаз.[\[20\],\[104\]](#) В этой связи появилась концепция нормотимического (стабилизирующего настроение) фармакологического эффекта. В начале 1970-х годов началось интенсивное изучение данной проблемы с использованием современных методологических стандартов. Эти работы подтвердили наличие у лития профилактического действия в отношении маниакально-депрессивного расстройства и периодической депрессии.[\[252\]](#) В то же время, благодаря клиническим наблюдениям у некоторых препаратов, используемых при лечении эпилепсии (в частности, у карбамазепина и вальпроевой кислоты и ее производных[\[145\],\[191\]](#)), также были выявлены свойства стабилизаторов настроения. С исторической перспективы литий, карбамазепин и вальпроаты можно считать нормотимиками первого поколения. И лишь спустя 20 лет был сделан очередной шаг в развитии второго поколения препаратов этой группы, который произошел с открытием стабилизирующего настроение действия у некоторых новых, так называемых атипичных, антипсихотиков. Кроме того, к нормотимикам отнесли и новый противоэпилептический препарат ламотриджин.[\[220\]](#)

Учение о меланхолии Гиппократов, которое гласило, что ее причиной является избыток в организме особой жидкости (черной желчи), являлось, своего рода, прообразом современного подхода, изучающего изменения биохимических показателей при

депрессии. При этом ни Гиппократ, ни его последователи, исследовавшие симптоматику и течение маниакально-депрессивной болезни, не сомневались, что ее причина также заключается в особенностях работы головного мозга. Кроме того, наблюдения указывали на возможность «органической» основы заболевания и существенную роль наследственных факторов, о чем свидетельствовали случаи относительно частого его возникновения в некоторых семьях. Серьезный целенаправленный поиск нейробиологических причин маниакально-депрессивного расстройства стал проводиться только в начале 1960-х годов, несмотря на то, что и ранее, на протяжении XX века, в этой сфере при биологическом изучении мании или депрессии случались открытия.

В 1965 году американский психиатр из Бостона Джозеф Шилдкрот (1934–2006) представил общественности катехоламиновою гипотезу эмоциональных расстройств.[\[245\]](#) Фактически, концепция Шилдкрота пыталась объяснить «биполярность» изменений при маниакально-депрессивном расстройстве. В соответствии с его теорией при мании в головном мозге наблюдается избыток катехоламиновых нейромедиаторов (норадреналина и дофамина), а при депрессиях – их дефицит. Сама гипотеза базировалась на данных о фармакологических механизмах действия нейрорептиков, эффективных при маниакальных состояниях, и антидепрессантов, использующихся при депрессиях. Кроме того, при развитии концепции использовались данные относительно действия других веществ и препаратов, использующихся при соматических болезнях (например, при лечении артериальной гипертензии) и влияющих на катехоламинергическую систему. В частности, некоторые из этих веществ и препаратов предрасполагали к возникновению мании, другие – к депрессии.

Гипотеза Шилдкрота о патогенетических путях возникновения мании и депрессии имела большое эвристическое значение для дальнейших исследований в данной области. По своей важности, при определенных оговорках, ее можно поставить в один ряд с дихотомическим подразделением психических расстройств Эмилем Крепелином. Некоторые моменты гипотезы Шилдкрота остаются актуальными и по сей день, находя поддержку в некоторых нейробиологических и фармакологических исследованиях. Однако эта теория не проливает свет на глубинные биохимические механизмы, задействованные у людей, у которых эпизоды депрессии или мании могут развиваться в различные периоды жизни, не объясняет, почему иногда депрессия может в короткие сроки сменяться манией и наоборот и почему в некоторых случаях симптомы обоих аффективных состояний могут сосуществовать в одно и то же время. Дальнейшие нейробиологические исследования аффективных расстройств выявили многочисленные нарушения в других медиаторных системах головного мозга, в системах внутриклеточной передачи данных, а также в процессах нейропластичности. Течение этих процессов, как и состояние катехоламинергической и систем других нейротрансмиттеров, обусловлено активностью соответствующих генов. Таким образом, появилась надежда, что, когда молекулярно-генетические подходы достигнут необходимого развития и когда будут идентифицированы соответствующие гены, мы сможем проверить данные о нейробиологических патогенетических механизмах маниакально-депрессивного расстройства на генетическом уровне.

На протяжении многих лет роль генетических факторов в генезе маниакально-депрессивного расстройства была известна благодаря наблюдениям об относительно частых случаях болезни в некоторых семьях, а также результатам генетических и

эпидемиологических исследований. Согласно этим исследованиям, риск возникновения заболевания среди ближайших родственников больного человека составляет примерно 15–20 % и в несколько раз превышает данный показатель в общей популяции. В близнецовых исследованиях конкордантность биполярного расстройства (то есть риск развития болезни у второго близнеца) у идентичных по генотипу монозиготных сибсов может достигать 80 %, что также отражает значение генетических факторов в патогенезе болезни.[\[83\]](#)

Однако поиск генов маниакально-депрессивного расстройства стал возможен лишь в последние два десятилетия, когда и были предприняты молекулярно-генетические исследования. Эти исследования заключались в поиске связи между предрасположенностью к патологии и участками ДНК человеческого генома, содержащими несколько десятков различных генов. Имеется также возможность оценки роли отдельных генов, называемых генами-кандидатами, отобранными по результатам нейробиологических исследований. В случае маниакально-депрессивного расстройства, основываясь на гипотезе Шилдкрота, очевидными генами-кандидатами являлись гены, связанные с дофаминергической и норадренергической системами. Однако определение предрасположенности к болезни путем анализа человеческого генома оказалось сложнее, чем считалось ранее. Как и в случае с другими психическими заболеваниями, генетическая предрасположенность, по всей видимости, определяется сложным взаимодействием, по крайней мере, нескольких, а возможно, что и большого числа генов и средовых факторов. Тем не менее, за последние годы при изучении молекулярно-генетических основ маниакально-депрессивного расстройства были достигнуты некоторые успехи, приближающие нас к лучшему пониманию причин заболевания.

Что же происходит в мозге больного человека, страдающего маниакально-депрессивным расстройством? Какие структуры активизируются или, наоборот, тормозятся, в состоянии мании или депрессии? Отличается ли функционирование мозга больного человека в состоянии эутимии (нормального настроения) от функционирования мозга здорового человека? Информации на эти темы практически не было вплоть до середины 1990-х годов. Успехи в понимании механизмов, регулирующих эмоциональные процессы, были достигнуты в последние десятилетия с развитием направления аффективной нейробиологии. Пионерской работой в этой области может считаться изданная в 1872 году книга Чарльза Дарвина *«Выражение эмоций у людей и животных»*[\[60\]](#). Результаты последних исследований работы мозга у больных маниакально-депрессивным расстройством с привлечением современных нейровизуализационных и нейропсихологических методик приподняли завесу над этим сложным вопросом, показав роль ранее недооценивавшихся участков головного мозга в патогенезе этого заболевания.

На протяжении значительной части 20-го столетия, а именно до середины 1960-х, шло бурное обсуждение места в ряду аффективных расстройств случаев, протекающих только с депрессивными фазами. Этому предшествовало предложение немецких психиатров Карла Кляйста (1879–1960) и Карла Леонгарда (1904–1988) разделить аффективные расстройства на униполярные и биполярные и отнести к последним заболевания, протекающие с противоположными по эмоциональному заряду фазами.[\[151\]](#) Проверка правомочности данного деления путем генетического изучения семей больных была проведена в 1966 году, когда независимо друг от друга вышли публикации двух

исследователей: первая – авторства Жюля Ангста из Швейцарии [14], вторая – из-под пера Карло Перриса из Швеции [201]. В этих работах был показан разный характер наследования униполярного (то есть рекуррентного депрессивного расстройства) и биполярного (то есть маниакально-депрессивного расстройства) аффективных расстройств. В итоге гипотеза о диагностической самостоятельности депрессии, протекающей без вкрапления маниакальных фаз, завоевала свое право на клиническое и медицинское существование, ассоциируясь с гиппократовой меланхолией. В этой связи категория депрессии как диагностического единства в медицинском понимании приобрела высочайшую популярность.

Последние десятилетия 20-го столетия (1980-е и 1990-е годы) показали значительное увеличение интереса к проблеме депрессии. Новое эпидемиологическое исследование выявило высокую частоту возникновения депрессии как в общей популяции, так и в специфических группах больных, в частности, при различной соматической патологии. При этом польза от широкой информированности общественности касательно проблемы депрессии оказалась намного выше, чем за несколько десятков лет до этого. Всесторонняя огласка результатов эпидемиологических работ, возможностей диагностики и терапии депрессии, наряду с интенсивным освещением данных вопросов в средствах массовой информации, привела к ситуации, когда большинство людей, вне зависимости от того, принадлежат ли они медицинским, психиатрическим и психологическим кругам или не принадлежат, способно в настоящее время воспринимать депрессию в качестве медицинской проблемы. С этих позиций депрессия рассматривается не только как состояние печали или уныния, происходящее из неприятных событий, но также и как болезнь, нуждающаяся в лечении и связанная с риском пагубных последствий.

Одним из проявлений распространения воззрений на депрессию стало создание новых антидепрессивных препаратов. В 1987 году на рынке США появился флуоксетин – антидепрессант нового поколения, известный под торговым названием Прозак. Флуоксетин принадлежит классу антидепрессантов, специфически воздействующих на один из нейромедиаторов головного мозга – серотонин. Препарат угнетает его обратный захват на пресинаптическом нервном окончании, увеличивая, таким образом, его содержание в синаптической щели. Аналогичные препараты были известны в Европе с начала 1980-х годов. Первый из них, зимелидин, не был внедрен в медицинскую практику из-за его побочных эффектов. Однако второй препарат, флувоксамин, появившийся в европейских странах в 1984 году, с успехом используется и поныне. Тем не менее, флуоксетин значительно больше других препаратов фигурировал в новостях, и его поступление на американский рынок фактически стало культурным феноменом.

Вслед за успехом флуоксетина в психиатрию и общую медицинскую практику с завидным постоянством стали внедряться все новые антидепрессанты, главным образом селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), которые до недавнего времени полностью доминировали на рынке антидепрессантов. Тимоаналептики нового поколения вызывали значительно меньше побочных эффектов, чем трициклические антидепрессанты, применявшиеся с середины 1950-х годов. Это привело к широкому применению препаратов из группы СИОЗС и при малых депрессиях, и при тревожно-депрессивных и тревожных состояниях. Последние, по большей части, рассматривались в качестве «невротических» расстройств, при которых главным образом показано психотерапевтическое лечение без необходимости присоединения фармакотерапии.

Однако обнаружилось, что после применения новых антидепрессантов появилась возможность достигнуть быстрого, а иногда и кардинального улучшения состояния. В этой связи у сторонников современной психиатрии появился аргумент, подтверждающий биологическую основу патогенеза депрессивных и тревожных состояний.

Наряду с этим, доминирование вопросов, связанных с депрессией, привело к тому, что в тот период наметилось снижение интереса к проблеме маниакально-депрессивного расстройства. В 1994 году появилась четвертая версия американского диагностического руководства *Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам (DSM-IV)*.<sup>[64]</sup> В разделе, посвященном распространенности аффективной патологии, были приведены следующие данные: биполярным расстройством страдает примерно 1,5 % населения, а униполярным – от 10 % до 25 %. Тем не менее, эти показатели не согласовались с опытом практикующих психиатров, которые встречали пациентов, страдающих депрессивными нарушениями в рамках биполярного аффективного расстройства, намного чаще, чем ожидалось, исходя из данных, приведенных в руководстве.

В этой связи в середине 1990-х годов произошло активное возрождение интереса к маниакально-депрессивному заболеванию (биполярному аффективному расстройству). В контексте увеличения общего интереса к этой болезни наступил лавинообразный рост числа эпидемиологических, нейробиологических и фармакологических исследований. Фактически, приумножение количества публикаций, посвященных маниям и биполярному аффективному расстройству, стало экспоненциальным: за период с 2002 по 2007 год было опубликовано более чем в десять раз больше работ, чем за период с 1987 по 1991 год.

В рамках исследований распространенности явлений «биполярности» с использованием новых диагностических критериев, учитывающих, в частности, мягкие по выраженности маниакальные состояния (гипомании), было показано, что расстройства биполярного спектра затрагивают 3–5 % популяции. Нейробиологические исследования, а особенно молекулярно-генетические и нейровизуализационные, позволили собрать крайне интересную информацию относительно патологических механизмов болезни. Кроме того, существенному расширению подверглась сфера эффективного терапевтического вмешательства, что было связано, кроме всего прочего, с появлением стабилизаторов настроения второго поколения и быстрым развитием новых психотерапевтических методик. Понятие «спектра» маниакально-депрессивных расстройств являет собой расширение концепции, восходящей к идеям Крепелина, который в качестве характерных проявлений заболевания, помимо двух психопатологических полюсов расстройства, указывал на периодичность и частые обострения. Так называемая неокрепелиновская концепция маниакально-депрессивных расстройств нашла свое отражение во втором издании книги *«Маниакально-депрессивный психоз»*, подзаголовком которой является: *«Биполярные расстройства и рекуррентная депрессия»*.<sup>[94]</sup>

Оживление интереса к маниакально-депрессивному расстройству в начале 21-го столетия, как и множество других медицинских и культурных явлений, нашло сильный отклик, прежде всего по ту сторону Атлантики. Американцы, 97 % из которых являются потомками иммигрантов, начали искать предпосылки того, почему их страна стала столь мощной в последние столетия. Некоторые полагают, что возвышение Америки связано со своего рода генетической селекцией признаков гипоманиакального темперамента, считавшихся присущими иммигрантам в Новый Свет ранней и поздней волн. Большая

часть этих людей была готова к риску, и зачастую к существенному, который был неизбежен при переезде в незнакомое место, когда не представлялось возможным гарантировать себе благополучное будущее. Некоторые исследователи даже пытаются сделать маниакально-депрессивное расстройство своеобразным символом современного американского общества. Свойственные для американской нации стремление к материальным благам, стимулируемое избыточной доступностью товаров, и чрезмерный оптимизм походят на начальные этапы мании при биполярном аффективном расстройстве. А поскольку состояние приподнятого настроения неизбежно сменяется противоположным аффектом, то и данная парадигма нашла отражение в увеличении в США частоты депрессивных и тревожных расстройств, что часто сопровождается склонностью к формированию аддиктивных нарушений и аутодеструктивного поведения. Этому посвящена книга Питера Вайброу «Американская мания. Когда “больше” уже недостаточно», польское издание которой появилось в 2006 году. [\[287\]](#) Рассмотрение вопроса взаимосвязи между маниакально-депрессивной болезнью и американским обществом в условиях современного мира также составляет тему последней работы антрополога Эмили Мартин, озаглавленной «Экспедиции в биполярное расстройство. Мания и депрессия в американской культуре». [\[164\]](#)

В последующих частях книги будут подробно рассматриваться различные обозначенные в этой главе темы, связанные с маниакально-депрессивными расстройствами. По аналогии с тем, как был представлен профессиональный путь Кей Джемисон, будут рассмотрены многие выдающиеся исследователи прошлого и современности, внесшие вклад в наше понимание маниакально-депрессивной болезни. Кроме того, не останутся без внимания разные клинические и терапевтические концепции этого необычного заболевания.

## Глава 2

### Древняя и современная история

Истоки учения о биполярном аффективном расстройстве можно найти в работах и представлениях древнегреческих врачей. Описания мании и меланхолии относятся к одним из наиболее ранних, хотя в древние времена представления об этих заболеваниях были гораздо шире современных. (...) Гиппократ первым систематически описал меланхолию и манию, равно как и другие психические заболевания, с научных позиций. Его трактат «О священном заболевании», посвященный эпилепсии, можно считать основой научной медицины, в том числе психиатрии: болезни перестанут связывать с божественным наказанием и будут приписаны физиологическим процессам и окружающей среде. Эмоции, интеллектуальное восприятие, воля и поведение связаны с мозгом.

Их расстройства вызваны болезнями мозга.

*Андреас Марнерос. Жюль Ангст. «Биполярное расстройство: истоки и развитие».* [\[162\]](#)

Приведенный фрагмент, авторами которого являются два выдающихся исследователя маниакально-депрессивного расстройства современности, не только показывает, что учение о заболевании зародилось в античные времена, но и выступает свидетельством признания гения Гиппократа. Андреас Марнерос является немецким психиатром греческого происхождения и работает в университете города Галле. Его греческие корни дают ему возможность читать в оригинале древние тексты (к примеру, за авторством Гиппократа и Аретея из Каппадокии) и находить в них ссылки на современные психиатрические понятия. Второй автор, Жюль Ангст, – профессор психиатрии в отставке, работавший в университете Цюриха, неумолимо занимался исследованиями многочисленных аспектов аффективной патологии. В предыдущей главе уже упоминался его вклад в подразделение эмоциональных расстройств на униполярные и биполярные, осуществленное на основании семейно-генетического исследования автора. Его достижения при изучении проблем, связанных с эмоциональными нарушениями, в частности, их эпидемиологии, феноменологии и диагностики, колоссальны, и их перечисление заняло бы слишком много места. Однако следует упомянуть, что Ангст – один из немногих психиатров, достойных присуждения Нобелевской премии.

Мы можем согласиться с высказыванием вышеупомянутых психиатров, что понятие о маниакально-депрессивной болезни, ныне именуемой биполярным аффективным расстройством, происходит из греческой или, если смотреть шире, средиземноморской культуры. В особенности это касается характерного для маниакальных и депрессивных состояний поведения. Первые упоминания о проявлениях маниакально-депрессивного расстройства, заканчивающихся самоубийством, можно найти в *Илиаде*. Одним из героев произведения является царь Саламина Аякс Великий Теламонид, храбрейший после Ахиллеса воин, сражавшийся на Троянской войне. После присуждения доспехов Ахиллеса, тело которого Аякс вынес с поля битвы, Одиссею он впал в безумие с

внезапным психотическим возбуждением, зрительными галлюцинациями и агрессивным поведением. В таком состоянии Аякс перебил целое стадо баранов, принимая их за вождей ахейцев. После такого буйства Аякс испытал депрессию (чувство стыда за содеянное) и совершил самоубийство (рисунок 1). Эта история – основа сюжетной линии трагедии Софокла «Аякс»<sup>[264]</sup>, которая в последние годы вдохновила польские театры, несколько раз ставившие произведение Софокла. Одно из наиболее свежих событий, связанных с историей Аякса, произошло в 2006 году, когда греческие археологи обнаружили на острове Саламин близ Афин дворец Аякса, датированный XIII веком до н. э.

Начиная с V века до нашей эры и поныне в психиатрии и в массовой культуре был необычайно популярен термин «меланхолия», который в современной психиатрической литературе по большей части ассоциируется с термином «депрессия». Само слово «меланхолия» восходит к гуморальной теории заболевания, выдвинутой выдающимися греческими врачами и в особенности развивавшейся школой Гиппократов. Этот великий врач, известный как отец медицины, жил на рубеже 5-го и 4-го столетий до н. э. (460–377 гг. до н. э.; рисунок 2). Именно в школе Гиппократов родилась и развивалась так называемая гуморальная теория заболевания: хорошее здоровье определялось сохранением в организме необходимого баланса между четырьмя жидкостями (соками тела), каждой из которых соответствовал один из четырех элементов окружающего мира. Этими жидкостями являются: слизь (лат. *phlegma*), кровь (лат. *sanguis*), желчь (греч. *chole*) и черная желчь (греч. *melancholia*). Согласно воззрениям последователей Гиппократов, избыток черной желчи связан со склонностью к меланхолии (т. е., в переложении на современный язык, – с подверженностью возникновению депрессий).

Тем не менее, согласно некоторым данным, гуморальная теория заболевания, возможно, не является собственной «разработкой» Гиппократов и его школы. В частности, эта гипотеза также приписывается Алкмеону из Кротона (500–450 гг. до н. э.), ученику Пифагора, по-видимому, наиболее выдающемуся греческому врачу в догиппократовы времена. Возможно также, что Алкмеон за несколько десятков лет до Гиппократов высказал идею, что именно головной мозг является вместилищем души. Алкмеон стал первым греческим врачом, производившим вскрытие человеческих трупов, во время которых он отметил связь между глазами и мозгом, что привело его к размышлениям относительно того, что мозг представляет собой средоточие психической жизни.



Рис. 1. Греческая ваза 6 века до н. э., с изображением самоубийства Аякса.

Тем не менее, именно Гиппократ является основателем научной медицины, и в том числе научной психиатрии. Он был первым, кто признал, что боги не влияют на развитие человеческих заболеваний, и высказывал мысль, что причиной «святой болезни», которую мы теперь знаем как эпилепсия, являются нарушения работы головного мозга. Помимо его великой работы *«Гиппократов сборник»*, Гиппократ является автором нескольких сотен кратких высказываний (афоризмов) относительно патогенеза и лечения различных болезней. Возможно также, что именно Гиппократ ввел термин «афоризм» в том смысле, который используется многочисленными мыслителями до наших времен. Среди афоризмов Гиппократа имеются и те, которые касаются меланхолии. В одном из них он обращает наше внимание на аспект периодичности заболевания: «Все заболевания возникают во все времена года, но некоторые из них имеют тенденцию возникать или усиливаться в определенные сезоны». Более того, он характеризует меланхолию как болезнь, чаще всего проявляющуюся в весеннее и осеннее время.[\[17\]](#)

Измышления Гиппократа о меланхолии были творчески пересмотрены одним из величайших философов античности Аристотелем (384–322 гг. до н. э.). В его работе *«Problemata»* он различал поведение отдельно взятого человека в зависимости от температуры черной желчи. Согласно его взглядам, избыток этой жидкости, когда она холодная, является причиной страха, комплексов и отрицательных эмоций, в то время как избыток горячей черной желчи вызывает увеличение эмоциональности и творческого начала. Эти два противоположных состояния могут сосуществовать у одного и того же человека. Подобное расширение границ меланхолии, отражение чего можно найти и в современной культуре, можно считать в качестве предшественника концепции о биполярности аффективных расстройств. Возможно также, что Аристотель винил горячую черную желчь, обнаруживая возникновение меланхолии среди его видных и творческих современников.[\[19\]](#)

Учение о меланхолии как болезни принималось выдающимися докторами древности. Соранус Эфесский (98-138 гг. нашей эры) в его работе «*De morbis acutis et chronicis*» («К вопросу об острых и хронических заболеваниях») целую главу посвятил меланхолии. Его практические рекомендации относительно физических и интеллектуальных тренировок у лиц, страдающих меланхолией, предвосхитили современную практику двигательной и поведенческой терапии. А назначение щелочных вод, в которых, как известно, в больших количествах содержатся ионы лития, может считаться пионерским достижением в области биологической терапии. Современник Сорануса, Руфис Эфесский обращал внимание на сезонную природу возникновения меланхолии (в весенне-осенние периоды). А Клавдий Галенус из Пергама (129–200 гг. нашей эры), известный также как Гален, бывший приверженцем гуморальной теории заболевания и считающийся прародителем современной фармакологической медицины, предложил гипотезу, согласно которой люди, страдающие меланхолией, более восприимчивы к другим соматическим болезням, в том числе к новообразованиям.



Рис. 2. Гиппократ (460–377 до н. э.), признанный «отцом» медицины, главный автор термина «меланхолия». Бюст работы великого фламандского художника Питера Рубенса.

Этимология слова «мания» является объектом многочисленных исследований и споров. Возможно, его изначальное значение связано с протоиндоевропейским словом «мэн», в переводе означающим «мышление», но также и психическое возбуждение. На старом греческом языке слово «мания» символизировало безумие, склонность к буйному поведению, а кроме того, что прослеживается в произведении Платона «*Phaedrus*», и божественное вдохновение. С позиций маниакально-депрессивного расстройства термин «мания» указывает на эпизод болезни, характеризующийся приподнятым настроением, идеями величия и значительным усилением психомоторной активности. В этом смысле

данное состояние было описано выдающимся римским врачом греческого происхождения, Арэтеем Каппадокийским (30–90 гг. нашей эры). Все имеющиеся исторические источники указывают на то, что именно Арэтей стал первым, кто вкладывал в слово «мания» его современное понимание и обращал внимание, что мания и меланхолия являются двумя сторонами одного и того же заболевания. Об этом свидетельствуют следующие утверждения из его книги: «Меланхолия предвосхищает и является частью мании»; «наступление мании на деле свидетельствует о прогрессировании заболевания (меланхолии), но не о возникновении другой болезни»; «У многих из тех, кто страдает меланхолией, со временем наступает улучшение, и прежнее настроение сменяется счастьем, которое переходит в манию». [162]

Таким образом, история медицины знает 25 столетий использования термина «меланхолия» и 20 веков применения термина «мания» в том качестве, в каком мы их знаем теперь, то есть для характеристики этапов биполярного аффективного расстройства. Следует отметить, что слова «меланхолия» и «мания» всегда объединяли два аспекта: медицинский и культурный / философский. В истории культуры всегда доминировала «идея меланхолии», поскольку в ней затрагиваются основные проблемы человеческого существования, в частности, неизбежность смерти. Однако часто использовался и дополнительный смысл понятия меланхолии, порожденный взглядами Аристотеля, который включал в него элементы живости мыслительных процессов.

Античный и современный миры оказались исторически разделены периодом Средневековья. Темные века не ознаменовались сколь-либо значимым развитием концепции маниакально-депрессивной болезни. В Европе в плане понимания происхождения, равно как и лечения, психических расстройств господствовал уклон в сторону демонологии. Работы греческих врачей были переведены на арабский язык. Касательно измышлений о маниакально-депрессивной болезни главным действующим лицом эпохи Средневековья, соединяющим древний и современный миры, был выдающийся персидский доктор Авиценна (980-1037 гг.). Он заимствовал наиболее ценные наблюдения древних философов и привнес свой собственный значимый вклад в развитие взглядов на заболевание. Авиценна являлся сторонником гуморальной теории заболевания и признавал сосуществование меланхолии и мании у одних и тех же людей. Он выдвигал целый ряд предположений относительно патогенеза этих двух состояний, связанных с динамикой преобразования черной желчи, вызывающей нарушение активности головного мозга. Он указывал на сезонную периодичность течения аффективных расстройств.

Авиценна описал состояние мании с нарушениями контроля настроения, когда «гневливость перемежалась с радостью, а нападки на окружающих следовали за мольбами о прощении, как это встречается у собак», и назвал такую форму заболевания «собачья болезнь». Он предложил собственные методы лечения, в том числе фармакологические и психологические, указывая на необходимость как можно более раннего начала терапии. Его книга «Канон Медицины», в которой описывались и аффективные расстройства, была своего рода библией для врачей следующих 600 лет. [182]

В новой истории интерес к проблеме меланхолии возродился в 16-м столетии. Выдающийся доктор Парацельс (1493–1541) учил, что меланхолия – это болезнь, которая *«порабощает человека, и он находится под гнетом своей печали, становится подавленным, лишенным надежд и радости и одержимым необычными мыслями и*

загадываниями». В 1586 году появилась работа доктора из Госпиталя Св. Варфоломея в Лондоне, Тимоти Брайта (1551–1615), названная «Трактат о меланхолии», в котором меланхолия разделялась на два вида: при первом варианте доминируют «предчувствия разума», а при втором – наблюдаются расстройства содержания жидкостей во всем теле, и требуется биологическое лечение. Взгляды Брайта предвосхитили подразделение депрессий на эндогенные и реактивные, которое спустя 300 лет осуществил немецкий врач Пол Джулиус Мёбиус в 1893 году. Возможно, что Уильям Шекспир, рисуя меланхоличный образ Гамлета, создавал его под впечатлением от работ Брайта.

В 1621 году английский священнослужитель и ученый из Оксфорда Роберт Бёртон (1577–1640), сочиняя под псевдонимом Демокрит Младший, написал свою монументальную работу под названием «Анатомия Меланхолии» (рисунок 3) с подзаголовком: «Какова она, со всеми ее видами, причинами, симптомами, прогнозами и некоторыми подходами к терапии». Бёртон, будучи образованной личностью эпохи Возрождения, рассмотрел в своем труде работы классических авторов, а также своих современников (в том числе Брайта). В итоге у него получилась уникальная работа наподобие медицинского учебника. Бёртон рассматривал меланхолию как своего рода дефицит, с присущими ему страхами и печалью. В своем труде Бёртон указывал на разнообразные причины меланхолии: при этом привел не только астрологические факторы и одержимость демонами, но и наследственную предрасположенность и неблагоприятные события жизни (утрата друзей, несчастливый брак). Он допускал, что иногда болезнь может возникать без видимой причины. Согласно ему, люди, страдающие меланхолией, часто предстают неудовлетворенными, беспокойными и уставшими от жизни, недоверчивыми и ревнивыми, что является следствием их одиночества. Как священнослужитель он полагал, что в таких случаях терапевтическим эффектом может обладать психологическое воздействие.<sup>[41]</sup> Возможно, и сам Бёртон периодически испытывал меланхолию, а тексты, над которыми он работал, предназначались для получения покаяния в его страданиях. Не случайно он взял в качестве псевдонима имя великого греческого философа Демокрита (460–370 до н. э.), которого сам Гиппократ лечил от меланхолии. На могиле Бёртона начертана надпись: «*Paucis notus, paucioribus ignotus, hic jacet Democritus junior, cui vitam dedit et mortem Melancholia*» («Известный немногим, неизвестный еще меньшим, здесь лежит Демокрит Младший, жизнь и смерть которого были посвящены меланхолии»).

Взгляды на манию и меланхолию как на взаимодополняющие проявления психических расстройств у одного и того же человека нашли свое выражение в наблюдениях и клинических описаниях, приведенных блестящими докторами XVII века. Само же название «маниакально-меланхоличный» (лат. *manico-melancolicus*), подразумевающее биполярное аффективное расстройство с чередующимся возникновением обоих полюсов болезни у одного и того же человека, возможно, впервые стало использоваться Теофилом Боне (1620–1689; рисунок 4), выдающимся патологоанатомом, проживавшим в Женеве.

Принадлежащий тому же времени английский врач Томас Виллис (1621–1675), в честь которого назвали основной артериальный круг сосудов мозга, пришел к аналогичным выводам, указывая, что у одного и того же больного могут наблюдаться периоды противоположного психического состояния. Он описал маниакальное состояние как «буйство», а депрессивное, подобно его современникам, – как «меланхолию».

Голландский врач Герман Бурхааве (1668–1738) является автором механистических теорий патогенеза различных заболеваний. Он привел множество концепций в своей работе «Афоризмы», названной по аналогии с трудом Гипократа. Бурхааве также учитывал возможность возникновения и мании, и меланхолии у одного лица, признавая манию более серьезным состоянием, возникающим под влиянием чрезмерной активности жидкостей головного мозга, наблюдающейся при меланхолии.

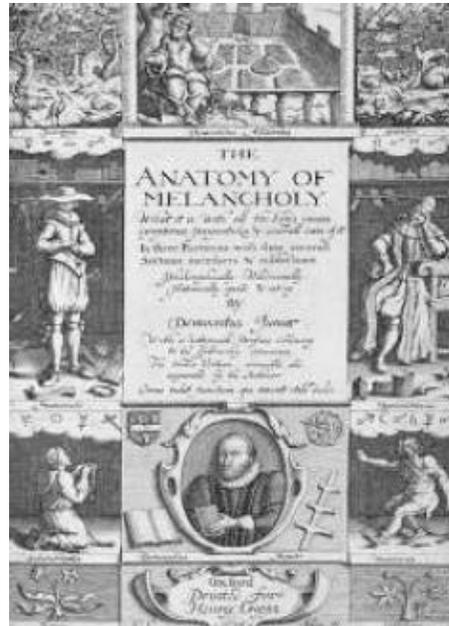


Рис. 3. Обложка работы английского ученого и священнослужителя Роберта Бёртона (1577–1640) «Анатомия Меланхолии», изданной в 1621 году.



Рис. 4. Теофил Боне (1620–1689), врач из Женевы, первый, кто использовал термин «маниакально-меланхолический» (лат. *manicomelancolicus*).

Начиная с XVIII века, в обиход вошло слово «депрессия», при помощи которого описывали психологическое состояние, прежде всего настроение, заряженное отрицательным знаком. Этот термин произошел от латинского глагола *deprimere*, означающего «давить». В интересующем нас значении это слово впервые стал использовать, по всей видимости, доктор из Эдинбурга, Роберт Витт (1714–1766), который в своем трактате «*О природе, причинах и лечении тех болезней, кои обычно нарекаются нервными, ипохондрическими или истерическими*» ввел термин «депрессия разума».<sup>[291]</sup> Витт был судебным врачом при шотландском короле Георге III и заслужил славу превосходного исследователя нервной системы. Кроме того, он первым использовал термин «рефлекс», описывая реакцию зрачка на свет (рефлекс Витта). Популярность термина «депрессия» на протяжении XIX и XX веков постоянно росла и достигла своего пика в конце прошлого столетия. Подобная удачливость не сопутствовала другому термину – «липемания» (слово произошло от греческого *lype* – печаль), который был предложен несколько позже французским психиатром Жан-Этьенном Эскиролем (1772–1840) для описания меланхолии. Необходимо отметить, что в данном случае окончание «мания» не означает маниакальное состояние, но отражает наличие психического расстройства, суть которого описана первым корнем этого слова. Похожий термин для обозначения меланхолии – «тримстимания» (от латинского слова *tristis* – грустный) – был использован в те же годы американским психиатром, Бенджамином Рашем (1745–1813). Важнейшим событием, с точки зрения развития концепции маниакально-депрессивного расстройства, стал один научный курьез, имевший место во Франции в 1854 году. В один и тот же год два выдающихся французских психиатра во время встречи французской

Медицинской академии представили, а затем и опубликовали ряд замечаний относительно клинических проявлений и течения заболевания. Одним из этих ученых был Жюль Байарже (1809–1890), который доложил о заболевании, протекающем с периодами депрессии и возбуждения, назвав его *folie a double forme*.<sup>[22]</sup> Другой психиатр, Жан-Пьер Фальре (1794–1870), сообщил о расстройстве, которое он назвал *folie circulaire* и проявления которого характеризуются циклическим возникновением состояний мании и меланхолии, следующих друг за другом, с бессимптомными периодами большей или меньшей продолжительности между ними (лат. *lucidum intervallum*).<sup>[77]</sup> Между этими исследователями долгие годы велись споры относительно первенства в высказывании этих идей.

Среди важных событий, связанных с развитием концепции аффективных расстройств, особняком стоит исследование периодических депрессивных состояний, представленное в 1886 году датским врачом и ученым Карлом Ланге (1834–1900). Эта работа, опубликованная через 10 лет на немецком языке, называлась *Periodische Depressionen und ihre Pathogenese auf dem Boden der harnsauren Diathese* («Периодические депрессивные состояния, их патогенез и связь с нарушениями обмена мочевой кислоты»).<sup>[146]</sup>

Несомненным достоинством данной работы является удивительная точность клинических описаний депрессивных состояний. Ланге полагал, что, чем в более раннем возрасте заболевание дебютирует, тем более отчетливо вырисовывается тенденция к частому возникновению его эпизодов. Он также обратил внимание на циркадные витальные перепады настроения у людей, страдающих депрессией: ухудшение психического состояния в ранние часы и улучшение – в вечерние. Значительный интерес представляет его биохимическая теория патогенеза депрессии: согласно Ланге, депрессия связана с переизбытком мочевой кислоты в нервной системе и представляет собой, таким образом, «мозговую форму подагры». Именно эти воззрения привели к первым попыткам использовать соли лития при лечении депрессии.

О широте научных интересов Ланге свидетельствует тот факт, что одновременно с его изучением периодической депрессии и независимо от американского исследователя Уильяма Джеймса он предложил оригинальную теорию эмоциональных состояний в качестве опыта переживания телесных изменений в ответ на эмоционально-значимые стимулы. Эта теория, представленная в сегодняшних учебниках как теория эмоций Джеймса-Ланге, является вехой в развитии знаний в области нейробиологии эмоций.

Основы современной системы классификации психических болезней были заложены немецким психиатром Эмилем Крепелином (рисунок 5) – автором учебников по психиатрии, опубликованных на рубеже 19-го и 20-го столетий. Он подразделил психические расстройства, исходя из наблюдений за доминирующими клиническими проявлениями и долгосрочным течением. В 6-м издании своего учебника по психиатрии, вышедшем в 1899 году, Крепелин четко отделил маниакально-депрессивный психоз (нем. *manisch-depressives Irresein*) от группы расстройств, которые он объединил под общим названием *раннее слабоумие (dementia praecox)*. Он указал, что, в отличие от *dementia praecox*, маниакально-депрессивная болезнь протекает периодически, проявляется, преимущественно, расстройствами настроения и даже у людей с тяжелыми формами и длительным течением не приводит к существенному снижению психического функционирования.<sup>[140]</sup> Характеризуя маниакально-депрессивный психоз, Крепелин

указывал, что в рамках заболевания наблюдается чередование маниакальных, депрессивных и смешанных состояний, при которых симптомы мании и депрессии сосуществуют. В том же году студент и коллега Крепелина Вильгельм Вейганд (1870–1939) написал монографию, посвященную смешанным состояниям.[\[285\]](#)

Таким образом, концепция *manisch-depressives Irresein* включала большую часть аффективных расстройств. Единственной нозологией, которую Крепелин поначалу рассматривал отдельно, была «инволюционная меланхолия», т. е. депрессия, начинающаяся в климактерическом периоде. Однако последующие клинические наблюдения показали, что инволюционную меланхолию не следует ограничивать от других расстройств маниакально-депрессивного типа, и в последующих изданиях учебника Крепелина она рассматривалась в рамках *manisch-depressives Irresein*.

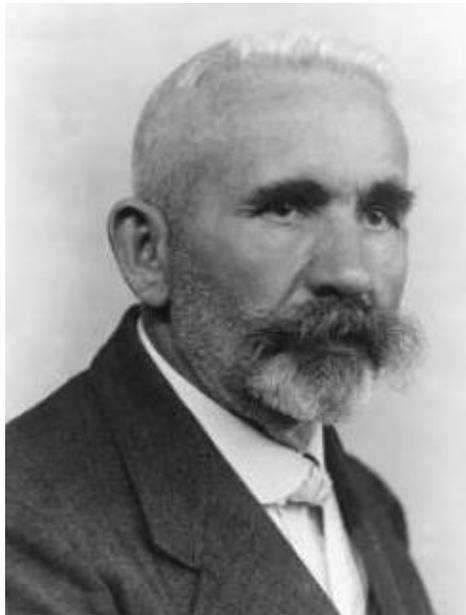


Рис. 5. Эмиль Крепелин (1856–1926), выдающийся немецкий психиатр, совершивший фундаментальное подразделение психических расстройств на *dementia praecox* и *manisch-depressives Irresein*.

В 1911 году психиатр из Швейцарии Ойген Блэйлер (1857–1939) ввел термин «шизофрения», потеснивший понятие «раннее слабоумие» Крепелина. Это название прочно прижилось и стало чрезвычайно популярным. На смену же понятию «маниакально-депрессивный психоз» в его широком, крепелиновском, понимании пришло название «аффективные расстройства». Последний термин был впервые использован во второй половине XIX века немецким психиатром Теодором Цигеном (1862–1950), одним из основателей детской психиатрии, и выдающимся британским психиатром Генри

Модсли (1835–1918), именем которого назван крупнейший британский психиатрический центр, расположенный в Лондоне.

Взгляды Крепелина были восприняты большинством психиатров XX века, поскольку они отражали четкий дихотомический подход к основным психическим расстройствам. Значение его работ недооценить сложно, ввиду того, что они явились отправной точкой для проведения патогенетических исследований сущности заболевания, а во второй половине XX века явились основой для изучения его терапии. Как бы то ни было, даже сам Крепелин признавал, что, зачастую, симптомы обоих заболеваний возникают рука об руку, а значит, состояние множества больных можно трактовать двояко. В 1933 году американский психиатр Якоб Казанин (1897–1946) использовал термин «шизоаффективный психоз», чтобы описать состояния, при которых отмечались симптомы и шизофрении (то есть психотические проявления, которые нельзя вывести из изменений настроения), и аффективных расстройств (протекающая фазами аффективная симптоматика).<sup>[128]</sup> Шизоаффективные расстройства в настоящее время нашли свое место в обеих современных диагностических классификациях: МКБ-10 (*Международная классификация болезней*)<sup>[117]</sup> и DSM-IV (*Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам*).<sup>[64]</sup> Однако, несмотря на такую клиническую особенность, как периодический характер течения, согласно которой, в соответствии со взглядами Крепелина, их следовало бы классифицировать в категории *маниакально-депрессивного психоза*, они отнесены и кодируются как расстройства спектра шизофрении. В начале 1960-х годов немецкий психиатр Карл Леонгард (1904–1988) высказывался о существовании так называемых «циклоидных психозов» – разнообразных расстройств с периодическим течением, которые он не относил ни к шизофрении, ни к аффективным психозам.<sup>[151]</sup> Однако, несмотря на то, что описания Леонгарда были чрезвычайно подробны, а возникновение этих расстройств было подтверждено множеством других клиницистов, термин «циклоидный психоз» до сих пор не нашел значимого места в имеющихся диагностических классификациях.

В конце 20-го столетия наблюдения, связанные с достижениями современной молекулярной генетики, и данные об эффектах новых антипсихотических препаратов поставили под сомнение дихотомическую модель Крепелина. Во-первых, было обнаружено, что многие гены, формирующие наследственную предрасположенность к психическим расстройствам, ассоциируются с повышением риска возникновения и шизофрении, и маниакально-депрессивного расстройства. Во-вторых, антипсихотики нового поколения оказывают свое терапевтическое действие как при шизофрении (при этом они воздействуют на более широкий круг симптоматики по сравнению с так называемыми типичными нейролептиками), так и при маниях, а иногда и при депрессиях, выявляя, помимо всего прочего, профилактический эффект в отношении фаз биполярного расстройства.

Если оглянуться на историю развития психиатрических классификаций на протяжении XX века, то одной из важных вех явилось разграничение униполярных и биполярных аффективных расстройств. Основателем такого деления, в основе которого лежит наличие или отсутствие феномена полярности при течении аффективных расстройств, стал немецкий психиатр Карл Кляйст (1879–1960), который выделял униполярные (нем. *einpolig*) и биполярные (нем. *zweipolig*) аффективные расстройства. Уже упоминавшийся германский психиатр Карл Леонгард, приводя скрупулезные описания разнообразных

форм периодических аффективных расстройств, которые он назвал «фазными психозами» и «циклоидными психозами», различал биполярные психозы (маниакально-депрессивный и циклоидный) и униполярные (меланхолия, депрессия, эйфория и мания).[\[151\]](#)

В пользу правомочности дифференцированного подхода при диагностике биполярных и униполярных аффективных заболеваний выступали результаты наблюдений и исследований в области личностных черт у этих больных. Уже в 1920-х годах в своей работе, посвященной конституциональным и характерологическим особенностям больных, страдающих шизофренией и маниакально-депрессивным психозом, немецкий психиатр Эрнст Кречмер (1888–1964) использовал термин «циклотимия». Его смысловая нагрузка включала обозначение определенного типа личностных характеристик, проявляющих тропность к формированию маниакально-депрессивного психоза.[\[143\]](#) Спустя 32 года другой немецкий психиатр, Губерт Телленбах (1914–1994), представил концепцию личности с доминированием в ее структуре депрессивного компонента, которую он назвал *typus melancholicus*. Считалось, что лица с подобной структурой личности более других подвержены «униполярным» депрессивным фазам.[\[273\]](#)

В 1966 году на свет появились работы двух психиатров-исследователей: швейцарца Жюля Ангста[\[14\]](#) и Карла Перриса из Швеции.[\[201\]](#) Независимо друг от друга они сообщили о раздельном характере наследования психических расстройств в семьях пациентов с униполярными и биполярными аффективными расстройствами. Их изыскания свидетельствовали, что среди родственников больных с монополярными аффективными заболеваниями в подавляющем большинстве случаев возникали униполярные расстройства, тогда как в семьях биполярных пациентов главным образом выявлялся биполярный характер патологии. Кроме того, среди родственников страдающих биполярными состояниями больных общая частота возникновения психических заболеваний оказалась значительно выше, чем в семьях лиц с униполярным расстройством. В этой связи авторы пришли к выводу, что биполярное аффективное расстройство в значительной мере соотносится с предшествующим термином «маниакально-депрессивный психоз», тогда как униполярное аффективное расстройство включает в себя рекуррентные депрессивные состояния без маниакальных фаз как у самих больных, так и у их родственников.

В наши дни диагностика аффективных расстройств основана на диагностических критериях *Международной классификации болезней* (МКБ – в ее современной 10 редакции – МКБ-10) и американского *Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам* (4-го пересмотра – DSM- IV).[\[64\]](#) Международная классификация (МКБ) была опубликована в 1992 году, а в Польше используется с 1997 года, тогда как DSM- IV была принята в 1994 году на съезде Американской психиатрической ассоциации в Филадельфии, посвященном 150-й годовщине учреждения организации, называвшейся в те годы Association of Medical Superintendents of American Institutions for the Insane (Ассоциацией медицинских суперинтендантов учреждений для умалишенных).

В МКБ-10 маниакально-депрессивная болезнь фигурирует в разделе аффективных расстройств в качестве «биполярного аффективного расстройства» под кодом F31. Периодические депрессии (униполярное аффективное расстройство) же обозначаются как «рекуррентное депрессивное расстройство» под кодом F33. Имеющаяся рубрика, кодирующаяся как F32, тем временем зарезервирована для первого «депрессивного

эпизода», пока существует неопределенность в отношении того, по какому пути продолжится развитие болезни: униполярному или биполярному.

В разделе *расстройств настроения* в DSM-IV используется термин «большое депрессивное расстройство». Его можно интерпретировать как депрессивный эпизод заболевания, протекающего как униполярно, так и биполярно. Маниакально-депрессивное расстройство в американской классификации обозначено как «биполярное аффективное расстройство», а первый депрессивный эпизод и рекуррентная депрессия классифицируются под общим названием «большое депрессивное расстройство».

Между тем «меланхолия», рожденная в стенах школы Гиппократа, несмотря на то, что в психиатрии ее потеснил термин «депрессия», продолжала свое бурное развитие. Меланхолия оставила свой след в литературе и искусстве в качестве выражения особого состояния души. Те формы, в которые облекалось данное понятие великими художниками, свидетельствует о разнообразии его значений для искусства, разнообразии, которое, как уже было показано, восходит к воззрениям Аристотеля. Во множестве случаев художественный облик меланхолии эксплуатирует не только «реальную» (депрессивную) составляющую, но расширяется до границ биполярных аффективных расстройств в целом, рисуя образы противоположного и смешанного аффекта. Примерами тому служат два великих изображения меланхолии XVI века, принадлежащие руке Альбрехта Дюрера (1471–1528) и Лукаса Кранаха Старшего (1472–1553). На первом из них, датированной 1514 годом гравюре, называющейся «*Melencolia I*» (рисунок 6), можно увидеть не только окруженный тенями мрачный и депрессивный облик, но и множество другой атрибутики депрессивной меланхолии.

На холсте же Кранаха (1532 год) изображена девочка, одетая в красное платье, которая не производит впечатления подверженного депрессии человека (рисунок 7). Многие детали картины отражают движение, а сама она выполнена в ярких тонах. И лишь немногочисленные детали ассоциируются с депрессией – это острый инструмент в руках и голодная, умирающая собака – ее образ, волею судеб, присутствует и на гравюре Дюрера.

Подобные различия в трактовке темы меланхолии можно найти и на картинах двух выдающихся польских живописцев: Яцека Мальчевски (1854–1929) и Тадеуша Прушковского (1888–1942). Их же можно обнаружить в размышлениях о меланхолии, представленных Юлиушем Словацким в его поэме в прозе «Ангелли»: «*A choroba zgubna, mowiq, jest melancholia i zamyslenie zbytne o rzeczach duszy. Dwie sq bowiem melancholije: jedna jest z mocy, druga ze slabosci; pierwsza jest skrzydlami ludzi wysokich, druga kamieniem ludzi topiqcych sie*» («Но, говорят, губительною хворью меланхолия предстает, как и глубочайшие раздумья о делах душевных. По той причине, что у меланхолии две грани есть: одна идет от силы, от слабости – другая; на крыльях поднимает ввысь людей одна, другая – камнем тянет вниз тех, кто потопил себя»). [261] Картину Мальчевского (рисунок 8), нарисованную в 1894 году, также можно рассматривать как аллюзию не только на меланхолию, но и на биполярное аффективное расстройство, при котором вслед за манией наступает депрессия. Первоначально она задумывалась как метафора на циклический характер польской истории, которая представлена как процесс, начинающийся со свершений и психотического возбуждения и приводящий к поражению и смерти.



Рис. 6. Известная гравюра Альбрехта Дюрера (1471–1528) «Melencolia I».



Рис. 7. Картина Лукаса Кранаха Старшего (1472–1553) «Меланхолия».



Рис. 8. Картина Яцека Мальчевски (1854–1929) «Меланхолия». Национальный музей в Познани.

Картина «Меланхолия» Прушковского 1925 года очаровывает тонкой и таинственной красотой, исходящей от женщины (рисунок 9). Если бы мы решили в данном случае оценить депрессивную симптоматику, то отметили бы, что, должно быть, это мягкая депрессия – в ней нет настроения смерти и самоубийства.

В психиатрии XIX и XX веков термины «меланхолия» и «депрессия» либо сливаются, либо конкурируют друг с другом. С одной стороны, термин «депрессия» стал общепринятым, с другой же стороны, термин «меланхолия» приобрел особое значение, которое используется для характеристики депрессии, в частности, и аффективных расстройств в целом.

В 1917 году была опубликована рукопись Зигмунда Фрейда «*Trauer und Melancholie*» («Траур и Меланхолия»),<sup>[84]</sup> в которой Фрейд занимается изучением меланхолии с психоаналитических позиций, сравнивая ее с состоянием траура, обычно наблюдающимся после утраты близкого человека. Особое внимание он уделял отсутствию при меланхолии прямой связи между заниженной самооценкой, чувством малоценности и внешними факторами. Он описал механизмы психологической защиты, которые могут приводить к возникновению агрессии, направленной на себя, вплоть до самоубийства. Фрейд также полагал, что в качестве одной из возможных психологических реакций на меланхолию может выступать возникновение маниакального состояния.



Рис. 9. Картина Тадеуша Прушковского (1888–1942) «Меланхолия». Национальный музей в Варшаве.

Выдающиеся польские психиатры послевоенного периода были горячими сторонниками термина «меланхолия». «Меланхолия» – так была озаглавлена работа Антони Кепинского (1918–1972). В ней автор оригинальным образом представил расстройства настроения, в том числе и биполярные аффективные расстройства, в противовес мультидименсиональной концепции меланхолии, и мастерски приводит описания нюансов депрессивного опыта. Он придает значение элементу цикличности и возникновению периодичности при расстройствах настроения, а также возможности появления некоторого психического дефицита в период между эпизодами заболевания, который он рассматривал в свете собственной теории об информативном метаболизме.[\[133\]](#) Тадеуш Биликевич (1901–1980) в своем учебнике по психиатрии оставил термин «меланхолия» для определения депрессивного синдрома при маниакально-депрессивном психозе. Кроме того, он предложил название болезни на польском языке: *psychoza szalowo-posepnicza* [«психоз неистовства-мрачности»].[\[31\]](#)

В американской диагностической системе начиная с 1980 года термин «меланхолия» сохранился в рудиментарном виде в качестве признака большого депрессивного эпизода. Однако в последние годы наметилась тенденция к возвращению рассмотрению более активной роли феномена меланхолии при аффективных расстройствах. Сторонники этого утверждают, что при «меланхолических» формах депрессии наблюдаются проявления, качественно отличные от физиологической печали, а биологический компонент патогенеза и терапии при них приобретает особенное значение. Меланхолическая депрессия главным образом возникает при тяжелых формах аффективной патологии, т. е. при маниакально-депрессивном расстройстве и при депрессиях, протекающих с частыми обострениями. Некоторые современные исследователи предлагают ввести в будущей диагностической системе DSM-V категории «меланхолические расстройства настроения»

и «немеланхолические расстройств настроения»[\[259\]](#) вместо «большого депрессивного расстройства».

Таким образом, термин «меланхолия» применительно к маниакально-депрессивной болезни с античных времен и до современности проделал огромный путь, описав исторический круг.

## Глава 3

### Мания – когда нет ничего невозможного

Некоторые пациенты с манией веселы, они смеются, играют, танцуют день и ночь напролет, они прогуливаются по рынку иногда с венком на голове, как если бы они победили на играх: такие больные не вызывают ненужных хлопот у родственников. Однако есть и такие, которые впадают в бешенство... Проявления мании бесчисленны. Некоторые впадающие в манию люди, из тех, кто умен и хорошо образован, занимаются астрономией, несмотря на то, что ранее никогда ее не изучали, с упоенным самозабвением предаются философским рассуждениям, как дар муз рассматривают поэтические способности.

*Арэтей из Каппадокии. «О причинах и симптомах хронических заболеваний».*

*Цитата по Андреасу Марнеросу и Жюлю Ангсту. «Биполярное расстройство: истоки и развитие».*[\[162\]](#)

Описание маниакальных состояний двухтысячелетней давности, сделанное Арэтеем Каппадокийским (рисунок 1), с легкостью можно разместить в любом из современных учебников по психиатрии, поскольку в нем содержатся все наиболее характерные клинические проявления, необходимые для правильного распознавания этого расстройства. Таковыми являются приподнятое настроение (как ощущение счастья, так и раздражительность), идеаторные расстройства (идеи величия и завышенная самооценка) и нарушения психомоторной активности (в виде возможного длительного психомоторного возбуждения, сниженной потребности во сне и специфического мотивационного повышения активности в результате завышенной самооценки и чрезмерной уверенности в собственных способностях).



*Рис. 1. Арэтей из Каппадокии (30–90 гг. нашей эры), греческий врач, первый, кто описал возникновение мании и меланхолии у одних и тех же людей.*

Слово «мания» с позиций современной психиатрии как на польском, так и на всех других языках означает маниакальный эпизод при маниакально-депрессивных расстройствах. Одними из наиболее характерных для маниакальных состояний проявлений являются идеи собственного превосходства или величия с соответствующим поведением, которые в наши дни обозначаются термином «мегаломания». Кроме того, термин «мания» имеет и другие значения. Наиболее часто он используется для обозначения явлений навязчивостей и одержимости (сверхценных идей). Такая двойственность значения (маниакальный эпизод и одержимость) слова «мания» использована в книге американского психиатра Питера Вайброу «Американская мания. Когда “больше” уже недостаточно». Иногда посредством добавления данного слова к другим обозначается увлеченность или любовь к чему-либо (например, «меломания» [любовь или одержимая страсть к музыке] или «киномания» [на польском языке указывает на страстную увлеченность фильмами]). Слово «мания», присоединенное к другим словам, обычно греческого или латинского происхождения, может также означать определенный тип патологического импульсивного поведения, например, «клептомания» (влечение к воровству) или «пиромания» (влечение к поджогам). Подобный смысл вкладывал Жан-Этьен Эскироль (1772–1840) во введенный им в психиатрическую лексику термин «мономания». Как уже указывалось ранее, для меланхолии он предложил название «липемания», которое можно перевести как «мания печали». Аналогичное происхождение имеет обозначающее убежденность больного в том, что его преследуют, словосочетание «мания преследования», хотя оно и является неверным с позиций современной психиатрической терминологии. Подобная убежденность является первичным бредовым, то есть идеаторным, расстройством.

Название «гипомания», в его теперешнем значении, было введено берлинским психиатром и невропатологом Эмануэлем Менделем (1839–1907; рисунок 2) в его книге *Die Manie*. Оно используется для обозначения маниакальных состояний со всеми их признаками, но характеризующихся малой выраженностью симптомов. В качестве присущей для гипомании черты Мендель признавал уверенность больного, что он должен наслаждаться жизнью. При этом данная уверенность сопряжена с необыкновенной непринужденностью и легкостью, с которой рисуются планы на будущее, и с отсутствием задержки в их реализации. [\[171\]](#)

Интересно, что в польской транскрипции, согласно польскому словарю иностранных слов, «гипомания» [пол. *hipomania*] также означает «одержимость лошадьми». Префикс *gipo-* в данном случае происходит от греческого слова *hippos* (лошадь), а не от слова *huro* (которое используется для обозначения меньшей степени чего-либо). Тем не менее, когда мы говорим «гипомания» по-английски, это не вызывает подобной путаницы.



*Рис. 2. Эмануэль Мендель (1839–1907), психиатр и невропатолог из Берлина, первым ввел термин ««гипомания» в современном понимании.*

Мания – основное феноменологическое проявление маниакально-депрессивного (биполярного аффективного) расстройства, и наличие симптомов мании или ее клинических «эквивалентов» является обязательным для заболевания. Ее признаки противоположны депрессивным, но они возникают у одного и того же человека, иногда в разные периоды, а иногда одновременно (в этом случае мы говорим о смешанном состоянии). Данный факт может свидетельствовать о том, что в происхождении обоих состояний играют роль разные механизмы головного мозга, но при этом они тесным образом связаны друг с другом, хотя взаимосвязь эта весьма неоднозначна. В большинстве случаев наблюдения указывают на то, что мания является более тяжелым расстройством, чем депрессия, и для ее возникновения требуются дополнительные биологические факторы и основательная генетическая предрасположенность. Кроме того, в недавно проведенном исследовании, которое мы рассмотрим в главе 7, было показано, что при мании отмечаются более серьезные нейробиологические нарушения по сравнению с депрессией. И мания, и депрессия могут осложнять течение одних и тех же соматических и неврологических заболеваний, но депрессия при этом возникает намного чаще, чем мания. Тем не менее, в отношении того, какое же из двух полярных состояний маниакально-депрессивной болезни является «первичным», а какое «вторичным», до сих пор ведутся споры.

Клиническая практика показывает, что маниакально-депрессивное расстройство дебютирует депрессией примерно в половине случаев. Со времен Арэтея существуют представления, что мания может являться следствием меланхолии. В соответствии с гуморальной гипотезой заболевания, а именно в контексте «черной желчи», считалось, что

мания возникает тогда, когда черная желчь нагревается до высоких температур. Подобная концепция к тому времени уже была сформулирована Аристотелем, а в Новые времена сходные воззрения развивал Герман Бурхааве. Психоаналитическая теория депрессии, которую в своей работе «*Trauer und Melancholie*» представил Зигмунд Фрейд, гласит, что состояние мании может развиваться в качестве защитной психологической реакции на состояние депрессии. Как бы то ни было, некоторые исследователи придерживаются взгляда первичности мании. В частности, сторонником такого подхода является выдающийся современный специалист в области маниакально-депрессивного расстройства итальянец Атанасио Кукопулос. Он полагает, что в основе болезни лежит склонность головного мозга к чрезмерному возбуждению (мании). А поскольку подобное возбуждение может быть опасным для мозга, оно компенсируется защитной реакцией организма в виде депрессии.[\[138\]](#) И действительно, почти в половине случаев маниакально-депрессивная болезнь начинается с мании, а у части больных в течении заболевания значительно доминируют маниакальные эпизоды.

Клинические проявления мании, формирующие синдромальную картину расстройства, могут быть поделены на 3 группы нарушений психических процессов: эмоциональные, когнитивные и мотивационные. При этом данные нарушения в значительной мере связаны друг с другом. Среди нарушений эмоциональных процессов наиболее характерным является повышенное настроение, которое, как полагает большая часть психиатров, является фундаментальной характеристикой мании. Однако и повышенное настроение может иметь множество вариантов. У некоторых пациентов оно эйфорическое: такие больные производят впечатление счастливых, им присуще ощущение, что им по плечу любая задача. Данное состояние можно назвать «гипергедония» (от греческого слова *hedone* – удовольствие) в противоположность «ангедонии» – неспособности получать удовольствие от жизни, которая наблюдается у больных в период депрессии. У некоторых же пациентов в маниакальном состоянии в значительной мере ощущается примесь черт раздражения или неустойчивости настроения, у них, например, с легкостью возникает переход от смеха к слезам. Крайняя ранимость и обидчивость могут приводить к потере самообладания и вспышкам агрессии по отношению к окружающим. При этом состояние может ухудшаться и сопровождаться возникновением психомоторного возбуждения и идеаторных расстройств – бреда величия и преследования.

В 1890 году врач-суперинтендант Королевской эдинбургской лечебницы для душевнобольных Джордж Мэтью Робертсон (1864–1932) в своей работе, опубликованной в «*Journal of Mental Science*», предложил классификацию острых маниакальных состояний, которая актуальна и в наши дни. Он дал названия мании в зависимости от преобладания в ее структуре ряда проявлений: приподнятого настроения – «веселая мания», возбуждения и раздражительности – «гневливая мания».[\[213\]](#) В настоящее время в DSM-IV выделяют дисфорическую форму мании, относящуюся к смешанным маниакальным состояниям, при которых к проявлениям заболевания примешиваются признаки противоположного аффекта. На подобные состояния обращал внимание Крепелин, указывая значительную сложность их лечения. В 1989 году группа исследователей из Национального института психического здоровья США под руководством Роберта Поста показала, что дисфорическая и эйфорическая мании различаются на нейробиологическом уровне. [\[207\]](#)

Для маниакальных состояний характерно нарушение концентрации внимания, а течение мыслей существенным образом ускоряется. В своем крайнем выражении мышление приобретает облик «скачки идей» с неспособностью их контролировать. На уровне словесной экспрессии отмечается повышенная разговорчивость – больные много и громким тоном говорят, темп речи увеличен, речевой напор трудно прервать. Иногда, разговаривая, пациенты ведут повествование сразу по нескольким направлениям, так что слушателям порой бывает трудно уследить за ходом мысли. Приподнятое настроение может сопровождаться завышенным отношением по отношению к другим и идеями собственного величия. У больного человека часто возникает чувство собственного превосходства, уверенность в наличии особых способностей и талантов. Иногда идеи величия достигают психотической выраженности в форме бреда. Обычно при маниах мы сталкиваемся с бредом, который соответствует настроению. Повышенное настроение приводит к возникновению бреда величия, содержанием которого обычно являются преувеличенные реальные человеческие возможности (например, идеи обладания великим талантом или высокого социального статуса), реже – фантастические (убежденность больного, что он – бог, пророк или спаситель мира). Вариант бреда величия – бред мессианства, когда пациент убежден в наличии возложенной на него особой миссии, имеющей чрезвычайное значение для человечества. Тем не менее, такая «просоциальная» направленность бреда зачастую не мешает больным, пребывающим в маниакальном состоянии, третировать своих близких и родных (например, мужа / жену). В случае возникновения бреда преследования пациент часто сообщает о повышенном к себе интересе (со стороны, например, мафии или спецслужб) в связи с его/ее экстраординарными способностями или возможностями. Порой возникающий бред не имеет выводимой прямой связи с характером настроения; в этой ситуации необходимо дифференцировать манию от шизоаффективного расстройства или шизофрении, что обычно требует наблюдения за дальнейшим течением состояния. Тенденция к возникновению психотических симптомов, возможно, обусловлена особым генетическим предрасположением. Некоторые исследователи полагают, что формирование психоза связано с наличием общих для маниакально-депрессивного расстройства и шизофрении генов.

Испанские исследователи маниакально-депрессивной болезни Франциск Колом и Эдуард Виета недавно предложили новый термин для описания особого сорта мышления, которое наблюдается при гипоманиях и в начальном периоде развития маниакального синдрома. Они назвали его «анастрофическим» мышлением по контрасту с характерным при депрессии «катастрофическим». Анастрофическое мышление отражает специфику способа обработки информации, касающейся больного, социального окружения и будущего. Чертами анастрофического мышления являются преувеличенное чувство собственной значимости, позитивная интерпретация окружающей действительности и неоправданно оптимистическое отношение к будущему. Такой образ мышления, возможно, связан с феноменом приподнятого настроения по механизмам положительной обратной связи.[\[53\]](#)

Психомоторное возбуждение при маниах отражает общее повышение мотивации к деятельности. Оно проявляется в возбуждении психических функций и наблюдаемом усилении двигательной активности, сочетающейся с отсутствием чувства усталости. С этим же связана пониженная потребность во сне. Весьма часто можно наблюдать картину,

когда пациент в маниакальном состоянии, несмотря на всего лишь 2-3-часовой сон или даже полное отсутствие сна, с самого утра, порой очень раннего, уже готов к свершениям. Возбуждение психических функций может иметь различную выраженность. Считается, что в легкой или умеренной степени оно может способствовать творческой и плодотворной активности. Однако при большой выраженности возбуждения, когда пациент перестает быть способен контролировать данное состояние, мыслительная активность становится полностью хаотичной. В такой ситуации иногда возникает ощущение, что мысли маниакального больного на короткий период наполняются смыслом, однако способность каким-либо образом воспользоваться данной идеаторной продукцией отсутствует.

У больных в маниакальном состоянии существенным изменениям подвергаются функциональные способности в различных областях. Причинами этого являются завышенные самооценка и мотивация к деятельности, а также недостаточность функционирования центральных механизмов торможения определенных типов поведения. В сфере межличностных отношений отмечается необычайная легкость установления новых контактов, в том числе сексуальных. Для заболевания весьма характерно бесконтрольное совершение покупок, причем зачастую в долг, что может существенным образом подорвать семейное благосостояние. Функционирование больных, находящихся в состоянии мании, весьма точно охарактеризовано при описании симптомов мании в американской классификации DSM-IV: «чрезмерная вовлеченность в активность, направленную на получение удовольствия, характеризующуюся высоким потенциалом неблагоприятных последствий».

Одной из важных особенностей мании является склонность к быстрому принятию серьезных и опасных решений. В жизни людей, страдающих маниакально-депрессивным расстройством, часто происходят неожиданные решения, которые незамедлительно воплощаются. Примерами тому могут служить внезапный переезд за границу, заем большой суммы денег, резкая смена типа деятельности или радикальные решения в личной жизни (развод или начало новых отношений). Но важно подчеркнуть, что иногда у людей с наличием особого интеллектуального потенциала и склонности к занятиям специфической деятельностью повышенная готовность к риску (при условии отсутствия проявлений дезорганизации поведения) может привести к высоким результатам.

Согласно диагностическим критериям классификации МКБ-10, диагноз мании или гипомании может быть поставлен на основе присутствия, по крайней мере, трех из следующих симптомов:

- повышенное или раздражительное настроение,
- завышенная самооценка или идеи величия,
- повышенная активность или физическое беспокойство,
- затруднения в сосредоточении внимания или отвлекаемость,
- ускоренная речь (повышенная говорливость), скачка идей,
- уменьшенная потребность во сне,
- повышенное сексуальное влечение или неразборчивость в сексуальных контактах,
- легкость в установлении социальных контактов, чрезмерная фамильярность,
- легкость отказа от деятельности или частая смена активности или планов,
- безрассудное, безответственное и социально неприемлемое поведение, недооценка рисков (мотовство, глупые инвестиции, опасное вождение).

Все симптомы мании также встречаются и при гипомании, но в более мягкой форме. Одним из необходимых диагностических критериев, предложенных американскими авторами, является длительность проявлений маниакального синдрома: она должна составлять, по крайней мере, 7 дней, хотя может быть и меньше, если требуется госпитализация. В качестве еще одного важного диагностического критерия мании выступает фактор того, что вышеупомянутые симптомы вызывают значительное нарушение функционирования и/или требуют госпитализации. Если этот критерий не выполняется, несмотря на наличие вышеупомянутых симптомов, то диагностируется гипоманиакальный синдром (при котором длительность симптомов должна составлять, как минимум, 4 дня).

В 1976 году три американских психиатра, Дэвид Даннер, Эллиот Гершон и Фредерик Гудвин, предложили новую клиническую классификацию биполярного аффективного расстройства на основе выраженности проявлений маниакального синдрома. Если по ходу течения биполярного аффективного расстройства кроме депрессивных состояний возникают выраженные маниакальные эпизоды или смешанные состояния, требующие госпитализации, то диагностируется биполярное расстройство I типа. При биполярном расстройстве II типа, кроме эпизодов депрессии, развиваются гипоманиакальные состояния, не требующие госпитализации.[\[74\]](#) Такое подразделение биполярного аффективного расстройства нашло отражение в американской диагностической системе DSM-IV и в настоящее время является предметом эпидемиологических, нейробиологических и фармакологических исследований данного заболевания.

Одним из важных критериев биполярного расстройства I типа является возникновение маниакального состояния, требующего госпитализации. Несмотря на прогресс в терапии маниакальных состояний, произошедший за последние 30 лет, данный критерий все еще не потерял своей актуальности. У пациентов в мании не наблюдается критического отношения к заболеванию, они считают, что знают о себе больше, чем врач или члены семьи. Из-за этого больные часто не способны к сотрудничеству в вопросах лечения, что влечет за собой, прежде всего, невозможность перорального назначения психотропных препаратов. Как результат, во многих случаях эффективное лечение маниакальных эпизодов невозможно проводить в амбулаторных условиях, и требуется госпитализация. Поступление в психиатрическую больницу может производиться как с согласия больного, так и без него. Согласно польскому Закону О психическом здоровье, критерием для принудительной госпитализации (без согласия больного) является угроза собственной жизни либо угроза жизни или здоровью окружающих. Поведение пациента в состоянии мании, который бесконтрольно совершает покупки, принимает рискованные решения и совершает опасные действия, несомненно, требует решительного противодействия и госпитализации. Тем не менее, зачастую доказать, что поведение больного человека ставит под угрозу его/ее жизнь или угрожает жизни и здоровью других, бывает затруднительно.

В 1998 году Жюль Ангст поставил под сомнение диагностический критерий для гипоманиакального эпизода, требующий минимальной продолжительности симптоматики, равной 4 дням. Он ввел новый термин – «короткая гипомания» с продолжительностью от 1 до 3 дней. В дальнейшем он предположил, что данный вид расстройства может часто обостряться или иметь спорадический характер. В своем исследовании он показал, что пациенты, у которых наблюдались такие короткие

гипоманиакальные эпизоды, не отличались от больных, у которых гипомания длилась 4 дня или дольше. Критерий так называемой короткой гипомании в последние годы использовался в современных эпидемиологических исследованиях распространенности биполярных аффективных расстройств.

Термин «циклотимия» в настоящее время обозначает наиболее мягкую форму биполярного аффективного расстройства, проявляющуюся в возникновении перепадов настроения малой выраженности: в сторону как подъема, так и депрессии. Слово «циклотимия» может также означать определенный тип присущих человеку характерологических черт со склонностью к частым выраженным колебаниям настроения. Если же вернуться в историю, то в психиатрии XIX и XX веков термин «циклотимия» также использовался применительно и к тяжелым формам маниакально-депрессивной болезни (которые мы бы сегодня определили как биполярное расстройство I типа). Впервые в этом смысле данное слово было озвучено немецким психиатром Эвальдом Хекером (1843–1909). Кроме того, другой немецкий психиатр, Курт Шнайдер (1887–1967), использовал этот термин для обозначения второго, помимо шизофрении, эндогенного психоза.[\[247\]](#) В современном значении, то есть для характеристики особенностей личности и описания субклинических проявлений маниакально-депрессивной болезни, слово «циклотимия» было применено учителем и тестем Хекера Карлом Людвигом Кальбаумом (1828–1899). В 1920-х годах немецкий психиатр Эрнст Кречмер обозначал данным термином темперамент, тяготеющий к возникновению биполярного аффективного расстройства.[\[143\]](#)

В классификациях DSM-IV и МКБ-10 понятие циклотимии существует: в настоящее время она причисляется к мягким формам маниакально-депрессивной болезни. Наряду с этим используется термин «циклотимическая личность», соответствующий состоянию, предшествующему возникновению симптомов биполярного расстройства I и II типа, и он часто фигурирует в эпидемиологических исследованиях распространенности биполярных аффективных расстройств.

Термин «гипертимия» охватывает такие особенности личности или темперамента, которые характеризуются постоянно приподнятым настроением, высокой энергичностью, активностью и ориентировкой на контакт с другими людьми. Впервые сочетание «гипертимная личность» было использовано в 1920-е годы уже упомянутым немецким психиатром Куртом Шнайдером.[\[247\]](#) В отличие от циклотимической личности, у гипертимных отсутствует склонность к колебаниям настроения в сторону его снижения. Аналогичные случаи, когда у людей отмечалось хроническое или длительное состояние гипомании, наблюдались психиатрами с начала XIX века. В наши дни термин «гипертимный темперамент» продолжает использоваться и до недавнего времени широко фигурировал в эпидемиологических и клинических исследованиях, посвященных маниакально-депрессивному расстройству.

Особенностью гипомании, как и циклотимического и гипертимного темперамента, является то, что некоторые наблюдающиеся при них когнитивные и мотивационные процессы при определенных обстоятельствах могут ассоциироваться с высокими степенями функционирования. Как мы будем обсуждать в главе 9, генетическое предрасположение к этим состояниям прошло проверку эволюцией, поскольку существует вероятность, что они повышают вероятность оставить потомство, а последнее в современном мире ассоциируется с успешностью в различных сферах общественной

жизни. Кроме того, из содержания главы 10 мы увидим, что некоторые биологические и психологические аспекты, сопутствующие маниакально-депрессивной болезни, могут повышать творческие и художественные способности.

С позиций нейрофизиологии маниакальное состояние является проявлением особого типа возбуждения активности головного мозга. С другой стороны, данное состояние может являться результатом растормаживания активности одних функциональных систем мозга вследствие недостаточного ингибирующего тонуса других. «Маниакальное» поведение, вне зависимости от его выраженности и продолжительности, выступает в качестве необходимого компонента различных форм маниакально-депрессивной болезни и связанных с ней расстройств. Предиспозиция к возникновению симптомов мании в значительной мере опосредована генетическими факторами, поэтому маниакальные состояния могут наступать спонтанно.

Первый маниакальный или гипоманиакальный эпизод у больных с аффективной патологией может быть запущен или вызван как биологическими, так и психосоциальными факторами. В качестве наиболее значимых факторов выступают соматические болезни, нарушения активности головного мозга, а также применение фармакологических средств, в том числе антидепрессантов, препаратов, используемых при терапии соматических либо неврологических расстройств, и психоактивных веществ, принимающихся с целью получения удовольствия. У некоторых больных значимый вклад в формирование маниакального эпизода могут привносить стрессовые факторы, например, важные события, несущие как положительную, так и отрицательную эмоциональную окраску. В качестве одного из таких неблагоприятных стрессовых факторов парадоксальным образом может выступать смерть супруга (и) – феномен, известный под названием «мания вдовы». Поскольку маниакально-депрессивное расстройство тесно спаяно с нарушениями биологических ритмов (циркадных и годовых), первый маниакальный эпизод может развиваться в условиях их изменения, в особенности ритма сна-бодрствования. Подобные случаи можно наблюдать во время длительного путешествия вслед за резкой сменой окружения или климатических условий, а также после резкого пересечения сразу нескольких часовых поясов.

Механизмы, по которым возникновение состояния мании или гипомании провоцируется соматическими заболеваниями или фармакологическими препаратами, заключаются в соответствии метаболических нарушений при этих болезнях или профиля фармакологической активности действия препаратов нейробиологическим процессам, запускающим манию. В соответствии с имеющимися на сегодняшний день знаниями, речь в данном случае идет о влиянии на активность нейромедиаторных систем головного мозга. При этом очень сложно оценить, является ли данная конкретная болезнь или какое-либо фармакологически активное вещество «независимой» причиной возникновения мании или гипомании или же просто повышает вероятность их возникновения. Но поскольку такие случаи все же встречаются достаточно редко, то верным, скорее всего, является последнее утверждение. В этом контексте решающее значение принадлежит динамике проявлений расстройства настроения в долгосрочном периоде.

Существует значительное число наблюдений за возникновением маниакальных состояний при различных соматических болезнях. Во многих из них описываются эндокринные заболевания, в частности, нарушения со стороны щитовидной железы или надпочечников. Кроме того, подобные случаи приписываются действию применяющихся

при различных болезнях и оказывающих влияние на гормональные системы препаратов, среди которых часто упоминаются кортикостероиды. Это связано с тем фактом, что эндокринные связи между центральными и периферическими железами секреции являются существенным звеном регулирующих систем, опосредующих расстройства настроения. Касательно фармакологически активных средств, использующихся как по медицинским показаниям, так и для развлечения, наибольший массив данных накоплен в отношении веществ, оказывающих стимулирующее действие на дофаминергическую передачу (в том числе амфетамины и препараты, использующиеся для лечения болезни Паркинсона). В качестве примера возникновения маниакального синдрома в результате токсического повреждения головного мозга производными ртути (которая активно применяется в производстве шляп) можно упомянуть синдром Болванщика (безумного Шляпника), названного так в честь персонажа из книги *«Алиса в Стране чудес»*. При маниакальных состояниях, вызванных соматическим страданием, либо фармакогенных, помимо необходимости лечения основного заболевания, проводится симптоматическая терапия расстройств настроения, аналогичная лечению мании при биполярном аффективном расстройстве.

**Маниакальные состояния были описаны при различных заболеваниях головного мозга, в том числе после его травматического поражения, в результате нейроинфекции (например, сифилиса, СПИДа) и роста опухоли. Кроме того, их возникновение может ассоциироваться с нарушениями мозгового кровообращения. Существует состояние, которое носит название «постинсультная мания», возникающее после сосудистой катастрофы. С недавнего времени введен термин «сосудистая мания», использующийся в отношении первого эпизода мании, возникающего в возрасте после 50 лет при выявлении соответствующих изменений при томографии или при нейропсихологическом обследовании.[\[292\]](#) Случаи возникновения маниакальных и гипоманиакальных состояний при патологии центральной нервной системы несут в себе неизменный аспект «локализации», что может способствовать лучшему пониманию того, какие структуры и нейроанатомические контуры мозга связаны с их появлением.**

В контексте маниакального синдрома, развивающегося в результате поражения головного мозга различной этиологии, нельзя не упомянуть феномен «синдрома растормаживания». Его проявлениями могут быть эйфория, раздражение, чрезмерная активность, болтливость, снижение потребности во сне, повышение сексуальной активности и прожорливость. Дезингибирование поведения у больных с заболеваниями мозга (в том числе с опухолями) было описано немецкими психиатрами во второй половине XIX века, которые называли его *«мория»* (от лат. *morio* – дурак), или *«Witzelsucht»* (нем. «шутливая мания»). В 1888 году немецкий патолог Леонор Вельт (1859–1944) впервые показал, что у больных с расторможенным поведением наблюдаются повреждения в зоне орбитальной лобной коры справа.[\[284\]](#)

Как можно заметить, большинство симптомов, наблюдающихся при синдроме растормаживания, напоминают проявления мании, указанные в современных диагностических классификациях. В 1997 году Серхио Старкштейн из Аргентины и Роберт Робинсон из США высказали мнение, что при «вторичных маниях», связанных с повреждениями или заболеваниями головного мозга, могут наблюдаться такие же, как при синдроме растормаживания, нейроанатомические изменения. В этих случаях, главным

образом, задействованы нейроанатомические контуры, пролегающие через орбитальную префронтальную кору и базальные участки височной коры правого полушария.<sup>[265]</sup> Последние результаты нейровизуализационных исследований больных с маниакальными состояниями, как мы позднее обсудим в 7-й главе, также подтверждают главенствующее значение этих структур головного мозга в патогенезе маниакальных синдромов при биполярном расстройстве.

Существует великое множество художественных шедевров, главным образом в живописи и поэзии, в заглавиях которых содержится слово «меланхолия», и лишь немногие из них связаны со словом «мания». Причем в некоторых работах этот термин необязательно выступает в качестве атрибута маниакально-депрессивной болезни. Как бы то ни было, по всей видимости, именно это значение вкладывал в свою автобиографическую работу Лоуренс Джейсон, написавший 70 лет назад книгу «Мания», в которой он описывает собственные психические расстройства, носящие отчетливо биполярный характер, с выраженными суицидальными мотивами и периодическим возникновением психотических симптомов, требующих госпитализации.<sup>[125]</sup> Тем временем остается лишь догадываться, что подтолкнуло Джорджио Армани выбрать это название для духов мужской и женской линии. В то же время, картина «Мания» (рисунки 3), написанная современным художником филиппинского происхождения Флоренсио Ильяна, который в настоящее время проживает в Бразилии, вполне может отражать маниакальное настроение в качестве элемента маниакально-депрессивной болезни. В переписке со мной художник мне ответил, что написание картины его вдохновил перенесенный им в юности эпизод мании.



Рис. 3. Картина современного художника филиппинского происхождения Флоренсио Ильяна, озаглавленная «Мания».

## Глава 4

### Депрессия – когда жизнь теряет смысл

Я была на винограднике у Марты, где с 1960-х годов каждый год проводила лучшие месяцы прекраснейшего лета. Но мне становились безразличны красоты острова. Я чувствовала какую-то приглушенность, ощущала слабость, а если точнее, то полную разбитость – как будто мое тело стало хилым, чрезмерно чувствительным, каким-то разболтанным и неуклюжим, не поддаваясь нормальному контролю. И вскоре я уже билась в муках всепоглощающей ипохондрии. Все было не так с моим телесным миром. Меня терзали подергивания и боли, иногда они стихали, но чаще были почти постоянными, и казалось, что впереди ждет одна только страшная немощь во всех ее проявлениях.

*Уильям Стайрон. «Зримая тьма. Мемуары безумия».*[\[27\]](#)

Выдающийся современный автор и обладатель Пулитцеровской премии Уильям Стайрон (1925–2006; рисунок 1) называет депрессию «зримой тьмой». Темнота и мрак – именно эти ассоциации наиболее всего терзают разум во время депрессии. Черный – цвет желчи, которая, по представлениям Гиппократата, лежит в основе меланхолии. С черным цветом также ассоциировали Сатурн – планету, символизирующую медлительность и печаль. Жители древнего Вавилона называли Сатурн «черным солнцем». Возможно, именно это подвигло Артура Марино назвать свое эссе, посвященное мукам депрессии, «*Widzialem ciemne slonce. Pozegnanie depresji*» («Я видел темное солнце. Прощание с депрессией»).[\[161\]](#)

Известная гравюра Альбрехта Дюрера, изображающая меланхолию, нарисована в черных тонах. Великий британский политический деятель Уинстон Черчилль (1874–1965), являющийся, согласно опросу телеканала Би-би-си в 2002 году, наиболее выдающимся англичанином в истории, называл депрессию, от которой он страдал многие годы, «черной собакой», возможно, памятуя об образе с работы Дюрера. Черный цвет является также цветом ночи и смерти, а мысли о смерти часто сопровождают депрессию и нередко приводят человека к самоубийству. Жертвы депрессии видят смерть как спасение от своих страданий. Кей Джемисон озаглавила свою книгу о самоубийствах «*Ночь падает быстро. Понимание суицида*».

Термин «депрессия» в современной психиатрической литературе эффективно заменил оригинальный термин «меланхолия». После исследования Жюля Ангста и Карла Перриса, показавших правомочность разграничения униполярного и биполярного аффективного расстройства, депрессия, являющаяся «независимым» заболеванием, стала одним из важнейших медицинских явлений, поскольку представляет собой междисциплинарную проблему, связанную практически со всеми областями клинической медицины. Среди огромного числа людей, страдающих депрессией, значимую долю составляют больные маниакально-депрессивным (биполярным аффективным) расстройством. В последние годы значительные усилия вкладывались в изучение вопроса, приносят ли черты

«биполярности» в депрессию свой собственный колорит, позволяющий выделить этих больных по клинической картине, и требуют ли такие депрессии особого терапевтического подхода.



*Рисунок 1. Уильям Стайрон (1925–2006), выдающийся американский писатель и обладатель Пулитцеровской премии; автор привел необычайно яркое описание депрессивного опыта в своей книге «Зримая Тьма».*

Современная диагностика депрессии основана на критериях *Международной классификации, болезней (МКБ-10)*[\[117\]](#) и американского *Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам (DSM-IV)*.[\[64\]](#)

В МКБ-10 выделяются первый депрессивный эпизод (F32) и эпизоды депрессии при биполярном (F31) и униполярном аффективном расстройствах (F33). В DSM-IV депрессия, возникающая в рамках как униполярного, так и биполярного аффективного расстройств, относится к рубрике эпизода большой депрессии.

В обоих диагностических руководствах основными симптомами депрессии считаются нарушения настроения в виде его общего снижения и притупления эмоционального восприятия. Таким образом, расстройства настроения при депрессии имеют два аспекта. Первый из них – это чувство тоски и уныния, то есть то, что мы считаем типичным проявлением подавленности. Однако при депрессии оно не является скоротечным, как после каких-либо неприятных событий, но представляет собой хроническое состояние, которое продолжается многие недели. У некоторых могут отмечаться суточные колебания настроения, у других же, вероятно под давлением внешних факторов, оно может быть просто изменчивым. Второй аспект, связанный с расстройствами настроения при депрессиях, – неспособность получать удовольствие от жизни; он зависит от того, что ранее было приятно пациенту. Данное явление обозначается термином «ангедония» (от греческого слова *hedone* – «удовольствие»), который, тем не менее, не способен дать

всеобъемлющую характеристику состоянию. У людей, страдающих депрессией, иногда возникает сильнейшее и мучительное ощущение эмоциональной опустошенности – не просто неспособности испытывать положительные эмоции, но даже невозможности выразить свою печаль. С этим состоянием наилучшим образом соотносится латинский термин *anaesthesia dolorosa* («болезненное бесчувствие») или немецкий термин *Gefühl der Gefühllosigkeit* («ощущение утраты чувств»).

Третьим, так называемым основным симптомом депрессии, указанным в МКБ-10, но не перечисленным в DSM-IV, предстает чувство истощения и потери сил. Выявление одного из этих двух либо трех симптомов является абсолютно необходимым элементом для распознавания депрессии. Этот набор, однако, может быть сопряжен с другими депрессивными проявлениями, указанными ниже. Среди шести других симптомов, включенных в перечень диагностических критериев депрессии, три тесным образом связаны с идеаторными нарушениями (нарушение хода мыслей, патологическое изменение их содержания, суицидальные тенденции), другие же три отражают признаки заболевания, проявляющиеся в телесной сфере (расстройство сна, нарушение двигательной активности, изменения аппетита и веса).

Умственные процессы при депрессиях могут изменяться как по форме, так и по содержанию. В первом случае это проявляется в виде замедления течения мыслей, во втором же – формированием особой депрессивной картины мира. В крайних случаях мыслительная активность пациента настолько замедлена, что контакт с ним существенным образом затруднен. Больные испытывают трудности при необходимости сконцентрировать внимание, они неспособны увязать мысли в одно целое и сфокусировать их на какой-либо теме, кроме того, им тяжело перейти от своих замыслов к действию. И прежде всего это связано с нерешительностью при обслуживании даже наиболее значимых для существования нужд, не говоря уж о решениях, имеющих вес для нормального социального функционирования.

Как уже говорилось, депрессивное мышление формирует депрессивную картину мира. Этот образ соткан из представлений пациента о самом себе, других людях и будущем. Усиление «депрессивности» мышления может быть столь выраженным, что может достигать бредового уровня. На время депрессивного эпизода занижается самооценка, что порождает осознание собственной бесполезности и ощущение малозначимости. По мере углубления состояния все более видное место в его структуре может занимать чувство вины, которое обыкновенно носит необоснованный характер: больные начинают корить себя за совершенные «промахи», берут на себя ответственность за нанесение «вреда» близким. В тяжелых случаях пациент считает себя грешником, заслуживающим возмездия или, по крайней мере, длительного тюремного заключения. Бред банкротства состоит из убежденности в собственном финансовом крахе и отсутствии у семьи средств к проживанию.

Другой тип депрессивного бреда – ипохондрический бред. Он проявляется уверенностью в наличии у себя неизлечимого недуга или наступлении паралича всех внутренних органов. Французский психиатр, живший в XIX веке, Жюль Котар (1840–1887) описал специфический тип депрессивного бреда – нигилистический бред, носящий катастрофический характер (фр. *delire de negations*). Его содержанием является убежденность больного в том, что он практически не существует. [56]

Важным элементом депрессивного мышления являются суицидальные идеи. Они являются функцией убежденности в том, что жизнь потеряла смысл, и дальнейшее существование приведет к страданиям не только самого пациента, но и окружающих людей. Суицидальные мысли возникают по меньшей мере у половины страдающих большой депрессией людей, а во многих случаях они подвигают человека к самоубийству. Считается, что на долю суицидов приходится от 15 до 20 % фатальных исходов среди больных эмоциональными расстройствами, причем львиная доля из них совершается в период тяжелой депрессии. По этой причине депрессию можно рассматривать в качестве смертельного заболевания.

Особенно ужасным типом самоубийства представляется так называемый расширенный суицид. Подобная катастрофа может произойти, когда больной уверен, что бесполезна не только его жизнь, но и жизни самых близких ему людей. В этой ситуации пациент может прийти к выводу, что, прежде чем умереть самому, он должен спасти их от неминуемых страданий, избавив от мучительной жизни. Подобные случаи, возникающие достаточно редко, масштаб трагедии неизбежно привлекают внимание журналистов. Писатель и поэт Збигнев Герберт (1924–1998), творчество которого мы будем рассматривать в последующих главах в контексте взаимосвязи маниакально-депрессивной болезни с творческим потенциалом, запечатлел подобный журналистский репортаж в своем стихотворении «Мистер Когито читает газету»:[\[107\]](#)

(...) мистера Когито взгляд  
Безразлично скользит  
Вдоль братских могил гряд,  
Но мысль упоительно ворошит  
Слова, как он красочно отразит  
Привычным для всех ставший ад:  
Крестьянин тридцати лет  
Не снес нервного потрясения гнет,  
Убил жену, а с ней —  
И двоих молодых детей (.)

Суицидальное поведение, очень часто встречающееся при депрессии, не отождествляется с данным состоянием. Ретроспективный анализ самоубийств показал, что состояние депрессии на момент совершения суицида выявлялось примерно в 60 % случаев. Генетическая предрасположенность к самоубийству, возможно, заключается в тенденции к ослаблению контроля за импульсивным поведением. Молекулярно-генетические исследования свидетельствуют, что наследственное предрасположение к возникновению униполярных и биполярных аффективных расстройств лишь частично ассоциируется с возрастанием риска самоубийства. Научные изыскания в семьях больных аффективными расстройствами также показали, что в одних из них накапливаются случаи суицидального поведения и смертей, в то время как в других этого не происходит.

Весьма характерными проявлениями депрессии являются нарушения сна. Обычно больные засыпают сравнительно легко, однако сон оказывается непродолжительным, прерывистым и не приносит чувства отдыха. Пациенты часто просыпаются среди ночи. Наиболее типичными проявлениями нарушений ночного сна при депрессии

представляются ранние пробуждения, наступающие обычно на несколько часов раньше обычного времени подъема в здоровом состоянии. Пробуждения сопровождаются неопределенными ощущениями, тревогой, напряженным ожиданием предстоящих несчастий, страхом наступающего дня с тягостными размышлениями о том, как он пройдет. Все вместе это можно назвать «синдромом утренней катастрофы». У некоторых больных может отмечаться чрезмерная дневная сонливость.

Расстройства двигательной активности при депрессии могут иметь различную степень. В случае незначительной выраженности больной человек, хотя и с затруднением, но способен выполнять домашние или даже профессиональные обязанности. В тяжелых случаях моторная заторможенность может приобретать форму оцепенения, которое обычно сопровождается нежеланием говорить (мутизмом). Однако могут встречаться и случаи депрессии, сопровождающиеся повышением двигательной активности, что может проявляться в виде состояния ажитации, нарастающей по мере усиления тревоги. Данное состояние называют «ажитированной депрессией» (лат. *depressio agitata*).

При глубоких и тяжелых депрессиях у больных отмечается снижение аппетита, что приводит к значительному снижению веса. Иногда, однако, у пациентов во время эпизода депрессии может наблюдаться избирательное повышение аппетита, при этом чаще всего к богатой углеводами пище. Расстройства пищевого поведения в виде анорексии либо булимии в некоторых ситуациях могут выступать в качестве маски депрессии.

Согласно DSM-IV, большая депрессия диагностируется, когда в состоянии больного соблюдаются количественные и временные критерии состояния. При этом должны выявляться, по крайней мере, пять из девяти перечисленных выше симптомов, причем одним из них должно быть либо пониженное настроение, либо ангедония. Кроме того, продолжительность данных проявлений должна составлять, по крайней мере, 2 недели. Своего рода предшественником временного критерия при диагностике депрессии можно считать высказывание Гиппократом, содержащееся в его афоризмах: «*Если страх (греч. *phobos*) или отчаяние (греч. *dysthymia*) сохраняются в течение длительного времени – ищи меланхолию*».<sup>[17]</sup>

Возможность диагностировать депрессию на основе возникновения специфической симптоматики необычайно удобна как для профессионалов, так и для пациентов. В условиях современного мира – эры быстрого распространения информации – данный факт служит хорошую службу с точки зрения обучения работников здравоохранения и общества. Доктора, не только психиатры, могут диагностировать депрессию и пытаться лечить ее. Кроме того, знание о депрессии позволяет многим людям, подозревающим у себя данное заболевание, обращаться к врачам и получать эффективную помощь, что, таким образом, ограждает их от значительных страданий.

В классификации DSM-IV отдельно рассматривается так называемая депрессия с меланхолическими чертами, в названии которой содержится термин «меланхолия», имеющий 25-вековую историю. Ее особенностью считается особый характер сниженного настроения, которое не соотносится ни с «обычной» печалью, ни с ее чрезмерной формой. Такое настроение качественно отличается, например, от скорби после потери близкого родственника (Зигмунд Фрейд указывал на это отличие в своей книге «*Trauer und Melancholie*»). Важным признаком состояния при этом является отсутствие чувства удовольствия (ангедония) или других эмоций, неспособность реагировать на позитивные стимулы окружающего мира. При меланхолическом типе депрессии также возникают

другие симптомы: суточные колебания настроения, ранние пробуждения, двигательная заторможенность и чувство вины.

В DSM-IV выделяется еще один тип депрессии – атипичная депрессия. Ее основные компоненты «противоположны» классическим проявлениям и характеризуются повышенным чувством голода (гиперфагией) и чрезмерной сонливостью (гиперсомнией). Среди психических феноменов при ней отмечают реактивность настроения, которое меняется под воздействием внешних факторов, а также повышенную чувствительность к отказам в межличностных отношениях. В дополнение к этому характерным для атипичной депрессии соматическим симптомом считается чувство тяжести в конечностях.

Тревога является существенным психопатологическим элементом депрессивных нарушений. Для большой депрессии характерна внутренняя тревога, которая наиболее часто локализуется в области сердца (лат. *pavor praecordialis*). Немецкий психиатр Эвальд Хекер, который одним из первых описал данный симптом при депрессиях и указал ее типичное «расположение», называл ее «ларвированной тревогой» (нем. *larvierte Angst*).

В последние десятилетия в психиатрической классификации стали выделять целый спектр различных тревожных синдромов, ранее считавшихся присущими невротическим расстройствам, а теперь ставших самостоятельными нозологическими единицами: генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство, социальное тревожное расстройство (социфобия) и обсессивно-компульсивное расстройство. Было показано, что у некоторых людей при длительном течении данных синдромов может развиваться эпизод депрессии. Наряду с этим, при депрессии один или несколько из этих синдромов могут возникать достаточно часто. Не совсем ясно, лежит ли за этим феноменом коморбидность депрессии и синдрома тревоги или симптомы тревоги представляют собой компонент депрессивного состояния.

При аффективных расстройствах часто встречаются нарушения циркадных ритмов физиологических и психических процессов, например, цикла сна-бодрствования. Клинически они проявляются при депрессии в виде указанных выше нарушений сна и суточных колебаний настроения. Аффективные расстройства также имеют определенную связь с годовым циклом. В 1984 году команда Национального института психического здоровья США под руководством Нормана Розенталя описала тип аффективных расстройств, имеющий специфические особенности течения; осенью и зимой у больных с этим расстройством наступает состояние депрессии, весной же и летом происходит нормализация либо даже некоторый подъем настроения. Авторы назвали данную форму заболевания сезонным аффективным расстройством.[\[214\]](#) Дальнейшие наблюдения, однако, показали, что разные варианты сезонных колебаний отмечаются также и при униполярном аффективном расстройстве (периодической депрессии). Тем не менее, наиболее хорошо разработаны вопросы патогенеза и лечения депрессивных состояний, возникающих в осенне-зимний период. Среди прочего, это привело к широкому распространению фототерапии, которая продемонстрировала свою эффективность при лечении данной формы депрессии.

Депрессивным нарушениям, ввиду нарушения центральной регуляции работы внутренних органов, часто сопутствуют соматические симптомы. Наиболее часто встречаются расстройства со стороны системы кровообращения и желудочно-кишечного тракта. Когда эти проявления выступают на передний план, мы говорим о маскированной или соматизированной депрессии. Большая часть больных, первый эпизод заболевания у

которых проявляется подобными масками, попадает к врачам первого звена медицинской помощи.

При депрессии, в отличие от мании, больные избегают контактов с другими людьми. Это является следствием широкого круга депрессивных нарушений, затрагивающих когнитивные, мотивационные и эмоциональные аспекты жизнедеятельности и расстраивающих функции структур головного мозга, регулирующих социальное поведение. Они проявляются негативным отношением к интеракции и отрицательно заряженными ожиданиями от взаимодействия с другими людьми, а также тревожными опасениями перед социальными контактами, сниженной самооценкой, отсутствием физических и психических сил и неспособностью получать удовольствие от присутствия в социуме.

Депрессия как синдром заболевания является одним из наиболее частых патологических состояний в общей медицине. Она представляет собой своего рода реакцию организма на различные факторы, перерабатываемые центральной нервной системой, и возникает у значительной части населения. Появление депрессии произрастает из констелляции разных элементов: генетической предрасположенности, физического состояния и стрессовых воздействий, главным образом событий жизни. Вклад каждого из этих трех факторов в каждом конкретном случае депрессии различен. Существуют депрессии, для возникновения которых достаточно лишь генетической склонности. На это указывают наблюдения за возникновением депрессий среди близких или не очень родственников больных депрессией. Для описания данного типа депрессий используется термин «эндогенная депрессия» (т. е. обусловленная внутренними факторами организма). Разделение депрессий на эндогенные и реактивные (то есть обусловленные реакцией на внешние факторы) осуществил в конце 19-го столетия немецкий врач Пауль Юлиус Мебиус (1853–1907). Эндогенная депрессия может развиваться внезапно среди полного здоровья без какой-либо связи с внешними факторами. Многие из клинических проявлений эндогенной депрессии совпадают с особенностями картины депрессии меланхолического типа. Термин «эндогенная депрессия» в последнее время используется неохотно, поскольку, как оказалось, во множестве случаев первый эпизод (последующие эпизоды – реже) может запускаться стрессовыми событиями.

Соматические факторы и заболевания головного мозга являются частыми причинами депрессии. Частота ее возникновения при различных соматических и неврологических болезнях в несколько раз выше, чем в общей популяции. Так, если краткосрочная распространенность депрессии (то есть за определенный период времени, например, за год) в общей популяции составляет приблизительно 6 %, то ее распространенность при соматических и неврологических болезнях превышает данный показатель в несколько раз, в частности, при хронических болях – 30–60 %, при заболеваниях щитовидной железы – 20–30 %, при сахарном диабете – 15–20 %, при злокачественных новообразованиях – 20–40 %, после инфаркта миокарда – 15–20 %, после инсульта – 15–20 %. Единственное проведенное на сегодняшний момент в Польше исследование распространенности депрессивных расстройств в популяции больных, обращающихся в первичное звено медицинской помощи, показало, что депрессивная симптоматика наблюдается примерно в 20 % случаев.[\[68\]](#) При этом не существует надежных статистических данных относительно того, в каком проценте случаев эти депрессии возникают в рамках биполярного аффективного расстройства.

Взаимосвязь между депрессией и соматическими болезнями имеет и обратную направленность. Соматические болезни предрасполагают к возникновению депрессии – но и депрессия увеличивает вероятность возникновения соматических болезней. Многие данные указывают на наличие такой взаимосвязи с сахарным диабетом, цереброваскулярными расстройствами и ишемической болезнью сердца. Соотношения депрессии и ишемической болезни сердца представляются особенно интригующими в контексте проекта Всемирной организации здравоохранения, согласно прогнозу которого в 2020 году именно ишемическая болезнь сердца и депрессия станут двумя основными причинами инвалидности.[\[180\]](#) При этом место биполярного аффективного расстройства оценивалось отдельно, но также оказалось достаточно высоким. Как бы то ни было, последние исследования показывают, что риск смерти из-за болезней сердца при биполярном аффективном расстройстве более чем в два раза выше, чем в общей популяции. Одной из причин, ассоциирующихся с повышением риска болезней сердца у больных депрессией, являются функциональные расстройства эндотелия сосудов. В недавно проведенном отделе по изучению взрослой психиатрии и отделом кардиологии и интенсивной терапии медицинского университета Познани исследовании было показано, что заболевания эндотелия сосудов возникают при разного рода депрессиях – как униполярных, так и биполярных.[\[239\]](#)

К возникновению депрессии могут предрасполагать стрессовые воздействия, возникающие как на ранних этапах развития, так и в зрелом возрасте. Согласно одной из современных теорий, большинство случаев депрессии можно расценивать в качестве проявления затянувшейся патологической стрессовой реакции. Повышение риска депрессии под влиянием внешних факторов, имеющих значение в детском возрасте, может рассматриваться с позиций психоаналитической концепции, согласно которой именно событиям раннего периода придается большое значение как определяющим дальнейшее развитие и возникновение психических расстройств.

Среди травматических факторов детского возраста, которые могут сказаться на дальнейшем возникновении депрессии, наиболее значимыми являются ранняя утрата обоих или одного из родителей, а также длительная разлука с ними. В одном из исследований было установлено, что любое из этих событий почти в четыре раза повышает вероятность возникновения в будущем депрессии и более чем в 2,5 раза – биполярного аффективного расстройства. В отношении депрессии наибольшее значение имеет не смерть родителей, а долгосрочная сепарация, особенно в возрасте до 9 лет.[\[2\]](#) Кроме того, решающее значение могут иметь психотравмирующие ситуации, связанные с физическим и/или сексуальным насилием в раннем периоде жизни. Среди женщин, перенесших один из этих стрессов, вероятность депрессии повышается в два раза, при наличии обоих – в три.[\[295\]](#) Неблагоприятное воздействие на ранних этапах развития вызывает нарушение регуляции стрессовой системы и повышение ее уязвимости к другим стрессовым факторам в более позднем периоде жизни.

Во множестве случаев первому эпизоду депрессии предшествует стрессовое событие. Причем временной коридор между воздействием конкретной ситуации и возникновением депрессии может составлять всего несколько дней, хотя обычно данный период оказывается дольше – вплоть до нескольких месяцев. Одними из наиболее частых стрессовых факторов в этом отношении выступают смерть или разлука с близким человеком, внезапное ухудшение межличностных эмоционально-заряженных отношений,

проблемы на работе или ее потеря, необходимость приспособливаться к новым условиям (переезд, смена места работы, новые обязанности или эмиграция) и отрицательная оценка жизни.

В 1990 году Жюль Ангст ввел термин «короткая рекуррентная депрессия».<sup>[12]</sup> При подобных состояниях эпизоды депрессий возникают часто, длятся по несколько дней (чаще от 2 до 4 дней), а их число за год может достигать 10–20. Эпизоды короткой депрессии отвечают всем симптоматическим критериям большого депрессивного эпизода за исключением длительности.

Во время таких эпизодов очень часто возникают суицидальные мысли. У некоторых таких больных могут возникать короткие гипоманиакальные состояния. При этом чередование полярных состояний необязательно: в одних случаях возможно течение в виде повторяющихся депрессивных фаз, в других – в виде рекуррентных маниакальных. Короткую рекуррентную депрессию следует рассматривать как относительно серьезное расстройство, поскольку оно ассоциируется с существенным нарушением функционирования, суицидальными тенденциями, а его лечение сопряжено с трудностями. Диагностические критерии расстройства, выделенные Ангстом, были учтены в современных международных классификациях под рубриками F38 («Другие аффективные расстройства») в МКБ-10 и «Другие депрессивные расстройства» в DSM-IV в качестве вопроса, требующего дальнейшего изучения.

Термин «дистимия» также связан с проблемой депрессии. Его использовал уже Гиппократ для характеристики плохого настроения. В современной истории психиатрии для обозначения расстройств настроения он был введен немецким психиатром Карлом Фридрихом Флеммингом (1799–1880), основателем первого немецкого психиатрического журнала *«Allgemeine Zeitschrift fur Psychiatrie»*. Карл Кальбаум (1828–1899) вскоре после этого использовал данный термин применительно к мягким депрессивным расстройствам (по аналогии с термином «циклотимия», отражающим мягкие расстройства настроения биполярного характера). На протяжении XX века вплоть до 1970-х годов термин «дистимия» использовался редко либо в него вкладывался другой смысл, как в случае с, например, «эндореактивной дистимией», занимающей промежуточное положение между эндогенными и реактивными депрессиями.

В третьем издании Американской диагностической системы DSM термин «дистимия» был заменен предыдущим термином – «невротическая депрессия», с тех пор термин используется именно в этом смысле. Кроме того, точно так же, как понятие «циклотимия» отражает хроническое нетяжелое биполярное расстройство, в МКБ-10 «дистимия» означает приобретающую хронический характер униполярную депрессию с более мягкой выраженностью нарушений в сравнении с депрессивным эпизодом. Одним из диагностических критериев дистимии является продолжительность, которая должна превышать 2 года. У некоторых больных наличие симптомов дистимии не исключает возможности возникновения большой депрессии. В 1982 году два американских психиатра, Мартин Келлер и Роберт Шапиро, описали феномен так называемой двойной депрессии, когда на хроническую дистимию накладывается большой депрессивный эпизод.<sup>[13]</sup>

Отличаются ли проявления депрессии при маниакально-депрессивной болезни и униполярном аффективном расстройстве? Попытки найти ответ на этот вопрос на сегодняшний день показали, что, если такие отличия и имеются, они касаются

феноменологических проявлений (то есть клинической картины депрессивного эпизода) и частоты возникновения отдельных типов депрессии при униполярном и биполярном аффективном расстройствах. Анализ частоты возникновения отдельных типов депрессии был предпринят в рамках польского эпидемиологического исследования DEP-VI, которое будет более подробно разбираться в главе 6. Исследование включало 880 пациентов (237 мужчин, 643 женщины), получающих лечение по поводу депрессии в амбулаторных условиях. У 341 пациента (87 мужчин, 254 женщины) было диагностировано униполярное аффективное расстройство, у 539 пациентов (150 мужчин, 389 женщин) – различные формы биполярного аффективного расстройства. Было проведено изучение частоты возникновения отдельных типов депрессии в обеих больших диагностических группах.[\[235\]](#) Оказалось, что при биполярном аффективном расстройстве по сравнению с униполярным чаще возникали разнообразные типы депрессий. В таблице 1 отдельно для мужчин и женщин приведены данные, иллюстрирующие указанное выше положение.

Наиболее существенные отличия были зафиксированы относительно значительно более часто возникающего при биполярном аффективном расстройстве типа депрессии, характеризующегося ранним дебютом, то есть до 25 лет. Частота его возникновения при биполярном аффективном расстройстве по сравнению с униполярным оказалась в 1,75 раза выше среди мужчин и почти в 3 раза среди женщин. При этом, по данным всех эпидемиологических исследований, средний возраст начала болезни при его биполярном течении ниже, чем при униполярном. Таким образом, результаты обсуждаемого исследования согласуются с данными других работ.

Таблица 1. Сравнение вероятностей возникновения отдельных типов депрессии при биполярном и униполярном аффективных расстройствах по данным польского исследования DEP-VI

Тип депрессии	Вероятность возникновения при биполярном и униполярном аффективном расстройствах	
	мужчины	женщины
депрессия, дебютирующая до 25 лет	1,75	2,94
атипичная депрессия	2,82	1,81
психотическая депрессия	4,29	1,81
послеродовая депрессия	-	2,48
резистентная депрессия	1,65	1,48

Для решения целей, поставленных в рассматриваемой работе, особое внимание уделялось изменениям, затрагивающим две физиологические функции тела: приему пищи и нарушениям сна – то есть проявлениям, особым образом нарушенным при атипичных депрессиях. При этом предполагалось, что атипичная депрессия характеризуется

повышенным аппетитом (гиперфагией) и чрезмерной сонливостью (гиперсомнией). Исходя из этого предположения, оказалось, что вероятность возникновения такой депрессии при биполярном расстройстве почти в три раза выше у мужчин и почти в два раза выше у женщин по сравнению с униполярным. Эти данные сопоставимы с выводами прочих исследований, свидетельствующих, что повышенная сонливость наиболее часто наблюдается у больных с биполярным течением заболевания и что эпизоды гиперсомнии у молодых могут выступать в качестве прогностического фактора последующего возникновения биполярного аффективного расстройства. В контексте этих результатов реактивность настроения, являющаяся критерием атипичной депрессии, может интерпретироваться как избыточная лабильность настроения, лежащая в основе биполярного аффективного расстройства.

Депрессия с психотическими симптомами – еще один вид депрессии, значительно чаще наблюдающейся при биполярном аффективном расстройстве. Психотическая депрессия при биполярной болезни достоверно более часто возникает у мужчин (23 % пациентов) по сравнению с женщинами (14 % пациентов). Кроме того, ее вероятность при биполярном аффективном расстройстве по сравнению с униполярной депрессией у мужчин и женщин выше в 1,75 и 3 раза, соответственно. Эти данные подтверждают факт о тенденции к более частому возникновению психотических расстройств при биполярной болезни. Возможно, это связано с тем, что существует общая генетическая основа биполярного аффективного расстройства и шизофрении, и специально это будет обсуждаться в главе 8, посвященной генетике.

При маниакально-депрессивной болезни расстройства, возникающие после рождения ребенка, наиболее часто проявляются депрессией. В нашем исследовании риск послеродовой депрессии был в 2,5 раза выше среди женщин с биполярным аффективным расстройством по сравнению с униполярным. Это может свидетельствовать о том, что факторы, ассоциированные с родами (главным образом нарушения гормонального регулирования), обладают большей возможностью вызвать биполярное аффективное расстройство, нежели униполярное.

Депрессии, резистентные к антидепрессивной терапии, также в 1,5 раза чаще наблюдаются при биполярной болезни, чем при униполярной. Еще выше (в 2,5 раза) их частота у мужчин, у которых явления биполярности выражены наиболее слабо (так называемые расстройства биполярного спектра). Это может свидетельствовать о том, что у некоторых пациентов отсутствие результативности антидепрессивной терапии может быть связано с недиагностированным биполярным аффективным расстройством, а следовательно, с отсутствием адекватной терапии (например, назначения помимо антидепрессантов стабилизаторов настроения).

Данные, полученные при изучении значительной популяции страдающих депрессией больных в Польше, представляют ценность, поскольку они позволяют прогнозировать возможность манифестации маниакально-депрессивной болезни в тех ситуациях, когда первым эпизодом является депрессия (то есть примерно в 50 % случаев). Например, если у женщины моложе 25 лет возникла депрессия, то риск биполярного течения у нее выше в 3 раза. А поскольку вероятность наступления того или иного события, находящегося в зависимости от двух факторов, представляет собой взаимодействие последних, то если у этой женщины одновременно будет выявлена послеродовая депрессия, то вероятность

развития биполярного аффективного расстройства в будущем составит  $2,94 \times 2,48 = 7,29$ , таким образом, риск биполярного течения у нее окажется в 7 раз выше, чем униполярного.

Среди прочих признаков, позволяющих легче разграничить униполярную и биполярную депрессию, упоминается более частое возникновение при биполярной болезни депрессии с меланхолическими проявлениями. В особенности это касается элементов психомоторной заторможенности. В некоторых эпидемиологических исследованиях также были получены данные о более частом сосуществовании с биполярным аффективным расстройством тревожных нарушений: панического и обсессивно-компульсивного расстройств. Считается, что последние возникают примерно у пятой части пациентов и чаще проявляются при биполярном расстройстве II типа. Однако отсутствуют согласованные данные относительно частоты возникновения суицидального поведения у пациентов с этими двумя расстройствами. По мнению венгерского специалиста по маниакально-депрессивной болезни Золтана Рихмера, наибольшая частота суицидов наблюдается при биполярном расстройстве II типа (по сравнению с униполярной депрессией и депрессией в рамках биполярного расстройства I типа).[\[212\]](#) В следующей главе будет показано, что и смешанные состояния, и диагноз биполярного расстройства с быстрой цикличностью также ассоциируются с повышенным риском самоубийства.

Таким образом, обобщая данные, приведенные в данной главе, мы можем отметить, что существуют многочисленные указания на то, что депрессия как составная часть маниакально-депрессивной болезни может иметь определенные отличия от других типов депрессии. Как мы увидим по ходу книги, данный факт может иметь определенное значение, особо касающееся необходимости подбора наиболее эффективного лечения.

## Глава 5

# Мания и депрессия в различных конфигурациях

Между дьяволом и бездной морской.

*Старая пословица английских моряков*

Течение маниакально-депрессивной болезни может быть необычайно разнообразным. Крепелин писал: *«Можно привести многочисленные примеры развития маниакально-депрессивной болезни, однако никто не сможет полностью описать всего разнообразия ее вариантов – они бесконечны»*. Проявления мании или депрессии могут возникать раздельно, но могут и сосуществовать, их выраженность может быть легкой, умеренной или тяжелой, они даже могут достигать психотического уровня. Если принимать во внимание все возможности, то мы должны признать биполярное расстройство настоящим «хамелеоном» среди психических заболеваний.

Казалось бы, диагностировать маниакально-депрессивную болезнь очень просто, поскольку для этого нужно выявить лишь эпизод или эпизоды мании или гипомании, а также депрессии в прошлом либо в настоящем. Помимо того, аффективные эпизоды имеют весьма характерные проявления, и даже если у человека возникают сомнения по поводу своего заболевания, диагностические критерии можно найти на тематическом веб-сайте.

В некоторых случаях болезнь начинается с маниакального или гипоманиакального эпизода. Гипоманию, если она не вызывает существенного снижения функциональных способностей и не продолжается слишком долго, трудно выявить, поскольку ее симптомы эгосинтонны, то есть воспринимаются естественно – в качестве признаков хорошего самочувствия (для которого к тому же зачастую удается найти причину). Состояние же мании, напротив, имеет выраженные проявления и характеризуется острым возбуждением и психотическими симптомами; но и в этой ситуации психотические симптомы могут расцениваться в качестве дебюта шизофрении.

Если болезнь начнется с мании или гипомании, то рано или поздно наступит депрессия, которая может развиваться непосредственно на фоне интенсивной терапии первого эпизода заболевания либо через какое-то время после наступления ремиссии (и это время также может быть коротким или длительным). Приблизительно в половине случаев маниакально-депрессивная болезнь начинается с депрессивного эпизода. В такой ситуации эпизод мании может наступить как по прошествии короткого отрезка времени после одного из перенесенных депрессивных эпизодов, так и в более позднем периоде и даже по прошествии многих лет. Иногда вероятность возникновения эпизода мании или гипомании повышается под воздействием интенсивной антидепрессивной терапии.

Тем не менее, результаты недавно проведенного американского исследования ставят под сомнение легкость диагностики маниакально-депрессивной болезни. В нем было показано, что у двух третей больных на первых порах лечения ставился неправильный диагноз; чаще всего при этом фигурировал диагноз униполярной депрессии. Более чем в трети случаев правильный диагноз биполярного расстройства устанавливался лишь спустя

10 или более лет. Большая часть пациентов указывала на то, что первые проявления заболевания возникали у них уже в молодости.[\[111\]](#)

Манифест маниакально-депрессивной болезни обычно приходится на возраст от 20 до 30 лет. Тем не менее, даже целенаправленный и тщательный сбор анамнеза за этот период не всегда помогает выявить специфические патологические изменения, поскольку первый эпизод заболевания не всегда характеризуется типичными клиническими проявлениями. В первом издании книги «Маниакально-депрессивный психоз», опубликованном в 1990 году, указывалось, что средний возраст начала болезни – 28 лет,[\[93\]](#) в то время как специальный анализ, проведенный перед изданием второй редакции книги (в 2007 году), снизил планку этого показателя до 22 лет.[\[94\]](#) Ретроспективный анализ причин запоздалой диагностики болезни также указывает на то, что в большинстве случаев дебют болезни следует искать в молодом возрасте.[\[111\]](#) Кроме того, последний эпидемиологический анализ, проведенный в США, показал, что за период с 1996 по 2004 год наблюдался более чем пятикратный рост выявляемости биполярного аффективного расстройства среди детей в возрастной группе от 5 до 13 лет и четырехкратный – среди подростков от 14 до 18 лет.[\[32\]](#) Возможно, данный факт связан со значительным усилением интереса к маниакально-депрессивной болезни и совершенствованием ее диагностики в раннем возрасте.

По классике течение маниакально-депрессивной болезни заключается в возникновении маниакальных или гипоманиакальных состояний и депрессий, отделенных друг от друга периодами ремиссии. При этом в структуре заболевания доминируют депрессивные эпизоды. Так, при биполярном аффективном расстройстве I типа частота возникновения депрессий в несколько раз превосходит частоту возникновения маний, при биполярном же расстройстве II типа длительность депрессивных фаз многократно (до 20 раз) превосходит длительность гипоманиакальных. В случае атипичного течения болезни, помимо прочего, могут отмечаться быстрая смена эпизодов болезни (быстрая цикличность) и одномоментное возникновение проявлений полярных полюсов расстройства (смешанные состояния). Кроме того, на картину болезни могут оказывать влияние сопутствующие факторы, в качестве которых могут выступать злоупотребление психоактивными веществами или расстройства пищевого поведения. Последние у некоторых пациентов могут даже являться своего рода «маской» маниакально-депрессивной болезни.

В 1974 году американские психиатры Дэвид Даннер и Рональд Фив выделили тип биполярного аффективного расстройства, при котором наблюдалась быстрая смена аффективных фаз, а терапия солями лития оказалась неэффективной. Такая форма заболевания в значительной мере соотносится с *folie circulaire*, описанным 120 лет назад французским врачом Жан-Пьером Фальре. Исследователи предложили диагностический критерий для данного вида расстройства, протекающего с быстрой цикличностью: наличие, по крайней мере, четырех эпизодов болезни (маниакальных или депрессивных) в течение одного года.[\[73\]](#)

Биполярное расстройство с быстрой цикличностью может считаться тяжелой формой заболевания, тяжесть которого обусловлена именно характером его течения. Быстрое чередование аффективных фаз наблюдается приблизительно у 15 % пациентов с маниакально-депрессивной болезнью. Данная форма может возникнуть с самого начала, а может – через какое-то неопределенное время. Если заболевание дебютирует возникновением быстрой цикличности, то это приводит к серьезным затруднениям

постановки правильного диагноза, особенно в молодом возрасте; таким больным часто ставится ошибочный диагноз расстройства личности, обычно «пограничного расстройства личности». Быстрая смена фаз чаще отмечается у женщин, а еще чаще у больных биполярным аффективным расстройством II типа; вероятность возникновения быстрой цикличности могут повышать эндокринные нарушения (в частности, заболевания щитовидной железы) и длительное применение антидепрессантов. Заболевание, протекающее с быстрой цикличностью, представляет собой одну из крайних разновидностей болезни. В наиболее тяжелой форме феномен высокочастотной смены фаз проявляется в виде ультрабыстрой цикличности, при которой аффективные нарушения полярной направленности сменяют друг друга в течение одного дня, а при ультраультрабыстрой цикличности длина периода составляет всего несколько часов.

В современной классификации DSM-IV заболевание с быстрой цикличностью (четыре или больше аффективных фаз в течение одного года) является разновидностью биполярного аффективного расстройства.[\[163\]](#)

В 1899 году, одновременно с тем, как Крепелин осуществил свое фундаментальное деление психических расстройств, его молодой студент Вильгельм Вейгандт (1870–1939) опубликовал свою первую монографию, посвященную смешанным состояниям (нем. *Mischzustande*). В ней он показал существование различных форм маниакально-депрессивного расстройства, при которых симптомы противоположных полюсов болезни возникают одновременно.[\[285\]](#) Через несколько лет после этого Крепелин описал эти формы в последующих редакциях своего учебника. При этом он выделял тревожно-депрессивный, непродуктивный, заторможенный типы мании и маниакальный ступор, а также депрессии с психомоторным возбуждением и со скачком идей.[\[163\]](#)

Смешанные состояния в настоящее время считаются частыми явлениями у пациентов с маниакально-депрессивной болезнью, хотя на предмет их распространенности не было проведено ни одного крупного исследования. При этом результаты клинических наблюдений свидетельствуют, что частота возникновения смешанных состояний за последние десятилетия возросла. Возможно, это связано с повышением вероятности возникновения таких состояний при проведении психофармакотерапии (в особенности при применении антидепрессантов). Кроме того, вероятно и то, что в отношении этих расстройств повысилась осведомленность психиатров, которые с большей готовностью стали диагностировать их. Смешанные состояния могут быть подразделены на маниакальные с депрессивными включениями и, наоборот, на депрессивные расстройства с проявлениями мании или гипомании.

Смешанное маниакальное состояние, то есть состояние мании, в картине которой присутствуют, по крайней мере, три депрессивных симптома, встречается приблизительно у трети больных с маниями в рамках биполярного расстройства I типа и чаще всего у женщин. Для этих состояний характерными являются симптомы повышенной утомляемости и раздражительности. Маниакальным смешанным состояниям соответствует термин «дисфорическая мания». К возникновению смешанной мании предрасполагают депрессивные характерологические особенности.

Депрессивные смешанные состояния, то есть депрессии, сопровождающиеся некоторыми проявлениями, характерными для маний (чаще всего это психомоторное возбуждение, раздражительность, идеаторное ускорение и речевой напор), наблюдаются главным образом при биполярном расстройстве II типа и могут возникать у значительной

доли пациентов. Предрасполагающим фактором к возникновению смешанной депрессии являются гипертимные преморбидные личностные особенности.

Редко бывает, что заболевание дебютирует смешанным эпизодом, гораздо чаще смешанные состояния развиваются уже по прошествии нескольких фаз заболевания. Как и в случае с быстрой цикличностью, смешанные состояния считаются признаком тяжелой формы заболевания, и их возникновение расценивается в качестве неблагоприятного прогностического фактора того, что расстройство будет протекать без ремиссий, с частыми обострениями и высоким суицидальным риском. Эта взаимосвязь верна и в противоположном направлении – быстрая цикличность является одним из предикторов появления в будущем смешанных состояний.

Понятие смешанного депрессивного состояния возникло в конце 1990-х годов. Уже упоминавшийся ранее итальянский исследователь Атанасио Кукопулос выдвинул гипотезу, согласно которой так называемая ажитированная депрессия представляет собой смешанную депрессию: высокая интенсивность тревоги выступает в качестве эквивалента мании.[\[138\]](#) Стали высказываться предположения, что помимо типичных маниакальных симптомов, таких как скачка идей и речевой напор, в клинической картине смешанного депрессивного эпизода «эквивалентом» мании может выступать и повышенная тревога (например, панические атаки). Из этого должно следовать то, что данные проявления должны скорее встречаться при депрессиях, возникающих в рамках биполярного аффективного расстройства, нежели при униполярном аффективном расстройстве.

Одна из попыток проверить последнюю гипотезу была предпринята в рамках вышеупомянутого польского эпидемиологического исследования DEP-VI. При изучении 539 пациентов с биполярным аффективным расстройством и 341 пациента с униполярным аффективным расстройством во время депрессивных фаз оценивалась частота возникновения таких симптомов, как тревожное возбуждение, панические атаки, раздражительность, отвлекаемость и скачка идей. По результатам проведенного анализа распространенность этих явлений у больных с биполярными и униполярными аффективными расстройствами не различалась.

Ранее уже указывалось, что маниакально-депрессивная болезнь в последние годы стала чаще выявляться в более молодом возрасте и даже в детстве. Однако при диагностике биполярного аффективного расстройства в детском возрасте существует ряд затруднений, чаще всего связанных со сложностью его дифференциального диагноза с синдромом дефицита внимания и гиперактивности (ADHD). Симптомы маниакально-депрессивной болезни у детей по целому ряду позиций отличаются от проявлений заболевания у взрослых. Кроме того, значительная доля детей с диагностированным биполярным аффективным расстройством отвечают критериям ADHD. Одновременное выявление обоих этих диагнозов может иметь решающее значение с позиций терапии больного.[\[244\]](#)

Существенные трудности также имеются при разграничении возникающего в подростковом возрасте биполярного аффективного расстройства от пограничного расстройства личности, а у девушек – еще и от расстройств пищевого поведения. Наиболее частой ошибкой является диагностика личностной патологии у больных биполярным расстройством II типа, протекающим с быстрой цикличностью. У молодых женщин биполярное аффективное расстройство часто сопровождается нарушениями пищевого поведения, чаще всего булимией; при этом нередко бывает, что расстройства

пищевого поведения доминируют в состоянии пациентки и скрывают за собой истинное заболевание. [169]

Очень часто биполярное аффективное расстройство сочетается со злоупотреблением алкоголем и другими психоактивными веществами. Маниакально-депрессивная болезнь представляет собой наиболее частое психическое расстройство среди наркоманов. Распространенность алкоголизма и других наркоманий у больных с маниакально-депрессивной болезнью, по данным различных исследований, достигает 20–40 % (причем данный показатель особенно высок при биполярном расстройстве I типа). Это в несколько раз превышает встречаемость данных расстройств в общей популяции. В тех ситуациях, когда биполярное аффективное расстройство предшествует возникновению злоупотребления алкоголем или другими психоактивными веществами, начало заболевания обычно приходится на юный возраст. В то же время, когда последовательность возникновения расстройств является обратной, манифест биполярного расстройства приходится на средний возраст. Кроме того, появление злоупотребления психоактивными веществами спустя какое-то время может приводить к манифестации маниакально-депрессивной болезни, ранее протекавшей в субклинической форме. [281]

Взаимосвязь между пристрастием к алкоголю или психоактивным веществам и эпизодами биполярного аффективного расстройства многолика. Прием галлюциногенов и психостимуляторов может приводить к манифестации мании. При этом во время аффективных фаз часто можно увидеть усиление тяги к алкоголю и наркотическим субстанциям, что у некоторых больных может принимать форму «самолечения» (главным образом во время депрессивных фаз). Злоупотребление алкоголем и воздействующими на психику веществами может также неблагоприятно сказываться на течении болезни, повышая вероятность возникновения импульсивности, агрессии, психотических проявлений, нарушений сна, а также смешанных состояний и быстрой цикличности. Кроме того, сопутствующее потребление алкоголя и наркотических веществ негативно сказывается на соблюдении режима приема фармакотерапии.

Существуют также и другие заболевания, характеризующиеся периодическими или случайно возникающими обострениями / фазами и имеющие в структуре клинической картины нарушения настроения и/или психотические симптомы, которые могут обладать определенным сходством с маниакально-депрессивной болезнью. Одним из них является шизоаффективное расстройство. Данный термин существует уже более 70 лет, а обозначаемое им расстройство нашло отражение в современных диагностических классификациях в разделе расстройств шизофренического спектра (рубрика F25 по МКБ-10). Шизоаффективное расстройство характеризуется комплексом симптомов, характерных для шизофрении, мании и депрессии. Проявления шизофрении (главным образом психотические расстройства), согласно имеющимся критериям, должны длиться не менее 2 недель и не должны быть обусловлены расстройствами настроения. Немецкий психиатр Андреас Марнерос в недавнем времени предложил понятие «шизоаффективное смешанное состояние», при котором симптомы всех трех психопатологических расстройств встречаются одновременно. Другой группой расстройств, которые могут иметь сходство с биполярным расстройством, являются так называемые острые и преходящие психотические расстройства (отнесенные к кластеру шизофрении и кодирующиеся по МКБ-10 под рубрикой F23), которым в DSM-IV соответствуют

«короткие психотические расстройства». Большинство исследователей полагает, что эти расстройства занимают промежуточное положение в континууме от шизофрении до маниакально-депрессивной болезни.[\[163\]](#)

Отдельного упоминания заслуживает понятие о «циклоидных психозах». Данную концепцию разрабатывали три великих немецких клинициста по имени Карл: Карл Вернике (1848–1905), Карл Кляйст (1879–1960) и Карл Леонгард (1904–1988). Первый из них родился в прусском городе Тарновиц (в современности Тарновские горы, Польша) и оставил после себя медицинское наследие в виде понятий об «области Вернике» (зона височной области, ответственная за распознавание и воспроизведение речи) и «энцефалопатии Вернике» (острый неврологический синдром, чаще всего возникающий у людей с алкоголизмом). Термин «циклоидный психоз» обозначал биполярное расстройство, отличающееся от маниакально-депрессивного психоза. Леонгард подробно описал три клинических формы циклоидного психоза: психоз страха-счастья; психоз спутанности (с фазами возбужденной и заторможенной спутанности); двигательный психоз (с гиперкинетической и акинетической фазами).[\[151\]](#) Хотя концепция о циклоидных психозах вызвала интерес среди выдающихся психиатров из других стран, она не нашла отражения в современных диагностических классификациях. В МКБ-10, однако, циклоидные психозы определены как подтип острых и проходящих психотических расстройств (F23).[\[117\]](#)

С современных позиций, наверное, невозможно охарактеризовать тяжелую форму маниакально-депрессивного расстройства без представления случая Анны О. – одного из самых известных клинических случаев в истории психиатрии, без которого, возможно, не получила бы дальнейшего развития психоаналитическая концепция Зигмунда Фрейда. Анна О. – это псевдоним Берты Паппенгейм (1859–1936 годы; рисунок 1), в котором первые буквы имени и фамилии предшествуют в алфавите первым буквам реальных имени и фамилии. Берта Паппенгейм была пациенткой друга Фрейда доктора Йозефа Брейера (1842–1925), который в 1880–1882 годах диагностировал у нее истерию. Даже при том, что Фрейд никогда не видел пациентку, он подробно описал ее случай вместе с Брейером в 1895 году в работе «*Studien über Hysterie*».[\[86\]](#) Анализ лечения этой пациентки вдохновил его на разработку психоаналитического метода.

Берта Паппенгейм родилась в семье, в которой было много выдающихся личностей, у ее отдаленных родственников имелись психотические расстройства. Она получила высшее образование и преморбидно характеризовалась циклотимическими личностными чертами. Она заболела в возрасте 21 года (в середине 1880 года). Начало ее болезни было связано с тяжелым заболеванием ее отца. Когда Берта Паппенгейм ухаживала за больным отцом, у нее возникла слабость, нарушения пищевого поведения и колебания настроения в течение дня. В течение нескольких месяцев (с декабря 1880-го по апрель 1881 года) она практически не вставала с постели. За этот период у нее появились головные боли, двоение зрения, судороги и онемения, постепенно охватившие все конечности. С этого времени она стала лечиться у Йозефа Брейера, лечение продолжалось до июня 1882 года. Доктор отметил, что у больной циклически (иногда в течение одного дня) менялись два различных состояния, которые он расценил как раздвоение личности. Первая личность характеризовалась проявлениями меланхолии и тревоги. Иногда возникали зрительные галлюцинации – больная видела черных змей. Иногда пациентка говорила, что потеряла способность мыслить, в голове царил темнота, а она становилась слепой и глухой. При

втором состоянии пациентка была раздраженной, вербально и физически проявляла агрессию, отмечались периоды эйфории, дезорганизации поведения, в иные моменты больная говорила только на французском или итальянском языках.[\[175\]](#)



Рисунок 1. Берта Паппенгейм (1859–1936), известная в психиатрической литературе по «Случаю Анны О.».

5 апреля 1881 года после смерти отца у Берты отмечалось возбуждение, сменившееся через несколько дней заторможенностью вплоть до ступора, продолжавшейся также в течение нескольких суток. В дальнейшем оставались двигательные нарушения, кроме того, с ее слов, больной казалось, что люди были похожи на восковые фигуры. В течение дня возникали колебания настроения с его ухудшением, сопровождавшимся возникновением галлюцинаций в утренние часы и эйфорией – в вечерние. В связи с усилением интенсивности суицидальных мыслей и тенденций она была помещена в санаторий Изендорфа, где проводилась фармакологическая терапия хлоралгидратом в дозе до 5 г в сутки. После возвращения в Вену осенью 1881 года колебания настроения сохранялись, а с декабря отмечались состояния возбуждения, печали и раздражения. Брейер продолжал терапию гипнозом и просил ее описывать свое состояние и выражать его; он заметил, что это принесло значительное облегчение. Вместе они назвали это «лечением через разговор» (нем. *sprechender Kur*). В июне 1882 года состояние Берты внезапно улучшилось, все симптомы резко редуцировались. Она начала путешествовать и устанавливать многочисленные социальные контакты. Брейер решил, что вылечил заболевание, и завершил терапию.

Вскоре после этого состояние Берты снова ухудшилось. В период с 12 июля по 29 октября 1882 года Берта лечилась в санатории Беллвью. В связи с болями в области лица она получала большие дозы морфина, к которому, возможно, сформировалась зависимость. Вероятно, что в этой связи она с 1883-го по 1887-й год трижды

госпитализировалась в этот санаторий. В 1888 году у нее отмечался период хорошего состояния, возможно, что периодически даже «слишком» хорошего. Она попробовала себя в литературе и увлеклась немецким движением за эмансипацию. Относительно дальнейшей жизни неизвестно, возникали ли у нее серьезные ухудшения психического состояния. Если они и возникали, то, вероятно, был легкими по выраженности. Умерла Берта в 1936 году, оставив после себя известные литературные произведения и плоды своей общественной деятельности. В 1954 году ее портрет изобразили на почтовой марке Федеративной Республики Германия, вышедшей в серии «*Helfer der Menschheit*» («Помощники человечества»).

Если анализировать клиническую картину пациентки в период между 1880 и 1882 годами, то можно увидеть «истерическую» симптоматику, которая в наши дни называется конверсионной, а также моторные и сенсорные расстройства и нарушения речи, которые стали основным объектом интереса Иозефа Брейера. Однако все эти симптомы возникли одновременно с тяжелыми и многообразными расстройствами настроения. В настоящее время считается, что конверсионная симптоматика не может возникать сама по себе, а основывается на более глубоких нарушениях работы головного мозга, чаще всего аффективной природы. Изначально нарушения настроения у Берты представлялись как если бы у нее было биполярное расстройство с ультрабыстрой цикличностью, что интерпретировалось Брейером как раздвоение личности. Кроме того, у нее наблюдались смешанные (депрессивные) состояния и психотические симптомы (конгруэнтные настроению галлюцинации в виде черных змей). В дальнейшем периоды депрессий и смешанных состояний у нее удлиннились и стали сопровождаться отчетливыми суицидальными тенденциями. Психотерапевтическое воздействие, осуществленное Брейером, позволило временно смягчить выраженность нарушений. Состояние, которое возникло у Берты в июне 1882 года, можно трактовать как обычную гипоманию, что позволяет в соответствии с современной классификацией диагностировать биполярное аффективное расстройство II типа. С 1882 по 1887 год в состоянии можно распознать депрессивные проявления, протекавшие под маской болевого синдрома и отягощенные морфиновой зависимостью. Наконец, с 1888 года и до смерти Берта Паппенгейм проявила высокую активность в социальной сфере и в литературе и была весьма успешной. Ее жизнь в это время можно сопоставить с состоянием человека, страдающего циклотимией или биполярным расстройством II типа с мягкими по выраженности депрессивными нарушениями, не влияющими в значительной мере на функционирование.

Старая морская пословица «*Между дьяволом и бездной морской*» означает ситуацию пребывания между двумя равнозначными опасностями и достаточно точно отражает неустойчивость состояния больного с маниакально-депрессивной болезнью. Оба состояния опасны: и дьявол мании, и морская бездна депрессии. Однако в высказывании не учитывается возможность одновременного возникновения обеих опасностей, что бывает при смешанных состояниях в рамках заболевания. Метафора «дьявола» также используется в одном из новых фильмов «*Дьявол и Даниэль Джонстон*» о жизни американского рок-музыканта, страдавшего маниакально-депрессивной болезнью.

Возможно, Мария Павликовская-Ясножевская в своей поэме «Суицид» поднимает тему «водоворота» депрессии, когда пишет: «*Skoczył w morze ciemne i mordercze. Ześliznął się po tafl ach cienią*» [*Нырнул он в гибельную тьму пучины. Скользил навстречу пелене теней*»].[\[199\]](#)

## Глава 6

# Риск заболевания: по крайней мере, несколько процентов популяции

Некоторое пренебрежение биполярным аффективным расстройством в пользу большого депрессивного расстройства в психиатрической литературе можно частично объяснить широко распространенным убеждением, что биполярность наблюдается редко. Несмотря на то, что классические формы биполярного аффективного расстройства, по данным эпидемиологических исследований, возникают приблизительно у 1–1,6 % населения, новая волна клинических и эпидемиологических исследований указывает на то, что с учетом различных вариантов депрессий и гипоманий частота возникновения расстройств биполярного спектра возрастает вплоть до 5 %. Показатели еще больше вырастут, если приплюсовать к расстройствам биполярного спектра смешанные состояния и краевые патохарактерологические расстройства.

*Хагон Акискал. «Клиническая необходимость возврата к широкому крепелиновскому пониманию маниакально-депрессивного расстройства».*[\[3\]](#)

Среди исследователей, которые способствовали интенсивному возрождению концепции о маниакально-депрессивной болезни в прошлом десятилетии, прежде всего мы должны упомянуть Хагопа Акискала, директора Международного центра по изучению настроения при Калифорнийском университете в Сан-Диего, и главного редактора журнала *«Journal of Affective Disorders»*. Этот американский психиатр ливанского происхождения в течение многих лет является сторонником расширения области применения термина «маниакально-депрессивная болезнь», он выдвинул и активно продвигал концепцию расстройств биполярного спектра (то есть расстройств, протекающих по биполярному типу, но непосредственно не отвечающих критериям этого заболевания, приведенным в современных диагностических руководствах). Среди наиболее важных достижений Акискала следует отметить и то, что он привлек внимание к значительной распространенности биполярного аффективного расстройства; он имеет оригинальные воззрения на взаимоотношения между характерологическими особенностями и биполярным аффективным расстройством, в том числе в эволюционном аспекте вопроса, высказывает новые взгляды на смешанные состояния, он разработал шкалу TEMPS – 5-мерсиональную шкалу оценки темперамента, валидизированную в нескольких странах и проходящую в настоящее время изучение в Польше.

Эпидемиологические изучения распространенности маниакально-депрессивной болезни, которые проводились до 1970-х годов, показали, что заболевание затрагивает 1–2 % популяции. Стандарты таких исследований существенным образом были улучшены на стыке 70-х и 80-х годов после активного внедрения исследовательских инструментов, основанных на признанных диагностических критериях. Самым важным эпидемиологическим исследованием, проводившимся в США в 1980-е годы, было исследование Epidemiologic Catchment Area, в котором использовались критерии

американской диагностической системы «*Диагностическое и статистическое руководство психических расстройств*» (DSM) третьего пересмотра. Данное исследование, в котором разграничивались биполярные расстройства I и II типов, показало, что риск развития биполярного аффективного расстройства I типа затрагивает примерно 1 % населения.[\[283\]](#) Кроме того, результаты этой работы позволили рассчитать примерную распространенность униполярных и биполярных расстройств уже применительно к последней версии американской диагностической системы (DSM-IV), введенной в 1994 году. Касательно отдельных форм, в DSM-IV приводятся следующие показатели распространенности (риск заболеть в течение жизни): 0.4–1.6 % – для биполярного расстройства I типа и 0.5 % – для биполярного расстройства II типа. Эти значения контрастируют с существенно более высокими показателями распространенности большого депрессивного расстройства (как однократного эпизода, так и рекуррентного), приведенными в том же издании DSM-IV: 5-12 % среди мужчин и 10–25 % среди женщин.[\[64\]](#) Также существуют определенные разногласия с клиническим опытом, который показывает, что доля больных с чертами биполярности значительно выше, чем указано в руководстве.

Хотя оценка распространенности биполярного расстройства I типа (то есть заболевания, протекающего с выраженными маниакальными состояниями, требующими госпитализаций) на уровне 1 % населения не вызывает споров, имеющиеся данные в отношении заболеваний, протекающих с клиническими проявлениями биполярности, но без очевидных маний, весьма разноречивы. Это в полной мере касается биполярного расстройства II типа с характерными для него гипоманиакальными состояниями продолжительностью, по крайней мере, 4 дня, и других расстройств, при которых могут возникать кратковременные гипоманиакальные состояния или наблюдаться прочие проявления биполярности. Именно для того, чтобы определить эти «другие» расстройства, и было предложено понятие «расстройства биполярного спектра». Эпидемиологическое изучение распространенности аффективных расстройств, протекающих с биполярными чертами, проведенное за 20-летний период (1978–1998), показало, что при использовании более широких критериев для оценки подъемов настроения риск возникновения расстройства биполярного круга в течение жизни возрастает до уровня 3–6 %.[\[272\]](#)

Клинические наблюдения и исследования, проведенные во второй половине 1990-х годов, указывают на высокую вероятность возникновения двух ситуаций. Во-первых, по мере течения заболевания мы часто встречаемся с потребностью изменить диагноз с униполярной депрессии на биполярное аффективное расстройство. Было установлено, что в течение нескольких лет после диагностики первого эпизода депрессии (и особенно часто это бывает, если она выявлена в молодом возрасте) примерно у 40 % больных производится смена диагноза на биполярное аффективное расстройство. Во-вторых, чрезвычайно распространено явление, когда психиатры не способны выявить биполярное аффективное расстройство у обращающихся к ним в состоянии депрессии пациентов, несмотря на наличие у тех в анамнезе отчетливых эпизодов гипомании. Данный тип диагностической погрешности, заключающийся в недоучете имеющихся в прошлом гипоманиакальных эпизодов, наблюдается примерно у 40 % проходящих лечение больных.

Проведенное в последнее время во Франции исследование под названием EPIDEP выявило очень интересные находки. В этом исследовании 48 психиатров из 15

исследовательских центров, используя целый ряд инструментов, предназначенных для изучения биполярности, оценивали возникновение проявлений, свойственных для биполярного аффективного расстройства II типа у 537 больных, страдающих депрессиями с первоначально поставленным диагнозом униполярного аффективного расстройства. Данная оценка производилась дважды. При первом скрининговом обследовании высокая вероятность возникновения биполярного расстройства II типа определялась у 22 % изученных пациентов. При втором, более тщательном, обследовании у тех же самых пациентов данный показатель достиг 40 %. Таким образом, у каждого 2-го из 5 больных с депрессивным эпизодом, диагностированным в рамках фазы периодической депрессии, реальный диагноз может звучать как «биполярное аффективное расстройство». [5]

В 2002 году в Польше было проведено первое исследование распространенности биполярных аффективных расстройств с применением современных критериев DSM-IV для диагностики биполярных расстройств I и II типа и рабочих критериев для выявления расстройств биполярного спектра. Исследование стало возможным благодаря гранту на его проведение, который выделила фармакологическая компания Sanofi. Координаторами исследования были Януш Рыбаковский, глава отдела взрослой психиатрии медицинского университета Познани, и Андрей Киджна, председатель отдела психиатрии медицинского университета во Вроцлаве. Исследование проводилось под кодом DEP-BI, его целью являлась оценка распространенности биполярных аффективных расстройств среди людей, страдающих депрессией и находящихся в настоящее время на амбулаторном лечении у психиатров.

В исследовании приняли участие 96 психиатров, представляющих все польские воеводства (от 2 до 12 психиатров из каждого воеводства). Все они прошли тренинг по оценке больных при помощи стандартных и расширенных диагностических критериев. Каждый психиатр включил в исследование от 7 до 10 пациентов в возрасте 18–65, у которых имелся, по крайней мере, один эпизод большой депрессии (то есть эпизод депрессии в рамках как униполярного, так и биполярного аффективного расстройства). В целом были проанализированы данные на 880 пациентов.

На основе данных, полученных в ходе проведенного исследования, все пациенты были классифицированы по следующим диагностическим категориям:

1) биполярное расстройство I типа – на основе критерия возникновения в прошлом маниакального синдрома или синдрома смешанного аффективного состояния (согласно DSM-IV);

2) биполярное расстройство II типа – на основе критерия возникновения в прошлом гипоманиакального синдрома (согласно DSM-IV);

3) расстройство биполярного спектра – на основе опросника по симптомам биполярности, адаптированного к целям исследования, и/или вопросника по расстройствам настроения (MDQ);

4) униполярное аффективное расстройство (рекуррентное депрессивное расстройство) – в случае невыполнения критериев, приведенных в пунктах 1–3.

В таблице 1 приведено распределение больных по данным диагностическим категориям.

Результаты исследования свидетельствуют, что более чем у 60 % изученных пациентов, наблюдавшихся у польских психиатров по поводу депрессивных состояний, имелись черты, характерные для биполярного аффективного расстройства. Среди мужчин доля

больных биполярным расстройством I типа была выше на 10 %, чем среди женщин, и, наоборот, биполярное расстройство II типа на 10 % чаще возникало у женщин. У 12 % больных выполнялись критерии расстройства биполярного спектра, причем распределение по полу у них было равномерным. Что интересно, распределение по диагностическим категориям у больных в возрастных группах от 18 до 49 лет и от 50 до 65 лет было практически идентичным. У пациентов с диагностированным биполярным аффективным расстройством отмечалась более сильная наследственная отягощенность по данному заболеванию, по сравнению с больными рекуррентной депрессией; у них же преморбидные личностные характеристики чаще соответствовали гипертимному и циклотимическому темпераменту. Как уже упоминалось в главе 4, раннее начало депрессии (до 25 лет), возникновение атипичной депрессии (с выраженной сонливостью и повышенным аппетитом), депрессии с психотическими проявлениями, послеродовой депрессии или депрессии, при которой антидепрессивная терапия оказалась недостаточно эффективной (резистентной депрессии), являются признаками, более характерными для биполярного аффективного расстройства. При этом больные, классифицированные в группу с расстройствами биполярного спектра, по вышеупомянутым особенностям оказались существенно более близки к больным из группы биполярного аффективного расстройства I и II типов, чем к группе пациентов, страдающих униполярной депрессией. [234],[235] Результаты польского исследования DEP-BI были опубликованы в престижных научных журналах, таких как «*Journal of Affective Disorders*» и «*Psychopathology*», и были с готовностью восприняты мировым психиатрическим сообществом: в частности, они были приведены в последнем издании книги «*Маниакально-депрессивный психоз*», вышедшей из-под пера Гудвина и Джеймисон.

Таблица 1. Частота возникновения различных типов депрессии.

Более высокая вероятность возникновения отдельных типов депрессии при биполярном аффективном расстройстве в сравнении с униполярным аффективным расстройством (сравнение вероятностей осуществлялось при помощи анализа соотношения шансов результатов польского исследования DEP-BI)

Диагностическая категория	Мужчины		Женщины		Всего	
	число	процент	число	процент	число	процент
биполярное расстройство	65	27,4%	113	17,6%	178	20,2%
биполярное расстройство II типа	51	21,5%	204	31,7%	255	29,0%
расстройство биполярного спектра	34	14,3%	72	11,2%	106	12,0%
униполярное аффективное расстройство	87	36,7%	254	39,5%	341	38,8%

Как уже упоминалось ранее, диагноз расстройства биполярного спектра у конкретного человека ставится, когда не представляется возможным однозначно диагностировать

биполярное расстройство I или II типа, но отмечаются клинические «эквиваленты» проявлений маниакального полюса. В указанной работе первым критерием диагностики расстройства биполярного спектра явился комплекс симптомов, указывающих на потенциальную биполярность, созданный посредством модификации перечня, предложенного в 2001 году американскими психиатрами Нассиром Геми и др. [88] Мы решили, что для диагностики расстройства биполярного спектра, кроме возникновения, по крайней мере, одного эпизода депрессии, необходимо следующее: 1) наличие биполярного аффективного расстройства у родственника первой степени родства (родители, родные братья, дети) и/или 2) возникновение короткой гипомании (продолжительностью 1–3 дня). Кроме того, у рассматриваемого пациента должны присутствовать хотя бы два из представленных ниже дополнительных критериев потенциальной биполярности:

- преморбидно циклотимическая или гипертимная личность;
- рекуррентные депрессивные эпизоды (более трех);
- короткие рекуррентные депрессивные эпизоды (в среднем чаще, чем один в 3 месяца);
- симптомы атипичной депрессии (чрезмерная сонливость и/или чрезмерный аппетит);
- эпизоды психотической депрессии;
- раннее начало депрессии (до 25 лет);
- послеродовая депрессия;
- быстрое снижение эффективности антидепрессантов;
- отсутствие улучшения при терапии эпизода депрессии тремя или более антидепрессивными препаратами.

Если состояние не отвечает ни одному из двух основных критериев, то расстройство биполярного спектра может быть установлено по наличию по меньшей мере шести из девяти вышеупомянутых дополнительных критериев.

Еще одним инструментом, позволяющим выявлять расстройства биполярного спектра, является Mood Disorder Questionnaire (MDQ, Вопросник по расстройствам настроения), приведенный в таблице 2. Он был разработан командой американских психиатров под руководством Роберта Хиршфельда в 2000 году. [112] В первой его части перечислены 13 симптомов, которые могут встречаться у больного как в прошлом, так и в настоящее время. Согласно предположению авторов, наличие 7 из них может указывать на наличие черт биполярного спектра. Во второй части инструмента приводятся вопросы, изучающие нарушение личного или социального функционирования в связи с возникновением этих симптомов. Нарушение функционирования представляется крайне важным элементом при диагностике множества психических расстройств. Тем не менее, во множестве исследований, в том числе и в нашем, данный раздел вопросника нельзя использовать для диагностики, поскольку у больных зачастую возникают кратковременные и мягкие гипомании, которые не приводят к ухудшению функционирования и даже, наоборот, могут ассоциироваться с повышенной результативностью. Ниже приведена первая часть вопросника, содержащая 13 вопросов, изучающих гипоманиакальное поведение.

В последние годы Mood Disorder Questionnaire широко используется в США и в других странах для исследования распространенности биполярных аффективных расстройств. В исследовании, проведенном автором данной методики, Робертом Хиршфельдом, было показано, что на основании критериев биполярности MDQ распространенность биполярного аффективного расстройства I и II типа в США составляет 3,7 %. Интересно, что среди «MDQ-позитивных» людей лишь у 20 % биполярное аффективное расстройство

уже было диагностировано, еще у 30 % стоял диагноз периодической депрессии, а у 50 % расстройства настроения ранее вообще не были диагностированы.[\[110\]](#) Еще в одном исследовании, использовавшем MDQ, изучались 602 пациента, у которых оказалась нерезультативной терапия, по крайней мере, одним антидепрессантом. Данное исследование показало, что приблизительно у 20 % из них имелось биполярное аффективное расстройство.[\[45\]](#)

Таблица 2. Вопросы, оценивающие симптомы гипомании, включенные в Mood Disorder Questionnaire

1. Бывало ли у вас когда-нибудь, что на протяжении какого-то периода времени вы чувствовали себя не так, как обычно, и...	Да	Отсутствие
...чувствовали себя настолько хорошо или были слишком активны, что другим людям казалось, что с вами что-то не так, или вы были настолько активны, что попали в неприятности?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...вы были настолько раздражительны, что кричали на людей или начали спорить или драться?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...вы чувствовали себя намного более уверенными в себе, чем обычно?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...вам требовалось намного меньше сна, чем обычно, и при этом не возникало ощущения, что вам его не хватает?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...вы были намного более разговорчивы или говорили намного быстрее, чем обычно?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...мысли возникали у вас в голове слишком быстро или вы не могли успокоить их темп?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...у вас отмечалась настолько легкая отвлекаемость на окружающие вещи, что вам было трудно концентрировать внимание или сохранять сосредоточенность на чем-то одном?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...у вас было намного больше энергии, чем обычно?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...вы были намного более активны или успевали сделать гораздо больше, чем обычно?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...вы были намного более контактным или общительным, чем обычно, например: вы звонили друзьям в середине ночи?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...вы намного больше интересовались сексом, чем обычно?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...вы совершали не свойственные вам поступки либо действия, которые, по мнению других людей, могли быть чрезмерными, неразумными или опасными?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
...тратили настолько много денег, что это вызывало проблемы у вас или у вашей семьи?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Если вы ответили ДА на более чем один из указанных выше вопросов, то возникали ли некоторые из них в один и тот же период времени? Пожалуйста, выберите только один ответ.		
<input type="checkbox"/> ДА <input type="checkbox"/> НЕТ		

В поисках надежных инструментов для оценки биполярных аффективных расстройств Жюль Ангст в 2005 году создал Перечень симптомов гипомании (Hypomania Check List, HCL-32<sup>15</sup>). Он содержит 32 вопроса относительно потенциальных симптомов гипомании (таблица 3). Положительный ответ на 14 или больше из них может свидетельствовать о наличии проявлений биполярности. Перечень также включает вопросы, оценивающие настоящее самочувствие испытуемого, сравнивающие нормальное самочувствие пациента с самочувствием других людей, оценивающие влияние «подъемов» на различные аспекты жизни больного и его отношения с людьми из социального окружения, а также вопросы относительно длительности периодов приподнятого настроения. Этот перечень прошел процесс валидации во многих странах (включая Польшу) и в настоящее время активно используется в эпидемиологических исследованиях.

Жюль Ангст на протяжении многих лет являлся директором одного крупномасштабного эпидемиологического проекта, называющегося «Исследование Цюрихской когорты». В данную программу были включены сотни пациентов, которые каждые несколько лет подвергались систематическим обследованиям начиная с 1978 года. Методология данного исследования, в особенности его долгосрочный аспект, позволяет с наибольшей вероятностью выявить потенциальные черты биполярности. В этой связи не представляются удивительными результаты этого исследования о том, что доля пациентов с клиническими проявлениями биполярности превышает 10 %.[\[16\]](#)

Проведенное в США эпидемиологическое исследование, Национальное исследование коморбидности, результаты которого были опубликованы в 2007 году, охватило свыше 9000 человек, которых обследовали при помощи Composite International Diagnostic Interview (CIDI). Методика была специальным образом адаптирована для выявления гипоманиакальных состояний, не отвечающих критериям DSM-IV для биполярного расстройства II типа. В данном исследовании были определены следующие показатели риска возникновения заболевания в течение жизни и на протяжении 12 месяцев: для биполярного расстройства I типа – 1,0 % и 0,6 %, для биполярного расстройства II типа – 1,1 % и 0,8 %, для «подпороговых» форм биполярной болезни – 2,4 % и 1,4 %, соответственно. Таким образом, заболеваемость в течение жизни для всех форм биполярного аффективного расстройства составляет 4,5 %.[\[174\]](#)

Обобщая указанные выше данные, можно сделать заключение, что риск развития классической маниакально-депрессивной болезни (с ярко выраженными маниакальными состояниями) затрагивает 1 % популяции. Тем не менее, показатель распространенности аффективных расстройств с биполярными проявлениями зависит от используемых для оценки биполярности, в частности, гипоманиакальных состояний, критериев. Это в первую очередь касается биполярного аффективного расстройства II типа, которое может отвечать как строгим критериям DSM-IV, так и их расширенным версиям, что приводит к возникновению значительного пустующего диагностического пространства между биполярным расстройством II типа и униполярной депрессией, именуемого биполярным спектром. Возможно, что в эту область входят и так называемые смешанные депрессивные состояния, то есть не чистые депрессивные синдромы, а включающие некоторые проявления, характерные для гипоманий, либо их эквиваленты в форме тревоги. Возвращаясь к названию этой главы, современные исследования подтверждают, что в зоне риска развития различных форм биполярных аффективных расстройств находится, по крайней мере, несколько процентов популяции.

Закономерен вопрос, имеет ли современная тенденция к расширению диагностических границ биполярных расстройств чисто теоретическую подоплеку или она несет в себе клиническое значение. Более обширное выявление биполярного фенотипа позволяет нам в большей степени сконцентрироваться на сущности нейробиологических механизмов данного явления, что будет более подробно описано в последующих главах. Тем не менее, с точки зрения текущих потребностей, по всей видимости, наиболее существенным является терапевтический аспект. Раннее выявление биполярного характера расстройства позволяет уменьшить промежуток времени до применения адекватного терапевтического воздействия, о чем уже говорилось в главе 5. Еще одним положительным моментом повышения диагностической чувствительности может стать оптимизация подходов к терапии резистентных депрессий, с которыми мы часто сталкиваемся в рамках биполярного аффективного расстройства. В этой связи необходимо учитывать, что большая часть проводимых за последние два десятилетия исследований новых препаратов была посвящена терапии биполярного расстройства I типа либо рекуррентных депрессий, тогда как в последнюю диагностическую рубрику могли включаться и некоторые «биполярные» пациенты, которые, в соответствии с современными взглядами, относятся к одноименному спектру расстройств. Таким образом, более широкое понимание маниакально-депрессивной болезни за пределами категории биполярного аффективного расстройства I типа позволит нам разработать наиболее оптимальные стандарты терапии данных состояний.

Таблица 3. Польская версия шкалы NCL-32

1. В первую очередь опишите, пожалуйста, как вы себя чувствуете сегодня по сравнению с вашим обычным (нормальным) настроением:

Намного хуже, чем обычно	Хуже, чем обычно	Немного хуже, чем обычно	Не хуже и не лучше, чем обычно	Немного лучше, чем обычно	Лучше, чем обычно	Намного лучше, чем обычно
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2. Как вы обычно себя чувствуете в сравнении с другими людьми? Независимо от того, как вы чувствуете себя сегодня, пожалуйста, укажите, каким обычно является ваше настроение по сравнению с настроением других людей, выбрав среди представленных ниже утверждений наиболее подходящее:

По сравнению с другими людьми мой уровень активности, энергии и настроения...

...всегда стабильно нормальный	...обычно лучше	...обычно хуже	...характеризуется перепадами от «подъемов» до «падений»
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

3. Пожалуйста, попытайтесь вспомнить период «подъема». Как вы тогда себя чувствовали?

Пожалуйста, отметьте все подходящие для вашего тогдашнего состояния ощущения вне зависимости от того, как вы чувствуете себя сейчас.

В таком состоянии:

1. Я меньше нуждаюсь во сне.
2. Я чувствую, что я более энергичен и активен.
3. Я более уверен в себе.
4. Работа мне нравится больше.
5. У меня больше контактов с другими людьми (чаще разговариваю по телефону, выхожу из дома).
6. Я хочу путешествовать и путешествую больше.
7. Я обычно быстрее вожу машину и при этом больше рискую.
8. Я трачу больше / слишком много денег.
9. Я совершаю больше рискованных поступков в своей повседневной жизни (на работе или в других делах).
10. Я физически более активен (спорт и т.д.).

11. Я планирую больше дел или проектов.
12. У меня возникает больше идей, я становлюсь более креативным.
13. Я меньше смущаюсь или я менее сдержанный.
14. Я одеваюсь более ярко и ношу более экстравагантную одежду/макияж.
15. Я хочу встречаться и встречаюсь с большим числом людей.
16. Я больше интересуюсь сексуальной тематикой и/или у меня повышено половое влечение.
17. Я чаще флиртую и/или у меня повышено половое влечение.
18. Я больше говорю.
19. Я думаю быстрее.
20. Во время беседы я больше шучу.
21. Я более отвлекаем.
22. Я занимаюсь более широким кругом вопросов.
23. Мои мысли перескакивают с темы на тему.
24. Я делаю дела быстрее и легче.
25. Я становлюсь более нетерпеливым и / или легче расстраиваюсь.
26. Я могу быть надоедливым или раздражаю других.
27. Я чаще спорю.
28. Мое настроение лучше, оно более оптимистичное.
29. Я пью больше кофе.
30. Я больше курю.
31. Я больше выпиваю алкоголя.
32. Я принимаю больше лекарственных веществ (транквилизаторов, анксиолитиков, психостимуляторов).

4. Как эти «подъемы» влияют на разные аспекты вашей жизни?

Пожалуйста, отметьте один ответ.

	Позитивно и негативно	Позитивно	Негативно	Не оказывают влияния
Семейная жизнь	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Социальная жизнь	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Работа	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Отдых	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5. Как люди реагируют на ваши «подъемы» и как они отзываются о них? Как оценивают ваши «подъемы» или что говорят о них окружающие люди? Пожалуйста, отметьте один ответ.

Позитивно (воодушевляют или поддерживают)	Нейтрально	Негативно (обеспокоены, раздражаются, критикуют)	Позитивно и негативно	Не реагируют
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

6. Сколько обычно продолжается ваш типичный «подъем»?  
Пожалуйста, отметьте один ответ.

- 1 день
- 2–3 дня
- 4–7 дней
- более 1 недели
- более 1 месяца
- Я не могу оценить / Я не знаю

7. Возникали ли подобные «подъемы» за последние 12 месяцев?

Пожалуйста, отметьте один ответ.

- Да
- Нет

8. Если на вопрос 7 вы ответили «Да», то в течение какого числа дней за последние 12 месяцев вы «находились на подъеме», напишите ниже число:

Всего: примерно ..... дней

## Глава 7

### Что происходит в мозге?

A nigdy nie zablądzi  
Kto tak umysł narządzi  
Jakoby umiał szczęście i nieszczęście znosić  
Temu mężnie wytrzymać, w owym się nie wznosić.

[Лишь тот никогда не собьется с пути,  
Кто разум научит свой перенести  
И взлета часы и падений  
Стоически и без волнений.]

*Ян Кочановский. «Песнь 9».* [\[136\]](#)

За понятием «настроение» стоит функциональная система (модуль) человеческой психики, благодаря которой строки поэта Кочановского верны. Этот модуль приобретал свои очертания в ходе эволюции. Его существование позволяет нам действовать соразмерно внешней обстановке. За его функции несут ответственность определенные нейрональные системы головного мозга. А внутри этих систем, в тех местах, где нервные клетки соприкасаются друг с другом (в синапсах), происходит высвобождение специфических нейромедиаторов. Настроение можно определить как склонность или предрасположение к проявлению тех или иных эмоциональных состояний в диапазоне от безбрежного счастья до глубокой депрессии.

Даже в «норме» настроение в течение дня может меняться, отражая наши реакции на текущие или длительно существующие ситуации. Степень этих колебаний и чувствительность регулирующей настроение системы к внешним стимулам у разных людей может сильно варьировать. В значительной мере данные различия опосредованы генетическим аппаратом. У одних людей имеется предрасположенность к существенным перепадам настроения или даже к его внезапным высокоамплитудным изменениям, которые не всегда можно непосредственно связать с какими-либо ситуациями. Другие склонны реагировать чрезмерными по продолжительности и выраженности изменениями настроения в ответ на некоторые ситуации (особенно ассоциирующиеся с психологическим стрессом). Изменения настроения (в сторону как повышения, так и снижения) влекут за собой изменения поведения, которые, таким образом, представляют собой наиболее яркие и очевидные симптомы маниакально-депрессивной болезни. В последних американских классификациях психических расстройств используется термин «аффективные расстройства» (соответствуют маниакально-депрессивному психозу [manisch-depressives Irresein] *Крепелина*), который приравнивается к термину «расстройства настроения».

Изучение механизмов действия новых психотропных препаратов, предпринятое во второй половине XX века, показало, что основной задачей этих веществ является изменение процессов химической передачи информации в синапсах, то есть в местах соприкосновения двух нервных клеток (нейронов). Химические вещества, отвечающие за передачу нервного сигнала в этих структурах, называются нейромедиаторами (нейротрансмиттерами). Они содержатся в везикулах (пузырьках) пресинаптического нервного окончания. При этом количество нейромедиатора, способного выделиться в синаптическую щель, зависит от активности ферментативного аппарата пресинаптического нейрона. При возбуждении последнего нейромедиаторы высвобождаются в синаптическую щель. В дальнейшем молекулы нейромедиатора могут связаться с расположенными на клеточных мембранах специфическими белками, называемыми рецепторами. Частично молекулы нейротрансмиттера разрушаются специальными ферментами, а частично – вновь поступают в пресинаптический нейрон в процессе их обратного захвата, осуществляемого специальным транспортным белком. Связывание нейромедиатора с рецептором активирует внутриклеточные процессы передачи сигнала в постсинаптическом нейроне (рисунок 1).

Большая часть из использующихся на сегодняшний день для лечения психических расстройств препаратов влияет на активность нервных систем и путей, в которых в роли нейромедиаторов выступают дофамин, норадреналин и серотонин. Психотропные препараты по большей части оказывают свое действие через увеличение или снижение высвобождения нейромедиаторов либо влияют на способность последних связываться с рецепторами. Кроме того, лекарственные средства способны модифицировать процессы обратного захвата или изменять активность метаболизирующих нейромедиаторы ферментов. Понимание механизмов действия психотропных препаратов позволило сформулировать нейромедиаторную гипотезу патогенеза эмоциональных расстройств.

Первой же биологической теорией меланхолии, связавшей, кроме того, предрасположенность к депрессиям с особенностями темперамента, являлась гипотеза об избытке черной желчи. Последователи Гиппократы видели определенную взаимосвязь между нарушениями соотношения соков организма (в том числе черной желчи) с функциями мозга. Они полагали, например, что симптомы, которые бы мы сегодня назвали маниакальными, происходят из повышения активности и температуры гипотетического вещества – черной желчи (*меланхолия*). В дальнейшем, однако, на протяжении многих веков, несмотря на прогресс науки, не осуществлялось попыток определить химическую природу этого или других гипотетических веществ, вызывавших, как предполагалось, психические расстройства.

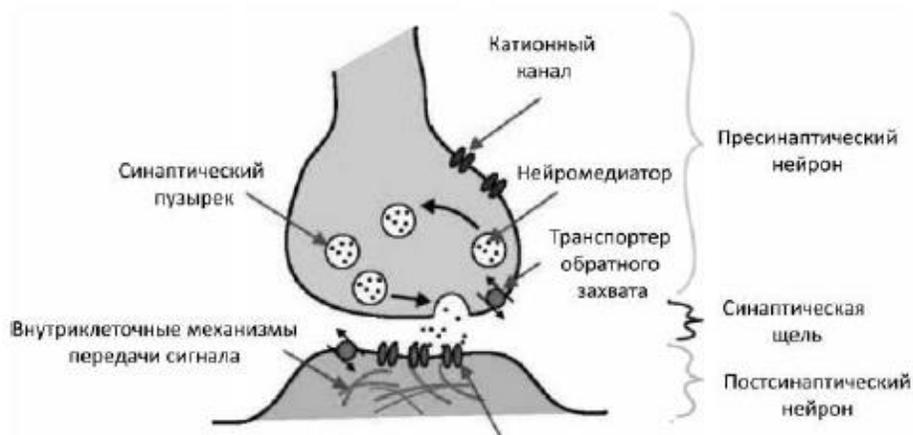


Рис. 1. Схематическое изображение работы нервного синапса: синтез и высвобождение нейромедиатора из пресинаптического нейрона, взаимодействие нейротрансмиттера с рецептором на постсинаптическом нейроне, активация внутриклеточных процессов передачи сигналов. Избытки нейромедиатора удаляются из синаптической щели в пресинаптический нейрон при помощи белка-транспортера.

В XX веке гипотезу о том, что некоторые химические вещества отвечают за наш характер, сформулировал американский психиатр Роберт Клонинджер. Согласно его теории, приобретшей известность в 1980-х годах, активность трех нейромедиаторов соответствует выраженности трех граней (дименсий) характера, определяющих фундаментальные особенности индивидуального стиля ответа на внешние стимулы. Клонинджер считал, что такими фундаментальными чертами темперамента являются поиск новизны, зависимость от вознаграждения и избегание вредностей. Как предполагалось, они регулируются тремя нейромедиаторами: дофамином, норадреналином и серотонином, соответственно. [\[52\]](#)

С 1960-х годов нейромедиаторная теория, в том числе теория об изменении синаптической передачи в головном мозге, определяла наше понимание и механизмов действия психотропных препаратов, и патогенеза психических расстройств. В отношении аффективных расстройств нейромедиаторная теория подразделяется на две большие группы: теорию униполярных и биполярных нарушений. Теории униполярных нарушений призваны объяснить патогенез депрессии, в то время как теории биполярных расстройств описывают возникновение как депрессивных, так и маниакальных эпизодов. Первой попыткой объяснить возникновение биполярных расстройств с позиций нейромедиаторных нарушений являлась катехоламиновая гипотеза патогенеза эмоциональных расстройств, сформулированная в 1965 году американским психиатром Джозефом Шилдкромом (1934–2006). [\[245\]](#) Шилдкром предполагал, что во время маниакальной фазы в головном мозге отмечается избыток катехоламинов, в то время как при депрессиях – истощение их запасов. Катехоламины представляют собой вещества, которые синтезируются из аминокислоты тирозин. Начальным шагом данного процесса управляет фермент тирозин-гидроксилаза. Первым нейромедиатором, образующимся на

этом пути, является дофамин, который, в свою очередь, преобразуется в норадреналин, а последний – в адреналин. Синтез дофамина и норадреналина происходит главным образом в головном мозге, адреналина – в надпочечниках. Джулиус Аксельрод (1912–2004), чьи родители – уроженцы Польши, заложил основу для нейромедиаторных теорий психических расстройств. В 1970 году он получил Нобелевскую премию за свои исследования катехоламинергической нервной передачи.

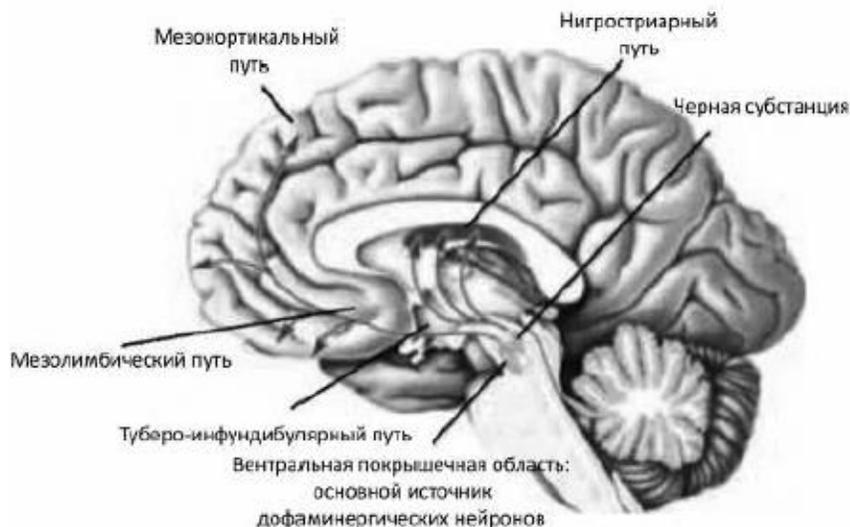
Шилдкрот основывал свою теорию, исходя из результатов фармакологических исследований механизма действия нейролептических препаратов, которые оказались эффективными при маниах, и антидепрессантов, успешно применяющихся при депрессиях. При разработке данной теории оказалась полезной и дополнительная информация относительно других веществ и препаратов, применяющихся при различных соматических расстройствах (например, при гипертонии) и оказывающих влияние на катехоламинергическую систему. Выяснилось, что использование одних лекарственных средств предрасполагало к возникновению мании, а других – к депрессии. В том же году психиатры Уильям Банни и Джон Дэвис, работающие в Национальном институте психического здоровья в городе Бетесда, представили взгляд на нарушения функций норадренергической системы при депрессиях.[\[39\]](#) Поскольку в 1960-х годах значимость дофамина оставалась загадочной, катехоламинергические гипотезы главным образом были сфокусированы на роли норадреналина. Через несколько лет появились гипотезы, основанные на дефиците серотонина при депрессиях. Эти теории возникли на базе полученных о механизмах действия антидепрессантов знаний, а также из нейрохимических исследований у пациентов, страдающих депрессией. В 1969 году серотониновая теория была независимо сформулирована еще одним психиатром из Англии Алемом Коппеном[\[54\]](#) и психофармакологами из Ленинграда Изяславом Лапиным и Григорием Оксенкругом.[\[147\]](#) В отличие от Шилдкрота, эти авторы не рассматривали возможность изменений в серотонинергической системе при маниакальных эпизодах. Катехоламинавая и серотониновая теории аффективных расстройств явились отправной точкой для проведения исследований новых антидепрессантов и выяснения причин и механизмов их эффективности. И по сей день действие большинства антидепрессантов главным образом объясняется их способностью влиять на катехоламинергическую (норадренергическую, дофаминергическую) и/или серотонинергическую системы головного мозга.

Из перечисленных выше нейромедиаторных систем дофаминергическая, по-видимому, также играет важную роль в патогенезе маниакально-депрессивной болезни. Роль дофамина, как одного из наиболее важных нейромедиаторов, была определена шведским психофармакологом из Гетеборга Арвидом Карлссоном, который в 2000 году получил Нобелевскую премию за изучение этого вещества. Сразу после появления нейролептических препаратов в 1950-х годах с их высокой эффективностью в отношении некоторых проявлений психических заболеваний (таких как бред и галлюцинации) никто не мог объяснить, что происходит в головном мозге при их применении. Лишь 10 лет спустя, в 1963 году, Карлссон первым показал, что нейролептики оказывают свое действие главным образом через влияние на дофаминергическую систему.[\[46\]](#) В настоящее время не секрет, что антипсихотическое и антимианкальное действие антипсихотиков обусловлено их способностью блокировать дофаминовые D<sub>2</sub>-рецепторы.[\[254\]](#) Антипсихотики нового поколения обладают эффективностью в

отношении более широкого круга психотической симптоматики не только при шизофрении, но и при аффективных расстройствах. Кроме того, некоторые из них оказывают ярко выраженное стабилизирующее настроение (нормотимическое) действие. Общая численность дофаминергических нейронов в центральной нервной системе, вероятнее всего, не превышает  $10^6$ . Несмотря на то, что эта цифра не является большой, дофаминергические нейрональные круги занимают ключевые позиции в реализации многих функций головного мозга, в том числе так называемых высших психических функций. Возможно, что именно развитие дофаминергической системы явилось знаковым событием в эволюции человеческого мозга. В мозге существуют четыре дофаминергических пути. Они пролегают через гипоталамус, базальные ганглии, лимбическую систему и лобную кору. Гипоталамический путь (тубероинфундибулярный путь) участвует в регулировании гормонального баланса. Путь, пролегающий через базальные ганглии (проецирующий дофаминергические волокна из черной субстанции в полосатое тело, – нигростриальный путь) участвует в регулировании двигательных функций. Лимбический путь (мезолимбический; самый важный его элемент – прилегающее ядро – *nucleus accumbens*) играет важную роль в реализации мотивационных и эмоциональных функций. Кортикальный путь (мезокортикальный; проецирующий волокна в лобную и височную кору) является определяющим в выполнении когнитивных функций (рисунок 2).

Маниакально-депрессивную болезнь можно рассматривать как двухфазное заболевание, проистекающее из повышения либо снижения активности дофаминергической системы. Подобный взгляд помогает объяснить механизмы возникновения различных клинических проявлений и мании, и депрессии. В этом плане функции мезолимбической дофаминергической системы (называемой также системой внутреннего вознаграждения), отвечающие за мотивацию, исследовательскую активность и позитивные эмоции, играют ключевую роль. Повышение активности данной системы наблюдается при маниакальных и гипоманиакальных эпизодах, а также после применения психостимуляторов, влияющих на дофаминергическую систему (например, амфетамина). Это может находить отражение в возникновении таких симптомов, как приподнятое настроение, повышенная способность испытывать позитивные эмоции (гипергедония), высокая восприимчивость к внешним стимулам, готовность идти на контакт с другими людьми и чрезмерная вовлеченность в активность, приносящую удовольствие (сексуальную, трата денег). Снижение активности этой системы при депрессии, помимо всего прочего, ассоциируется со снижением настроения, неспособностью испытывать радость (ангедонией), ограничением взаимодействий с социальным окружением и снижением полового влечения. [\[186\]](#)

Не так давно было выдвинуто предположение, что дофамин как нейромедиатор связан с закреплением смыслового содержания внешних и внутренних стимулов. Этот процесс регулируется через взаимодействие мезолимбической и мезокортикальной дофаминергических систем. Повышенная дофаминергическая активность ассоциируется с усилением восприятия и повышенным распознаванием (осознанием, салиенсом) значимости внешних стимулов. Возможно, что данный процесс является важным элементом в формировании идеаторной психотической симптоматики. В частности, психотические симптомы можно рассматривать как реакцию мозга, пытающегося приспособиться к избытку стимулов и придающего им преувеличенное значение. [\[127\]](#)



*Рис. 2. Дофаминергические пути головного мозга: гипоталамический (тубероинфундибулярный), nigростриальный, мезолимбический и мезокортикальный. Большая часть дофаминергических нейронов, связанных с этими путями, расположена в структуре головного мозга, называемой вентральной покрышечной областью.*

Дофамин также участвует в регулировании моторных функций – динамики и беглости движений. Главенствующее значение в этой сфере принадлежит nigростриальной системе базальных ганглиев, дефицит дофамина в которой наблюдается при болезни Паркинсона. Паркинсоноподобная симптоматика может быть вызвана применением нейролептических препаратов, оказывающих антидофаминергическое действие. Дефицит дофамина может также являться одним из факторов, лежащим в основе моторной заторможенности при депрессиях, в то время как избыток этого нейромедиатора может ассоциироваться с маниакальной гиперактивностью. В последние годы было также показано, что базальные ганглии во взаимодействии с лобной корой могут оказывать влияние на темп когнитивных процессов (ускоряя либо замедляя их).

В 1960-1970-е годы литий считался единственным «специфическим» фармакологическим препаратом для лечения биполярного аффективного расстройства. Литий представляет собой элемент из группы щелочных металлов. К этой же группе принадлежат натрий и калий, являющиеся двумя наиболее важными катионами человеческого организма. Данный факт привлек повышенный интерес к роли этих катионов в механизмах действия лития и в патофизиологии биполярного аффективного расстройства. Транспорт катионов через клеточную мембрану является определяющим фактором в процессах возбуждения нейронов и передачи нервного сигнала. В середине 1970-х годов я имел возможность участвовать в проекте исследовательской группы из Университета Пенсильвании в Филадельфии, которая одной из первых описала механизм транспорта ионов лития сквозь клеточную мембрану на модели эритроцита. Одну из

ключевых ролей в этом процессе играет литий-натриевая помпа, осуществляющая противоположно-направленный перенос обоих ионов, задача которой – удалять литий из клетки. В нашем исследовании мы обнаружили, что при маниакально-депрессивной болезни данный механизм ослаблен, о чем свидетельствовало накопление внутри эритроцитов катионов лития.[\[229\]](#) Кроме того, у больных аффективными расстройствами были выявлены и другие нарушения трансмембранного транспорта натрия и калия.

В 1980-е годы наличие у лития биологической активности вдохновило научное сообщество на проведение дальнейших исследований в области передачи сигналов внутрь клетки с выяснением роли этих процессов в патогенезе маниакально-депрессивной болезни и в механизмах действия нормотимических препаратов. Как ранее уже отмечалось, внутриклеточные процессы передачи сигналов являются следующим шагом в процессе передачи информации вслед за связыванием нейромедиаторов с постсинаптическими рецепторами. Большинство исследований, посвященных внутриклеточной передаче сигналов, сконцентрировалось на изучении трех основных путей: с участием фосфоиноzitола (PI), циклической формы аденозинмонофосфата (сАМР) и протеинкиназы С (РКС).

В начале 1980-х годов английский исследователь Майкл Берридж описал фосфоинозитоловый путь передачи информации, основную роль в котором играет PI, приводящий к мобилизации ионов кальция и активации дальнейших этапов внутриклеточного каскада передачи сигнала. Берридж показал, что ионы лития ингибировали некоторые важные стадии данного процесса.[\[30\]](#)

В 1990-е годы нарушения фосфоинозитолового пути были обнаружены у больных с маниакально-депрессивным расстройством.[\[263\]](#) В начале XXI века было показано, что влияние на работу системы фосфоиноzitола является общим механизмом действия стабилизаторов настроения первого поколения (лития, солей вальпроевой кислоты и карбамазепина).[\[293\]](#) Нельзя не упомянуть имя выдающегося израильского исследователя и психиатра Роберта Хайма Белмакера (чьи родители жили в Польше), работающего в университете Беер-Шева, который внес большой вклад в наше понимание механизмов действия нормотимиков и взаимосвязей между системой фосфоиноzitола (и других систем внутриклеточной передачи сигнала) и маниакально-депрессивной болезнью.[\[29\]](#)

Белок, связывающий сАМР-чувствительный элемент (CREB – по первым буквам сАМР response element binding protein), играет важную роль на сАМР-пути передачи сигнала. Он выполняет важные функции по регулированию транскрипции генов. Нейрохимические исследования показали, что при аффективных расстройствах имеются нарушения сАМР-CREB-пути, и что антидепрессанты восстанавливают баланс в этой системе. [\[67\]](#) Сниженная активность CREB в дофаминергических структурах системы внутреннего вознаграждения (прилежащем ядре) представляет собой наиболее вероятный фактор в генезе ангедонии. Также было обнаружено, что одним из механизмов действия двух стабилизаторов настроения первого поколения, лития и солей вальпроевой кислоты, является способность ингибировать активность протеинкиназы С.[\[100\]](#) Данный факт в недавнем прошлом подвигнул группу исследователей провести изучение противоопухолевого препарата тамоксифена, являющегося ингибитором РКС, в качестве потенциального препарата для лечения биполярного аффективного расстройства.[\[300\]](#)

Среди патогенетических механизмов возникновения депрессии, по всей видимости, большую роль играет система адаптации к внешним стимулам – система стресса. Понятия

«стресс» и «система стрессового ответа» были введены Гансом Селье (1907–1982), канадским ученым с австро-венгерскими корнями. В общих словах стресс – это реакция организма на различные неблагоприятные стимулы, называемые стрессорами. На первых этапах данная реакция имеет позитивную, адаптивную направленность, однако при длительном сохранении действия стрессора она может запустить патологические процессы. В первоначальном виде теории Селье система стресса в общих чертах ограничивалась двумя структурами: гипофизом и корой надпочечников, секретирующей гормон кортизол.[\[255\]](#) Дальнейшие исследования показали, что в системе стресс-ответа участвуют и другие образования головного мозга, в том числе гипоталамус, гиппокамп и префронтальная кора. Даже в первых исследованиях патогенеза депрессивных расстройств, рассматривавших роль структур, принадлежащих к оси стресса (рисунок 3), было показано, что депрессивные проявления походят на нарушения, возникающие при длительном, хроническом воздействии стресса.

На сегодняшний день известно, что во время депрессивного эпизода возникают поломки в различных звеньях системы регулирования стресса. Еще в 1970-е годы было обнаружено, что при депрессиях чрезмерно повышена и нарушена секреция кортизола.[\[240\]](#) В 1982 году американско-австралийский психиатр Бернард Кэрролл предложил использовать известный эндокринологам дексаметазоновый тест в качестве методики оценки функционального состояния стресс-системы.[\[48\]](#) В 1990-е годы немецкие ученые усовершенствовали данный тест, предложив вводить дексаметазон совместно с гормоном гипоталамуса кортиколиберином (CRH).[\[109\]](#) Исследования, проведенные с использованием дексаметазонового-CRH-теста в Познани, показали, что нарушения со стороны стрессовой системы при депрессиях в большей степени выражены у больных, страдающих биполярным аффективным расстройством, по сравнению с униполярным.[\[238\]](#) Изучение функций стресс-системы с использованием разнообразных экспериментальных и клинических методик впервые показало возможность наличия связи между структурными повреждениями головного мозга и депрессивными состояниями. Оказалось, что длительно существующая гиперкортизолемиа, наблюдающаяся при депрессии, может приводить к атрофии нейронов в области мозга, принадлежащей лимбической системе – гиппокампе. [\[150\]](#)

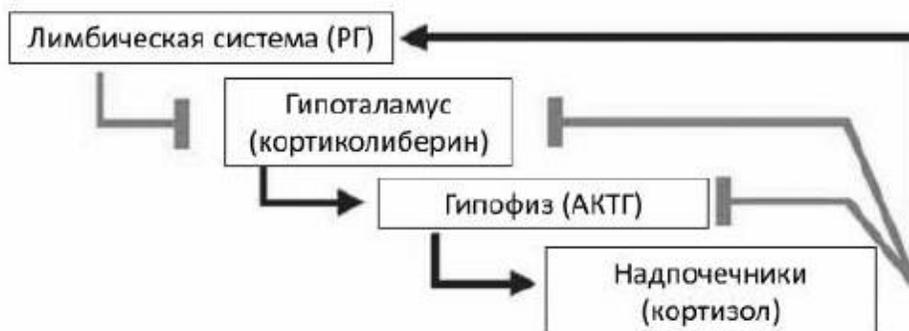


Рис. 3. Схема системы ответа на стресс. РГ – рецепторы к глюкокортикоидам в гиппокампе, на которые воздействует выделяющийся корой надпочечников кортизол, CRH – кортиколиберин, вызывающий активацию стрессовой системы и повышающий тонус норадренергической системы, в состоянии стресса, АКТГ – адренокортикотропный гормон гипофиза, стимулирующий кору надпочечников. Система ответа на стресс характеризуется наличием обратной связи на каждом из ее уровней. Возбуждающие влияния на данной схеме отмечены →, ингибирующие – T

Стрессоры могут оказывать свое влияние как на самых ранних этапах жизни, так и непосредственно до наступления депрессивного эпизода. В детском возрасте наиболее значительными стрессорами являются смерть родителя, длительная разлука с родителями, физическое насилие или психологическое воздействие. Возникновение любого из этих факторов приводит к нарушениям развития и регулирования системы ответа на стресс, что может привести к ее гиперчувствительности к неблагоприятным факторам в более взрослом возрасте. В этой ситуации стрессоры, возникающие в подростковом или зрелом возрасте, могут запустить первую или повторные депрессивные фазы. Данный тип взаимоотношений между стрессовыми факторами и депрессией больше характерен для рекуррентной депрессии, нежели для биполярного аффективного расстройства.

При аффективных расстройствах обнаруживаются нарушения в нескольких нейроэндокринных системах. Это касается, например, щитовидной железы (гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная ось) и половых желез («гипоталамо-гипофизарно-гонадальная ось»). Дисфункции этих систем, по-видимому, играют более значимую роль у женщин. Заболевания щитовидной железы часто сопровождаются изменениями настроения, а при аффективной патологии часто встречаются заболевания щитовидной железы. Гормоны щитовидной железы также используются для усиления (аугментации) терапии расстройств настроения, а их терапевтический эффект может проявляться независимо от функционального состояния самой железы. Периоды жизни, ассоциирующиеся со значительными изменениями уровней половых гормонов (предменструальный, послеродовой, начало менопаузы), могут быть связаны с повышением риска возникновения аффективных расстройств. Изменения настроения, возникающие при терапии глюкокортикоидами, дают нам еще один пример роли эндокринной системы в патогенезе эмоциональных расстройств.

При аффективных расстройствах обнаружены также нарушения со стороны регулирования иммунной системы. Исследования по этому вопросу отсылают нас к работам, связывающим депрессию со стрессом. В 1977 году Роджер Бартроп из Сиднея опубликовал статью в журнале *The Lancet*, посвященную ослаблению иммунной системы у людей, недавно потерявших близких родственников.[\[26\]](#) Аналогичные результаты были получены и у пациентов, страдающих депрессией, в исследованиях, проводившихся в 1980-е годы.[\[118\]](#) Более современные работы, проведенные в 1990-е годы, обнаружили при депрессиях патологическую активацию иммунной системы, в частности, увеличение содержания белков острой фазы и повышение секреции провоспалительных иммунных факторов (цитокинов).[\[262\]](#) Изменения иммунного ответа наблюдались также и во время маниакальной фазы, однако их природа остается еще не изученной.[\[192\]](#)

Двенадцать лет назад Рональд Дамэн и его коллеги из Йельского университета представили молекулярную и клеточную теорию депрессии.<sup>[71]</sup> Согласно этой теории, в патогенезе депрессии значительную роль играют нарушения нейропластичности в структурах центральной нервной системы, в частности, атрофия нейронов гиппокампа, снижение экспрессии нейротрофных факторов и подавление процессов нейрогенеза (роста новых нейронов). Считается, что эти изменения возникают под воздействием стресса у генетически предрасположенных людей. Через несколько лет были получены свидетельства возникновения данных изменений у больных с маниакально-депрессивной болезнью. Множество данных в поддержку данной теории было получено по результатам экспериментальных и клинических исследований терапевтического действия антидепрессантов и стабилизаторов настроения первого и второго поколений. При проведении лечения, а особенно это касалось терапии антидепрессантами, отмечалась приостановка или даже обратное развитие процессов атрофии в гиппокампе. После введения большинства антидепрессантов и нормотимиков наблюдалась активация процессов нейрогенеза. Высказывалось мнение, что данный эффект является необходимым для достижения антидепрессивного действия препаратов. Нейропротективная активность была описана и для многих стабилизаторов настроения, хотя большая часть данных была получена в отношении лития и солей вальпроевой кислоты. Одним из объяснений нейропротективного действия является способность регулировать активность некоторых внутриклеточных веществ. Описаны еще два механизма: первый связывается со стимуляцией выработки нейротрофного фактора BDNF и белка Vcl-2, второй – с угнетением активности гликоген-синтазы киназы-3 (GSK-3), фермента, ответственного за многочисленные нежелательные изменения со стороны нейропластичности.

Эмоциональные расстройства сопровождаются нарушениями биологических ритмов. Как при униполярном, так и при биполярном аффективных расстройствах обнаруживаются циркадные изменения настроения, активности, сна, аппетита и секреции гормонов. Внешние факторы, приводящие к нарушению регуляции этих ритмов, могут запустить эпизод расстройства настроения. И, наоборот, восстановление правильного регулирования циркадных ритмов с использованием фармакологических и психотерапевтических средств играет роль в процессах реконвалесценции. Сезонное аффективное расстройство являет собой пример наличия взаимосвязи между течением болезни и годовым циклом изменения освещенности. В этой связи биполярное аффективное расстройство с быстрой или ультрабыстрой цикличностью отчетливо демонстрирует поражение биологических ритмов.

Первая теория, объясняющая взаимоотношения между анатомическими структурами головного мозга и эмоциональным опытом, была представлена в 1937 году американским нейроанатомом Джеймсом Папцем (1883–1958). Первоначально предложенная им нейроанатомическая система эмоций получила название «круг Папца».<sup>[195]</sup> В него входят таламус, кора поясной извилины, гиппокамп, гипоталамус и сосцевидные тела. В 1949 году американский исследователь Пол Маклин (1913–2007) ввел термин «лимбическая система», с помощью которого он обобщил группу структур головного мозга, отвечающих за эмоциональные процессы. Маклин также предложил трехуровневую анатомическую и функциональную иерархическую структуру головного мозга, тройственный мозг, в который входит наиболее эволюционно древний «мозг рептилий», «старый мозг

млекопитающих» (висцеральный мозг) и «новый мозг млекопитающих». Первая из этих структур, включающая базальные ганглии, определяет возникновение наиболее базовых эмоций – тревоги и агрессии. Ко второй структуре относится большая часть элементов круга Папеца, и она регулирует более сложные эмоции, в том числе связанные с социальными взаимодействиями. Наконец, к иерархически более новым образованиям относится, главным образом, кора головного мозга, которая объединяет когнитивные и эмоциональные функции и осуществляет когнитивную обработку эмоциональных ответов.[\[160\]](#)

В ходе недавних исследований в части регулирования настроения была определена существенная роль таких структур головного мозга, как миндалина, поясная извилина и префронтальная кора (рисунок 4). После того, как это выяснилось, появилась необходимость пересмотра теории Маклина о лимбической системе как об эмоциональном мозге. Оказалось, что роль гиппокампа, сосцевидных тел и гипоталамуса раньше слишком переоценивалась, в то же время в модифицированной теории повысилась значимость некоторых других структур, таких как прилежащее ядро и островок. В настоящее время считается, что гиппокамп участвует главным образом в когнитивных функциях и связывается в основном с регулированием системы памяти и стресса. По-видимому, примыкающая к гиппокампу парагиппокампальная извилина, расположенная в средней височной доле, более важна в реализации эмоциональных функций. Приводятся также доводы, согласно которым эмоциональные процессы являются латерализованными, и что правое полушарие в этом плане доминирует.

В тот же год, когда Папек выдвинул свою гипотезу об эмоциональных структурах мозга, два американских исследователя, психолог Генрих Клувер (1897–1979; уроженец Германии) и нейрохирург Пол Бьюси (1904–1992), описали резкую перемену поведения у обезьян после иссечения обеих височных долей, содержащих компоненты лимбической системы: гиппокамп и миндалину.[\[134\]](#) Через 20 лет после этого английский исследователь Лоуренс Вейскрэнц[\[282\]](#) обнаружил, что идентичные симптомы появлялись после избирательного двустороннего удаления миндалин. В 1990-е годы большая часть исследований функций миндалины была проведена командой нью-йоркских ученых под руководством Жозефа Ле Ду. Как полагают в настоящее время, миндалины, в которых объединены многие ядра мозга, являются первичной структурой, производящей обработку эмоциональных сигналов, связанных с социальными взаимодействиями (главным образом ассоциированных с тревогой), а также играют основную роль в формировании эмоций и эмоциональной памяти. В работе Ле Ду, опубликованной в 1996 году под названием «*Эмоциональный мозг. Тайные основы эмоциональной жизни*», указывается, что центральное место в этих процессах занимают не только миндалины, но и кора головного мозга (главным образом ее префронтальные отделы).[\[149\]](#)



Рис. 4. Структуры головного мозга, связанные с эмоциональными процессами.

Префронтальная кора выполняет задачи, связанные с высшими корковыми функциями, такими как планирование и принятие решений, а также осуществляет координацию когнитивных, эмоциональных и мотивационных процессов. Дорсолатеральная префронтальная кора (DLPC) ассоциируется с реализацией сложных механизмов обработки информации, в том числе краткосрочной памяти и исполнительных функций. Вентромедиальная префронтальная кора (VMPC) связана с переживанием эмоций как результата интеграции когнитивных и эмоциональных (соматических) стимулов. Орбитальная кора, самый нижний отдел префронтальной коры, отвечает за мотивационные процессы и подавление неадекватных реакций, которые могут возникать вслед за стимулом.

Некоторые считают, что и поясная извилина является частью префронтальной коры. В последние годы наблюдается рост интереса к потенциальной роли этой структуры в механизмах эмоциональных процессов и патогенезе аффективных расстройств. Ее передняя часть – передняя цингулярная область (АС) – как в настоящее время полагают, выполняет функции центра интеграции информации, ассоциированной с эмоциями, вниманием и соматическими ощущениями. Вентральная часть передней цингулярной области отслеживает информацию относительно возможного «конфликта» между функциональным состоянием организма и поступающей новой информацией, потенциально способной запустить эмоциональные или мотивационные реакции. Возможно, именно в этой связи обладатель Нобелевской премии за открытие структуры ДНК Фрэнсис Крик, который в дальнейшем обратился к исследованиям сознания, указывал в своей книге *«Удивительная Гипотеза. Научные Поиски Души»*, что центр «доброй воли» может быть расположен именно в вентральном отделе АС.[\[58\]](#) Через поясную извилину также проходит нервный путь, ответственный за восприятие боли – как

соматической, так и психосоциальной «боли» (последняя может возникать после утраты или социальной изоляции).[\[194\]](#)

Островок представляет собой область коры головного мозга, которая залегает глубоко между височными и затылочной долями. Впервые эта область была описана в 1809 году немецким анатомом и физиологом Йоханом Кристианом Рейлом (1759–1813), известным тем, что он являлся врачом Иоганна Вольфганга Гёте. Рейл полагал, что островок является важным центром психических функций. Дальнейшие наблюдения показали, что островковая (инсулярная) зона входит в состав нейрональных систем, регулирующих языковые функции, осуществляющих интеграцию сенсорных процессов и соматических ощущений. В недавно проведенном исследовании была также обнаружена роль островка в эмоциональных процессах. В этой структуре при эмоциональных расстройствах, а также у больных, принимающих антидепрессанты и нормотимики, обнаруживались функциональные нарушения.

Нейровизуализационные исследования, проведенные в отношении маниакально-депрессивной болезни, подтверждают вовлеченность вышеупомянутых структур в работу нейрональных систем, задействованных в патогенезе заболевания. Стивен Страковски, американский психиатр с польскими корнями (фамилия его прадеда была Стржалковский), работающий в университете в Цинциннати, является одним из наиболее выдающихся специалистов в области нейровизуализации биполярного расстройства. Согласно его мнению, маниакально-депрессивная болезнь связана с дисфункциональными нарушениями в нейрональной сети, состоящей из передней части лимбической системы (передняя лимбическая сеть), в том числе вентральных и орбитальных отделов префронтальной коры, и имеющих с ними реципрокные взаимоотношения миндалины, парагиппокампальной извилины, островка и передней части поясной извилины.[\[267\]](#) Были проведены специальные нейровизуализационные исследования, направленные на демонстрацию функциональных изменений в этих структурах при маниакальных и депрессивных фазах, а также в интермиссии заболевания. В этих исследованиях наиболее часто обнаруживались изменения, заключающиеся в колебаниях активности определенных участков префронтальной коры и передней части поясной извилины. Кроме того, в некоторых работах у больных маниакально-депрессивным расстройством было показано снижение объема миндалины и передней поясной области.

Одним из симптомов маниакальных состояний является неконтрольное совершение покупок. В этой связи в недавнем прошлом Брайен Кнутсон со своими коллегами по Стэнфордскому университету выделили так называемые нейрональные системы «шоппинг-центра». То, что мы совершаем покупку, является результатом компромисса между нашим выбором именно данного продукта и его ценой. За предпочтительное желание приобретения конкретного продукта отвечает активация системы внутреннего вознаграждения (прилежащее ядро). Осознание того, что цена завышена, приводит к активации островковой коры и снижению активности вентро-медиальных отделов префронтальной коры.[\[135\]](#) При маниакальных состояниях наблюдается повышенная активность системы внутреннего вознаграждения (то есть гиперактивность дофаминергической системы), которая сочетается с нарушениями функционирования префронтальной и островковой коры, что ассоциируется со снижением значимости сдерживающего фактора цены.

Последние годы происходит интенсивное развитие методик нейропсихологической оценки функций мозга при аффективных расстройствах. Их применение показало, что при депрессиях и маниах отмечаются выраженные когнитивные, эмоциональные и мотивационные нарушения, причем данный дефицит в некоторой степени сохраняется и во время ремиссии. Среди этих дефицитарных проявлений особое значение имеют нарушения краткосрочной памяти и исполнительных функций, которые связаны с нарушениями работы префронтальной коры. Эти проявления наиболее выражены во время депрессивных состояний, особенно при возникающих в рамках биполярного аффективного, нежели рекуррентного депрессивного расстройства.[\[35\]](#) Как при маниах, так и при депрессиях в зависимости от фазы заболевания могут наблюдаться различные по качеству и выраженности нарушения внимания, мышления, принятия решений, процессов обучения и переработки аффективно-насыщенной информации. Например, содержание мыслей при депрессии имеет катастрофическую направленность, в отличие от маниакального «анастрофического» мышления с тенденцией к произвольному формированию мотивов и чрезмерной позитивной интерпретацией действительности и последствий действий.[\[53\]](#) Нарушения восприятия эмоционально насыщенных стимулов у маниакальных пациентов проявляются в виде снижения восприятия негативных эмоций, а у депрессивных больных – позитивных. Трудности при принятии решений у больных с маниакальными состояниями частично находят отражение в их облегчении – повышенной импульсивности и снижении способности сдерживать эмоциональные реакции.[\[126\]](#)

Вся информация, приведенная в данной главе, наглядно свидетельствует о том, что наше понимание биохимических и структурных изменений, наблюдающихся в головном мозге больных, страдающих маниакально-депрессивной болезнью, постоянно совершенствуется. И наблюдавшееся в последние годы стремительное накопление знаний по данной проблеме означает, что уже через несколько лет наши воззрения на нее могут существенным образом измениться.

## Глава 8

### Прошлое и настоящее генетики

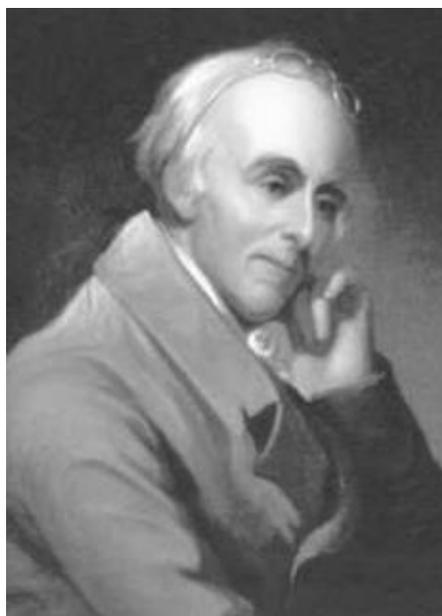
Та другая, внутренняя, врожденная причина меланхолии – наша температура, коя всецело или частично достается нам от родителей наших (...), передается она в поколениях (...); сиречь какова была температура у отца, такова она будет у сына, и узрите: тот недуг, что снедал отца, когда он производил сына, его сын будет иметь после него; и унаследует сын немощь его, словно земли его.

**Роберт Бёртон. «Анатомия меланхолии».** [\[41\]](#)

Наблюдения за наследуемым характером болезней, в том числе и психических, восходят к древнему миру. Они нашли отражение в латинских пословицах: «*Qualis mater talis filia*» («Какова мать – такова и дочь») и «*Qualis pater talis filius*» («Каков отец – таков и сын»). Римский поэт и философ Тит Лукреций Кар (примерно 9955 гг. до н. э.) утверждал, что в наследство ребенок получает тело отца и кровь матери. В своем трактате «*Анатомия меланхолии*» английский священник и ученый Роберт Бёртон, помимо воззрений о патогенезе, клинической картине и лечении меланхолии, высказывал похожие измышления о наследственных факторах, участвующих в возникновении этой болезни.

Многие выдающиеся врачи Европы XVIII–XIX веков вторили Бёртону и рассматривали наследственные факторы в качестве неотъемлемой части психических расстройств и, в частности, расстройств настроения. Среди них звучат имена Уильяма Пёрфекта (1745–1826), Филиппа Пинеля (1745–1826), Жан-Этьена Эскироля (1772–1840), Жан-Пьера Фальере (1794–1870) и Карла Людвиг Кальбаума (1828–1899). Также нельзя пройти мимо фигуры известного американского врача и мыслителя Бенджамин Раша (1745–1813; рисунок 1), одного из подписавшихся под Декларацией независимости, которого рассматривают в качестве «отца американской психиатрии». Он внес существенный вклад в развитие данной темы, и его можно считать родоначальником близнецовых исследований в психиатрии, поскольку он впервые описал случай возникновения меланхолии у близнецов.

На рубеже XIX и XX веков, когда Эмиль Крепелин осуществил подразделение психических расстройств, учение о наследственности едва успело оценить гений монаха из Брно Грегора Менделя с его экспериментами, проведенными в 1860-е годы. Результаты этих экспериментов позволили понять основные принципы наследования доминантных и рецессивных признаков. В 1880-е годы великий немецкий ученый Вальтер Флемминг (1843–1905), не зная об экспериментах Менделя, открыл биологический субстрат наследования – хромосомы. Вальтер Флемминг был сыном уже упомянутого в главе 4 немецкого психиатра Карла Флемминга, который ввел в психиатрию термин «дистимия». Крепелиновская дихотомия психических расстройств явилась отправной точкой для проведения генетических исследований в семьях душевнобольных. И сам Крепелин являлся ярким сторонником взглядов о главенствующей роли наследственных факторов в этиологии психических болезней.



*Рис. 1. Бенджамин Раш (1745–1813), отец американской психиатрии и родоначальник близнецовых исследований в психиатрии.*

Два наиболее часто используемых в семейно-генетических исследованиях метода нашли свое применение и в психиатрии: оценка частоты возникновения болезни среди родственников больного (пробанда) и оценка конкордантности развития болезни у близнецов. С помощью первого метода оценивают, насколько риск заболевания среди родственников больного выше риска заболевания в общей популяции. Наиболее часто в такие исследования включают родственников первой степени родства, то есть родителей, родных братьев и сестер и детей пациентов. Второй метод позволяет оценить степень соответствия (конкордантность) риска болезни у монозиготных и дизиготных близнецов (то есть вероятность возникновения заболевания у второго близнеца, когда первый болен). Неоспоримо, что немецкие психиатры являются пионерами в проведении семейно-генетических исследований в психиатрии. К сожалению, некоторые из них заклемили себя позором, поскольку были призваны воплотить евгенику нацистской Германии. Интересно, тем не менее, то, что результаты, полученные немецкими исследователями во время первых исследований маниакально-депрессивных расстройств, остаются актуальными. В 1921 году Герман Гофман продемонстрировал, что риск маниакально-депрессивной болезни у родственников первой степени родства больного человека составляет 14 %, [\[113\]](#) а в 1928 году Ганс Люксенбергер заявил, что степень конкордантности по маниакально-депрессивной болезни у монозиготных близнецов составляет 80 %. [\[158\]](#)

Исследования, выполненные в дальнейшие годы, показали, что генетические факторы крайне важны в генезе маниакально-депрессивной болезни. Сравнительные исследования свидетельствуют, что их значимость при данном заболевании выше, чем при шизофрении. После разграничения биполярных и униполярных аффективных расстройств было

убедительно продемонстрировано, что, опять-таки, роль наследственности в формировании маниакально-депрессивной болезни выше, чем при периодических депрессиях.[\[83\]](#)

Пятнадцатипроцентный риск возникновения заболевания среди родственников первой степени родства означает, что если болеет один из родителей, то у ребенка вероятность заболеть составляет приблизительно 15 %. Именно эта информация может быть предоставлена больному человеку, интересующемуся здоровьем его будущих детей. Не подлежит сомнению, что вероятность болезни может быть еще выше в семьях со сквозным возникновением болезни в нескольких поколениях.

Исследования конкордантности развития расстройства у близнецов показали различия между монозиготными и дизиготными близнецами на этом же уровне. Известно, что у монозиготных близнецов генотипы идентичны, а генетическое сходство у дизиготных близнецов не отличается от сходства между обычными сиблингами. Исследования, проведенные за период с 1920 по 1960 год, подтвердили оценки Гофмана. Было показано, что конкордантность по маниакально-депрессивной болезни у монозиготных близнецов составляет 60–80 %. Аналогичный показатель для дизиготных близнецов по данным исследований составил 15–20 %. Последние значения соответствуют риску возникновения болезни при родственных связях первой степени родства, к которым и относятся отношения между сиблингами. Значительные различия между частотами соответствия болезни у моно- и дизиготных близнецов свидетельствуют о важной роли генетических факторов при маниакально-депрессивной болезни.

О чем же нам говорит показатель конкордантности у монозигот? Помимо того, что генетические факторы являются решающими в развитии болезни, он указывает на значимость и прочих факторов. В качестве последних могут выступать и психологические (стрессоры), и биологические факторы, связанные с развитием либо с повреждением головного мозга. Как упоминалось в предыдущей главе, стрессовые воздействия могут проявляться либо в периоды раннего развития, либо в течение всей жизни, предшествующей манифестации болезни.

Семейно-генетические исследования доминировали в психиатрии на протяжении более полувека. Тем временем в 1953 году американские ученые Джеймс Уотсон и Брайтон Фрэнсис Крик открыли двойную спираль дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), в которой закодирована генетическая информация. В 1956 году исследователи из Лундского университета в Швеции (Джо Хин Тио и Альберт Леван) установили точное число хромосом у людей – 46 (23 пары). В 1965 году французские ученые Франсуа Жакоб и Жак Моно получили Нобелевскую премию за открытие механизмов генной экспрессии. Совершенствование инструментария и методологии в молекулярной генетике, наблюдавшееся в 1970-1980-е годы, пробудило надежду на установление механизмов многих заболеваний, в том числе и психических, на генном уровне. В этой связи в 1990-е годы был дан старт проекту под названием «Геном человека», целью которого являлась полная расшифровка генетического материала *homo sapiens*.

Одним из крупнейших достижений молекулярной генетики в области расстройств нервной системы явилось открытие в 1993 году гена, расположенного на коротком плече 4-й хромосомы, отвечающего за возникновение нейродегенеративного заболевания – болезни Гентингтона.[\[274\]](#) Его авторами являлись ученые из Массачусетского института технологий, работавшие под руководством Дэвида Хаусмана. Однако, в отличие от

болезни Гентингтона, являющейся моногенным заболеванием, предрасположенность к маниакально-депрессивному расстройству определяется полигенным наследованием, то есть в его генез вовлечено несколько десятков генов. Тем не менее, в последние десятилетия не утихала надежда определить генетические основы маниакально-депрессивной болезни на уровне отдельных хромосом или даже генов.

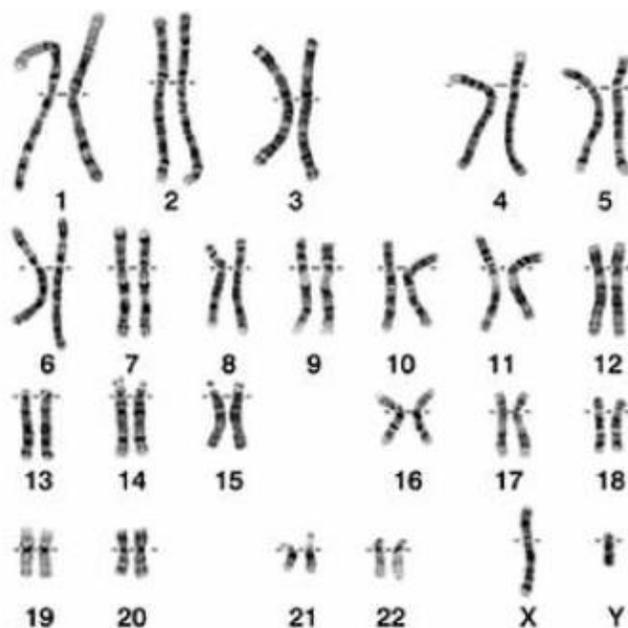
Первые сведения об участии специфической хромосомы в генетической предрасположенности к маниакально-депрессивному расстройству были получены в семейных исследованиях, в которых изучались случаи его сцепленного наследования с другими заболеваниями, для которых «хромосомное» предрасположение уже было известно. Протанопия и дейтеранопия – расстройства зрения, проявляющиеся в нарушении восприятия красного и зеленого цветов, объединенные термином «дальтонизм», который получил свое название по имени Джона Дальтона, великого английского химика XVIII века, описавшего данное заболевание на своем примере. Дальтонизм является сцепленным с X-хромосомой, таким образом им болеют в основном мужчины, а женщины являются носителями гена. В 1970-е годы выдающийся бельгийский психиатр Жюлиен Мендлевич (его родители приехали из Польши) описал несколько семей, в которых протанопия и биполярное аффективное расстройство возникали одновременно. Он сделал вывод, что биполярное аффективное расстройство наследуется по X-хромосоме.[\[173\]](#) Данное открытие было первым, которое указывало на участие конкретной хромосомы в наследовании биполярного аффективного расстройства. И в то же время ученые понимали, что проблема генетической предрасположенности к болезни выходит за пределы одного гена или генов, расположенных в одной хромосоме. Если бы маниакально-депрессивная болезнь передавалась бы только через X-хромосому, то было бы невозможным наследование заболевания по мужской линии (от отца сыну). А клинические наблюдения свидетельствуют о достаточной распространенности этого типа наследования маниакально-депрессивной болезни.

Должно было пройти еще 10 лет, прежде чем генетическую теорию биполярного аффективного расстройства подтвердили в первом молекулярно-генетическом исследовании. Оно было проведено на популяции аманитских меннонитов, потомков немецких эмигрантов, живущих в Пенсильвании в округе Ланкастера, которые отличаются тем, что живут изолированно, придерживаясь традиционного образа жизни на протяжении длительного времени, и браки у них совершались только в пределах собственной общины. Исследование, проведенное под руководством Джениса Эджелэнда, было нацелено на выявление в геноме, то есть во всех хромосомах, взаимосвязей между биполярным аффективным расстройством и характерным маркером ДНК – полиморфизмом длины фрагментов рестрикции (RFLP – restriction fragment length polymorphism). В статье, опубликованной в 1987 году в журнале *Nature*, исследователи доложили, что в популяции аманитских меннонитов была обнаружена корреляция между частотой маниакально-депрессивной болезни и фрагментом ДНК, расположенным на коротком плече 11 хромосомы.[\[75\]](#) Появилась надежда, что данное открытие станет поворотным моментом, однако этого не случилось. Эта взаимосвязь не была подтверждена на других популяциях. Оказалось (как это произошло с X-хромосомой), что ген или группа генов, расположенных на определенной хромосоме, не могут являться существенным компонентом, определяющим возникновение маниакально-депрессивной болезни.

Вышеупомянутое молекулярно-генетическое исследование, выполненное на популяции аманитских меннонитов, использовало анализ сцепления между генными локусами. Цель такого анализа состоит в том, чтобы обнаружить область на отдельной хромосоме, где расположены ген или гены, потенциально связанные с расстройством. Он может использоваться, когда болезнь возникает в пределах одной семьи и имеется возможность исследовать и здоровых, и больных ее членов. Другая наиболее часто используемая методика в молекулярно-генетических исследованиях – это анализ ассоциации ряда генов кандидатов. При этом оценивается частота встречаемости специфических аллелей отдельных генов в группах больных и здоровых лиц. Функциональный ген-кандидат отбирается на основе нейробиологических или фармакологических исследований, свидетельствующих об ассоциации, например, между специфической нейромедиаторной системой и заболеванием. Критерием отбора позиционируемого гена-кандидата является его присутствие в области хромосомы, в отношении которой по результатам анализа сцепленных генов были выявлены взаимоотношения с маниакально-депрессивной болезнью.

Исследования, проведенные при помощи анализа наследования сцепленных генов, показали, что локусы, предрасполагающие к маниакально-депрессивному расстройству, могут располагаться на многих хромосомах (рисунок 2). Каждая хромосома состоит из длинного плеча, обозначаемого «q», и короткого плеча, обозначаемого «р». С использованием этих обозначений можно перечислить те области хромосом, в которых, по данным исследований, были обнаружены гены, связанные с наследованием биполярного расстройства: 2q, 4p, 4q, 6q, 8q, 9p, 10q, 11p, 12q, 13q, 14q, 16p, 16q, 18p, 18q, 21q, 22q и Xq. Это означает, что свой вклад в предрасположенность к заболеванию вносит значительное число генов, однако вероятность возникновения заболевания выше при их определенных сочетаниях. Анализ сцепленного наследования также продемонстрировал, что некоторые области (например, 13q и 22q) ассоциируются с риском и биполярного аффективного расстройства, и шизофрении. [57],[129]

Можно предположить, что возникновение маниакально-депрессивной болезни обусловлено накоплением аллелей многих генов, которые по отдельности могут встречаться и у здоровых лиц. Вклад каждого гена в генез маниакально-депрессивной болезни может быть небольшим (до нескольких процентов). Таким образом, чтобы заболевание проявилось, необходимо наличие достаточного числа генов. Возможно, что большая часть генов предрасполагает к развитию биполярного расстройства I типа, а меньшее их число ассоциируется с возникновением биполярного расстройства II типа, расстройств биполярного спектра, выраженных гипертимных или циклотимических личностных характеристик и, вероятно, униполярных депрессий. Кроме того, гены наследственной предрасположенности могут взаимодействовать и с внешними факторами, например, стрессовыми ситуациями. В этой связи использование других молекулярно-генетических методов часто позволяет установить, каким образом отдельные гены влияют на начало болезни.



*Рис. 2. Набор хромосом человека. Большая часть из них (хромосомы 2, 4, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 18, 21, 22 и X-хромосома) содержит локусы, несущие наследственную предрасположенность к развитию маниакально-депрессивной болезни.*

Большинство исследований, в которых изучались функциональные гены-кандидаты, рассматривали гены, отвечающие за нейромедиаторные системы, в отношении которых, по данным нейрохимических и психофармакологических исследований, были обнаружены корреляционные связи с возникновением маниакально-депрессивной болезни. Сюда относятся гены, кодирующие компоненты норадренергической, дофаминергической и серотонинергической систем нейротрансмиттеров. Кроме того, изучались гены, связанные с внутриклеточной передачей сигналов, среди которых в исследованиях главным образом рассматривались гены, кодирующие фрагменты фосфоинозитолового (PI) и сАМР (ген CREB) каскадов. Предметом изучения стали также гены, ассоциирующиеся с процессами нейрональной пластичности, среди которых в исследованиях наиболее популярен ген, кодирующий нейротрофный фактор мозга (BDNF). Клинические особенности заболевания пробудили интерес и к генам, опосредующим ритмичность биологических процессов. Часто случалось, что в отношении обнаруженных генов ранее выявлялась их взаимосвязь с возникновением шизофрении. Примером может служить ген активатора оксидазы D-аминокислот (DAAO).

В настоящее время в психиатрии наиболее часто изучается ген транспортера серотонина (5HTT), расположенный на хромосоме 17q. Транспортер серотонина – это белок, осуществляющий обратный захват серотонина пресинаптическим нейроном, таким образом, ему принадлежит видная роль в регулировании концентрации этого нейромедиатора в синаптической щели. Полиморфизм промоторной области гена (5HTTLPR) имеет функциональную значимость, поскольку длинная («l») и короткая («s»)

аллели данного гена определяют, соответственно, повышенную и сниженную активность транспортера. Популяционные исследования показали, что и при униполярных, и при биполярных аффективных расстройствах чаще встречается аллель «s».[\[105\]](#) Таким образом, можно предположить, что ген транспортера серотонина является одним из генов, предрасполагающих к болезни. Вместе с тем, небезынтересно рассмотреть в динамике развитие воззрений на то, как полиморфизм гена может влиять и на предрасположенность к заболеванию, и на возникновение некоторых из его симптомов. Достаточно давно было показано, что короткая аллель ассоциируется с такой личностно-типологической чертой, как невротизм, который сам по себе считается одним из факторов риска депрессии.[\[152\]](#) В дальнейшем в нескольких исследованиях было продемонстрировано, что «s» вариант гена чаще встречается у лиц с суицидальными тенденциями.[\[89\]](#) Немаловажной при этом представляется опубликованная несколько лет назад работа, выполненная под руководством Абсалема Кэспи, в которой доказывалось, что короткий вариант гена ассоциируется с большей подверженностью депрессиям, вызванным стрессовыми факторами.[\[50\]](#) Это исследование стало первым, в котором указывалось на четкое взаимодействие между генетическими и средовыми факторами. А в недавно проведенных нейровизуализационных исследованиях было подтверждено, что аллель «s» связана с избыточным ответом миндалины на тревожные стимулы.[\[103\]](#)

С генетических позиций значимость дофаминергической системы при биполярном аффективном расстройстве прежде всего сводится к двум генам, кодирующим рецепторы. Одним из них является ген D1 дофаминергических рецепторов (DRD1), которые представляются важными для функционирования префронтальной коры. Он расположен в локусе 5q35. Познанская исследовательская группа, работающая над вопросами психогенетики, обнаружила корреляцию между полиморфизмом этого гена и биполярным аффективным расстройством.[\[66\]](#) Ген дофамина D4-рецептора имеет расположение 11p. Согласно одним данным, этот ген ассоциируется с такими чертами личности, как экстраверсия и поиск новизны[\[92\]](#), по другим – он также определяет склонность к биполярному аффективному расстройству.[\[179\]](#)

Еще одним популярным в психиатрии геном является ген катехол-О-метилтрансферазы (COMT). COMT представляет собой фермент, выделенный в конце 1950-х годов уже упоминавшимся обладателем Нобелевской премии Джулиусом Акселродом; он отвечает за метаболизм катехоламинов, в том числе и за распад дофамина в префронтальной коре. Ген COMT расположен на хромосоме 22q11. Делеция этой области хромосомы соотносится с более частым развитием шизофрении и маниакально-депрессивной болезни, о чем свидетельствует тот факт, что у пациентов с этими заболеваниями данный ген отсутствует достоверно чаще, чем в общей популяции.[\[196\]](#) В этой связи ген COMT в отношении шизофрении и биполярного аффективного расстройства рассматривается в качестве гена-кандидата как с позиционной, так и с функциональной точек зрения. Ген COMT обладает функциональным полиморфизмом, обусловленным заменой аминокислотного остатка валина на метионин в положении 108/158 (полиморфизм Val158Met). Метионин-содержащая аллель гена по сравнению с валин-содержащей кодирует фермент со значительно сниженной катоболической активностью. Низкая активность фермента приводит к накоплению дофамина, что в префронтальной коре, к примеру, может облегчать процессы, отвечающие за когнитивные функции. В нескольких исследованиях была показана ассоциация гена COMT с предрасположенностью к

шизофрении, рекуррентной депрессии и биполярному аффективному расстройству, в том числе характеризующемуся быстрой цикличностью. При этих заболеваниях установлена ассоциация гена с активностью когнитивных процессов, в частности, протекающих в префронтальной коре, тенденцией к суицидальным поступкам и формированием ситуационных (стрессогенных) депрессий. Подобно гену транспортера серотонина, ген *COMT* определяет также и протекание различных органических функций – такая многогранная функциональность называется плейотропией.[\[115\]](#)

Фермент моноаминоксидаза (МАО) участвует в процессах внутриклеточной деградации дофамина, норадреналина и серотонина. Гены этого фермента расположены на хромосоме Xp. Полиморфизм гена МАО типа А связан с возникновением биполярного аффективного расстройства, что было показано в разных исследованиях, в том числе и в проведенном в Познанском центре. [\[106\]](#) Данная взаимосвязь главным образом затрагивает женщин. Выявлено, что ген МАО-А может также отвечать за некоторые личностные особенности (поиск новизны) и импульсивное поведение, а также может взаимодействовать с внешними факторами.

Совсем недавно внимание научного сообщества приковал к себе ген диацилглицеролкиназы *s* (*DGKH*), фермента фосфоинозитолового пути. Он был отобран по результатам геномного изучения взаимосвязей, в который вошли 550 000 случаев полиморфизма различных генов, как обладающий наиболее мощной ассоциацией с биполярным аффективным расстройством.[\[28\]](#) А как мы уже обсуждали в главе 7, фосфоинозитоловый путь является одной из наиболее существенных мишеней для действия стабилизаторов настроения первого поколения. Еще одно исследование выявило корреляцию между геном *CREB*, расположенным на хромосоме 2q, и депрессией, характеризующейся частыми обострениями, а также между геном *GRK-3* (киназа рецептора G), расположенным на хромосоме 22q, и биполярным аффективным расстройством.[\[57\]](#)

Нейротрофный фактор мозга (*BDNF*) существенным образом влияет на процессы нейрональной передачи и нейропластичности в центральной нервной системе, а также на активность «первичных» и «вторичных» нейромедиаторов. *BDNF* играет важную роль в механизмах, управляющих когнитивными процессами, связанными с функциями гиппокампа и префронтальной коры. Ген *BDNF* расположен на хромосоме 11p13, и его самый часто встречающийся полиморфизм – замена валина на метионин в положении 66 (полиморфизм Val66Met). Данный полиморфизм обладает функциональным значением: валин-содержащая аллель ассоциируется с более высокой активностью системы *BDNF*. Молекулярно-генетические исследования у здоровых добровольцев показали, что метионин-содержащая аллель связана с ухудшением памяти и снижением активации структур гиппокампа при выполнении тестов на когнитивные функции. Во многих исследованиях было показано, что валин-содержащая аллель может играть роль в генетической предрасположенности к биполярному аффективному расстройству или некоторым из его форм (например, с быстрой цикличностью).[\[96\]](#) В наших работах получены данные, что данный вариант гена у пациентов с маниакально-депрессивной болезнью отвечает за более высокую эффективность когнитивных процессов, происходящих в префронтальной коре, и что данное явление наблюдается только при этом заболевании, но не у здоровых лиц и не у больных шизофренией.[\[224\]](#) Нейровизуализационные исследования свидетельствуют о наличии взаимосвязи между валин-содержащей аллелью гена и увеличением объема гиппокампа и числом нервных

синапсов в префронтальной коре. [203] Между геном BDNF и геном транспортера серотонина, как было обнаружено в последнее время, существует взаимодействие, которое регулирует активность отвечающей за эмоции нейрональной системы, включающей поясную извилину и миндаины. [38]

Оксидаза D-аминокислот (DAAO) – фермент, участвующий в метаболизме аминокислоты серин. Он является агонистом глицинового участка на глутаматергическом NMDA-рецепторе. В этой связи активность фермента в значительной мере связана с функцией глутаматергической системы. Ген DAAO расположен на хромосоме 13q, а, как известно, эта область связана с возникновением шизофрении. В последние годы была выявлена ассоциация данного гена и с предрасположенностью к маниакально-депрессивной болезни. На основе данных позиционного анализа были также обнаружены определенные корреляции между биполярным аффективным расстройством и другими генами, ранее считавшимися генами шизофрении. В частности, это относится к расположенному на хромосоме 1q42 гену DISC1 (работа которого при шизофрении нарушена) и гену нейрегулина-1, локализованному на хромосоме 8p. Причем последний из них демонстрирует ассоциацию с маниакальными состояниями, сопровождающимися возникновением инконгруэнтного аффекту бреда. Кроме того, к числу генов, отвечающих за предрасположенность к обоим заболеваниям, можно отнести уже обсуждавшийся ранее ген COMT. [57]

Особенности клинического течения маниакально-депрессивной болезни явились обоснованием для поиска генов-кандидатов среди генов, участвующих в регулировании цикличности биологических процессов. Одним из таких генов является универсальный для животных ген CLOCK (по первым буквам Circadian Locomotor Output Cycles Caput). Экспериментальные работы, выполненные на мышах, показали, что нарушение функций этого гена соотносится с увеличением дофаминергической активности и приводит к возникновению сопоставимого с маниакальным поведения, которое стабилизируется введением солей лития. [215] В недавнем времени выяснилось, что упоминавшийся в предыдущей главе фермент гликоген-синтазы киназа 3 типа (GSK-3) может участвовать в процессах регулирования циркадных ритмов у млекопитающих, в том числе у людей. [116] Возможно, что влияние на GSK-3 является одним из ключевых механизмов действия таких нормотимиков, как соли лития или вальпроевой кислоты. Тем не менее, в контексте взаимосвязи с нарушениями циклических процессов при маниакально-депрессивной болезни молекулярно-генетических исследований гена GSK-3 на сегодняшний день не проводилось.

Нарушения, возникающие при неправильной работе некоторых из рассмотренных генов, непосредственно связаны с механизмами действия первого препарата из группы стабилизаторов настроения – солей лития. Имеющийся долгосрочный опыт его применения позволяет выделить группу больных, у которых терапия этим препаратом является оптимальной (литий-чувствительные респондеры). Возможно, что эта категория больных страдает особым подтипом биполярного аффективного расстройства. Молекулярно-генетические исследования, направленные на поиск ассоциированных с возможностью ответа на препараты лития характеристик, выявили корреляции с генами, участвующими в функционировании серотонинергической, норадренергической и нейротрофной систем, а также с генами, вовлеченными в процессы передачи сигнала внутрь клетки. Наши собственные исследования продемонстрировали наличие

взаимосвязи между эффективностью профилактической терапии солями лития и генами транспортера серотонина, DRD1, COMT и BDNF.[\[233\]](#),[\[236\]](#) В дополнение к этому совсем недавно немецкие исследователи доложили о взаимосвязи между полиморфизмом гена GSK-3 и способностью лития потенцировать действие антидепрессантов.[\[1\]](#)

Полигенный характер наследования маниакально-депрессивной болезни позволяет с «генетических» позиций интерпретировать целый ряд особенностей и клинических проявлений. «Общие» для шизофрении и биполярного аффективного расстройства гены могут отвечать за возникновение психотических симптомов при маниакально-депрессивной болезни и являться основой для манифестации шизоаффективного расстройства. Меньшая «концентрация» генов биполярности, вероятно, ассоциируется с более легкими формами биполярного аффективного расстройства, к которым не относится биполярное расстройство I типа, а также с личностными расстройствами – гипертимного и циклотимического круга. Возникает вопрос, что случилось бы, если бы генетический код какого-нибудь человека содержал, помимо генов биполярного расстройства, еще и гены, предрасполагающие к возникновению, например, обсессивно-компульсивных нарушений или панических атак? Вероятнее всего, в такой ситуации клиническая картина наиболее выраженных депрессивных эпизодов будет содержать проявления этих тревожных расстройств. Аналогичная ситуация возникает в случае генетической предрасположенности к суицидальным поступкам или наркомании. Взаимодействие всех этих генов как между собой, так и со средовыми факторами приводит к формированию индивидуальной картины заболевания у каждого отдельного пациента и требует разработки индивидуального подхода к лечению.

## Глава 9

# Взгляд с позиций эволюции: почему патологические гены остаются в популяции?

Человеческая природа – (...) винегрет из многочисленных адаптаций на генном уровне к ушедшим по большей части в прошлое факторам окружающего мира, мира охотника ледникового периода. Современная жизнь, в той же мере богатая на события и динамично изменяющаяся, как она видится ее современным обитателям, тем не менее представляет собой всего лишь сплав из выпестованных современной культурой поведенческих адаптаций, имеющих корни в древнем мире...

*Эдвард О. Уилсон. «О природе человека».* [\[294\]](#)

Чарльз Дарвин, автор учения о теории эволюции и ее движущей силе, естественном отборе, полагал, что психологический портрет современного человека, как и его внешний облик, является следствием естественного и полового отбора. В своей работе «Выражение эмоций у людей и животных», опубликованной в 1872 году, он указал, что мимическая экспрессия эмоций одинакова в большей части сообществ людей вне зависимости от того, развитые они или примитивные, а также, что она имеет много общего с выражением эмоций у различных видов млекопитающих, особенно приматов. Все эти факты Дарвин интерпретировал как свидетельство действия эволюционного процесса. [\[60\]](#) Интересно, что данная публикация и в настоящее время остается основополагающей в области нейробиологии эмоций.

Если эволюционные изменения действительно происходят, то в популяции должна существовать и генетическая вариабельность, то есть, по крайней мере, два варианта (аллели) одного и того же гена. Еще один постулат теории эволюции гласит, что существует взаимосвязь между генетической информацией и особенностями фенотипа (например, психологическими), и что эти особенности влияют на вероятность индивида оставить потомство. Таким образом, если в популяции существуют две разновидности гена А, и аллель А1 приводит к улучшению когнитивных способностей по сравнению с аллелью А2, а улучшение когнитивных функций повышает вероятность воспроизведения, то в результате естественного отбора в последующих поколениях частота аллели А1 будет повышаться, а аллели А2 – снижаться. Теоретически, это должно приводить к тому, что в процессе эволюции у нас у всех должен остаться один и тот же генетический код (за исключением случаев моногенных заболеваний, являющихся следствием точечных генных мутаций и ошибками рекомбинации, связанной с воспроизведением). Несмотря на это, генетическое разнообразие все равно существует и определяет не только личностные черты, но и психические заболевания, которые потенциально ухудшают адаптацию и снижают вероятность репродукции. В чем же причина сохранения в популяции различных вариантов генов, отвечающих за возникновение психических нарушений, в том числе и маниакально-депрессивной болезни?

Традиционная медицинская парадигма гласит, что симптомы или комплексы симптомов являются следствием нарушения функций организма. С другой стороны, распространено мнение, что опосредующие эволюционный процесс механизмы естественного отбора позволяют улучшить адаптацию в борьбе за существование, что должно приводить к улучшению здоровья. Однако если мыслить категориями эволюции, то оба эти утверждения предстают в ином свете, и становится очевидным, почему они ошибочны.

Рэндолф Несс и Джордж Уильямс предложили гипотезу, согласно которой некоторые состояния, которые, с точки зрения официальной медицины, свидетельствуют о манифестации заболевания, представляют собой не что иное, как процесс адаптации. Это касается таких распространенных проявлений болезней, как диарея, лихорадка и кашель. В психиатрии данный подход применим к различным тревожным расстройствам.[\[185\]](#) Перечисленные выше симптомы проявляются достаточно часто, а порой и в ситуациях, когда причин для их возникновения нет. Тем не менее, с позиций эволюционной «экономики», возникновение симптома обоснованно, даже если реальная угроза существует в 1 случае из 1000, когда всякое отсутствие реакции может привести к фатальным последствиям. Механизмы эволюции в данном случае работают по принципу «пожарной сигнализации».[\[184\]](#)

Тревога представляет собой реакцию на возникновение внешней или внутренней угрозы. Тревожная реакция несет такую же адаптивную нагрузку, как и лихорадка или боль, – она приводит к возникновению немедленного биологического или поведенческого ответа, единственная задача которого состоит в том, чтобы избежать конкретной опасности. Адаптационный характер тревоги можно понять, если принимать во внимание, к чему может привести отсутствие тревоги в отдельных ситуациях. Естественная история учит, что некоторые виды животных, эволюционировавшие в изоляции от окружающего мира и не проявлявшие тревоги при появлении хищника или человека, вымирали после появления в их среде обитания «врагов».

Состояние тревоги и ее последствия могут проявляться в виде различных адаптивных реакций. Одной из них является бегство от угрозы или ее избегание, что создает организму защиту расстоянием от вредоносного фактора (этой же цели служат тошнота и кашель). Состояние тревоги может проявляться и агрессией, направленной на уничтожение источника опасности (аналогично тому, как иммунная система атакует патогенные микроорганизмы). Также известны и тревожные реакции замирания и подчинения, позволяющие пережить ситуации, угрожающие жизни или целостности организма. Тревога может проявляться в ответ и на внутренние стимулы, оповещающие о серьезном нарушении системного гомеостаза. По мнению американского психиатра Дональда Кляйна, панические атаки могут быть связаны с чрезмерной чувствительностью дыхательного центра к углекислому газу (теория реакции на ложное удушье). Некоторые виды специфических страхов отчетливо можно связать с эволюционными предпосылками, направленными на адаптацию к различным ситуациям. Например, страхи открытых пространств и выхода из дома связаны с восприятием опасности при покидании собственной территории. У вида *homo sapiens*, так же как и у многих других видов животных, существует сильно выраженное чувство территориальности. Усиление этого страха вызывает возникновение агорафобии. Нервно-сосудистая реакция мнимой смерти, направленная на снижение кровопотери при ранении и на предотвращение дальнейших атак хищников, ассоциируется со страхом крови с потерей сознания. Корни страхов

некоторых животных (змей, пауков), вероятно, также уходят далеко вглубь эволюции и связаны со стремлением избежать животных, укусы которых могут оказаться смертельным.[\[221\]](#)

Эволюционные механизмы не направлены на развитие организма, в совершенстве приспособленного к внешней среде. Согласно Уильяму Хэмилтону (чьи идеи нашли широкое распространение в книге Ричарда Докинса «Самовлюбленный ген»[\[61\]](#)), эволюция заключается в соревновании между аллелями на уровне отдельных генов. Это означает, что в генофонде должен остаться тот генетический вариант, который повышает конкурентоспособность несущего его организма в плане способности оставить потомство (это приводит к увеличению числа его копий), несмотря даже на возможность увеличения риска возникновения некоторых заболеваний.[\[101\]](#) Последнее связано с явлением плейотропии генов, то есть способности одного гена отвечать за проявления нескольких фенотипических признаков. Генетические варианты могут кодировать не только предрасположение к каким-либо заболеваниям, но и одновременно с этим нести в себе определенную выгоду в репродуктивном смысле. Наглядным примером такой ситуации является ген серповидноклеточной анемии, который в гетерозиготном состоянии (то есть у носителей лишь одной его аллели) повышает устойчивость организма к малярии. Примером плейотропного эффекта в отношении психологических особенностей может служить необходимость достижения высоких уровней стимуляции, связанных с активным ориентировочным поведением (благоприятный с точки зрения эволюции признак), но ценой более высокого риска злоупотребления психоактивными веществами, возникновения нарушений контроля импульсивности и преждевременного наступления смерти.

И конечно же при рассмотрении эволюционного аспекта в возникновении заболеваний нельзя не учитывать ключевой фактор – генетическое разобщение по времени, проистекающее из различий между условиями, в которых человек эволюционировал, и современным миром. Энтони Стивенс и Джон Прайс называли среду, в которой происходила эволюция *homo sapiens*, «условиями эволюционной адаптации» (ЕЕА). Период, соответствующий этим условиям, длился в промежутке от 100 до 10 тысяч лет назад, когда люди занимались охотой и собирательством и жили группами по несколько десятков особей.[\[266\]](#)

Эволюционный подход позволяет дополнить классические представления относительно этиологии и патогенеза аффективных расстройств. Во-первых, менее тяжелые формы некоторых расстройств могут представлять собой адаптацию к определенным внешним влияниям. Более того, как генетический аппарат, так и определяемые им особенности, предрасполагающие к возникновению аффективных расстройств, при определенных обстоятельствах могут нести в себе выгоду. Обычно это относится к отдаленным периодам истории человеческого вида, когда *homo sapiens* только эволюционировал, но может наблюдаться и в современных условиях.

Настроение можно рассматривать как функциональный механизм головного мозга (доминирующее эмоционально-мотивационное состояние), который развился с целью улучшения адекватности ответа организма на средовые воздействия, что проявляется в соответствии поведения условиям окружающего мира. Регуляция настроения представляется крайне важным элементом для правильного использования внешних ресурсов и избегания нежелательных последствий при воздействии неблагоприятных

средовых факторов. Когда же эти ресурсы потенциально легкодоступны и становится вполне достижимым получение преимущества в материальном, социальном или репродуктивном планах, такое регулирование приводит к повышению уровня энергии, ускорению мыслительных процессов и усилению полового влечения. В такой ситуации человек, способный на какое-то время приспособиться к изменившимся условиям, находится в выгодном положении по отношению к человеку, который не наделен подобной возможностью. В случае же неблагоприятного воздействия окружающей среды – в ситуации утраты, неспособности достигнуть той или иной цели или при длительном существовании угрожающей ситуации – отмечается снижение энергичности, сокращение активности и сосредоточение мыслительной деятельности на негативном факторе, что должно приводить к смене стратегии действия. Имеются косвенные сведения, указывающие на то, что лица, способные к подобной реакции адаптации (самоограничения), также обладают в большей степени выраженным по сравнению с остальными репродуктивным потенциалом. В этой связи не исключено, что за склонностью к изменениям настроения в ответ на специфические ситуации стоит эволюционная целесообразность.

Согласно современным эпидемиологическим исследованиям, униполярные и биполярные изменения настроения встречаются достаточно часто как на клиническом, так и на субклиническом уровнях. При этом при субсиндромальной их выраженности невозможно разграничить, где норма, а где психическая патология. Также известно, что на развитие аффективных расстройств оказывают влияние аллели многочисленных генов и средовые факторы. Возникновение маниакально-депрессивной болезни обусловлено накоплением значительного числа предрасполагающих генов, которые по отдельности могут встречаться и у здоровых людей. Возможно, что наибольшая концентрация патологических генов отвечает за возникновение биполярного аффективного расстройства I типа, меньшее же их число приводит к развитию расстройства II типа, расстройств биполярного спектра, выраженных гипертимических или циклоидных личностных особенностей и, вероятно, униполярной депрессии.

Можно предположить, что в процессе эволюции человека как вида часто возникали неблагоприятные условия, и большей части индивидуумов приходилось сталкиваться с трудностями, в основе которых лежали как биологические факторы, так и влияния социального окружения. В этих условиях, возможно, у людей развилась уязвимость к возникновению депрессивных состояний, которые представляют собой наиболее распространенный тип реакций при столкновении с трудностями. Согласно текущим эволюционным моделям, депрессия представляется как состояние адаптации к специфическим неблагоприятным ситуациям либо как расстройство, возникающее в рамках адаптивной реакции (к стрессу).

Рэндолф Несс указал некоторые функции депрессивных состояний и/или пониженного настроения, которые можно рассматривать с позиций адаптации. В частности, он рассматривает коммуникативную функцию депрессии, когда пониженное настроение может сигнализировать о необходимости помощи или позволяет манипулировать окружением больного с целью добиться получения необходимых ресурсов. В качестве прототипа такого типа реакции может выступать поведение детенышей приматов, разлученных с родителями, которое может принимать форму протеста или подавленности.[\[183\]](#) Энтони Стивенс и Джон Прайс расценивают депрессию в качестве

сигнала, отражающего подчинение в социальной иерархии. В животном мире поведенческие и биохимические (сниженный уровень серотонина) изменения, сопоставимые с наблюдающимися при депрессиях, выявляются у особей, занимающих низшие ступени в иерархической структуре стаи, а также после потери или поражения. В пользу этой гипотезы говорит тот факт, что депрессии, возникающие как следствие социальных коллизий, сопровождаются снижением самооценки.[\[266\]](#) Другая адаптивная функция депрессии может заключаться в снижении мотивации к действию, когда сложившаяся ситуация оценивается как малоперспективная, или когда действие представляется малопродуктивным. При этом указывается также, что сниженное настроение помогает осуществлять всестороннюю и более реалистическую оценку собственных способностей. Несс особенно отмечает, что различные формы негативного аффекта, такие как тревога или сниженное настроение, могут проявляться в качестве ответа на различные внешние ситуации, но все они, возможно, имеют эволюционную основу, заключающуюся в активации различных компонентов систем, контролирующих поведение. Данный тезис также объясняет часто наблюдающееся сосуществование обоих типов расстройств, а также эффективность антидепрессантов при тревожных расстройствах.[\[183\]](#)

Пол Гильберт полагает, что депрессивная симптоматика возникает в результате срыва адаптации на стрессовые ситуации. Реакция на стресс, по всей видимости, формировалась под давлением естественного отбора на ранних стадиях эволюции видов. Ее задачей является повышение способности организма совладать с ситуацией, когда существует угроза здоровью или сохранности ресурсов. Она представляет собой адаптивную реакцию, которая в большинстве случаев приносит организму пользу, ее компонентами являются симпатическая нервная система и нейроэндокринная ось гипоталамус-гипофиз-надпочечники. Приспособление работы организма к требованиям стрессовой реакции приводит к снижению активности других витальных функций, таких как поиск пропитания и размножение. Отрицательные последствия реакции на стресс главным образом возникают в случае ее чрезмерной продолжительности.[\[90\]](#) На этапе эволюции человека, когда уже сформировались условия эволюционной адаптации, основными стрессовыми факторами (стрессорами) являлись ситуации непосредственной физической угрозы, и организм оптимально приспособился именно к такого рода стрессорам. В наши дни значительную долю стрессовых факторов составляют психологические стрессоры, которые зачастую действуют длительно (например, значимым источником стресса у людей может быть понимание невозможности достижения жизненных целей). Организм может отвечать на психологические стрессоры теми же механизмами, которыми он реагирует на физическую угрозу. И многие психические и соматические симптомы хронической стрессовой реакции напоминают проявления депрессии.

Значение системы стресса в развитии депрессии в эволюционном контексте имеет другой аспект. Ее чрезмерная реактивность, особенно в долгосрочной перспективе, может быть связана с подверженностью аффективным расстройствам. Экспериментальные исследования на животных показали, что травматический опыт на ранних стадиях развития приводил к дальнейшему усилению активности данной системы.[\[170\]](#) В соответствии с теорией эволюции на ранних стадиях развития происходит программирование реактивности стрессовой системы таким способом, чтобы уже во взрослом возрасте она могла функционировать наиболее эффективно. В процессе

эволюции нашего вида неблагоприятные условия обитания на этапах развития отдельных индивидуумов могли означать, что с большой степенью вероятности воздействие этих факторов сохранится и во взрослой жизни. Можно предположить, что у лиц с чрезмерной активацией оси системы ответа на стресс в раннем возрасте и с последующим ее сохранением в зрелом, возможность выжить оказывается выше, чем при отсутствии такого программирования. Следует, однако, учитывать, что активация стрессовой реакции в ответ на тяжелые условия окружающей среды позволяет повысить адаптивные способности лишь на короткое время за счет мобилизации запасов энергии организма. При этом эволюционное давление естественного отбора не учитывает отдаленные эффекты хронической активации этой оси (в частности, повреждающее действие гиперкортизолемии в отношении гиппокампа). Теория программирования работы стрессовой системы на этапе роста организма иллюстративна по отношению к тому факту, что объяснения с точки зрения эволюции применимы не только к генетическим факторам – с их помощью можно лучше понять роль средовых факторов в патогенезе аффективных расстройств.

Исследований и гипотез эволюционного смысла состояний приподнятого настроения значительно меньше. Однако состояния повышенного настроения, вероятно, можно расценивать как адаптацию к различным внешним условиям, например, к ситуациям легкой доступности ресурсов или к необходимости предпринимать больше усилий для их получения. При этих обстоятельствах высокая активность может приводить к доминированию над другими особями как собственного вида, так и прочих видов животных. В этой связи показательна история Соединенных Штатов Америки, за несколько сотен лет которой, по всей видимости, происходили процессы позитивной селекции людей, генетически предрасположенных к гипоманиакальному поведению. В самом начале в страну переселялись люди, склонные проявлять повышенную активность и предпринимать в значительной мере рискованные действия, и их потомки обладали теми же качествами.[\[287\]](#) И в дальнейшей истории США поведение «гипоманиакального типа» оставалось крайне желательным – люди, обладавшие им, весьма высоко ценились в различных профессиональных сферах.[\[164\]](#)

Концепция существования континуума состояний, начиная от личностных особенностей и заканчивая тяжелыми формами аффективных заболеваний, имеет богатую историю. Она нашла свое место в психиатрии благодаря заслугам Эмиля Крепелина и Эрнста Кречмера. В частности, Крепелин выдвинул концепцию об «аффективных темпераментах», черты которых проявляются в периоды между эпизодами заболевания, а также наблюдаются у родственников больных аффективными расстройствами. Кречмер же указал на возможность существования непрерывного ряда состояний, в котором личностные особенности циклоидного круга плавно перетекали в клинически оформленные проявления циклофрении, то есть маниакально-депрессивного психоза.[\[143\]](#) По мнению Хагопа Акискала, аффективные темпераменты являются наиболее частым фенотипическим выражением генетической базы, ассоциирующейся с возникновением аффективных расстройств. Как раньше уже указывалось, различные гены, отвечающие за биполярность, растворены в популяции, и патологический фенотип формируется при превышении у конкретного человека некой пороговой концентрации аллелей, связанных с риском развития болезни. В ситуации же, когда генотип содержит меньшее число генов биполярности, они могут проявиться в виде аффективного темперамента. В отличие от

тяжелых форм заболеваний, аффективный темперамент, а точнее, различные аффективные темпераменты, могут облегчать психосоциальное функционирование, что дает возможность приобрести более высокое социальное и экономическое положение и, как следствие, повысить шансы оставить потомство.[\[4\]](#)

Акискал полагает, что личностные особенности, сопряженные с большей подверженностью биполярным расстройствам, в некоторых ситуациях позволяют получить определенное преимущество в эволюционном аспекте. К примеру, именно с позиций эволюции проще всего объяснить положительные стороны гипертимного характера. Гипертимные личности обладают лидерскими качествами, способностью объединять вокруг себя других людей и отличаются высокой энергичностью и экспансивностью. Именно склонность к лидерству и способность к успешной защите собственных границ в прошлом, а возможно и до сих пор, позволяют людям передавать собственные гены.

Для обладателей циклотимического темперамента весьма характерной особенностью является способность часто устанавливать и с той же легкостью прекращать романтические связи, благодаря чему их жизненный путь может оказаться испещренным многочисленными отношениями. В эволюционном прошлом эта способность могла приводить к тому, что человек имел возможность оставить большое потомство. Наиболее типичной чертой циклотимического темперамента является склонность к быстрой смене настроения и уровня энергии. Возможно, это связано с высокой эмоциональной реактивностью, которая может оказаться полезной во многих ситуациях. Кроме того, циклоидные характерологические особенности могут ассоциироваться со склонностью к артистизму, что косвенно способно повышать успешность в эволюционном аспекте.[\[4\],\[177\]](#)

В 1960-х годах Уильям Хэмилтон ввел в эволюционную биологию понятие совокупной приспособленности. Оно означает, что гены в популяции могут распространяться, увеличивая собственную частоту, не за счет повышения шансов оставить потомство, а благодаря формированию поведения, благоприятного для выживания родственников, несущих тот же генетический вариант. В этой связи Акискал указывал, что тревожные и депрессивные личностные особенности могут ассоциироваться с повышением совокупной приспособленности. Так, депрессивный темперамент характеризуется большей склонностью к альтруистическому поведению и выполнению задач, несущих пользу другим членам сообщества, а в особенности родственникам. Тревожные же черты могут приводить к усилению страха за родственников и большей готовности их защищать.[\[4\],\[101\]](#)

Даниэль Неттл предположил, что с позиций эволюции за склонностью к формированию депрессий могут стоять отдельные особенности личностного склада. Автор считал, что нейротизм является основным компонентом структуры личности, который связан с повышенным риском депрессии. И действительно, подобная взаимосвязь была обнаружена во многих исследованиях. В некоторых ситуациях нейротизм может нести пользу в эволюционном аспекте из-за присущей восприимчивости к некоторым внутренним коллизиям, что особенно касается чувства безопасности, повышенной мотивации и способности поддерживать активность. В своей последней работе Неттл приводит данные как о преимуществах, так и о негативных влияниях с точки зрения эволюционного процесса различных характерологических черт, известных как «Большая

пятерка личностных факторов» (в соответствии с опросником NEO). При этом два из этих факторов представляются связанными с биполярным аффективным расстройством. Положительный вклад выраженной экстраверсии, часто встречающейся при этих расстройствах, проявляется в повышенной способности исследовать окружающий мир и устанавливать межличностные и сексуальные контакты, благоприятные в контексте репродуктивной успешности. С другой стороны, это связано с нежелательным повышением риска получения физических повреждений, формирования межличностных конфликтов и ухудшения стабильности в семейных отношениях. Открытость опыту может ассоциироваться с тенденцией к креативности, но также предрасполагать к психотическому мышлению.[\[187\]](#)

Одним из факторов генетической предрасположенности, для которого неоднократно подтверждалась взаимосвязь со значительным риском аффективных расстройств, является аллель «s» 5HTTLPR гена транспортера серотонина.[\[105\]](#) В процессе эволюции выработались различные механизмы, которые позволяют использовать информацию, передающуюся при помощи нейромедиаторов в синаптической щели, для осуществления тонкой регуляции поведения. Этот процесс происходил разнопланово с вовлечением в него многочисленных подтипов рецепторов, отвечающих за широкий круг физиологических функций, и целого ряда механизмов, управляющих удалением нейротрансмиттеров из синаптической щели. Есть основания полагать, что приведенный вариант транспортера серотонина (кодируемого «s»-аллелью) может опосредовать более быструю адаптацию к изменяющимся факторам внешнего мира, в частности, к угрожающим ситуациям. Носители короткого («s») варианта гена демонстрируют более высокие показатели нейротизма[\[152\]](#) и более подвержены депрессиям в случае возникновения у них на ранних этапах развития непредвиденных жизненных ситуаций.[\[50\]](#) В то же время данная аллель ассоциируется не только со склонностью к аффективным расстройствам, но и с высокой эмоциональной реактивностью, которая с точки зрения эволюции в некоторых ситуациях позволяет получить преимущество.[\[202\]](#)

Еще одним геном, играющим важную роль в патогенезе аффективных расстройств, является ген BDNF, нейротрофного фактора головного мозга. В многочисленных исследованиях было показано, что валин-содержащая аллель в рамках Val66Met полиморфизма гена BDNF связана с повышением вероятности возникновения биполярного аффективного расстройства. Тем не менее, у больных с данным заболеванием валин-содержащая аллель также ассоциируется с большей гибкостью, приспособляемостью когнитивных процессов, а в особенности происходящих в зоне префронтальной коры.[\[224\]](#) Таким образом, наличие генетического варианта, предрасполагающего к заболеванию, одновременно улучшает когнитивные процессы в сфере сложной психической деятельности, что в свете эволюции может оказаться выгодным приобретением.

Среди генов, участвующих в формировании дофаминергической системы, наибольший интерес с точки зрения эволюции вызывает ген D4-рецептора к дофамину (DRD4). Для данного гена была обнаружена взаимосвязь с такими личностными особенностями, как потребность в подкреплении и поиск новизны.[\[112\]](#) Ген DRD4 может отвечать за предрасположенность как к аффективным расстройствам,[\[179\]](#) так и к синдрому дефицита внимания с гиперактивностью.[\[159\]](#) Можно предположить, что у некоторых людей при определенном стечении обстоятельств данный ген обуславливает более высокий уровень

функционирования. По всей видимости, наиболее очевидное преимущество обладание данным геном обеспечивало в тот период человеческой истории, когда происходило массовое расселение людей по планете. Кроме того, с высоким поиском новизны ассоциируется еще один ген, регулирующий уровни дофамина, – метионин-содержащая аллель гена COMT, играющего важную роль в активности катехоламиновых систем нейротрансмиссии. В этой связи необходимо отметить, что взаимодействие обоих этих генов представляет собой один из ключевых моментов в формировании экстраверсии и гипомании.[\[92\]](#),[\[115\]](#)

Приведенные выше соображения могут частично помочь нам ответить на вопрос: почему же гены, несущие в себе предрасположенность к маниакально-депрессивной болезни, не исчезают из генофонда? Генетические варианты, ассоциирующиеся с аффективными расстройствами, могут сохраняться в популяции в связи с тем, что они кодируют также и черты, позволяющие (или позволявшие в прошлом) их носителям лучше приспособиться к окружающему миру и повысить вероятность оставить потомство. Позитивная селекция генов маниакально-депрессивной болезни затрагивает одновременно наследственную базу как клинических форм депрессий и гипоманий, так и характерологических особенностей, связанных с этими эмоциональными нарушениями. И в данном аспекте американское общество является примером того, что некоторые эволюционные процессы, ассоциирующиеся с биполярным аффективным расстройством, происходят и в современном мире.

## Глава 10

# Маниакально-депрессивная болезнь и креативность

В безумстве провиденья свет,  
Кто хочет, тот найдет,  
В уме ж узрит безумства след  
Толпа наоборот.  
Захочешь влиться в Большинство —  
Услужливо молчи;  
Восстанешь – вмиг узнаешь, как  
Кандальных бьют бичи.

Эмили Дикинсон. «Поэма 435». [\[65\]](#)

Креативность можно определить как способность производить идеи и осуществлять активность, характеризующиеся оригинальностью и полезностью. Обычно креативность связывают со способностью создавать новые, социально востребованные и новаторские мысли или работы. Это в полной мере относится к творческой активности выдающихся авторов, художников и ученых. При этом, по всей видимости, факторы, предрасполагающие к артистическому и творческому таланту в области искусств (поэзии, прозе, живописи, музыке), несколько отличаются от факторов, ассоциирующихся со способностью к выдающимся достижениям в сфере точных наук. Творческие люди обычно выделяются среди остальных широтой своих интересов, заинтересованностью в решении сложных проблем, большой жизненной энергией, независимостью позиций, автономностью, интуицией, способностью разрешать противоречия и уверенностью в себе. Кроме того, большое значение для реализации творческого потенциала имеют внутренние мотивационные процессы, связанные с личностными особенностями, которые позволяют генерировать идеи независимо от внешних влияний, а также подпитывают желание их воплощать. Способности к творческому потенциалу у представителей *homo sapiens* развились в процессе эволюции головного мозга, и, при определенных условиях, они повышают шансы оставить потомство.

Исследователей уже давно интересует вопрос возможности сосуществования неординарных творческих способностей и психопатологических расстройств у одних и тех же людей. Самой первой из известных работ, в которой освещается данная тема, является книга «*Problemata*» античного философа Аристотеля. Представленные в ней размышления опираются на наблюдения о частом возникновении меланхолии у выдающихся людей того времени. Понимание меланхолии Аристотелем было близким к современным взглядам на биполярное аффективное расстройство. В современном мире первым исследователем взаимосвязи между талантом и психической патологией был

итальянский психиатр, антрополог и криминолог Чезаре Ломброзо (1835–1909). В своей книге «*L'uomo di genio in rapporto allapsychiatria*» он провел биографический анализ жизни известных деятелей искусства и обратил внимание на взаимосвязь между гениальностью и различными психическими заболеваниями. Кроме того, автор подметил частое возникновение психических расстройств и алкоголизма в семьях выдающихся людей. [\[154\]](#)

Американский психолог Джой Пол Гилфорд (1897–1987), ставший известным благодаря его исследованиям интеллекта, сформулировал гипотезу, в которой он связал креативность с дивергентным мышлением и характерными для последнего свойствами: плавностью, гибкостью, способностью к пересмотру условий, оригинальностью. [\[99\]](#) Разработанный в 1967 году Гилфордский тест на альтернативное использование предметов оценивает возможность расширения сферы применения простых предметов за пределы их прямого предназначения (кирпич: фиксация дверей, оружие, средство самозащиты и так далее). Аналогичный подход использовался и в тестах, разработанных в 1974 году другим известным американским психологом Эллисом Полом Торрэнсом (1915–2003). Методика Торрэнса на выявление творческого потенциала включает в себе вербальный раздел и оценку рисунков испытуемого. Великий английский психолог немецкого происхождения, Ганс Айзенк (1916–1997), создал теорию, описывающую взаимосвязь между творческими способностями и когнитивными нарушениями по психотическому типу, наблюдающимися, в частности, при шизофрении. Он отметил, что общей чертой креативности и заболеваний шизофренического спектра является «психотизм», обусловленный расстройствами процессов когнитивного ингибирования. В исследовании, в котором использовался личностный опросник Айзенка, обнаружилась положительная корреляция между этими двумя явлениями. Кроме того, в исследовании, проведенном на группе из 100 студентов, была выявлена статистически достоверная взаимосвязь между выраженностью психотизма и показателями творческих способностей, выявляемыми при помощи теста на дивергентность мышления. [\[296\]](#)

Для творческого процесса, а в особенности при создании художественных произведений, помимо оригинальности идей, огромное значение имеет соответствующая мотивация, а также интенсивный эмоциональный отклик на реальность. При этом тропность к нему выше при наличии ассоциирующихся с биполярностью психопатологических и личностных характеристик – главным образом гипоманиакальных состояний и гипертимного или циклоидного темперамента. Несмотря на то, что склонность к «психотическому» мышлению является характеристикой расстройств шизофренического спектра и распространена по большей части среди лиц с шизотипическими чертами, психотические симптомы также часто сопутствуют клиническим проявлениям аффективных заболеваний, что особенно актуально для маниакально-депрессивной болезни. Современные исследования также свидетельствуют, что склонность к творческому, созидательному процессу соотносится с расстройствами настроения прежде всего биполярной природы, а также с нарушениями мышления, идентичными психотическому. Аффективная патология часто выявляется среди писателей и артистов. Представители данных профессий в 2–3 раза чаще страдают расстройствами настроения (в том числе биполярной природы), которые, в свою очередь, связаны с суицидами, психотическими феноменами, злоупотреблением алкоголем и другими психоактивными веществами.

Сказанное выше подтверждается биографическим анализом известных деятелей искусства и результатами изучения распространенности среди них и их родственников психических расстройств. В пользу гипотезы о частом возникновении аффективной патологии у творческих личностей свидетельствуют результаты многочисленных работ. Выдающийся американский психиатр Нэнси Андреасен, осуществлявшая 15-летнее наблюдение за 30 писателями, у 80 % из них выявила симптомы эмоциональных расстройств, причем почти в половине случаев речь шла о диагностированном биполярном аффективном расстройстве. [9] Арнольд Людвиг, другой американский психиатр, обследовав группу из 59 писательниц, пришел к заключению, что более чем у половины из них возникали депрессивные эпизоды, а у каждой пятой выявлялись и маниакальные состояния, что значительно превосходит встречаемость этих нарушений в контрольной группе (14 % и 3 %, соответственно). [156] Более того, по результатам изучения биографий известных лиц, чьи фамилии фигурировали в литературном приложении газеты «Нью-Йорк таймс» Людвиг пришел к заключению, что эмоциональные расстройства наиболее часто затрагивали лиц, занимающихся созидательной деятельностью (художников, писателей, музыкантов), нежели политических деятелей, военных или ученых. К примеру, среди поэтов депрессивные эпизоды выявлялись значительно чаще (54–66 %), чем среди военных (5 %). [155] Английский психиатр Феликс Пост, выполнивший посмертный анализ биографий известных ученых, политических деятелей и деятелей искусства, показал, что 72 % писателей страдали от депрессий, а 28 % из них имели склонность к злоупотреблению спиртным. [204] Этот же автор в своих последующих изысканиях сфокусировался на изучении биографий 100 писателей, поэтов и драматургов и подтвердил частое возникновение у лиц данных профессий аффективных нарушений (82 %) и алкоголизма (40 %). [205]

В ранее рассмотренной работе Андреасен указывалось на большую в сравнении с контролем распространенность психопатологических расстройств (в частности, депрессий) среди ближайших родственников писателей. Кроме того, у них же выявлялось больше значимых достижений в областях, требующих креативности мышления (20 %) в сравнении с родственниками контрольной группы (8 %). [9] В этой связи следует упомянуть, что близкие родственники больных биполярным аффективным расстройством лучше успевают в учебе и профессиональной сфере по сравнению с контрольной группой. [55]

Команда под руководством американского психиатра Джозефа Шилдрота, автора катехоламиновой гипотезы эмоциональных расстройств, занималась отслеживанием динамики психопатологических расстройств у 15 экспрессионистов нью-йоркской школы, занимавшихся творчеством в середине XX века. Выяснилось, что более половины из них страдали от депрессивных симптомов, были фиксированы на теме смерти, а также злоупотребляли алкоголем. Более того, 6 из них наблюдались у психиатров, а трое – госпитализировались в психиатрические клиники. Двое совершили суицидальные попытки, еще у двоих самоубийством завершили жизнь отцы. Семеро художников умерли в возрасте моложе 60 лет. [246] Одним из основателей и ярчайшим представителем нью-йоркской художественной школы был Марк Ротко (Маркус Роткович; 1903–1970; рисунок 1), уроженец Латвии, его произведение использовано при оформлении обложки данной книги. Ротко, как он сам заявлял, стремился при помощи своих картин выражать основные

человеческие эмоции. Он страдал от маниакально-депрессивной болезни с тяжелыми депрессивными состояниями и запоями. В возрасте 67 лет он совершил самоубийство, приняв огромную дозу антидепрессантов и перерезав вены на запястьях.



*Рис. 1. Марк Ротко (1903–1970), ведущий представитель абстрактного экспрессионизма нью-йоркской школы.*

Многочисленные свидетельства указывают на наличие взаимосвязи между высоким творческим потенциалом и умеренными маниакальными состояниями. Выдающаяся американская поэтесса Эмили Дикинсон (1830–1886; рисунок 2), стихотворение которой является эпиграфом к этой главе, страдала сезонными не очень выраженными биполярными колебаниями настроения. Анализ ее творчества свидетельствует, что Дикинсон написала гораздо больше поэм весной и летом, нежели зимой или осенью. О ее циклических перепадах настроения свидетельствуют также письма поэтессы, в которых она описывает свои эмоциональные состояния.[\[168\]](#)



*Рис. 2. Эмили Дикинсон (1830–1886), величайшая наряду с Уолтом Уитменом американская поэтесса 19-го столетия. Одно из ее стихотворений использовано в качестве эпиграфа к этой главе.*

Анализ биографии Вирджинии Вулф (1882–1941; рисунок 3) открывает нам, что эта одна из наиболее выдающихся английских писательниц эпохи модернизма была необычайно продуктивна в период с 1915 по 1941 год, когда у нее отмечались флуктуации настроения малой интенсивности. За время же, когда у нее отмечались наиболее тяжелые эпизоды болезни, она практически ничего не написала, хотя, вероятно, пережитый опыт лег в основу последующих новелл. В 1941 году у писательницы возникло тяжелое обострение с психотической симптоматикой, и она утопилась.[\[78\]](#)



*Рис. 3. Вирджиния Вулф (1882–1941), выдающаяся британская писательница эпохи модернизма.*

Если рассмотреть историю творчества великого немецкого композитора Роберта Шумана (1810–1856; рисунок 4) сквозь призму психиатрии, то можно увидеть, что наиболее видные свои произведения он создал в периоды гипоманий. В 1854 году Шуман попытался совершить повторную попытку самоубийства, бросившись в Рейн, после чего остаток своей жизни провел в психиатрической больнице в Энденихе, где, предположительно, отказывался от еды и умер от голода.[\[124\]](#)



*Рис. 4. Роберт Шуман (1810–1856), великий немецкий пианист и композитор эпохи романтизма.*



*Рис. 5. Автопортрет Винсента Ван Гога (1853–1890), величайшего со времен Рембрандта голландского художника. Ван Гог был ярким представителем постимпрессионизма.*

Винсент Ван Гог (1853–1890; рисунок 5), один из величайших художников всех времен, с 20-летнего возраста страдал маниакально-депрессивной болезнью с периодически

возникавшими психотическими симптомами. За 10 лет он написал более 800 картин, из них приблизительно 300 – с 1887 по 1888 год, когда у него отмечался длительный период умеренной мании. Художник часто злоупотреблял алкоголем, чтобы приглушить симптомы депрессии или обострить свои чувства. В 1889 году он написал своему брату Тео: «*Эмоции – великие командиры наших жизней*». Ван Гог умер в результате самоубийства.

Тема самоубийства и употребления алкоголя и наркотиков фигурирует в биографиях многих выдающихся людей искусства, страдавших биполярными аффективными расстройствами. Знаменитая американская поэтесса и писательница Сильвия Плат (1932–1963), описавшая все тяготы и мучения во время депрессии в своем автобиографическом романе «*Под стеклянным колпаком*», несколько раз госпитализировалась после суицидальных попыток. После очередной попытки врачам не удалось спасти ее жизнь. Известный американский писатель польского происхождения Ежи Косинский (1933–1991), автор серии оригинальных новелл, в том числе «*Раскрашенная птица*», также совершил самоубийство. Смерть от суицида была предрешена для американского писателя Эрнеста Хемингуэя (1899–1961; рисунок 6), который застрелился, как ранее застрелился его отец; всю свою жизнь он страдал не только от маниакально-депрессивной болезни, но и от алкоголизма. И у Чарли Паркера (1920–1955), одного из самых одаренных джазовых саксофонистов всех времен, имелись проблемы с биполярным аффективным расстройством и злоупотреблением наркотиками (героином).



Рис. 6. Эрнест Хемингуэй (1899–1961), выдающийся американский писатель, лауреат Нобелевской премии в области литературы, получивший ее в 1954 году за повесть «*Старик и море*».

В качестве примера тех знаменитых личностей, которые всю жизнь боролись с болезнью и многократно госпитализировались, но все же дожили до старости, следует вспомнить великого композитора популярной музыки Ирвинга Берлина (1888–1989; рисунок 7), автора «Белого Рождества» и других произведений, и Збигнева Герберта (1924–1998), одного из самых выдающихся польских авторов 20-го столетия.



*Рис. 7. Ирвинг Берлин (1888–1989), американский композитор, уроженец Белоруссии. Возможно, самый выдающийся композитор популярной музыки первой половины 20-го столетия.*

Многие вопросы касательно взаимосвязи маниакально-депрессивной болезни и креативности были рассмотрены в замечательной книге, автором которой является Кей Джемисон, «Опаленные пламенем. Маниакально-депрессивное расстройство и артистические склонности», опубликованной в 1993 году. Среди разнообразных выдающихся портретов Джемисон описывает лорда Байрона (1788–1824), насыщенная жизнь и литературное наследие которого несли несомненный отпечаток биполярного аффективного расстройства. Джемисон также рассматривает генеалогию семей выдающихся личностей, многие из которых уже упоминались выше. Она продемонстрировала, как болезнь и творческие способности передавались в семьях через поколения. Ярким примером семьи, в которой аффективное расстройство (униполярное и биполярное) сосуществовало с необычайной творческой активностью, является семья Джеймсов. Одним из членов этой семьи был ранее упоминавшийся основоположник американской психологии Уильям Джеймс (рисунок 8), разработавший (в соавторстве с датчанином Карлом Ланге) первую теорию эмоций. В течение жизни он перенес

несколько тяжелых периодических эпизодов меланхолии. [\[124\]](#)



*Рис. 8. Уильям Джеймс (1842–1910), один из самых великих американских психологов и философов, создатель физиологической теории эмоций (теории Джеймса-Ланге). В поколениях семьи Джеймсов встречались люди с выдающимися талантами, также страдавшие от аффективных расстройств.*

Сам феномен творческого потенциала среди пациентов с маниакально-депрессивной болезнью и членов их семей явился предметом экспериментального изучения, проводившегося при использовании всевозможных психометрических методик. К примеру, способность к регулярной, обычной креативности оценивалась при помощи Lifetime Creativity Scale (Шкала креативности в течение жизни). Инструмент изучает творческие достижения в профессиональной и непрофессиональной сферах. С его помощью было продемонстрировано, что взрослые с циклотимическим характером и ближайшие родственники больных биполярным аффективным расстройством (но не сами пациенты) набирали значительно более высокие показатели по данной шкале по сравнению с контрольной группой. В исследовании, проведенном Людвигом, обнаружилось, что, помимо более частого возникновения аффективных расстройств, у известных людей творческих профессий выявлялся более высокий балл по методике Creative Achievement Questionnaire (опросник творческих достижений), по сравнению со специалистами в других областях. [\[155\]](#)

Популярной методикой оценки творческих способностей, созданной на основе психоаналитической концепции, разработанной психологами Фрэнком Барроном и Джорджем Уэлшем из университета Беркли, является шкала Barron-Welsh Art Scale (BWAS). В ее наиболее часто используемой версии тестируемым предлагается 62

картинки, о которых имеются суждения известных деятелей искусства. Задача испытуемого заключается в оценке каждой картинки (мне нравится / мне не нравится). Результаты тестирования оцениваются путем сравнения «эталонных» предпочтений с выбором обследуемого. В одном из исследований была обнаружена позитивная корреляция между ответами «мне не нравится» по шкале BWAS и выраженностью «психотизма».[25]

Недавно стали известны результаты двух экспериментальных исследований, выполненных группой специалистов из Стэнфордского университета под руководством Терренса Кеттера. В обе работы были включены больные маниакально-депрессивной болезнью и периодической депрессией в периоде ремиссии (49 и 32, соответственно), а также 32 студента гуманитарных факультетов (занимавшихся творческой работой, искусством и дизайном) и контрольная группа – 47 здоровых добровольцев. В первом исследовании использовались методики тестирования творческого потенциала, такие как BWAS (с использованием при обследовании и оценке результатов утверждений «мне нравится»/«мне не нравится»), тесты Торренса на креативность (вербальная и визуальная версии) и методика «Adjective Check List Creative Personality Scale – terms connected with creativity» (Шкала креативности личности – перечень прилагательных терминов, связанных с креативностью). Наиболее отчетливые различия были получены по шкале BWAS, при использовании которой в группах пациентов с маниакально-депрессивной болезнью и студентов гуманитарных факультетов были достигнуты достоверно более высокие показатели в сравнении с больными, страдающими рекуррентной депрессией, и здоровыми добровольцами: 45–48 % – по общей шкале и 88–90 % при оценке ответов «мне не нравится». Тем не менее, различий между группами по результатам применения других методик обнаружено не было. Выявленные различия могут ассоциироваться с большей готовностью испытывать и выражать неприязнь к выбору простых и симметричных форм в тесте BWAS. Подобные личностные особенности и в самом деле могут создавать основу для высокого творческого потенциала, но наряду с этим способны приводить к ухудшению качества межличностных отношений и также повышать подверженность депрессивным нарушениям.[243]

В рамках второго исследования осуществлялось изучение личностных и характерологических особенностей в указанных группах, которые затем соотносили с результатами, полученными по шкале BWAS. При этом использовались следующие методики: Personality Inventory-Revised (NEO-PI-R, Личностный опросник, пересмотренный), Temperament and Character Inventory (TCI, Опросник личности и темперамента) and Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego Autoquestionnaire (TEMPS-A, Самоопросник Мемфис-Пиза-Париж-Сан-Диего по оценке темперамента). Результаты исследования показали, что у пациентов с аффективными расстройствами и у студентов гуманитарных факультетов по шкале TEMPS-A отмечалась большая выраженность циклотимических и дистимических характерологических особенностей, нежели у здоровых добровольцев из контрольной группы. Кроме того, среди больных маниакально-депрессивной болезнью выраженность циклотимических черт была значительно выше, чем у больных периодической депрессией. По методике NEO-PI-R у пациентов с аффективной патологией и студентов-гуманитариев отмечались достоверно более высокие показатели нейротизма в сравнении с контрольной группой. У пациентов с биполярным аффективным расстройством и студентов выявилась также

значительно большая «открытость опыту» по сравнению с больными, страдающими рекуррентной депрессией, и здоровыми добровольцами. У больных эмоциональными расстройствами и учащихся гуманитарных факультетов также определялись более высокие значения поиска новизны по шкале ТСИ, в отличие от контрольной группы. Несмотря на то, что большинство вошедших в исследование студентов не являлись профессиональными артистами и представляли разные сферы искусства, выявленные у них личностные и характерологические особенности в целом сильно напоминали результаты обследования больных маниакально-депрессивным расстройством, находящихся в состоянии ремиссии. Особого внимания в этой связи заслуживает значительное сходство по выраженности циклотимических черт, а также по таким свойствам, как поиск новизны и открытость опыту.[\[268\]](#)

Вопросы, касающиеся «психотического» мышления, имеют тесные связи с исследованиями в области шизотипии. Шизотипическое расстройство принадлежит расстройствам шизофренического спектра и характеризуется, помимо прочего, склонностью к эксцентричности, магическому мышлению и необычным переживаниям, однако оно приводит человека к потере контроля над собственными когнитивными процессами. Недавно были опубликованы результаты исследования, выполненного на группе из 107 студентов и служащих, из которых 53 работали в престижном отделе изобразительных искусств Лондонского университета, а 54 – в других отделах университета. В этом исследовании использовался весь диапазон психометрических методик, в том числе шкала, оценивающая шизотипическое расстройство личности (O-LIFE), а также шкала NEO-FFI, шкала оценки креативности личности, шкала оценки интеллекта и тест на дивергентность мышления. Установлено, что группа работников из области изобразительных искусств набрала достоверно более высокие показатели по трем подшкалам, оценивающим шизотипию, а также по нейротизму, открытости опыту и дивергентности мышления.[\[40\]](#)

Исследование, в котором использовалась методика Kings Schizotypy Questionnaire – тест, нацеленный на изучение шизотипии, – показало, что, по всей вероятности, диагноз биполярного аффективного расстройства не исключает возможность присутствия шизотипических черт. При изучении 135 пациентов с диагнозом шизофрении, 92 больных с верифицированным биполярным аффективным расстройством и 263 здоровых добровольцев было показано, что выраженность шизотипических проявлений среди лиц с маниакально-депрессивной болезнью, была значительно выше, чем у здоровых, но ниже, чем у людей, страдающих шизофренией.[\[108\]](#) В еще одном исследовании, в котором приняли участие 625 студентов, выявилась достоверная корреляция между результатами теста Perceptual Aberrations test, оценивающего шизотипические черты, показателями методики, измеряющей креативность мышления («How do you think?»), и представленностью явлений психотизма и гипоманиакальных симптомов.[\[253\]](#)

В недавнем времени на большой группе британских поэтов, художников и других людей был проведен анализ взаимоотношений между шизотипическими чертами, творческой активностью и числом партнеров. Оказалось, что две характеристики, ассоциирующиеся с шизотипией – склонность к необычным переживаниям и нонконформизм с явлениями импульсивности, – коррелируют с числом партнеров. Более того, в отношении связи со склонностью к необычному опыту опосредующим фактором явилась творческая активность.[\[188\]](#) Эти данные могут свидетельствовать в пользу

гипотезы, выдвинутой в 2001 году американским психологом Джеффри Миллером, которая гласит, что художественная работа способна выступать в качестве своего рода фактора-аттрактанта для сексуальных партнеров, а соответственно, если взглянуть на эту проблему с точки зрения эволюционного процесса, повышает вероятность оставить потомство.[\[177\]](#)

Когнитивный механизм латентного торможения связан со склонностью к формированию психозов, но, кроме того, и с тенденцией к высокой креативности. В основе данного феномена лежит невосприимчивость к внешним стимулам, которые ранее были расценены как малозначимые. В последние годы было показано, что более низкая выраженность латентного торможения ассоциируется с такими характерологическими особенностями, как открытость опыту, а это может свидетельствовать о наличии взаимоотношений между дивергентным мышлением и творческим потенциалом. Данное обнаружение позволяет объяснить, почему творческие люди способны ощущать то, что незаметно для других: они имеют возможность воспринимать более широкий диапазон стимулов на ранней стадии обработки, что приводит к повышению вероятности формирования оригинальных идей.

Команда из Гарвардского университета под руководством Шелли Карсон проводила исследование в группе 86 студентов при использовании экспериментального метода оценки процессов латентного торможения. Выяснилось, что у в высокой степени креативных людей определялся достоверно более высокий балл по показателю латентного торможения в сравнении с людьми с низким творческим потенциалом. Эти данные могут указывать на нейробиологическое сходство людей с незаурядными творческими способностями и с предрасположением к возникновению психотических расстройств. Авторы работы полагают, что высокий IQ может выступать в качестве фактора, облегчающего трансформацию этой особенности (низкого индикатора латентного торможения) в творческие достижения.[\[49\]](#)

Несомненно, что творческий потенциал связан с особой организацией мозговой активности. Нейробиологическая теория креативности, сформулированная в 1980-х, постулирует ее связь с характерной латерализацией полушарий головного мозга. Правое («недоминирующее») полушарие, как считается, отвечает за интегративные процессы и художественный опыт, в особенности у людей, занимающихся живописью или музыкой.[\[114\]](#) Уязвимым местом этой теории, тем не менее, является заниженная значимость левого полушария, которое отвечает за языковой аппарат, служащий основой для креативного мышления. Кроме того, для творческого процесса более важной представляется максимальная интеграция активности обоих полушарий головного мозга.

В настоящее время полагают, что творческий потенциал требует сотрудничества центральных структур, связанных как с когнитивными процессами, так и с контролем интенции к действию. Разработанная в последние годы модель, объясняющая способность к генерированию идей и влечение к созидательной деятельности, предполагает доминирующую роль трех структур головного мозга: лобных и височных долей, а также мезолимбической системы.[\[79\]](#) Некоторые функциональные элементы этих структур, связанные с творческими процессами, могут проявлять активность, сходную с таковой при психических расстройствах. Главным образом это касается гипоманиакального настроения и мотивационных нарушений, а также расстройств обработки информации, лежащих в основе психотического мышления.

Среди нейромедиаторных систем наибольшее число доказательств относительно связи с приподнятым настроением и «психотическим» мышлением имеется для дофаминергической системы, она же считается ассоциированной с феноменом креативности фактором. Активность дофаминергической мезолимбической системы вызывает повышение мотивации к действию и усиливает активность по изучению окружения, а также связывается с позитивным эмоциональным фоном (гипергедонией). Дофамин вызывает нарушение процессов адаптации, приводит к усилению восприятия и повышению осознания значимости внешних стимулов, что может лежать в основе формирования психотического мышления. Дофамин также негативно влияет на механизм латентного торможения. Усиление дофаминергической активности может, с одной стороны, приводить к возникновению психотических идеаторных расстройств, а с другой – к повышению креативности.

Префронтальная кора является той областью мозга, которая в значительной степени связана с творческими способностями. Ее дорсолатеральная часть контролирует сложные процессы: оперативную память и исполнительные функции. Дорсолатеральная префронтальная кора осуществляет координацию эмоциональных и мотивационных процессов. При этом нормальная деятельность префронтальной коры зависит от оптимального соотношения активности дофаминергической системы (дофаминергических рецепторов D1-типа), других нейромедиаторных систем (серотонинергической, глутаматергической) и нейротрофных факторов (главным образом, нейротрофного фактора мозга, BDNF). Нарушения работы префронтальной коры и расстройства дофаминергической нейротрансмиссии в этой области вызывают ухудшение когнитивного функционирования, в том числе креативного мышления. Это нашло отражение в том, что при различных патологических состояниях (например, при депрессии) одновременно наблюдается дисфункция данной структуры головного мозга и значительное снижение творческого потенциала. В многочисленных нейровизуализационных и нейропсихологических исследованиях у людей, страдающих депрессивными расстройствами, были выявлены нарушения метаболизма глюкозы в лобных долях (гипофронтальность), а известно, что у больных с обострением депрессии одними из основных жалоб являются снижение продуктивности психической деятельности, в том числе креативной, а также трудности в принятии решений. При маниакальных состояниях, в особенности при гипомании, напротив, может отмечаться усиление творческой активности и выявляться чрезвычайная легкость принятия решений. Тем не менее, по мере утяжеления маниакальной симптоматики отмечается снижение контроля над поведением и способности к креативной деятельности.

Значимость префронтальной коры в творческих процессах была продемонстрирована нейровизуализационными исследованиями. Шведские исследователи из Лундского университета изучали параметры локального кровотока головного мозга у людей с высокими и низкими показателями по тесту на творческий потенциал. Участникам во время обследования проводилось психологическое тестирование, в том числе при помощи теста на дивергентность мышления. Оказалось, что в группе с высокими творческими показателями при выполнении задач использовались обе лобные доли, тогда как в группе с низкими – только с одной стороны.[\[47\]](#) Сходные результаты недавно были получены американскими исследователями из университета Вандербилта в Нашвилле при изучении активности префронтальной коры методом спектроскопии с оптической и примыкающей

инфракрасной визуализацией на фоне решения заданий на дивергентное мышление. Данное исследование было выполнено на 3-х группах (по 17 человек в каждой): у больных шизофренией, у людей с проявлениями шизотипии и у 17 здоровых добровольцев.

У лиц с шизотипическими чертами были получены достоверно более высокие показатели в тесте на дивергентность мышления в сравнении с другими группами. Нейровизуализационное изучение у данного контингента выявило более высокие по сравнению с другими группами показатели активации в префронтальной коре с обеих сторон, особенно выраженные справа.[\[81\]](#) Результаты этих двух исследований подтверждают значимость процессов интеграции обоих полушарий головного мозга для формирования творческой активности.

Примером патологической творческой увлеченности может служить феномен гиперграфии, то есть неодолимой потребности к писательской деятельности, который главным образом возникает при функциональных нарушениях в височной доле, например, при височной эпилепсии. Главным образом данное явление наблюдается при локализации патологического очага в правом полушарии, поскольку при этом наблюдается растормаживание активности левого, отвечающего за вербальные процессы. При подобных патологических изменениях нередко отмечается возникновение расстройств настроения, в том числе маниакальных и психотических состояний. В экспериментальной работе японские исследователи продемонстрировали усиление дофаминергической активности в головном мозге животных при моделировании височной эпилепсии.[\[8\]](#) Книга *«Полуночное заболевание: влечение к писательству, творческий тупик и творческий мозг»*, написанная Элис Флаэрти, невропатологом из Бостона, посвящена проблеме гиперграфии с позиций творческой активности. Сама автор перенесла эпизод гиперграфии во время возникшего у нее послеродового психоза, сопровождавшегося выраженной маниакальной симптоматикой. При возникновении сходных психических нарушений после вторых родов ей проводилась терапия стабилизаторами настроения (названия лекарственного средства автор не приводит). После этого у нее возник противоположный феномен – творческий тупик. Флаэрти допускает, что вторичная по отношению к височной эпилепсии маниакально-депрессивная болезнь является наиболее частой причиной гиперграфии. В пример этому она указывает на возникновение сходных явлений у многих выдающихся авторов, например, у великого русского писателя Федора Достоевского.[\[80\]](#)

Развитие молекулярно-генетических исследований принесло с собой целый ряд интересных результатов в отношении генетической обусловленности творческих процессов в связке с биполярными аффективными и психотическими расстройствами. Особенно интересные результаты были получены при изучении определенных генов дофаминергической системы. Дофаминовые D2-рецепторы (DRD2) связаны с механизмами действия антипсихотических препаратов, которые используются при терапии шизофрении и маниакальных состояний. В некоторых работах была продемонстрирована ассоциация полиморфизма гена этого рецептора с шизофренией, биполярным аффективным расстройством[\[165\]](#), симптоматикой бредового регистра, дезорганизацией мыслительной деятельности,[\[256\]](#) а также с шизотипическими проявлениями.[\[34\]](#) Немецкие авторы в исследовании, проведенном на здоровых добровольцах, выявили взаимосвязь DRD2-гена с креативностью вербального характера.[\[211\]](#) Ген дофаминового D4 рецептора (DRD4) – рецептора 4 типа – явился

первым геном, в отношении которого была показана ассоциация с такой личностной характеристикой, как поиск новизны, которая, в свою очередь, вероятно, соотносится с высокой креативностью.[\[132\]](#) Следует отметить, что в некоторых работах была обнаружена связь полиморфизма DRD4-гена с предрасположенностью к биполярному аффективному расстройству.[\[179\]](#)

Значимость серотонинергической системы в механизмах когнитивной активности подчеркивается результатами экспериментов с применением обедненных триптофаном (триптофан является метаболитическим предшественником серотонина) диет, на фоне которых у здоровых добровольцев отмечалось возникновение нарушений когнитивных функций. На важность серотонина в механизмах творческого потенциала было указано в молекулярно-генетическом исследовании, также выполненном на выборке здоровых людей, в котором была продемонстрирована связь полиморфизма гена триптофан-гидроксилазы с творческим потенциалом, оцениваемым при помощи числовых и рисуночных методик.[\[201\]](#)

Не так давно финские исследователи рассмотрели результаты 13 исследований, посвященных изучению креативности и психических расстройств, в каждое из которых было включено не меньше 100 испытуемых. Согласно данным авторов, работы, выполненные с использованием общепринятых методов оценки творческого потенциала, указывают на наличие значимых соотношений между творческой креативностью и аффективными заболеваниями, главным образом гипоманиакальными состояниями и циклотимией.[\[148\]](#) Нэнси Андриасен, автор недавно опубликованной книги *«Создающий мозг. Нейронаука гениальности»*, придерживается аналогичного мнения. Она полагает, что существуют убедительные доказательства взаимосвязи творческой креативности, в особенности писательской и художественной, с аффективными расстройствами. Она уделяет внимание еще одному связанному с данным вопросом аспекту – чрезмерной чувствительности людей с аффективными расстройствами к внешним факторам с недостаточной способностью ее контролировать, что некоторые люди пытаются компенсировать, например, злоупотребляя алкоголем. Возможно, что и состояние депрессии в некоторых ситуациях представляет собой своего рода механизм, позволяющий совладать с избытком поступающих извне стимулов. Характерное течение аффективных расстройств с периодами ремиссии и эпизодами гипомании позволяет получить в эти периоды опыт повышенной аффективной нестабильности, использовать его и трансформировать в художественную работу.[\[11\]](#)

# Глава 11

## Все началось с лития

Нет никакого сомнения, что улучшение состояния пациентов при мании тесным образом связано с лечением, и это одинаково верно как в случаях хронических и подострых, так и острых, с недавним началом. (...) Его эффект на состояние больных с чистым психотическим возбуждением – я имею в виду настоящие маниакальные приступы – является столь специфическим, что это поневоле наводит на подозрения относительно возможной роли дефицита ионов лития в организме человека в этиологии данного заболевания.

*Джон Ф. Кэйд. «Соли лития при терапии психотического возбуждения».*[\[42\]](#)

Как ранее уже упоминалось при обсуждении истории развития взглядов на маниакально-депрессивную болезнь, Соранус Эфесский (98-138 годы нашей эры) рекомендовал людям, страдающим нервными расстройствами, употреблять щелочные минеральные воды, которые, как это выяснилось позже, содержат высокие концентрации солей лития. Существование лития как химического элемента было открыто в 1817 году благодаря исследованию шведского химика Йохана Августа Арфведсона (1792–1841), работавшего в Стокгольмской лаборатории известного профессора химии и фармацевции Йёенса Якоба Берцелиуса (1779–1848). Арфведсон выделил карбонат лития из минерала петалита, залегавшего на шведском острове Утё.[\[18\]](#) В середине 19-го столетия химики обнаружили, что урат лития является наиболее хорошо растворимой солью мочевой кислоты. В этой связи соли лития стали использовать для лечения подагры и прочих ревматических заболеваний, при которых наблюдались отложения солей мочевой кислоты. Такой метод лечения был предложен английским врачом Альфредом Бэрингом Гарродом (1819–1907), отцом Арчибалда Гаррода (1857–1936), создателя концепции о врожденных расстройствах метаболизма.[\[86\]](#)

Во второй половине 19-го столетия появились первые «метаболические» теории возникновения психических расстройств, которые постулировали, что состояния мании или депрессии могут являться следствием нарушений метаболизма мочевой кислоты в нервной ткани, то есть рассматривали их в качестве «подагры головного мозга». Данных взглядов придерживался датский врач и ученый Карл Ланге (1834–1900), который, как уже говорилось ранее, является автором выдающейся работы, посвященной периодическим депрессиям,[\[146\]](#) и соавтором одной из первых теорий эмоций (теории Джеймса-Ланге). Находясь в Копенгагене, Ланге, совместно со своим братом Фрицем, стал использовать соли лития при лечении рекуррентных расстройств настроения. Это случилось на полстолетия раньше, чем началась эра современной психофармакологии, однако данный метод лечения тогда не получил широкого распространения.

Спустя половину столетия австралийский психиатр Джон Ф. Кэйд (1912–1980; рисунок 1), работавший в Мельбурне, вернулся к вопросу использования урата лития. В спартанских условиях больничной лаборатории он провел исследование на тему биологических причин психических расстройств. Объектом его экспериментов стали

морские свинки. Кэйд обнаружил, что моча пациентов, находившихся в маниакальных состояниях, оказывала токсическое действие на морских свинок. В этой связи он пришел к выводу, что у таких больных, вероятно, имелся избыток солей мочевой кислоты, и с тем, чтобы проверить эту гипотезу, решил, что морским свинкам необходимо вводить «чистую» соль мочевой кислоты, предпочтительно в форме легкорастворимого урата лития. К своему удивлению, Кэйд обнаружил, что после введения вещества у животных наблюдалось значительное снижение симптомов интоксикации и успокоение. Более того, оказалось, что подобным действием, то есть успокоением и возникновением состояния, похожего на летаргию, обладал и карбонат лития. Это отчетливо свидетельствовало о том, что подобное влияние на поведение животных было обусловлено ионами лития. При проведении дальнейших изысканий Кэйд провел клинический эксперимент на самом себе: он принял лития карбонат. После того, как выяснилось, что это не привело к отравлению, он решил назначить карбонат лития 10 пациентам с острыми и хроническими маниакальными состояниями. Полученные результаты оказались даже лучше, чем можно было ожидать. Даже при том, что нельзя было исключить возможность спонтанной ремиссии у некоторых пациентов с острыми симптомами мании, значительное улучшение, наблюдавшееся у пациентов с маниакальными состояниями, длившимися на протяжении многих месяцев, заслуживало внимания. [\[42\]](#)

Публикацию Кэйда в «*Medical Journal of Australia*» в 1949 году, в которой он описал необычные результаты своего исследования, можно считать началом применения лития в современной психиатрической практике. Кроме того, считается, что данная публикация ознаменовала начало современной клинической психофармакологии, поскольку вышла на три года раньше первой французской публикации об использовании нейролептического (антипсихотического) препарата хлорпромазина. Даже спустя шестьдесят лет после публикации статьи Джона Кэйда «Соли лития при терапии психотического возбуждения» литий остается одним из базовых препаратов, используемых в современной психиатрии.



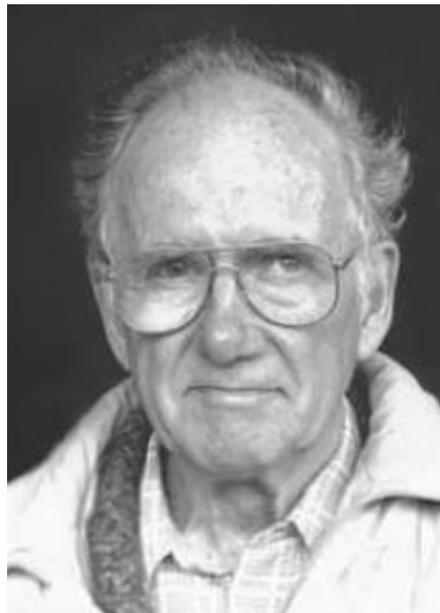
*Рис. 1. Джон Ф. Кэйд (1912–1980), впервые применивший литий в современной психиатрической практике. Выдвинуты предложения назвать типичную форму биполярного аффективного расстройства I типа болезнью Кэйда.*

В начале 21-го столетия в честь годовщины открытия Джона Кэйда были поставлены театральное представление и фильм. В 2003 году в Сиднее показывалась пьеса «*Доктор Кэйд*». Ее сценарий был написан Нилом Коулом, экс-министром юстиции штата Виктория Австралии, который принимал литий для лечения собственного заболевания. В 2004 году был выпущен документальный фильм «*Беспокойные умы: литиевая революция*», основанный на интервью с сыновьями Джона Кэйда, его пациентами и другими связанными с ним людьми. Фильм выиграл главный приз Международной премии Вега за блистательное освещение научных достижений. Американский специалист по маниакально-депрессивному расстройству Терренс Кеттер предложил назвать классическую форму данного заболевания (биполярное аффективное расстройство I типа) именем Кэйда – болезнью Кэйда – в память о человеке, открывшем первое эффективное лекарственное средство для его терапии.

Более 50 лет прошло со времен экспериментов датских врачей Карла и Фрица Ланге, когда исследования, осуществленные в Дании, снова стали главной ареной событий при внедрении лития в психиатрическую практику. Это произошло благодаря датскому психиатру Могенсу Шоу (1918–2005; рисунок 2), который в 1952 году впервые назначил литий пациенту с манией. В 1954 году он провел исследование эффективности лития у больных с маниакальными состояниями, которое, как и исследование, проведенное более чем за полвека до этого, имело два необычных аспекта. Во-первых, Шоу для сравнения использовал нейтральный препарат (плацебо), чтобы продемонстрировать реальное действие лития, которое к тому времени еще не было полностью известно. Исследование включило 38 больных с маниями, среди которых 30 имели «чистую» аффективную симптоматику. Среди этих пациентов очень большое улучшение отмечалось у 12, умеренное улучшение – у 15, а недостаточный эффект – у 3-х. Во-вторых, при проведении терапии систематически отслеживалась концентрация препарата в сыворотке крови, а у 6 участников – еще и в спинномозговой жидкости. Было показано, что концентрация ионов лития в сыворотке находилась в диапазоне от 0,5 до 2 ммоль/л, что стало важным элементом при дальнейших изысканиях в сфере взаимоотношений между концентрацией лития в сыворотке, его клинической эффективностью и токсическим действием.[\[251\]](#) Через 3 года Шоу в своей статье, опубликованной в журнале «*Pharmacological Reviews*», обобщил современные знания относительно фармакологии, биохимии и клинических эффектов лития.[\[249\]](#)

Последующие 50 лет жизни Могенса Шоу были в значительной мере связаны с литием. Когда в начале 1960-х годов появились наблюдения, указывающие на возможность профилактического действия лития в отношении обострений аффективных расстройств, он стал активно участвовать в проводимых контролируемых клинических исследованиях, нацеленных на верификацию данного эффекта. Шоу является автором более 500 публикаций (статей, книг и глав в книгах), посвященных главным образом эффектам солей лития. В этих работах поднимались следующие темы: клиническая эффективность лития, правильность назначения терапии, побочные эффекты, влияние лития на почки и

функции щитовидной железы, психологические эффекты препарата. В 1979 году было опубликовано его исследование относительно влияния лития на творческую активность.[\[248\]](#) С момента основания в 1999 году Международного сообщества биполярных расстройств (International Society of Bipolar Disorders – ISBD) Шоу был выбран его почетным президентом. С 2001 года на международных конференциях по вопросам биполярного аффективного расстройства, проходящих в Питтсбурге каждые два года, за исключительные достижения в области научных исследований заболевания, смежной образовательной, организационной и популяризаторской деятельности стали вручать премии имени Могенса Шоу.



*Рис. 2. Могенс Шоу (1918–2005), наиболее выдающийся исследователь и приверженец терапии литием. С 2001-го года вручается премия имени Могенса Шоу за исключительные научные, образовательные и организационные достижения, связанные с маниакально-депрессивной болезнью.*

Начиная с 1980 года в свет выходит несколько изданий успешной книги Могенса Шоу «Применение лития для лечения маниакально-депрессивной болезни», представляющей собой практическое руководство для докторов, пациентов и их семей по терапии литием. Перевод 5-го издания этой книги вышел в Польше в 1994 году, а 6-й (под оригинальным названием «Применение лития при терапии аффективных расстройств») – в 2006 году.[\[250\]](#) Обе книги были изданы Институтом психиатрии и неврологии в Варшаве. Шоу был инициатором создания в 1988 году международной группы по исследованию принимающих литий пациентов (International Group for the Study of Lithium-Treated Patients – IGSLI), работа которой позволила продемонстрировать, что терапия литием

снижает смертность и предупреждает суицидальное поведение. 23–25 сентября 2005 года профессор Шоу участвовал в 19-й конференции IGSLI, проходившей в Познани. Несмотря на свой преклонный возраст, он выразил радость, что активно участвует в работе этой конференции, и представил публике новый исследовательский проект. Ничто не предвещало, что через несколько дней после завершения конференции Могенс Шоу закончит свой непростой жизненный путь.

С начала 1960-х годов появились публикации, которые изменили понимание сущности эффектов лития при аффективных расстройствах. Самым важным свойством солей лития представляется не их антиманиакальное действие, а профилактическое действие в отношении обострений аффективных нарушений. Первая статья, посвященная этой проблеме, была опубликована в «*British Journal of Psychiatry*» в 1963 году. Ее автором стал британский психиатр Джеффри Хартиган, представивший свои наблюдения о постоянном применении лития на протяжении 3 лет у 15 больных с аффективными расстройствами, 7 из которых страдали биполярным аффективным расстройством, а 8 – рекуррентной депрессией. Из его наблюдений следовало, что у 6 пациентов из каждой группы обострений заболевания за время наблюдения не возникало. В этой связи Хартиган пришел к выводу, что долгосрочное применение лития оказывает «профилактическое» действие в отношении болезни.[\[104\]](#) Спустя год аналогичные наблюдения были представлены датским психиатром Паулем Кристианом Бааструпом.[\[20\]](#) Наконец, в 1967 году вышла первая статья, подытожившая опыт назначения лития в течение более длительного времени (в среднем 6 лет) у большой группы из 88 пациентов с униполярным и биполярным аффективными расстройствами. Ее авторами стали датские психиатры Бааструп и Шоу. Все принимавшие участие в исследовании больные стали принимать литий во время госпитализации в психиатрическую больницу в Глострупе. Оценивался критерий общего времени за 1 год, в течение которого пациенты пребывали в состоянии измененного настроения (мании или депрессии). Согласно данным, представленным в публикации, средняя продолжительность расстройств настроения в течение года до начала приема лития составила 13 недель, а после – 2 недели. Таким образом, авторы продемонстрировали, что с большой вероятностью литий может обладать выгодным профилактическим эффектом на течение аффективных расстройств.[\[21\]](#)

В 1970–1973 годах были опубликованы результаты еще 8 проведенных в Европе (в Дании и Великобритании) и США контролируемых, в том числе и плацебо-контролируемых, исследований, изучавших профилактическую эффективность лития. У пациентов, которые были доступны для клинического наблюдения, за предшествующие 2 года возникало, по крайней мере, два обострения заболевания. В большей части этих исследований использовался подход, когда сравнивалось течение болезни у больных, у которых литий был отменен и заменен на плацебо, и у больных, продолжавших прием лития (дизайн с отменой терапии). Обострения определялись как ухудшение, требующее госпитализации в психиатрическую больницу или проведения регулярной антидепрессивной или антиманиакальной терапии. Анализ всех исследований показал, что доля пациентов, у которых возникали обострения депрессии либо мании, была значительно ниже при применении лития (в среднем 30 %), чем в группе плацебо (в среднем 70 %).[\[252\]](#)

Несколько лет спустя в Польше в журнале «*Psychiatria Polska*» [«Польская психиатрия»] из-под пера исследователей из Познанского центра вышла статья, посвященная изучению профилактического действия лития. В анализ был включен 61 пациент, принимавший литий в среднем на протяжении 5 лет. По данным этой работы, все пациенты, участвовавшие в исследовании в Познанском центре, перенесли в среднем 2 аффективные фазы в течение 2-х лет до назначения лития. Для изучения эффектов лития использовалась методика «зеркального отображения», когда сравнивалось течение болезни до и после начала использования лития на протяжении идентичных отрезков времени (то есть если больной принимал литий в течение 4 лет, то этот период сопоставлялся с предшествующим 4-летним периодом). Сравнительный анализ таких периодов у 61 пациента показал, что с началом терапии солями лития число обострений снизилось на 71 %, а число госпитализаций – на 72 %.

При этом у 44 % больных на всем протяжении применения лития обострений не возникало вообще. [\[226\]](#)

В 1970-е годы стали также появляться публикации, демонстрировавшие терапевтические возможности лития при депрессивных эпизодах аффективных расстройств. Эффективность препарата оказалась выше при депрессиях, возникавших в рамках биполярного расстройства по сравнению с рекуррентной депрессией, но, в целом, была несколько ниже, чем при применении распространенных в то время трициклических антидепрессантов. [\[172\]](#) В этой связи в первое время бытовало мнение, что литий не сможет составить конкуренции последним. Однако прогресс в области исследований маниакально-депрессивных расстройств не стоял на месте, и в 1990-е годы в разработанных в США стандартах лечения уже предлагалось использовать литий в качестве препарата выбора при терапии депрессий, возникающих в ходе биполярного аффективного расстройства.

В 1981 году группа канадских психиатров под руководством Клода де Монтиньи показала, что присоединение лития к антидепрессантам у больных, терапия которых не приводит к удовлетворительным результатам, позволяет достигнуть существенного, а иногда и очень быстрого, улучшения настроения. [\[62\]](#) С тех пор систематически накапливались данные, свидетельствовавшие о том, что литий потенцирует действие антидепрессантов. Первая польская работа на данную тему вышла из отдела психиатрии университета медицинских наук в Быдгоше и была опубликована в 1987 году. [\[231\]](#) Впоследствии авторы, написавшие эту работу (Рыбаковский и Матковский), провели исследования, которые показали, что аугментация литием антидепрессивной терапии позволяла получить более высокие терапевтические результаты при лечении депрессивных состояний, возникающих при биполярном аффективном расстройстве, нежели при униполярном течении заболевания. [\[230\]](#) Проведенный немецкими психиатрами Николасом Кросслей и Михаэлем Бауэром, нынешним президентом IGSLI, обзор всех публикаций, посвященных данному вопросу, в частности, исследований, сравнивающих действие лития с плацебо, не оставил сомнений, что литий представляет собой эффективное средство, усиливающее действие антидепрессантов при резистентных депрессиях, когда терапевтический эффект наступает по меньшей мере у 50 % больных. [\[59\]](#) В последних разработанных стандартах терапии стратегия потенцирования литием действия тимоаналептиков занимает первое место.

В 1972 году появилась статья британских психиатров, в которой впервые было показано, что литий может оказывать профилактическое действие в отношении суицидального поведения.[\[24\]](#) Двадцать лет спустя исследователи в составе группы IGSLI выполнили международное исследование, в которое были включены 68 пациентов, принимающих литий в среднем на протяжении 8 лет. Все пациенты совершили, по крайней мере, одну суицидальную попытку до того, как стали получать терапию литием. В группе из 55 больных, кто продолжал принимать препарат, случалась лишь одна суицидальная попытка. В другой группе, в которой больные прекратили прием лития, в течение нескольких лет произошло множество попыток самоубийства, в результате которых треть из них умерли. Та же группа исследователей указывала, что в отношении «антисуицидального» действия лития не было выявлено достоверных корреляций с качеством профилактики препаратом аффективных эпизодов, что указывает на специфичность данного эффекта.[\[181\]](#) В 2006 году исследователи из Гарвардского университета под руководством Росса Бальдессарини выполнили анализ 45 публикаций, в которых содержались данные относительно суицидов на фоне приема лития (на протяжении в среднем полутора лет), а также 34 статьи, в которых указывались аналогичные данные, но только в отношении пациентов, не принимавших лития. Среди пациентов, принимавших литий, риск совершения самоубийства был в пять раз ниже, чем при применении других методов лечения.[\[23\]](#) В настоящее время «антисуицидальный» эффект лития при маниакально-депрессивной болезни доказан, и во многих сравнительных работах было показано, что он выражен гораздо сильнее, чем у других стабилизаторов настроения.

В 1980 году исследователи из Бирмингемского университета показали, что литий в концентрациях 5-30 ммоль/л угнетает репликацию вируса *herpes simplex*.[\[260\]](#) Механизм данного эффекта, возможно, связан с блокированием литием синтеза ДНК вируса или конкуренцией с ионами магния, которые являются катализаторами ферментативных реакций вируса. В то же время появились описания клинических случаев выздоровления от лабиального герпеса при применении лития. Этиология последнего связана с персистенцией вируса простого герпеса 1-го типа (HSV-1), которым инфицирована примерно треть населения, а само заболевание протекает с частыми обострениями.

В Польше и США в сотрудничестве с Джэй Амстердам из Отдела психиатрии университета Пенсильвании в Филадельфии было проведено ретроспективное исследование заболеваемости *herpes labialis* у пациентов, принимающих литий в профилактических целях. Изученная в Польше под надзором клиники отдела психиатрии в Познани популяция включала 69 пациентов, принимавших литий в течение в среднем 8 лет. Среди них у 28 отмечалось периодическое возникновение лабиального герпеса. Согласно полученным данным, обострения герпеса перестали возникать у 13 пациентов (28 %), у 7 частота обострений заболевания снизилась, у 6 – осталась такой же, а у 2-х – возросла. В среднем частота обострений снизилась на 64 %. Изучение уровней лития в сыворотке и эритроцитах показало, что среди изученных пациентов наилучшее профилактическое действие в отношении герпетической инфекции отмечалось у тех больных, у кого концентрация препарата в сыворотке превышала 0,65 ммоль/л, а внутриклеточная была выше 0,35 ммоль/л. [\[222\]](#)

Изученная американская популяция включала две группы, в каждую из которых вошло 52 человека, сопоставимые по половому (в каждой группе по 21 мужчине и 31 женщине) и

возрастному (средний возраст 45 лет) распределению, а также по продолжительности систематической фармакотерапии (в среднем 5 лет). Больные из первой группы, состоявшей по большей части из пациентов с биполярным аффективным расстройством, принимали литий, тогда как во второй группе пациентов, страдавших периодической депрессией, назначались антидепрессанты. Оказалось, что частота обострений herpes labialis по сравнению с 5-летним периодом, предшествовавшим терапии, в группе принимающих литий уменьшилась на 73 %, тогда как в группе принимавших антидепрессанты больных достоверных различий выявлено не было (снижение частоты обострений составило 8 %).[\[222\]](#)

В последние годы, в контексте гипотезы аффективных расстройств с позиций нейропластичности и нейрогенеза, большой интерес вызывает возможность существования у лития нейропротективного действия. В экспериментальном исследовании было установлено, что литий стимулирует активность веществ, связанных с нейрональной пластичностью и процессами апоптоза, в частности, нейротрофного фактора мозга (BDNF) и белка Bcl-2, противодействующего апоптозу и стимулирующего нейрогенез.[\[217\]](#) В 1996 году было обнаружено, что литий ингибирует активность фермента гликоген-синтазы киназы 3 (GSK-3).[\[95\]](#) Данный фермент играет, помимо всего прочего, роль при нейродегенеративных болезнях: повышает накопление амилоида при болезни Альцгеймера. Последнее открытие породило споры относительно возможной терапевтической эффективности лития при нейродегенеративных заболеваниях, а также других ингибиторов GSK-3 при маниакально-депрессивной болезни. Нейровизуализационные исследования выявили увеличение объема серого вещества в различных структурах головного мозга больных аффективными заболеваниями при применении лития.[\[178\]](#)

Многолетний клинический опыт применения лития позволил выявить группу пациентов, у которых назначение препарата наиболее оправданно. Канадский психиатр чешского происхождения, Пол Гроф, назвал эту группу «пациентами, превосходно отвечающими на литий». Применение лития у этих больных в качестве единственного нормотимика позволяет осуществлять успешную профилактику заболевания на все время его приема, зачастую до 20 лет или даже дольше, словно заболевания и не было. Пациенты, превосходно отвечающие на терапию литием, составляют примерно треть от всех больных, которым назначается данный препарат, при этом клинические проявления у них укладываются в «классические» формы болезни. Эпизоды расстройств настроения у них разделены периодами полной симптоматической ремиссии, а число обострений болезни не выходит за рамки умеренного.[\[98\]](#) В соответствии с тем, что указывалось в главе 8, больных, превосходно отвечающих на терапию литием, можно расценивать с позиций их принадлежности к отдельной клинической подгруппе (эндофенотипу) маниакально-депрессивной болезни, что может быть полезным с точки зрения молекулярно-генетических исследований.

В исследовании, выполненном в Познани, сравнили 2 группы больных: начавших прием лития в 1970-х годах и в 1980-х. Каждая группа состояла из 79 пациентов, наблюдавшихся в течение 10 лет. Доля больных, превосходно отвечавших на терапию литием, среди тех, кто полностью прошел 10-летний период наблюдения, в обеих группах была сопоставимой и составила, соответственно, 34 % и 32 %. Кроме того, наше исследование позволило ответить на появившиеся сомнения: осталось ли профилактическое действие

лития таким же, как во времена начала его использования в 1960-х годах, или же оно с того времени значительно снизилось?[227]

В амбулаторной клинике отдела психиатрии Медицинской академии (нынешнего Университета медицинских наук) в Познани наблюдается несколько десятков больных, которые принимали литий в профилактических целях в течение 20 лет и даже дольше, и у многих из них литий является единственным принимаемым стабилизатором настроения. В 1996 году был описан случай, когда пациентка принимала литий на протяжении 25 лет. [225] Она и в настоящее время продолжает прием препарата. Следует отметить, что в этом году исполнилось 36 лет со дня начала его применения. Ниже будет приведено краткое описание ее случая.

Пациентка родилась в 1938 году, получила медицинское образование и работала офтальмологом. Особенности ее личности можно описать как гипертимные. В роду у нее не отмечалось психических заболеваний. Начиная с 1960-х годов у нее стал возникать лабиальный герпес, который обострялся примерно раз в год. В 1966 году перенесла опоясывающий лишай, а в 1968 году – плоский лишай Уилсона. В 1965 году без видимых причин наступила первая депрессивная фаза, которая завершилась через 2 месяца приема имипрамина. Впоследствии депрессивные эпизоды возникали в 1968 году и в конце 1970 года, которые также успешно были пролечены имипрамином. После третьего депрессивного эпизода 1 апреля 1970 года пациентке была начата непрерывная терапия лития карбонатом, которая продолжается по сей день. Препарат назначался в течение 20 лет в дозе 1000 мг в день с приемом один раз в день в вечернее время, при этом его средняя концентрация в сыворотке крови составляла 0,6 ммоль/л. Начиная с 1990 года доза лития была уменьшена до 750 мг в день и поныне сохраняется на этом уровне.

Психическое состояние больной все это время было стабильным, без каких-либо перепадов за весь период приема лития. В 1985 году после смерти матери отмечался 2-недельный период реактивно-изменчивого настроения, что, однако, не потребовало дополнительного фармакологического вмешательства. С 1994 года пациентка перешла на неполный рабочий день, тем не менее, вплоть до 2007 года продолжала работать по профессии. В ее семейных отношениях все складывалось благополучно.

На всей длительности приема лития у пациентки отмечалось отменное физическое здоровье; побочные эффекты, которые иногда возникают при терапии литием – дрожь в руках, учащение мочеиспускания, нарушения со стороны щитовидной железы, значительное увеличение веса, – ее не беспокоили. С июня 1994 года на протяжении нескольких месяцев после того, как больная бросила курить, у нее наблюдалось незначительное (на несколько килограммов) увеличение веса. За время терапии литием обострения лабиального герпеса возникали лишь дважды. Простудные и прочие вирусные инфекции ее больше не беспокоили.

Через 41 год после публикации статьи Кэйда, в 1990 году, начал издаваться международный журнал «*Lithium*» (рисунк 3), деятельность которого нацелена на объединение исследовательских усилий относительно значимости этого иона, а особенно при маниакально-депрессивной болезни. Однако данное событие произошло во время относительного охлаждения интереса к литию. Тому причиной стало в основном интенсивное внедрение в клиническую практику антидепрессантов и антипсихотиков новых поколений, а также других стабилизаторов настроения: вальпроатов и карбамазепина. Количество публикаций, посвященных литию, достигшее пика в середине

80-х годов, стало падать. Несмотря на то, что у препарата были выявлены новые интересные свойства – «антисуицидальное» и противовирусное действие, – через 5 лет после появления журнал «Lithium» прекратил свое существование.

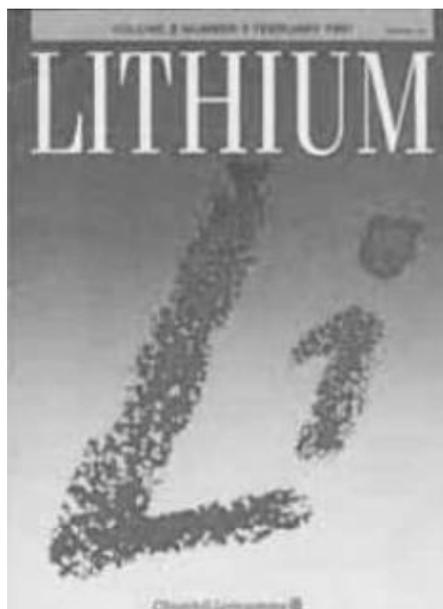


Рис. 3. Обложка международного научного журнала «Lithium», который выпускался в 1990–1994 годах.

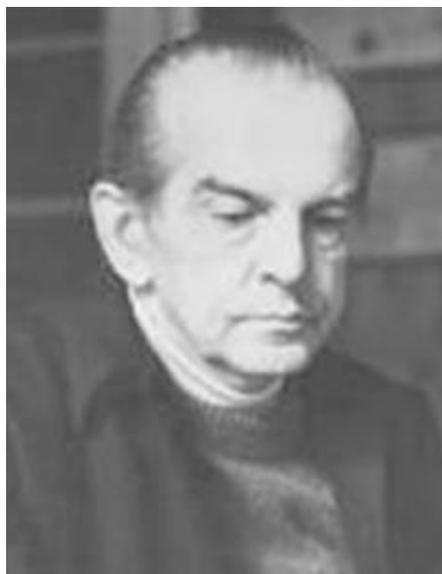
Применение лития для лечения маниакально-депрессивной болезни было описано в автобиографиях многих выдающихся личностей. Книга Сальвадора Лурии (1912–1991; рисунок 4), озаглавленная «*Игровой автомат, разбитая пробирка: автобиография*», в которой он описал свое лечение литием, вышла в свет в 1984 году.[\[157\]](#) Сальвадор Лурия получил Нобелевскую премию по медицине в 1969 году за новаторские исследования бактериофагов.

Тремя годами позже, в 1987 году, талантливая американская актриса Пэтти Дьюк написала автобиографическую книгу «*Зовите меня Анна*».[\[70\]](#) Она прославилась тем, что в 1962 году стала самой молодой обладательницей премии Оскар. Свою награду Пэтти получила, когда ей было 16 лет, за лучшее исполнение роли второго плана в фильме «*Сотворившая чудо*». Ее следующая автобиографическая книга «*Великолепное помешательство. Жизнь под знаком маниакально-депрессивного психоза*», написанная совместно с Глорией Хохман, вышла в 1992 году.[\[69\]](#) В ряду похожих автобиографий, вышедших в 1990-е годы, нельзя конечно же не упомянуть «*Беспокойный разум*» Кей Джемисон, выдержка из которой открывает первую главу этой книги.



Рис. 4. Сальвадор Лурия (1912–1991), американский ученый итальянского происхождения, Нобелевский лауреат в области медицины в 1969 году. Его описание собственного опыта лечения литием содержится в автобиографической книге «Игровой автомат, разбитая пробирка: автобиография».

Роберт Лауэлл (1917–1977), один из наиболее видных американских поэтов 20-го столетия, получал литий в течение 10 лет. Среди выдающихся польских авторов, лечившихся этим препаратом, можно вспомнить Ежи Брошкевича (1922–1993; рисунок 5). Он описал применение лития в своей книге «Доктор Твардовский».[\[31\]](#) Его жена Ева Брошкевич (1920–2000), будучи известным в Кракове психиатром, стала одной из первых, кто в Польше стал применять литий при терапии аффективных расстройств.



*Рис. 5. Ежи Брошкевич (1922–1993), блестящий драматург и прозаик, написавший о терапии литием в книге «Доктор Твардовский».*

Существует также 2 музыкальных произведения, в названиях которых упоминается литий. Первая из них так и называется «Lithium» – она была написана Куртом Кобейном (1967–1994), известнейшим американским рок-исполнителем, гитаристом и вокалистом группы «Нирвана» (рисунок 6). Кобейн сам страдал маниакально-депрессивной болезнью, осложнившейся героиновой наркоманией, и умер, возможно, от самоубийства. Кобейн дал название своей композиции, поскольку знал о существовании такого препарата, хотя сам его никогда и не принимал.

Известна также песня «Lithium Sunset», автором и исполнителем которой является английский певец Гордон Самнер, известный под именем Стинг. В ней, в том числе, поется о лечебных свойствах лития при маниакально-депрессивном расстройстве: «Heal my soul, O lithium sunset» («Излечи мне душу, о литиевый закат»). Возможно, что, создавая эту песню, Стинг хотел помочь больным, страдающим данным заболеванием.



*Рис. 6. Обложка альбома группы «Нирвана», в котором Курт Кобейн исполняет композицию «Lithium».*

## Глава 12

### Лечение на заре XXI века

Жизнь коротка, искусство вечно, удобный случай скоропреходящ, опыт обманчив, суждение трудно. Поэтому не только сам врач должен употреблять в дело все, что необходимо, но и больной, и окружающие, и все внешние обстоятельства должны способствовать врачу в его деятельности (пер. В. И. Руднева, 1998).

*Гиппократ. «Афоризмы».*[\[17\]](#)

Афоризм Гиппократа, стоящий в эпиграфе данной главы, открывает и его знаменитый труд. В начале XXI века он остается столь же актуальным, каким был 2500 лет назад, и в полной мере относится к терапии биполярного аффективного расстройства. Несмотря на все достижения психофармакологии и психотерапии, ключевым фактором, определяющим результат лечения, остается хороший терапевтический альянс между врачом, пациентом и его родственниками. Поскольку после манифестации маниакально-депрессивная болезнь остается с пациентом на всю жизнь, необходимо, чтобы эти отношения принимали форму долгосрочного сотрудничества, основанного на предоставлении достоверной информации относительно расстройства и использовании преимуществ современных методов лечения.

Не так давно во многих странах собирались экспертные группы, которые разработали алгоритмы лечения различных психических заболеваний. Задачей этих рекомендаций является облегчение процесса принятия психиатрами решений в зависимости от клинических и прочих особенностей состояния пациента, которые могут в значительной мере варьировать у разных больных. Эти алгоритмы (стандарты) нуждаются в периодических пересмотрах и дополнениях, чтобы в них учитывались как все современные лекарственные средства, так и данные последних контролируемых исследований эффективности старых и новых препаратов. Существуют публикации, которые целиком и полностью посвящены стандартам терапии маниакально-депрессивной болезни. Всестороннее обозрение польских стандартов проведения психофармакотерапии рекуррентных аффективных расстройств было опубликовано в 2004 году в журнале «*Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii*». [\[208\]](#) В первом номере этого же журнала за 2007 год вышла статья, в которой нашли отражение обновленные данные по некоторым вопросам лечения маниакально-депрессивного расстройства. [\[228\]](#)

Идеальный препарат для терапии маниакально-депрессивной болезни должен быть эффективным при обеих фазах заболевания, а при долгосрочном применении – предотвращать развитие обострений мании или депрессий. Группа препаратов, отвечающих данным требованиям, называется стабилизаторами настроения (нормотимиками). Первым эффективным средством из данной группы стал литий, который успешно применяется в клинической практике начиная с 1960-х годов.

Стабилизаторы настроения должны обладать как терапевтической, так и профилактической эффективностью при полярных психопатологических состояниях маниакально-депрессивной болезни (то есть и маниях, и депрессиях). Препараты лития,

обсуждению которых целиком посвящена предыдущая глава книги, полностью удовлетворяют этим требованиям.[\[27\]](#) Помимо эффективности при маниакальных и депрессивных состояниях, нормотимики должны также предотвращать развитие рекуррентных депрессивных или маниакальных эпизодов и не повышать вероятность перехода состояния в противоположное. Дополнительным критерием можно считать доказанную эффективность в течение, по крайней мере, одного года. Типичные нейролептики (антипсихотики) не отвечают данным критериям, поскольку их прием может вызывать возникновение депрессий. Это же касается и другого класса препаратов – антидепрессантов – из-за их способности индуцировать мании или гипомании (в особенности это касается трициклических антидепрессантов).

Историю развития стабилизаторов настроения можно разделить на два периода. Стабилизаторами настроения первого поколения являются появившиеся за период с 1960-х по 1980-е годы препараты лития и два противосудорожных средства – вальпроевая кислота (и ее соли) и карбамазепин. Препараты второго поколения (которые стали доступны с середины 1990-х годов) включают так называемые атипичные антипсихотики и новый антиконвульсант ламотриджин.[\[220\]](#)

Химическая структура вальпроевой кислоты (рисунок 1) довольно проста, но, естественно, не столь незатейлива, как у лития. Ее противосудорожная активность была случайно открыта в начале 1960-х годов, когда вещество использовалось при изучении эффектов других антиконвульсантов. На рубеже 6-го и 7-го десятилетия XX века группа французских врачей во главе с Пьером Ламбером наблюдала у производных вальпроевой кислоты антиманиакальную активность и профилактические свойства в отношении обострений аффективных эпизодов. Для описания данного эффекта был введен термин *тиморегулятор*.[\[145\]](#) Антиманиакальное действие вальпроатов со времен их открытия было подтверждено во множестве исследований, в том числе при проведении прямых сравнений с литием. Последнее из этих исследований – европейское исследование Нью-Дели – продемонстрировало сопоставимую эффективность вальпроатов и лития при проведении как купирующей, так и долгосрочной терапии, хотя данные большинства исследований указывают на более высокую эффективность вальпроевой кислоты по сравнению с литием при терапии смешанных маниакальных состояний.[\[218\]](#)

В 1980-е годы во 2-й психиатрической больнице Института нейропсихиатрии в Варшаве (возглавляемой Станиславом Пужински) был проведен ряд исследований, направленных на изучение профилактического действия вальпромида (амида вальпроевой кислоты). Изученное вещество проявляло терапевтическую активность у больных, которые до этого не отвечали на применение лития.[\[209\]](#) С начала 1990-х годов для лечения мании и профилактики эпизодов биполярного расстройства наибольшую распространенность приобрел препарат, в составе которого в одинаковых молярных концентрациях содержались вальпроат натрия и вальпроевая кислота. При долгосрочном применении вальпроаты показали свою более высокую эффективность при маниакальных состояниях в сравнении с депрессивными.

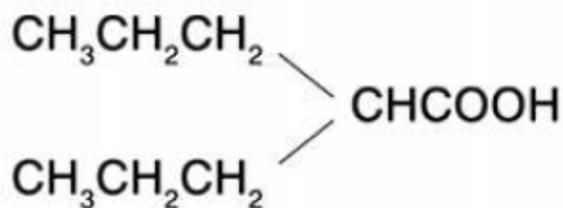


Рис. 1. Химическое строение вальпроевой кислоты.

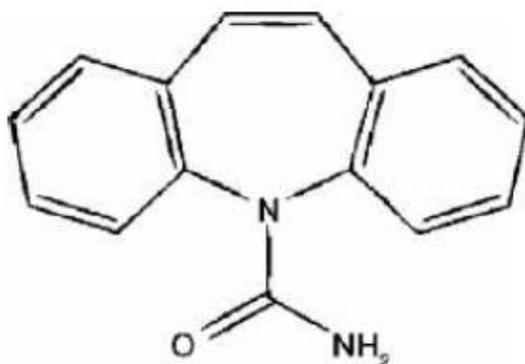
Первое сообщение об антиманиакальных и профилактических свойствах другого противосудорожного средства, карбамазепина (рисунок 2), поступило от группы японских психиатров, опубликовавших эти данные в начале 1970-х годов.[\[191\]](#) Трициклическая структура карбамазепина роднит его с антидепрессантами и нейролептиками, внедренными в клиническую практику в 1950-е и 1960-е годы. Эффективность карбамазепина при маниакальных и гипоманиакальных состояниях была продемонстрирована в многочисленных исследованиях. Наиболее масштабное сравнительное исследование профилактической эффективности карбамазепина и лития было проведено немецкими исследователями в 1990-е годы. В это исследование вошел 171 пациент, за ними осуществлялось катамнестическое наблюдение на протяжении 2,5 лет. Согласно заключению авторов, карбамазепин оказался несколько менее эффективным, чем литий, у больных, страдающих биполярным аффективным расстройством I типа (особенно у пациентов с «классической» формой болезни). Тем не менее, при лечении атипичных форм заболевания, протекающих с вкраплениями шизофренической симптоматики, неконгруэнтным настроению бредом и симптомами, свидетельствующими об органическом поражении мозга, он проявил более высокую активность.[\[97\]](#)

Благоприятное влияние карбамазепина на депрессивные расстройства было показано в 1980-е годы. Проводимые в психиатрической больнице в Быгдоше под моим руководством исследования подтвердили данное действие, причем более высокая антидепрессивная активность карбамазепина отмечалась у пациентов с биполярным течением болезни, изменениями на ЭЭГ и органическими знаками.[\[166\]](#) Антидепрессивное действие карбамазепина также наблюдалось у больных с атрофией мозолистого тела.[\[219\]](#) Кроме того, исследования, проводившиеся в психиатрической больнице в Познани, показали, что у больных с рефрактерными депрессиями антидепрессивная терапия может быть усилена параллельным введением карбамазепина.[\[232\]](#)

В начале 1950-х годов появились первые нейролептические препараты. В 60-х годах, благодаря работам Арвида Карлссона, стал известен основной механизм их действия (способность блокировать дофаминергические рецепторы головного мозга).[\[46\]](#),[\[254\]](#) Для лечения маниакальных состояний стали использовать такие антипсихотики, как хлорпромазин или галоперидол. Антидофаминергическая активность этих препаратов лежит в основе их антипсихотического и антиманиакального действия, а также связана с

формированием характерных побочных эффектов: синдрома Паркинсона и усиления секреции гормона пролактина. Однако известно, что краткосрочное и длительное применение типичных нейролептиков при аффективных расстройствах может приводить к развитию депрессивной симптоматики.

Препараты из класса атипичных антипсихотиков (антипсихотиков второго поколения), первым представителем которых стал клозапин, осуществляют свое действие не только через влияние на дофаминергическую систему, но и в значительной мере затрагивают серотонинергическую нейротрансмиссию, которая также нарушена при эмоциональных расстройствах. Иначе говоря, антагонизм в отношении серотониновых 5-HT<sub>2</sub>-рецепторов представляет собой один из ключевых механизмов действия атипичных антипсихотиков (клозапина, рисперидона, оланзапина, кветиапина и зипрасидона). Считается, что именно подобный мультирецепторный (мультиадресный) механизм действия является ключевым фактором в реализации широкого спектра терапевтической активности этих препаратов при шизофрении, который выходит за рамки простого купирования психотической симптоматики. При применении антипсихотиков второй генерации экстрапирамидные и другие побочные эффекты развиваются реже. Появление атипиков ознаменовало собой прорыв в вопросах терапии шизофрении. Поскольку, как выяснилось позднее, большинство из препаратов этой группы проявляет нормотимическое действие, их можно рассматривать в качестве стабилизаторов настроения второго поколения.



*Рис. 2. Карбамазепин имеет трициклическую химическую структуру, что роднит его с нейролептиками и антидепрессантами первого поколения.*

Клозапин появился в Европе в 1970-е годы, а в США – в 1990-е. Он не вызывает экстрапирамидные побочные эффекты, однако у некоторых больных может приводить к снижению числа лейкоцитов, вплоть до потенциально угрожающего жизни агранулоцитоза. Данный факт привел к тому, что клозапин стал использоваться зачастую в последнюю очередь, после того как другие препараты показали свою неэффективность. У больных, принимающих его, необходимо с периодическими интервалами изучать состав

крови на предмет содержания лейкоцитов. Тем не менее, клоzapин продемонстрировал исключительные результаты при лечении шизофрении, особенно в резистентных случаях заболевания, а его превосходная антиманиакальная активность была показана уже в начале 1980-х годов в Познанском научно-исследовательском центре. [269] После поступления клоzapина на американский рынок на рубеже 1980-х и 1990-х годов была подтверждена его эффективность при стойких маниакальных состояниях, сопровождающихся сильной ажитацией и выраженной психотической симптоматикой. Кроме того, благоприятное действие препарата было показано при терапии больных с биполярными и шизоаффективными расстройствами (в том числе и в фармакорезистентных случаях). В 1995 году американский психиатр Карлос Зарат постулировал, что клоzapин обладает нормотимическим действием. [298] Эта точка зрения находит широкий отклик и в наши дни. К настоящему времени, однако, не было получено данных о наличии у препарата антидепрессивного эффекта, хотя не приводилось данных и об индуцированных его приемом депрессиях. Таким образом, в качестве стабилизатора настроения клоzapин назначается на этапе острых психотических или маниакальных синдромов. В этой связи его можно назвать «стабилизатором подъемов».

Другой атипичный антипсихотик, оланзапин, также проявляющий стабилизирующую настроение активность, в настоящее время широко используется с этой целью. Вопросу изучения терапевтического и профилактического действия оланзапина при биполярном аффективном расстройстве посвящено множество исследований, в которых препарат сравнивался с плацебо и нормотимиками первого поколения. Монотерапия оланзапином при маниах (в том числе психотических и смешанных состояниях) оказалась столь же эффективной, как применение галоперидола и вальпроатов. [275] В одном из исследований профилактического потенциала оланзапина принимавшие его больные отслеживались на протяжении 1 года.

При применении оланзапина аффективные фазы отмечались у 45 % больных (что составило 2/3 от случаев депрессий), тогда как при приеме плацебо – у 80 %. Два исследования, в которых проводилось сопоставление профилактической эффективности оланзапина и лития, а также оланзапина и вальпроатов, не показали различий между группами по частоте обострений. [277] При сравнительном изучении оланзапина и лития у пациентов, принимавших антипсихотик, была выявлена достоверно более низкая частота обострений мании. Кроме того, проводилось изучение терапевтической эффективности монотерапии оланзапином, оланзапина в комбинации с антидепрессантом флуоксетином и плацебо при биполярных депрессиях. Исследование показало, что наивысшей эффективностью в отношении депрессивных синдромов обладала комбинированная терапия, однако и монотерапия оланзапином достоверно превышала по эффективности плацебо. Заболеваемость маниаками во всех трех группах была сопоставимой и находилась в диапазоне от 5 до 7 %. [278]

В последние годы была собрана убедительная доказательная база в пользу наличия нормотимического действия еще у одного атипичного антипсихотика – кветиапина. Кветиапин, как и клоzapин, с легкостью диссоциирует от дофаминовых рецепторов, что приводит практически к полному отсутствию потенциала вызывать двигательные нарушения (экстрапирамидные побочные эффекты). Кветиапин обладает эффективностью при лечении острых маниакальных эпизодов. В исследовании, в котором профилактическая эффективность кветиапина сравнивалась с эффективностью

стабилизаторов настроения первого поколения (литием и солями вальпроевой кислоты), не было выявлено достоверных различий между всеми терапевтическими группами по частоте наступления обострений за 12-месячный период.[\[6\]](#) Последние исследования также показали выраженную антидепрессивную активность кветиапина в дозах от 300 до 600 мг/день при биполярных депрессиях.[\[44\]](#)

К числу стабилизаторов настроения второго поколения недавно добавили аripипразол – первый атипичный антипсихотик, действующий как парциальный агонист дофаминовых D2-рецепторов, то есть способный выступать как в качестве их агониста, так и антагониста в зависимости от состояния. Кроме того, аripипразол значимо связывается с серотониновыми 5HT<sub>1A</sub> и 5HT<sub>2</sub> рецепторами, что может означать, что препарат может оказывать терапевтическое действие при аффективных расстройствах.[\[216\]](#) Следует отметить, что недавние исследования препарата доказали его эффективность в отношении маниакальных синдромов.[\[200\]](#) Кроме того, он может обладать в некоторой степени выраженным антидепрессивным эффектом и повышать эффективность антидепрессантов при рефрактерных депрессиях. Последние работы американских исследователей продемонстрировали, что применение аripипразола в монотерапии на протяжении 2 лет предотвращало развитие аффективных фаз (в особенности маниакальных).[\[130\]](#)

Другие атипичные антипсихотики – рisperидон и zipрасидон – также продемонстрировали эффективность при маниакальных состояниях. Имеются данные, которые оправдывают их применение при рефрактерных и психотических депрессиях в рамках стратегии усиления антидепрессивной терапии.[\[72\]](#),[\[210\]](#) Тем не менее, до сих пор не было опубликовано результатов ни одного долгосрочного исследования (с периодом наблюдения более 1 года), изучавшего возможную профилактическую активность этих препаратов.

Кроме атипичных антипсихотиков, к стабилизаторам настроения второго поколения причисляют ламотриджин, появившийся на рынке в начале 1990-х годов и позиционировавшийся в качестве противосудорожного препарата. Его терапевтическое и профилактическое свойства при аффективных расстройствах были выявлены в конце 20-го – начале 21-го столетий. Ламотриджин – стабилизатор настроения, обладающий исключительными свойствами, поскольку его эффективность при депрессивных фазах выше, чем при маниакальных. Таким образом, по контрасту с клозапином, ламотриджин можно назвать «стабилизатором спадов». То же касается и профилактических свойств препарата, которые, в отличие от лития, характеризующегося преимущественной направленностью профилактического действия по отношению к маниам и гипоманиям, наиболее отчетливо реализуются при депрессивных эпизодах.[\[43\]](#) Предпринимались попытки идентифицировать особенности клинического состояния, которые позволили бы максимально точно прогнозировать высокий терапевтический ответ при применении ламотриджина. Выяснилось, что наибольшую выгоду от приема препарата могут получить больные с хроническим течением болезни, наличием феномена быстрой цикличности, злоупотребляющие психоактивными веществами, имеющие коморбидные тревожные нарушения и наследственное отягощение по шизоаффективным, тревожным и рекуррентным депрессивным расстройствам.[\[197\]](#) Антидепрессивная активность ламотриджина проявляется как при биполярных, так и при коротких униполярных депрессиях (последние считаются нарушениями, принадлежащими к расстройствам биполярного спектра). Наше недавнее исследование показало, что эффективность

аугментации антидепрессивной терапии ламотриджином при рефрактерных депрессиях может быть сопоставима с усилением лечения литием.[\[237\]](#)

С позиций фармакологии начала XXI века адекватное лечение биполярного аффективного расстройства заключается в умелом использовании стабилизаторов настроения на всех фазах заболевания. Однако при определенных клинических обстоятельствах не следует сбрасывать со счетов возможность применения антидепрессантов и «классических» нейролептиков. У некоторых больных наилучшие терапевтические результаты наблюдаются при комбинировании двух или более нормотимиков или их сочетании с антидепрессантами. Разные варианты комбинированной терапии все шире и шире включаются в стандарты лечения биполярного аффективного расстройства. Однако оптимальная стратегия должна также включать и психотерапевтическую поддержку. Необходимо также тесное и активное сотрудничество с пациентом и его семьей.

У пациентов в состоянии гипомании основу лечения обычно составляет монотерапия стабилизатором настроения первого поколения (литий, вальпроат, карбамазепин) либо атипичные антипсихотики (с антиманиакальной активностью) в дозах меньших, чем требуется для терапии выраженного маниакального синдрома. В ситуации, когда наблюдается недостаточное улучшение состояния, рекомендуется добавить второй нормотимик или применить комбинацию стабилизатора настроения и атипичного антипсихотика.[\[228\]](#)

Терапия маниакальных фаз, когда у больных отмечается возбуждение с отказом от перорального приема медикаментов, может быть затруднительной. В таких случаях целесообразно применение инъекционных форм антипсихотиков: галоперидола или зуклопентиксола ацетата – препаратов, чаще всего используемых при купировании острых состояний. Однократная доза последнего сохраняет свое действие на протяжении 1–2 дней. Иногда клиническая ситуация диктует необходимость дополнительного парентерального введения бензодиазепинов – клоназепамы, диазепамы или клоразепата. После того, как пациент соглашается с пероральным приемом препаратов, следует добавить стабилизатор настроения первого поколения. В этот же момент типичные нейролептики следует заменить атипичными антипсихотиками, чтобы снизить риск экстрапирамидных побочных эффектов и избежать возможного развития вторичной депрессии. Тем пациентам с выраженными маниакальными расстройствами, которые соглашаются с приемом пероральных препаратов, с самого начала лечения показана комбинация стабилизаторов настроения первого и второго поколений. При смешанных маниах наилучшие результаты достигаются при применении солей вальпроевой кислоты, атипичных антипсихотиков или их комбинации.

Продолжительность терапии маниакального эпизода должна составлять несколько месяцев, а после достижения приемлемого клинического ответа необходимо проводить поддерживающую терапию тем же препаратом(ами). В настоящее время длительное поддерживающее лечение рекомендовано пациентам уже после первого маниакального эпизода. К сожалению, при ведении молодых пациентов, еще не испытавших на себе бремени заболевания, не удастся достигнуть плодотворного и долгосрочного сотрудничества. В таких случаях стабилизатор настроения можно плавно отменить через 6–9 месяцев терапии.[\[228\]](#)

Оптимальная стратегия лечения биполярных депрессий до сих пор является предметом споров, и особенно это касается вопроса монотерапии антидепрессантами. Поскольку при маниакально-депрессивной болезни антидепрессанты могут вызывать инверсию аффекта и индуцировать маниакальные либо гипоманиакальные состояния, а особенно при биполярном расстройстве I типа, таким больным требуется специальное наблюдение. Вероятность сдвоенной фазы, когда мания сменяет депрессию, при естественном течении заболевания составляет от 4 % до 8 %, монотерапия же антидепрессантами может значительно повысить данный риск. Потенциал к индукции маниакального аффекта наиболее выражен у трициклических антидепрессантов и венлафаксина, нежели у селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС). Таким образом, антидепрессанты при биполярном расстройстве I типа должны назначаться только в комбинации со стабилизаторами настроения.[\[228\]](#) В то же время некоторые исследователи полагают, что использование некоторых антидепрессантов (СИОЗС) при биполярном расстройстве II типа не составляет в этом плане угрозы и указывает, что даже длительные курсы их приема (месяцы) не ассоциируются с индукцией маниакальных или гипоманиакальных расстройств.[\[7\]](#)

В случаях легких и умеренных депрессий в первую очередь назначается стабилизатор настроения, а если пациент его уже принимает, добавляется второй. В большинстве случаев различные стандарты диктуют использовать литий, однако в недавнем прошлом эти рекомендации пополнились ламотриджином и кветиапином. Для полноценной реализации антидепрессивного эффекта лития зачастую требуется от 4 до 6 недель, в случае же ламотриджина аналогичное время необходимо потратить на титрование дозы препарата из-за возможности возникновения серьезных аллергических кожных реакций. И лишь при неудаче указанных выше действий следует рассматривать применение антидепрессантов.

Относительно долгосрочного совместного применения комбинации антидепрессантов и стабилизаторов настроения при биполярном расстройстве I типа поступают разноречивые данные. Некоторые авторы считают, что антидепрессивная терапия по мере улучшения состояния должна быть отменена из опасений спровоцировать подъемы и возможности формирования быстрой цикличности. Другие же исследователи указывают, что примерно у 20 % больных отмена антидепрессантов влечет за собой обострение депрессии, а их длительное применение не вызывает повышения риска инверсии аффекта на маниакальный, однако круг клинических особенностей состояния таких пациентов еще не очерчен.[\[206\]](#)

В этой связи следует обговорить случаи так называемых рефрактерных (резистентных) депрессий, поскольку зачастую больные с подобными затяжными, не поддающимися лекарственной терапии состояниями страдают недиагностированным биполярным аффективным расстройством. Термин «резистентная к терапии депрессия» относится к тем ситуациям, когда состояние больного не улучшается в достаточной степени по результатам адекватного применения, по крайней мере, двух антидепрессантов. Результаты исследования DEP-VI, которое обсуждалось в 4 и 6 главах книги, указывают, что рефрактерные депрессии встречаются чаще при биполярном, чем при униполярном, течении аффективной патологии, а добавление к антидепрессанту нормотимика при таких состояниях нередко оказывается эффективным. Наиболее широко при данных обстоятельствах применяются препараты лития; однако недавно были получены сведения,

что и другие стабилизаторы настроения, как первого, так второго поколения, могут привести к высоким терапевтическим результатам.

Как упоминалось в главе 11, приблизительно треть больных биполярным расстройством составляют популяцию «пациентов, превосходно отвечающих на литий», у которых применение монотерапии литием является крайне эффективным и достаточным для успешной профилактики аффективных фаз. Касательно аналогичной эффективности других стабилизаторов настроения данных имеется гораздо меньше, хотя приводятся сведения, что хороший ответ при их применении в виде монотерапии достигается примерно в такой же или чуть меньшей пропорции, при этом особенности клинического состояния таких больных могут отличаться. Тем не менее, согласно результатам многочисленных исследований, профилактическая эффективность комбинации двух стабилизаторов настроения представляется более высокой, чем при применении одного из нормотимиков в виде монотерапии. В одном из таких исследований проводилось сравнение 3-летнего применения лития, карбамазепина и их комбинации по показателю длительности ремиссии до наступления следующего аффективного эпизода, которая в трех терапевтических группах составила 90, 66 и 179 дней, соответственно. А в субпопуляции больных с быстрой цикличностью фаз заболевания улучшение отмечалось в 28 %, 19 % и 56 % случаев, соответственно.[\[63\]](#) Добавление оланзапина к стабилизаторам настроения первого поколения приводило к достоверному повышению профилактической эффективности по сравнению с монотерапией нормотимиками.[\[276\]](#)

Также изучалась комбинация стабилизаторов настроения первого поколения и кветиапина. По результатам полугодового наблюдения исследователи пришли к заключению, что добавление в схему лечения кветиапина приводит к статистически значимому сокращению числа маниакальных, смешанных и депрессивных эпизодов по сравнению с периодом до назначения кветиапина.[\[102\]](#)

Прежде чем выбрать стабилизатор настроения для проведения долгосрочной (а зачастую пожизненной) терапии, необходимо провести тщательное обследование особенностей течения заболевания. При этом необходимо учитывать тип биполярного аффективного расстройства, характер преобладающих аффективных эпизодов (маниакальные или депрессивные), частоту их возникновения и качество наступающих ремиссий. У больных с частым возникновением эпизодов суицидального поведения предпочтительно применение препаратов лития, у которого выявлено «антисуицидальное» действие. Тем больным, у которых по данным нейровизуализационных обследований или ЭЭГ выявлены структурные изменения головного мозга, в первую очередь показано назначение антиконвульсантов (карбамазепина, вальпроата, ламотриджина). Пациенты, злоупотребляющие психоактивными веществами (будь то алкогольная или другие виды зависимости), наибольшую выгоду могут получить от использования антиконвульсантов и некоторых атипичных антипсихотиков (клозапина, кветиапина).[\[228\]](#)

При классическом течении биполярного расстройства I типа (с умеренной частотой маниакальных и депрессивных эпизодов, наличием четких интермиссий при отсутствии органических причин состояния) предпочтительна терапия литием. Если в течение 1 года не удалось достигнуть оптимального терапевтического эффекта, терапия может быть усилена за счет добавления еще одного стабилизатора настроения первого поколения или атипичного антипсихотика, обладающего нормотимической активностью.[\[228\]](#)

Когда заболевание протекает с преобладанием маний, профилактическую терапию можно начать с назначения оланзапина. В случае его недостаточно высокой эффективности может быть добавлен стабилизатор настроения первого поколения. Если же течение болезни характеризуется преимущественным возникновением депрессивных фаз, следует рассмотреть возможность применения ламотриджина. При недостаточной эффективности последней терапию можно усилить за счет присоединения нормотимика первого поколения, предпочтительно лития. [\[228\]](#)

При атипичных формах биполярного аффективного расстройства (протекающих со смешанными состояниями, инконгруэнтным бредом, коморбидными тревожными расстройствами) предпочтительно назначение противосудорожных препаратов (вальпроатов, карбамазепина). При необходимости можно подсоединить литий или атипичные антипсихотики. Лечение заболевания, протекающего с быстрой цикличностью, требует немедленного назначения комбинации из двух нормотимиков первого поколения (обычно лития в сочетании с вальпроатом или карбамазепином). Если потребуется, можно добавить еще один стабилизатор настроения третьим препаратом. При терапии резистентных форм заболевания препаратом выбора является клозапин, который можно назначить совместно с нормотимиком первой генерации. [\[228\]](#)

При классической форме биполярного расстройства II типа первая линия терапии складывается из назначения солей лития, которые можно комбинировать с другим стабилизатором настроения первого поколения, если того требует клиническая ситуация. При нетипичном течении болезни основу терапии составляют вальпроаты или карбамазепин, к которым, в случаях неудовлетворительного ответа, можно присоединить препараты лития. Терапевтические результаты монотерапии ламотриджином при биполярном расстройстве II типа с быстрой цикличностью также свидетельствуют о перспективности его использования. Если не достигается приемлемого уровня ответа, то имеет смысл провести аугментацию лечения стабилизатором настроения первого поколения, предпочтительно литием. [\[228\]](#)

По всей видимости, немногим более чем половине пациентов для обеспечения оптимального уровня профилактики эпизодов биполярного аффективного расстройства требуется назначение двух нормотимиков первого поколения (лития, карбамазепина, вальпроатов) или комбинации из стабилизаторов настроения первого и второго поколения. Применение таких подходов позволяет подобрать адекватное течению болезни лечение, адаптированное под нужды других особенностей клинической ситуации.

Следует помнить, что даже оптимальная терапия может быть неэффективной, если пациент не соблюдает режим терапевтических предписаний. Согласно исследованиям, значительная доля пациентов не принимает препараты в соответствии с инструкциями. Лишь около половины больных следуют рекомендациям врачей, четверть – выполняют их частично, а еще четверть не прислушиваются к ним вовсе. Причиной несоблюдения предписанного режима лечения могут являться нежелательные эффекты препаратов. В этой связи представляется чрезвычайно важным, чтобы врачи были осведомлены о потенциальных побочных эффектах лекарственных средств, что позволяет их предвидеть и даже частично избежать. Одно из последних исследований обнаружило, что приверженность к терапевтическим назначениям может быть выше среди больных, получающих комбинированную терапию, чем при использовании монотерапии. [\[242\]](#)

Попытки поиска подходов к лечению маниакально-депрессивной болезни были всегда нацелены на разработку оптимальной стратегии, исходящей из понимания того, что патогенез заболевания «биологически детерминирован». Тем не менее даже наиболее оптимизированная фармакотерапия не способна полностью защитить от обострений. За этим стоят такие факторы, как некомплаентность, нестабильная психосоциальная ситуация и стрессовые воздействия. Нефармакологические, психотерапевтические вмешательства при биполярном аффективном расстройстве могут в значительной мере дополнить фармакотерапевтические. Их разработка активно велась с 1990-х годов. Некоторые из методик (психообучение, семейная терапия) были заимствованы из опыта работы с больными шизофренией. Другие (когнитивно-поведенческая и интерперсональная терапия) использовались ранее для лечения депрессий. Специально под биполярное аффективное расстройство создавалась терапия социальных ритмов. Каждый из этих психотерапевтических подходов повышает эффективность биологического лечения, способствует адгерентности к приему препаратов и нацелен на улучшение психосоциального функционирования и формирование успешных стратегий совладания.

Психообучение – наиболее значимый вид психотерапевтической поддержки при ведении больных с биполярным аффективным расстройством. Оно может проводиться как в индивидуальном, так и групповом формате. Метод основан на приятии больным биологической модели заболевания и предоставлении информации о пользе проведения адекватной долгосрочной фармакотерапии. Главной задачей психообучения видится повышение приверженности к приему препаратов. Другой важной задачей методики является развитие необходимых стратегий преодоления при появлении ранних продромальных признаков обострения. Групповые сеансы также позволяют осуществлять интенсивный обмен больных опытом. Их проведение также может способствовать улучшению настроения, повышению самооценки и десенсибилизации к стигматизирующему клейму, ассоциирующемуся с болезнью.

Одна из лучших программ психообучения была разработана в Центре лечения маниакально-депрессивной болезни Университета Барселоны (под руководством психиатра Эдуардо Виеты в сотрудничестве с психологом Франциском Коломом). Она включает в себя 21 групповую сессию (в каждую группу набираются от 6 до 12 пациентов, находящихся в ремиссии). Длительность сессии составляет 90 минут. В течение первых 45 минут ставится проблема, которая в дальнейшем обсуждается всей группой (темами для рассмотрения могут быть, к примеру, факторы, способствующие обострению, рисование графиков изменения настроения за определенный период и так далее). Эффективность методики была изучена в одном исследовании, в котором участвовали две группы пациентов: в первой группе больные посещали занятия по психообучению, во второй – совершали свои обычные визиты к лечащим врачам. Согласно результатам исследования, в первой группе на протяжении длительного периода отмечалось 50 %-ное снижение числа обострений: маниакальных, гипоманиакальных, смешанных и депрессивных. Достигнутый положительный эффект не исчерпался ни через 6 месяцев, ни через 2 года.[\[280\]](#)

Цель когнитивно-поведенческой терапии пациентов заключается в развитии у больных способности распознавать и контролировать взаимодействия между своими эмоциями, мыслями и поведением, в том числе и по отношению к получаемым препаратам. По

результатам применения данного подхода можно ожидать улучшения настроения и повышения социального функционирования больных. Семейная терапия нацелена на развитие осведомленности членов семей больных о заболевании пациента, а также на формирование социальной поддержки с их стороны. Одной из локальных задач, решаемых методикой, является снижение выражения негативных эмоций по отношению к пациенту его родственниками. Интерперсональная терапия призвана прояснить характер взаимоотношений между настроением, событиями жизни и межличностными проблемами.

Терапия социальных ритмов, разработанная Эллен Фрэнк, работающей в Университете Питтсбурга, основана на предположении, что в патогенезе маниакально-депрессивной болезни играют роль нарушения восприятия внешних социальных стимулов (нем. *Social Zeitgebers*). Подобные нарушения могут возникать вследствие стресса, который приводит к нарушению биологических ритмов и, как следствие, к формированию эпизода болезни. При помощи терапии социальных ритмов больные учатся оптимизировать организацию своего дня, а также контролировать свою деятельность во взаимосвязи с настроением. Данный вид психотерапии обычно комбинируется с интерперсональной (объединенная интерперсональная терапия и терапия социальных ритмов или IPSRT).[\[82\]](#)

Недавно были опубликованы результаты исследования, изучавшего эффективность психосоциальных вмешательств в комбинации с фармакотерапией при лечении пациентов с биполярным расстройством, находящихся в состоянии ремиссии. Оказалось, что через 9 месяцев у больных, проходивших интенсивные (по 3–4 сессии в месяц) психосоциальные курсы (включая когнитивно-поведенческую, семейную, интерперсональную терапию и терапию социальных ритмов), отмечался более высокий уровень общего функционирования, функционирования в межличностной сфере и качества жизни по сравнению с пациентами, терапия которых включала только несколько сессий психообучения. Достоверных различий по показателям профессионального функционирования и активности в свободное время между группами обнаружено не было.[\[176\]](#)

Рассмотрев всю представленную выше информацию, можно сделать вывод, что разработанные на сегодняшний день подходы к терапии маниакально-депрессивной болезни вполне соответствуют тем требованиям, которые отец медицины Гиппократ озвучил в своем афоризме, процитированном в начале этой главы.

## Глава 13

# Маниакально-депрессивное общество

У многих американцев привито рожденное маниакальным обществом чувство радости и открытости широкого круга возможностей, которые каждый может заслужить, оно привито настолько глубоко, что даже вошло в привычку. (...) Любопытно, что любой перенесший манию человек знает, что, несмотря на всю притягательность начальных этапов состояния, нет ни одного надежного способа удержать жизнь на краю «маниакальной бездны» в течение длительного времени. (...) Ирония судьбы видится в том, что любопытство, готовность к тяжелому труду и цепкий ум – те черты, которые стоят у истоков создания мигрантами Соединенных Штатов, – в настоящие дни сформировали образ жизни, который может подорвать человека на физиологическом и психическом уровне.

Сами того не желая, делая тот выбор, который мы сделали, мы породили дисбаланс – несоответствие – между требованиями нашей вечно находящейся в спешке коммерческой культуры и биологией, которую мы унаследовали. Если присмотреться, то прослеживается отчетливая взаимосвязь между тревогой и большей частью проблем со здоровьем, от которых теперь страдают американцы, и нарастанием напряжения данного культурно-биологического несоответствия.

**Питер Вайброу. «Американская мания. Когда “больше” уже недостаточно».** [\[287\]](#)

Питер Вайброу, американский психиатр, родившийся в Англии, в настоящее время является директором Института нейробиологии и поведения человека Семеля (SemeI Institute for Neuroscience and Human Behavior, бывший Neuropsychiatry Institute – Институт нейропсихиатрии) при Калифорнийском университете в Лос-Анджелесе. Вайброу – ведущий специалист и исследователь в области аффективных расстройств и автор множества интересных книг, посвященных этому вопросу. В его публикации от 1984 года, озаглавленной «*Расстройства настроения. Курс на новую психобиологию*», написанной в соавторстве с Хагопом Акискалом и Уильямом Маккинни, он представил синтетическую картину современных клинических и нейробиологических исследований аффективной патологии. [\[289\]](#) В изданной через 4 года после этого книге «*Реакция сначки*», написанной вместе с Робертом Бахром, Вайброу отслеживает биологические и эволюционные корни сезонного аффективного расстройства. [\[290\]](#) Десять лет назад в книге «*Измененное настроение. Справочник ученого по эмоциям и их расстройствам*» он представил превосходный сплав нейробиологических и психосоциальных аспектов депрессии и маниакально-депрессивной болезни и привел несколько интересных случаев. [\[286\]](#) Его последняя работа озаглавлена «*Американская мания. Когда “больше” уже недостаточно*», она вышла в 2006 году. [\[288\]](#) В этой книге Вайброу с позиций американизировавшегося (за 30 лет жизни в США) иммигранта, приехавшего из Англии, равно как и блестящего исследователя аффективных расстройств, представил маниакально-депрессивную болезнь как своего рода образ, символ устройства современного американского общества.

Понимание депрессии и маниакально-депрессивной болезни американским обществом претерпело значительное развитие в прошлые десятилетия. Это касается как знаний об их патогенезе и лечении, так и отношения общества к этим заболеваниям. Однако рассмотрение данного вопроса следует начать с трех событий. В 1967 году американский музыкант Джими Хендрикс (1942–1970), вероятно самый талантливый гитарист всех времен, сочинил и напоказ исполнил песню под названием «*Manic Depression*». Некоторые считают, что на написание этой композиции гитариста подвинули отмечавшиеся у него эпизодические колебания настроения, однако убедительных доказательств этому нет. Песня написана как хард-роковый вальс (в 3/4 такта) и создает впечатление отчетливой нестабильности ритма. Хендрикс, в частности, поет «*manic depression is touching my soul*» и «*manic depression is a frustrating mess*» («маниакальная депрессия охватывает мою душу» и «маниакальная депрессия – страшное разочарование»), что отражает тяжесть нарушений и неустойчивость настроения при заболевании. Через несколько лет после этого на американском рынке появился литий – первый препарат со специфическим терапевтическим эффектом при этой болезни. В то же время в 1972 году кандидат на пост вице-президента США от Демократической партии Том Иглтон был вынужден объявить о своей отставке после обнародования в прессе информации относительно его лечения от депрессии. Американское общество рассматривало депрессию как тяжелую болезнь и полагало, что имеющиеся терапевтические возможности не могут гарантировать эффективную работу тех, кто состоит на службе на высших уровнях власти.

В Соединенных Штатах проблема депрессии, выяснение ее причин и поиск способов лечения составляла основной круг интересов (как для исследователей, так и для всего общества) в сфере аффективных заболеваний, начиная с 1970-х и до середины 1990-х годов. Создавалось впечатление, что лишь несколько человек помнили, что депрессия – еще и существенный элемент маниакально-депрессивной болезни. В этот период постепенно нарастало несоответствие между американскими психологическим и биологическим подходами касательно патогенеза психических расстройств. Находившееся во власти психоаналитических и психодинамических концепций американское общество стало неспешно принимать возможность существования помимо «психологической» еще и «биологической» депрессии. При первых полагалось применять исключительно психотерапевтическое лечение, при последних – признавалась возможность использовать антидепрессанты, несмотря даже на то, что их применение могло вызывать целый ряд неприятных побочных эффектов. Принимая во внимание тот факт, что маниакально-депрессивную болезнь всегда расценивали явлением, отчетливо связанным с биологическими факторами, применение лития – единственного в то время эффективного средства биологической терапии – получило широкое признание.

В тот период популярность солей лития при терапии и профилактике маниакально-депрессивной болезни нашла отражение в нескольких культовых американских текстах. Наиболее важными из них, безусловно, являются автобиографические книги: обладателя Нобелевской премии Сальвадора Лурии («*Игровой автомат, разбитая пробирка: автобиография*», 1984)[\[157\]](#), популярной актрисы Пэтти Дьюк («*Зовите меня Анна*», 1987; «*Великопепное помешательство. Жизнь под знаком маниакально-депрессивного психоза*», 1992)[\[69\]](#),[\[70\]](#) и много раз уже упомянутая книга Кей Джемисон («*Неспокойный разум. Мемуары настроения и безумия*», 1996)[\[119\]](#). Музыкальная композиция «*Lithium*»,

написанная знаменитым американским рок-певцом Куртом Кобейном из группы «Nirvana» в 1992 году, возможно, является лишь символом болезни, от которой страдал певец, поскольку само слово «литий» в песне ни разу не прозвучало.

Одним из проявлений доминирования вопроса депрессии стало активное развитие класса антидепрессивных препаратов. В 1987 году в США появился флуоксетин – антидепрессант нового поколения, известный под его торговым названием «Прозак», являющийся с фармакологических позиций селективным ингибитором обратного захвата серотонина (СИОЗС). Препараты из этой группы были известны в Европе с начала 1980-х годов, и один из них, флувоксамин, внедренный в клиническую практику в 1984 году, успешно используется до наших дней. Однако только флуоксетин получил широкое освещение в средствах массовой информации, и его присутствие на американском рынке можно расценивать как культуральный феномен. Почему так произошло? Представляется, что это могло быть связано с теми самыми представлениями относительно психологических или биологических основ депрессии с вытекающими из них требованиями к терапии (соответственно, либо психотерапевтический, либо фармакологический подход). По сравнению с использовавшимися до этого классическими антидепрессантами трициклической структуры и популярными в США ингибиторами МАО, флуоксетин вызвал значительно меньше побочных эффектов. В этой связи его применение даже при самых легких депрессивных расстройствах не вызывало значимого сопротивления. Неожиданно флуоксетин оказался очень эффективным при мягких депрессиях, к которым ранее были адресованы, прежде всего, психотерапевтические методы лечения. Более того, терапевтическое действие флуоксетина развивалось значительно быстрее, чем при психотерапии, и часто наступало уже через 1–2 недели. В дополнение флуоксетин приводил к облегчению или полному исчезновению сопутствующих тревожных расстройств, ранее классифицируемых в качестве «невротических». Это стало существенным аргументом в пользу биологического генеза депрессии и уместности применения даже при ее мягких формах фармакотерапии. Флуоксетин стали использовать даже те люди, которые ранее негативно относились к возможности приема при депрессивных и невротических расстройствах лекарственных средств. Многие американцы до сих пор полагают, что только с появлением флуоксетина началась современная история психофармакологии.

Социальное и культуральное явление, ознаменовавшее поступление на американский рынок «Прозака», привлекло беспрецедентное внимание со стороны масс-медиа, и оценка этого явления зачастую имела диаметрально противоположный характер. В 1990 году газета «Newsweek» провозгласила «Прозак» «таблеткой года». В том же году конкурирующее издание – газета «Time» – опубликовала первые клинические наблюдения относительно того, что препарат может повышать склонность к агрессивным действиям и суицидальному поведению. Волшебное слово «прозак» фигурирует в названиях множества книг. В 1993 году психиатр Питер Крамер написал книгу *«Прислушиваясь к Прозаку»*, в которой он привел описания целого круга интересных наблюдений. Одно из этих наблюдений касается возможности появления при применении препарата желательных изменений личности, для выработки которых требуется проведение значительно более длительной психотерапии. Кроме того, Крамер высказал свои соображения относительно того, породит ли феномен «Прозака» новую область, так называемой косметической психофармакологии, связанную с модификацией минимально

выраженных психопатологических проявлений.[\[141\]](#) В 1995 году данная книга появилась на польском языке под названием *«Wsluchujac się w Prozac. Przelom w psychofarmakoterapii depresji»*.[\[142\]](#) В последующие годы стали появляться книги, написанные психиатрами, которые, однако, использовали несколько другой подход: *«Возражая Прозаку»* (Питер Бреггин) [\[36\]](#) и *«Без Прозака»* (Майкл Норден).[\[190\]](#) В первой из них обсуждаются недостатки флуоксетина, во второй же рассматриваются разные возможности усовершенствования работы серотониновой системы без обязательного применения данного препарата. Еще одна известная книга, *«Нация Прозака»*, написана Элизабет Вурцель. Она повествует о борьбе с проявлениями депрессии, которую лечили «Прозаком», а также о влиянии препарата на писательские способности автора.[\[297\]](#) По этой книге в 2001 году был снят одноименный фильм. Наконец, сокрушительная критика обрушилась на препарат в книге *«Прозаку наносят ответный удар: обходя опасности Прозака, Золофта, Паксила и других антидепрессантов посредством использования безопасных и эффективных альтернатив»* (Джозеф Гленмаллен). В книге осуждается применение препаратов из группы СИОЗС и очерчиваются опасности, связанные с их приемом.[\[91\]](#) Что интересно, ни в одной из этих книг депрессия не рассматривается в качестве компонента маниакально-депрессивной болезни и не обсуждается использование при ней «Прозака».

В 1990-е годы в США происходили активные изменения в подходах по отношению и к депрессии, и к маниакально-депрессивной болезни. Постоянно появлялись новые антидепрессанты (в основном, из группы СИОЗС), и некоторые из них по многим параметрам превосходили флуоксетин. Эти препараты стали широко использовать при терапии депрессивных нарушений различной тяжести, а также тревожно-депрессивных и тревожных расстройств, что привело к радикальным изменениям в практике фармакотерапии этих заболеваний. С середины 1990-х годов круг препаратов, используемых при маниакально-депрессивной болезни, продолжал постепенно расширяться и, прежде всего, за счет антипсихотиков второго поколения и новых антиконвульсантов. Интенсивное продвижение фармакологическими компаниями препаратов этих групп привело, с одной стороны, к значительному снижению использования лития, а с другой – к существенному повышению интереса к маниакально-депрессивной болезни.

В 1990 году в свет вышло первое издание уже часто упоминавшейся на этих страницах книги *«Маниакально-депрессивный психоз»*. Одна из ее авторов, Кей Джемисон, настояла на том, чтобы в названии фигурировало первоначальное название болезни, что должно было подчеркнуть природу и тяжесть заболевания.[\[93\]](#) При этом уже в 1980 году – с момента создания 3-го, во многих аспектах ключевого, издания Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам (DSM-III), которое доказало возможность «объективизации» симптомов психических расстройств, – в клиническую психиатрию ворвался термин «биполярное аффективное расстройство» для обозначения болезни. В DSM-III впервые появилось дробление заболевания на биполярное аффективное расстройство I и II типа. Когда в 1994 году появилась четвертая версия классификации DSM, в ней уже учитывались результаты эпидемиологических исследований с учетом такого подразделения болезни. Приведенные в DSM-IV показатели распространенности биполярного расстройства I и II типа составляют 0,4–1,6 % и 0,5 %, соответственно. Однако эти значения выглядели ничтожными рядом с показателями для

большого депрессивного расстройства (как одиночного эпизода, так и рекуррентной депрессии), встречаемость которого среди женщин оценивалась на уровне 10–25 %, а у мужчин – 5–12 %.[64] В течение 1990-х годов оба термина – «маниакально-депрессивное расстройство» и «биполярное расстройство» – в широкой печати использовались на равных, однако с приходом нового века понятие «биполярное» полностью вытеснило своего исторического соперника из медицинской номенклатуры, а звучание названия болезни стало более дружественным. Кроме того, существенно возросла частота использования термина «мания», хотя и не всегда в контексте биполярной болезни. В 2002 году существовавшая много лет организация National Depression and Manic Depression Association (NDMDA – Национальная ассоциация депрессивных и маниакально-депрессивных расстройств) сменила свое название на Depression and Bipolar Support Alliance (Альянс поддержки при депрессиях и биполярных расстройствах).

Развитие эпидемиологической службы, начиная с середины 1990-х годов позволившее выявить более широкую, чем считалось ранее, распространенность биполярной болезни и, в частности, гипоманиакальных состояний (в особенности в молодых возрастных группах), повлияло на сознание американского общества. На обложке одного из номеров журнала «*New York Magazine*» за 2004 год появился заголовок «*А ты страдаешь биполярным расстройством?*», сопровождавший фотографию молодой женщины, которая одновременно плакала и смеялась. Текст статьи освещал тему, что лица, болеющие мягкими формами биполярного расстройства, могут проявлять высокую активность, в том числе творческую, быть импульсивными, демонстрируют интерес к сексу и трате денег, а также страдают от серьезных состояний депрессии. Авторы публикации выдвинули гипотезу, что благодаря новым препаратам и расширению понимания границ расстройства мягкие формы биполярной болезни уже в первом десятилетии 21-го столетия могут обрести характер эпидемии, подобно тому, как в течение 2-х десятилетий до этого росли эпидемиологические показатели депрессивных расстройств. Заголовки многих журналов пестрели названиями вроде «Биполярное расстройство и молодые» и даже акцентировали внимание на наличие данной проблемы у детей.

Проблема маниакально-депрессивной болезни также заинтересовала современных американских кинематографистов, однако клинически очерченные формы болезни были представлены лишь в нескольких фильмах. Примерами могут служить фильм 1993 года «*Мистер Джонс*» с Ричардом Гиром в главной роли и фильм «*Часы*», снятый через 10 лет по истории жизни Вирджинии Вульф. Возник даже типичный для Америки феномен, когда многие выдающиеся киноактеры во всеуслышание заявляют о том, что страдают биполярным аффективным расстройством. Помимо Пэтти Дьюк, которая сделала такое признание в 1980-е годы (в автобиографической книге о своем лечении литием), в последнее десятилетие о своей болезни поведали Линда Гамильтон, известная по фильму «*Терминатор*», один из величайших американских актеров современности Робин Уильямс и любимица режиссера Квентина Тарантино Ума Турман.

С приходом 21-го столетия в США появилось множество работ, прямым или косвенным образом связанных с маниакально-депрессивной болезнью. В 2004 году вышла книга «*Изобилие. Влечение к жизни*» пера Кей Редфилд Джемисон. Книга написана одновременно в научном и литературном стиле и повествует об особом соотношении позитивных эмоций, которое позволило многим людям науки и искусства совершать

открытия и добиваться выдающихся достижений. Среди приведенных ею описаний встречаются случаи отчетливого чередования периодов повышенного энтузиазма и «подавленности» (то есть депрессии). Интересно сопоставить феномен «изобилия» влечения к жизни с менталитетом жителей Америки, где, как известно, оптимизм и энтузиазм всегда пользовались спросом. Проводя это сравнение, автор пришла к выводу, что он связан с духом первых иммигрантов и колонизаторов Америки, для которых эти черты были жизненно необходимы для обитания на их новой родине. Однако Джемисон в этой книге ни разу не воспользовалась термином «*маниакально-депрессивное расстройство*», и причина для такого отказа остается неясной.[\[120\]](#)

Взаимосвязь между приподнятым настроением, активностью, то есть гипоманиакальным состоянием и успешностью в Америке, – предмет рассмотрения в книге под названием «*Граница гипомании: связь между (небольшим) сумасшествием и (большим) успехом в Америке*», выпущенной в 2005 году. Ее автор – психолог Джон Гартнер, в настоящее время работающий, как и Кей Джеймисон, в Университете имени Джона Хопкинса в Балтиморе. Как следует из названия, автор показывает взаимоотношения между состояниями гипомании и тем влиянием, которое подверженные им люди оказали на формирование Америки. Гартнер полагает, что иммигранты, приезжавшие в Америку, были людьми весьма энергичными, склонными к существенному риску – то есть обладали особенностями поведения, характерными для состояний гипомании, что и позволяло им достигать высоких целей. Гены predispositions к гипомании, возможно, получили «одобрение» со стороны американского общества. Это укладывается в эволюционный подход, отраженный в главе 9, а следовательно, мягкие формы маниакально-депрессивного расстройства имеют адаптивное значение и могут давать преимущество в борьбе за репродуктивный успех. Однако мы говорим здесь о периоде всего в несколько сотен лет, что по меркам эволюции – капля в море.

Гартнер представил биографии людей, которым отмечавшиеся у них состояния гипомании или мании, являющиеся безусловным элементом биполярного аффективного расстройства, позволили добиться необычайных успехов. Среди них и первооткрыватель Америки Христофор Колумб, и Александр Гамильтон, командир времен американской Войны за независимость, а впоследствии отец американской финансовой системы, и Эндрю Карнеги, один из инициаторов индустриального бума в Штатах. Символ страны, Голливуд, был построен в начале XX века силами семей Майера и Селзника, еврейских эмигрантов из Восточной Европы. Дэвид Селзник (1902–1965; рисунок 1) благодаря своей маниакальной работоспособности в 1939 году завершил свое знаменитое детище – фильм «*Унесенные ветром*». В скором будущем после этого, находясь в состоянии депрессии, он отказался от своих прав на него.[\[87\]](#)



Рис. 1. Дэвид Селзник (1902–1965), легендарный продюсер времен золотого века Голливуда. Продюсер классического фильма «Унесенные ветром», отмеченного 8 наградами Оскар в 1940 году. В 1941 году его картина «Ребекка» также получила Оскара в номинации «Лучший фильм».

Одним из последних в книге Гартнера приведен пример талантливого и деятельного молекулярного генетика Крэйга Вентера. В 1997 году он основал частную компанию «Celera» (от латинского слова *celer* – быстрый), которая вскоре подхватила вызов, брошенный международным проектом «Геном человека». Конкуренция между этими двумя командами способствовала существенному ускорению выполнения всех поставленных задач, а Вентер, как считается, внес значительный вклад в эту работу. Недавно вышла статья, в которой сообщалось, что Крэйг Вентер первым из представителей *homo sapiens* полностью идентифицировал свой геном. [\[153\]](#)

Некоторые особенности, свойственные для биполярного аффективного расстройства, помогают понять многие из современных социальных и культуральных феноменов в Соединенных Штатах. И примером тому может служить книга Питера Вайброу «Американская мания. Когда “больше” уже недостаточно», [\[288\]](#) опубликованная в 2005 году, фрагмент из которой вынесен эпиграфом к этой главе. Вайброу рассуждает на темы таких явлений, как американский материализм и избыточное потребление, достигнувшие в последние годы пика. Автор предпринял попытку объяснить эти социальные феномены с позиций психиатрических и нейробиологических теорий. Вайброу указывает, что накопление материальных ценностей, стимулируемое их высокой доступностью и сопровождаемое чрезмерным оптимизмом, крайне напоминает ранние этапы мании при биполярном аффективном расстройстве. Любой психиатр, лечивший больных биполярным аффективным расстройством, знает, что состояние подъема рано или поздно неизбежно сменится противоположным. В настоящее время это находит отражение в росте эпидемиологических показателей тревожных и депрессивных расстройств и

сопровождающих их суицидального поведения и наркоманий. Автор ссылается на теорию Адама Смита, философа XVIII века, создавшего современную экономическую теорию, который полагал, что в обществе существуют некие ограничительные механизмы («невидимая рука»), препятствующие выходу стремления к накоплению товаров из-под контроля. Тем не менее, по мнению Вайброу, в американском обществе, с характерным для него поощрением успешности и личных достижений, а не взаимоотношений с другими людьми, наряду с неиссякаемым потоком поставок, эти механизмы регулирования ломаются. Автор также обсуждает генетическую базу, связанную с поисковым поведением и поведением, направленным на получение удовольствия (за которыми, по всей видимости, стоит дофаминергическая система), доставшуюся американцам от многих поколений иммигрантов, которая позволяет осуществлять большую экспансию.

Все эти перечисленные здесь книги объединяет одна общая тема. В них обсуждается возможность селекции генов, предрасполагающих к определенному поведению, даже за короткий период в несколько сотен лет. С точки зрения эволюционной психиатрии, можно предположить, что гены предрасположения к биполярному аффективному расстройству распространялись по Америке, поскольку такие особенности поведения, как индивидуализм, экспансивность, инициативность и креативность, способствуют репродуктивному успеху их носителей. Однако возникает вопрос: приведет ли расширение свободного рынка и идеологии индивидуализма к распространению этих процессов в будущем на другие страны. Питер Вайброу в своей книге *«Американская мания»* вспоминает также о своем пребывании в Познани в 1999 году, во время которого он был пленен тенденцией к «американизации» польской общественной жизни.

Антрополог Эмили Мартин имеет в своей коллекции множество наблюдений касательно значения, которое приобрела маниакально-депрессивная болезнь в современной американской культуре. Свои зарисовки она запечатлела в книге *«Экспедиции в биполярное расстройство. Мания и депрессия в американской культуре»* (рисунок 2), опубликованной в 2007 году. [164] Мартин признается, что 10 лет назад у нее было выявлено биполярное аффективное расстройство, и с тех пор она получила возможность смотреть на проблему как с позиций ученого, так и глазами пациента. На обложку книги она поместила «Звездную ночь» – известную картину Винсента ван Гога, выставленную в Музее современного искусства в Нью-Йорке. Это полотно на сегодняшний день считается одной из лучших аллегорий на маниакально-депрессивную болезнь – на нем можно различить символы обоих полюсов болезни, эмоциональной неустойчивости и присущего ей циклического характера.

Эмили Мартин принимала участие в деятельности нескольких до недавнего времени популярных в США групп поддержки лиц, страдающих депрессией и биполярным аффективным расстройством, осуществляя наблюдение за их работой для повышения эффективности. Данный опыт позволил ей произвести ряд интересных наблюдений, касающихся взглядов больных на фармакологические методы лечения, в частности, за формирующим личность влиянием препаратов и уникальными взаимоотношениями, иногда имеющими место между пациентами и принимаемыми ими препаратами. По мнению автора, биполярное аффективное расстройство следует изучать не только с позиций болезни настроения и крайних эмоций, но также и мотивационных процессов, и, что важнее всего, социальных связей. Так, одно из ее наблюдений заключается в том, что

в маниакальном состоянии больные замечают и формируют у других людей только позитивные реакции, а в депрессивном – негативные. Однако более другого Эмили движет интерес к отмечающейся в последние годы в американском обществе склонности к маниакальному поведению, охваченности идеями приподнятого настроения и активности. Маниакальная активность приветствуется и желательна, повсюду превозносятся выдающиеся «биполярные» лица прошлого и современности. В некоторых компаниях для работников даже проводятся семинары на тему, «как привить маниакальность». Вторя доводам из книги «Американская мания», автор замечает, что и американский рынок функционирует в маниакальном режиме, хотя в долгосрочной перспективе он производит впечатление в большей степени «биполярного».

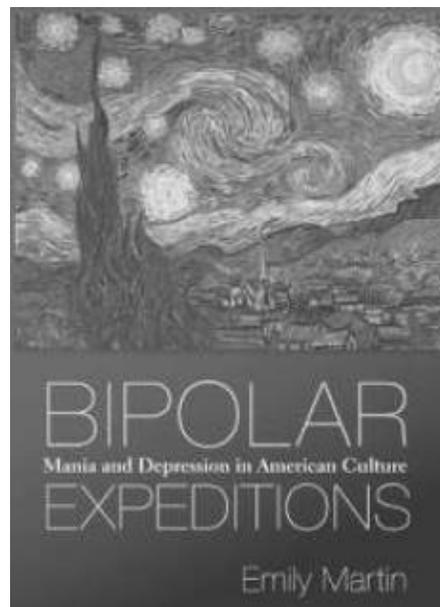


Рис. 2. Обложка книги Эмили Мартин «Экспедиции в биполярное расстройство. Мания и депрессия в американской культуре».

Книга Эмили Мартин заканчивается выдержкой из поэмы Крейга Эрика Чаффина под названием «Маниакальная депрессия».<sup>[61]</sup> Чаффин по образованию – филолог и врач, достигший значительных успехов в обеих областях. Свыше 10 лет назад в связи с маниакально-депрессивным расстройством он завершил свою медицинскую практику и посвятил себя писательской деятельности. Уже на протяжении десятилетия он ведет веб-страницу, на которой публикует стихи. А упомянутый фрагмент поэмы повествует о переходе депрессивной фазы в маниакальную:

(...) *Восходит солнце, растворились каменные стены. И я, в зубах бархотки стебелек зажав, танцую танго на сияющей траве.* (...)

## Глава 14

# Перспективы исследований и терапии

Мы живем в эпоху, когда происходит смешение двух соприкоснувшихся источников знаний: знаний о геноме человека и о функциональном строении мозга. Их союз может быть разносторонним и плодотворным. В совокупности они могут подарить нам возможность понять механизмы, по которым возникают основные психические заболевания, и использовать это знание для приумножения страданий миллионов людей. Время, когда мы можем объявить реальную войну психическим заболеваниям, с пусть небольшой, но надеждой на победу, наконец настало.

*Нэнси С. Андреасен. «Прекрасный новый мозг. Покоряя психические расстройства в эпоху расшифрованного генома».* [\[10\]](#)

Нэнси Андреасен – выдающийся американский психиатр и ученый, работающая в Университете Айовы. Она является автором основополагающих научных трудов и научно-популярных книг. Среди них имеется и книга, посвященная вопросам креативности: «*Созидающий мозг: нейронаука гениальности*». В своей работе «*Прекрасный новый мозг. Покоряя психические расстройства в эпоху расшифрованного генома*» Нэнси Андреасен представила вероятные направления развития психиатрии (на польском языке книга вышла в 2003 году). [\[10\]](#) Андреасен интерпретирует результаты последних нейробиологических исследований, теоретических и практических открытий с умеренным оптимизмом и распространяет свои позитивные ожидания также на область маниакально-депрессивного расстройства.

Прогресс в интеграции данных картирования человеческого генома с техниками картирования морфо-функциональных особенностей головного мозга ознаменовался новыми важными открытиями, в том числе в области исследований биполярного аффективного расстройства. Развитие молекулярной генетики позволило за последние 20 лет расшифровать генетический код человека и разработать новые молекулярно-генетические методы. Как результат, на различных хромосомах были идентифицированы многочисленные фрагменты ДНК, несущие на генном уровне предрасположение к биполярному аффективному расстройству. Более того, обнаружены отдельные гены, наличие или особенности конфигурации которых могут принимать участие в патогенезе биполярного аффективного расстройства. В настоящее время известно, что генетическая основа заболевания представляет собой констелляцию факторов, сопряженных со многими генами. При этом вклад каждого отдельного гена в развитие болезни не слишком велик, а в случае некоторых генов для реализации их патологического начала требуется наличие особых внешних триггеров (например, стрессового воздействия). Существуют гены, участвующие в формировании специфических личностных черт или таких клинических особенностей маниакально-депрессивной болезни, как, например, быстрая цикличность или суицидальное поведение.

Некоторые гены предрасположенности к биполярному расстройству были установлены благодаря имеющимся нейробиологическим теориям или на основании данных о

механизмах действия эффективных лекарственных средств. К ним относятся гены, кодирующие разные этапы нейротрансмиссии и внутриклеточной передачи информации, определяющие нейропластичность и периодичность биологических циклов (ген CLOCK). В этом отношении особенно перспективным представляется изучение группы генов-кандидатов (позиционируемых генов), выявленных в ходе обнаружения сцепленных с болезнью локаций на определенных хромосомах. В качестве примера можно привести ген DAOA и другие гены, которые, как изначально считалось, ассоциированы с шизофренией. Многие из этих генов связаны с активностью глутаматергической системы, значение которой с позиций патогенеза и терапии биполярного аффективного расстройства до сих пор не изучалось. Подобные открытия могут в будущем способствовать разработке новых методов лечения, основанных на ранее неизвестных биологических аспектах болезни. Выделение гена DGKH, кодирующего один из компонентов внутриклеточного фосфоинозитолового каскада (который играет важную роль в механизме действия всех известных стабилизаторов настроения), являет пример такого рода открытий. [28],[293]

С недавнего времени применительно к молекулярно-генетическим исследованиям стала использоваться концепция эндофенотипа. Эндофенотип – специфическая, генетически детерминированная клиническая или нейробиологическая особенность, присутствующая как у больных, так и у здоровых членов семьи. При этом данные особенности у здоровых родственников могут быть менее выраженными, чем у страдающих заболеванием. После определения эндофенотипа становится проще обнаружить его ассоциацию с определенным геном, группой генов или фрагментом хромосомы, чем если бы взаимосвязь этих генов с заболеванием изучалась наугад. С различного рода эндофенотипами можно соотнести нейropsychологические (например, активность префронтальной коры), нейрофизиологические (выявляемые при изучении вызванных потенциалов) или структурные (объем переднего отдела поясной извилины) особенности. Поскольку за болезнью стоят клинические эндофенотипы, то результаты последнего эпидемиологического исследования могут позволить нам определить «биполярный» эндофенотип, который, несомненно, связан с базовыми особенностями заболевания. Можно ожидать, что и «психотический» фенотип также будет все больше использоваться в контексте продолжающегося обсуждения гипотетических общих генов, которые могут лежать в основе и биполярного расстройства, и шизофрении.

Большой объем новых данных по «эмоциональным процессам головного мозга» и их роли в развитии маниакально-депрессивных нарушений поступает из быстро развивающейся области функционального изучения мозга, особенно из нейровизуализационных исследований, которые демонстрируют работу интересующих нас структур мозга во время выполнения тестов на когнитивные и эмоциональные функции. Много информации приходит благодаря активным поискам патогенетических факторов биполярного аффективного расстройства и динамичному развитию раздела нейробиологии, именуемого *аффективной нейробиологией*. Вопрос о том, какие структуры и пути мозга вовлечены в «эмоциональный мозг», остается открытым. Значительным достижением аффективной нейробиологии стало выяснение функциональной нагрузки некоторых нервных путей, пролегающих через миндалину, префронтальную кору и поясную извилину. Это существенно расширяет наше понимание гипотез о «центральной генезе» симптомов биполярного расстройства и о «центральных механизмах действия» различных методов его терапии.

В последние годы в научную общественность прочно ворвались представления о роли миндалины как ключевой структуры, отвечающей за нашу способность испытывать и формировать эмоции и эмоциональную память. Аналогичным образом получили широкое распространение и данные о значении префронтальной коры в когнитивных, мотивационных и эмоциональных процессах. В последнее время существенно возрос объем исследований сложных психических процессов во взаимосвязи с функциями передних отделов поясной извилины. В 2005 году публике был представлен новый метод лечения депрессивных расстройств – глубокая стимуляция одной из зон этого участка головного мозга (она носит название зона Бродмана).[\[25\]](#) У пациентов, прошедших этот вид лечения, наблюдалось эффективное снижение активности этой области. Даже после относительно короткого курса у них отмечалось существенное улучшение настроения, снижение напряженности, повышение способности идти на социальные контакты.[\[167\]](#) Совсем недавно группа исследователей из Нью-Йоркского университета показала, что возбуждение передней части поясной извилины и миндалины может быть связано с формированием оптимистичного взгляда на будущее. [\[257\]](#)

Какое же применение могут найти новые фундаментальные открытия в клинической практике? Для того чтобы научное открытие в области молекулярной генетики или функциональной нейровизуализации проделало путь от чисто научного вопроса до практического использования, обычно требуется несколько лет. Новые разработки в сфере фармакотерапии главным образом влияют на ход лечения определенного заболевания. Появление множества новых психотропных препаратов, а в особенности новых антипсихотиков, немедленно породило волну исследований, касающихся возможности их применения при маниакально-депрессивной болезни. И уже результаты этих исследований в кратчайшие сроки сказываются на содержании стандартов лечения.

Открытие психотропной активности лития (и многих других препаратов в различных областях медицины) явилось «побочным продуктом», случайной находкой при изучении других предполагаемых свойств вещества. К таким ситуациям применимо понятие *serendipity* – интуитивная прозорливость. Именно научная интуиция позволила сделать многие важные открытия, когда изучение было направлено в совершенно другую сторону. Это понятие пришло к нам из древней персидской сказки «О трех принцах Серендипа» (Шри-Ланка), которые в своем длительном путешествии неизменно совершали случайные открытия. Джон Кэйд использовал урат лития для проверки гипотезы о подагрическом генезе психических расстройств, поскольку это вещество является наиболее хорошо растворимой солью мочевой кислоты. Однако его работа привела к неожиданным наблюдениям за поведенческими эффектами и этой, и других солей лития у морских свинок. Его нетрадиционный взгляд на проблему и решительные действия способствовали тому, что и сегодня, спустя шестьдесят лет после публикации в журнале «*Medical Journal of Australia*», литий остается одним из самых востребованных психотропных препаратов. Следует отметить, что тот путь, которым литий нашел свое применение в психиатрической практике, с позиций современной действительности был бы расценен как грубое нарушение принципов надлежащей клинической практики (GCP) по процедурам внедрения новых препаратов.

Вальпроевая кислота и ее соли, которые сегодня активно используются в качестве противосудорожного средства и нормотимика первого поколения, также были обнаружены случайно. Эта история практически повторила ситуацию с лития уратом с его

хорошей растворимостью, однако в данном случае уже сама вальпроевая кислота использовалась в качестве мощного растворителя при изучении потенциального противосудорожного вещества хеллина и его производных. Лишь только после того, как выяснилось, что противосудорожный эффект оставался неизменным вне зависимости от дозы изучаемого препарата, была выдвинута гипотеза об обусловленности наблюдаемого действия влияниями вальпроевой кислоты.

Французские психиатры, открывшие антипсихотическое действие хлорпромазина, первоначально намеревались исследовать его седативную активность. Их гипотеза зиждилась на первоначальных наблюдениях о возможной пользе этого вещества при хирургических операциях, выполняемых под общим наркозом, ввиду его способности повышать глубину анестезии. Кроме того, до этого открытия были описаны антигистаминные свойства хлорпромазина. Трициклическая структура его молекулы вдохновила последующих исследователей на поиск других психотропных препаратов среди веществ со сходным строением. Роланд Кун открыл антидепрессивную активность имипрамина как раз во время поиска нового трициклического антипсихотика.[\[144\]](#) Аналогична история случайного открытия противосудорожных свойств у карбамазепина, который уже с 1970-х годов стал использоваться и как стабилизатор настроения. Изучение клозапина началось в 1960-е годы, когда он проходил тестирование на предмет наличия у него анальгезирующей активности и свойств угнетать перистальтику кишечника. Спустя несколько лет препарат был опробован при психических расстройствах, и оказалось, что он действовал как антипсихотик, но не вызывал экстрапирамидные побочные эффекты. В середине 1990-х годов у клозапина были выявлены свойства стабилизатора настроения.

Разработка современных психотропных препаратов все больше и больше опирается на исследования, производимые над специфическими мишенями для фармакологического воздействия. Это касается, к примеру, антидепрессантов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и некоторых новых антипсихотиков, которые, помимо антидофаминергической активности, проявляют серотонинергические свойства. Однако приведут ли результаты последних нейробиологических и генетических исследований маниакально-депрессивной болезни к созданию новых препаратов? Наиболее многообещающими выглядят исследования, нацеленные на поиск веществ, проявляющих сходную с типичными стабилизаторами настроения (препаратами лития или вальпроевой кислоты) фармакологическую активность. Сюда можно отнести ингибиторы гликоген синтазы киназы 3 типа (GSK-3) и ингибиторы протеин-киназы C (PKC). Первые из них продемонстрировали свою эффективность на экспериментальных моделях мании на мышах[\[135\]](#), а один из представителей последних, тамоксифен (зарегистрирован для лечения злокачественных новообразований), прошел фазы доклинических исследований, и в настоящее время его потенциальная антиманиакальная активность изучается в клинических условиях.[\[76\],\[300\]](#) Перспективными выглядят исследования парентерального введения кетамина, общеанестетического средства, угнетающего активность глутаматергической NMDA-системы при резистентных депрессиях. Эти исследования свидетельствуют о важной роли глутаматергической системы при аффективной патологии (депрессии).[\[299\]](#)

Создание стандартов фармакотерапии биполярного аффективного расстройства преследует цель оптимизировать применение различных препаратов (и прежде всего стабилизаторов настроения) во всевозможных комбинациях. Клинический опыт до

сегодняшнего дня свидетельствует в пользу их применения. В настоящее время в центре особого внимания исследователей находится группа больных, превосходным образом отвечающих на терапию литием, а ее составляют до трети всех пациентов с биполярным расстройством. Эти больные при монотерапии литием демонстрируют полное выздоровление. Была проведена работа по выявлению общих для этой когорты пациентов специфических клинических особенностей и молекулярно-генетических маркеров. Предварительный опыт свидетельствует, что монотерапия любым другим стабилизатором настроения первого или второго поколения эффективна также не более чем в 30 % случаев, хотя клинические проявления заболевания у этих пациентов могут отличаться от набора симптомов у превосходных респондеров на литий. На сегодняшний день не получено данных молекулярно-генетических исследований, позволяющих идентифицировать больных, которые бы ответили на применение других нормотимиков. В этой связи в настоящее время использование определенных стратегий комбинированного применения стабилизаторов настроения (с другими нормотимиками или препаратами прочих групп, например, в сочетании с антидепрессантами) является важным элементом надлежащей практики терапии биполярного аффективного расстройства. Наблюдаемая в Польше ограниченная доступность новых антипсихотиков и отсутствие у них зарегистрированных показаний для лечения биполярного расстройства может являться серьезной проблемой, негативным образом сказывающейся на стоимости лечения.

Поддерживающая психотерапия позволяет оптимизировать лечение маниакально-депрессивной болезни. Ее необходимым элементом является массивное психообучение. С его помощью больные и их родственники получают необходимые знания болезни и возможностях ее лечения. Психообучение повышает готовность пациентов принимать лечение и дает им возможность развивать копинг-стратегии при различных связанных с заболеванием состояниях. С тех пор как Интернет в последние годы стал важнейшим способом распространения информации о психических расстройствах, он также должен быть вовлечен в различные всесторонние программы лечения болезни. Воодушевляют также результаты применения у больных с биполярным аффективным расстройством таких психотерапевтических методик, как семейная, когнитивно-поведенческая терапия и терапия социальных ритмов. Учитывая предыдущий опыт, можно ожидать, что и в ближайшем будущем эти терапевтические подходы продолжат свое развитие. В США постоянно растет количество групп взаимопомощи для людей, страдающих аффективными расстройствами. Если в 80-е годы прошлого века сфера активности этих групп охватывала только депрессивные нарушения, то начиная с 1990-х годов их деятельность распространилась и на биполярное аффективное расстройство. Одним из важнейших достижений работы этих групп стало снижение социальной стигматизации, сопутствующей психическим расстройствам. Из таких групп в Польше главным образом функционируют группы поддержки больных шизофренией. Тем не менее, рост общественного интереса к биполярному аффективному расстройству и «американизация» социальной жизни должны привести к положительным сдвигам в этой области.

В этом году отмечалась 110-я годовщина с того времени, когда Эмиль Крепелин сформулировал свою концепцию *manischdepressives Irresein* и противопоставил маниакально-депрессивный психоз шизофрении, которая в то время носила название «раннее слабоумие» («*dementia praecox*»). Как отмечалось ранее, данная дихотомия явила

собой поворотный момент в формировании диагностической концепции и сохранила свое влияние на протяжении всего 20-го столетия. В начале XXI века этот вопрос стал предметом широкого обсуждения ввиду достигнутого научного прогресса в психиатрии. С позиций современных молекулярно-генетических и психофармакологических исследований данная дихотомическая модель теряет свою актуальность. Да и сам Крепелин признавал, что существует множество промежуточных форм болезней, которые невозможно определенно отнести ни к *manisch-depressives Irresein*, ни к *dementia praecox*. Развитие молекулярной генетики в последние 10 лет продемонстрировало, что генетическая основа обоих заболеваний пересекается, при этом, однако, на геномном уровне имеются различия, характерные для каждой болезни по отдельности. Новые антипсихотики продемонстрировали широту спектра психотропной активности, которая не только направлена на проявления шизофрении (антипсихотический эффект), но и определяется стабилизирующими настроением свойствами, что оправдывает их применение при аффективной патологии (особенно при биполярном расстройстве). Все это может свидетельствовать о существовании, по крайней мере, частичного континуума (генетического и фармакологического) между шизофренией и биполярным аффективным расстройством. И все же результаты новых исследований не дают нам достаточных оснований отбросить крепелиновскую концепцию, а скорее выступают в качестве важного дополнения к ней. Во времена Крепелина не существовало эффективных средств терапии, и, таким образом, первостепенное значение приобретал долгосрочный прогноз течения заболевания, на основании которого и была сформулирована клиническая теория психических расстройств. В настоящее время основной задачей психиатрии видится поиск эффективных методов лечения, чему и способствуют новые генетические и фармакологические открытия.

Понятие «психоза» как общего для шизофрении и биполярного аффективного расстройства элемента как раз и связано с представлениями о континууме состояний между этими двумя заболеваниями. У некоторых больных биполярным расстройством психотическая симптоматика – бред и галлюцинации – может включаться в клиническую картину как депрессивных, так и маниакальных синдромов. До последнего времени клинические исследования были сфокусированы на определенных типах психотических симптомов (например, бред преследования, величия или депрессивный бред), однако они по большей части пренебрегали клиническим контекстом. В этом отношении были выделены конгруэнтный и инконгруэнтный настроению бред. Но все же остается неясным, одинаковы ли нейробиологические механизмы возникновения психотической симптоматики при маниях, депрессиях и шизофрении? Имеются данные, что стабилизаторы настроения первого поколения могут проявлять в той или иной степени выраженное антипсихотическое действие при маниях, а некоторые антидепрессанты могут оказывать его при депрессиях. Однако антипсихотическое действие препаратов этих групп не реализуется у больных шизофренией. Несут ли в себе общие для шизофрении и биполярного аффективного расстройства гены предрасположение к развитию психотических симптомов? Это может быть так, тем более что к этим генам относятся и те, которые кодируют элементы дофаминергической системы. А роль последней в генезе психотических явлений не подвергается сомнению. Робин Мюррей, видный британский психиатр нашего времени, предложил вместо термина «психоз» использовать термин «синдром дофаминовой дисрегуляции». На сегодняшний день все

используемые при терапии шизофрении антипсихотики вызывают блокаду дофаминовых D2-рецепторов. И в этом правиле не имеется исключений. Однако вскоре это может измениться, поскольку в исследованиях уже получены данные о том, что новый препарат, блокирующий метаболитные глутаматергические рецепторы 2/3 групп, реализует антипсихотическое действие у больных шизофренией.[\[198\]](#)

Согласно Крепелину, *manisch-depressives Irresein* включает в себя больных биполярным аффективным расстройством, смешанными состояниями и рекуррентными депрессиями. Основным критерием такого соотношения выступал периодический интермиттирующий характер течения заболевания. Последователи неокрепелиновской классификации аффективных расстройств обращаются к оригинальной концепции Крепелина. Хагоп Акискал, выступая от их лица, постулирует существование спектра биполярных нарушений, к которому, помимо депрессий, относятся короткие и мягкие формы гипоманиакальных состояний и прочие проявления биполярности. Фредерик Гудвин, один из авторов руководства «*Маниакально-депрессивный психоз*», считает, что и часто обостряющиеся депрессии (с числом эпизодов, превышающим 4) следует относить к расстройствам биполярного спектра.[\[241\]](#) По его мнению, важной характеристикой нарушений биполярного спектра является не только сама биполярность, но и периодичность/ нестабильность течения. Эти представления нашли отражение в подзаголовке руководства: «*Биполярные аффективные расстройства и рекуррентная депрессия*».[\[94\]](#) Он утверждает, что выделение расстройств биполярного спектра может иметь вполне определенные и существенные терапевтические последствия – например, значительное улучшение эффективности терапии рефрактерных депрессий.

Предпринимались и продолжают предприниматься попытки повысить уровень социальной толерантности к психическим заболеваниям. В частности, иногда можно услышать, что люди с психическими расстройствами «разнообразят нашу жизнь». И конечно же это в полной мере относится к больным биполярным аффективным расстройствам, которые зачастую наделены яркими творческими и художественными способностями. Психологические и нейробиологические механизмы, лежащие в основе взаимосвязи между биполярной болезнью и креативностью, подробно обсуждались в главе 10. В этой связи напрашивается вопрос: не может ли прием адекватной терапии оказывать влияние на творческий потенциал людей с диагностированным маниакально-депрессивным расстройством?

Первым, кто попытался ответить на этот вопрос, стал Могенс Шоу, который в 1979 году наблюдал за состоянием 24 художников, принимавших литий. Из них 12 указали, что их творческие возможности выросли, 6 отметили их небольшое снижение, а еще 6 не обнаружили никаких изменений.[\[248\]](#) В другом исследовании были получены данные, что терапия литием может несколько снижать активность ассоциативных мыслительных процессов.[\[258\]](#) Однако подобные исследования не проводились при использовании остальных нормотимиков. Правда, необходимо отметить, что правильное лечение маниакально-депрессивной болезни приводит к значительной стабилизации общего фона настроения и предупреждает развитие обострений заболевания, а вместе с тем снижает необходимость в госпитализациях и вероятность формирования суицидальных тенденций и сопутствующей наркомании. В моей практике все пациенты, занимавшиеся творчеством, в результате лечения отмечали значительную стабилизацию своей жизни в

ее профессиональном, социальном и семейном аспектах, что благоприятно сказывалось на их творческой активности.

В настоящее время ведется разработка новой версии Диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам (DSM-V). При этом в процессе его создания оставляются допуски, призванные обеспечить совместимость DSM-V с готовящейся Международной классификацией болезней 11 пересмотра (МКБ-11). Планируется, что публикация DSM-V придется на 2021 год. Большинство экспертов сошлось во мнении, что DSM-IV имеет чрезмерно описательный характер. Данные последних эпидемиологических, нейробиологических и фармакологических исследований оставляют надежду, что информация о генетических причинах заболевания и особенностях терапевтического ответа на определенные препараты будет учтена в новых версиях диагностических систем.

Прорывные открытия в области исследований биполярного аффективного расстройства публикуются в самых престижных научных журналах, таких как «*Science*» и «*Nature*». Наиболее важный журнал, посвященный исключительно проблемам, возникающим вокруг данного заболевания, называется «*Bipolar Disorders*». Одним из его главных редакторов является Сэмюэль Гершон, переехавший в США из Австралии (а его родители – уроженцы Польши), – последний из ныне живущих коллег Джона Кэйда. Ваш же покорный слуга выступает в качестве члена редакционной коллегии этого периодического издания.

Маниакально-депрессивное расстройство продолжает захватывать умы исследователей. Одной из величайших задач, которую предстоит решить ученым, является обнаружение взаимосвязей между составом генома больных этим заболеванием и происходящими в головном мозге процессами. Страдающие биполярным аффективным расстройством люди вследствие болезни испытывают крайние степени эмоций, выраженность которых может быть столь яркой, что угрожает их здоровью, нормальному ритму жизни и даже самой жизни. Но в наши дни все-таки у этих пациентов имеется возможность получить хорошую, а временами и превосходную терапевтическую поддержку. Современная психиатрия должна и далее продолжать двигаться по пути оптимизации лечения данной болезни, в направлении достижения максимального контроля над ее симптомами, чтобы наши больные могли проживать полноценную и успешную жизнь.

## Список литературы

1. Adli M., Hollinde D.L., Stamm T. et al. Response to lithium augmentation in depression is associated with the glycogen synthase kinase 3-beta- 50T/C single nucleotide polymorphism. *Biological Psychiatry* 2007; 62: 1295–1302.
2. Agid O., Shapira B., Zislin J. et al. Environment and vulnerability to major psychiatric illness: a case control study of early parental loss in major depression, bipolar disorder and schizophrenia. *Molecular Psychiatry* 1999; 4: 163–172.
3. Akiskal H.S. The clinical necessity of a return to Kraepelin's broad schema of manic depression. *Psychiatric Clinics of North America* 1999; 22: xi-xii.
4. Akiskal K.K., Akiskal H.S. The theoretical underpinnings of affective temperaments: implications for evolutionary foundations of bipolar disorder and human nature. *Journal of Affective Disorders* 2005; 85: 231–239.
5. Allilaire J.F., Hantouche E.G., Sechter D. et al. Frequency and clinical aspects of bipolar II disorder in a French multicenter study: EPIDEP L'Encephale 2001; 27: 149–158.
6. Altamura A.C., Salvadori D., Madaro D. et al. Efficacy and tolerability of quetiapine in the treatment of bipolar disorder: preliminary evidence from a 12-month open-label study. *Journal of Affective Disorders* 2003; 76: 267–271.
7. Amsterdam J.D., Shults J. Fluoxetine monotherapy of bipolar type II and bipolar NOS major depression: a double-blind, placebo-substitution, continuation study. *International Clinical Psychopharmacology* 2005; 20: 257–264.
8. Ando N., Morimoto K., Watanabe T. et al. Enhancement of central dopaminergic activity in the kainate model of temporal lobe epilepsy: implication for the mechanism of epileptic psychosis. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 1251–1258.
9. Andreasen N.C. Creativity and mental illness: Prevalence rates in writers and their first-degree relatives. *American Journal of Psychiatry* 1987; 144: 1288–1292.
10. Andreasen N.C. *Brave New Brain. Conquering Mental Illness in the Era of the Genome.* Oxford University Press, Oxford, 2001.
11. Andreasen N.C. *The Creating Brain. The Neuroscience of Genius.* Dana Press, New York, 2005.
12. Angst J. Recurrent brief depression. A new concept of depression. *Pharmacopsychiatry* 1990; 23: 63–66.
13. Angst J. The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder. *Journal of Affective Disorders* 1998; 50: 143–151.
14. Angst J. *Zur Ätiologie und Nosologie endogener depressiver Psychosen.* Springer-Verlag, Berlin, 1966.
15. Angst J., Adolfsson R., Benazzi F. et al. The HCL-32: towards a selfassessment tool for hypo-manic symptoms in outpatients. *Journal of Affective Disorders* 2005; 88: 217–233.
16. Angst J., Gamma A., Lewinsohn P. The evolving epidemiology of bipolar disorder. *World Psychiatry* 2002; 1: 146–148.
17. Aphorisms by Hippocrates, Internet Classics Archive. <http://classics.mit.edu/Hipocrates/aphorisms.1.i.html>

18. *Arfvedson A.* Untersuchungen einiger bei der Eisen Grube von Utö vorkommenden Fossilien und von einem darin gefundenen neuen feuerfesten Alkali. *Schweiggers Journal für Chemie und Physik* 1818; 22: 93-120.
19. *Arystoteles.* Dzieła wszystkie. Tom 4. Państwowe Wydawnictwo Naukowe, Warszawa, 1990.
20. *Baastrup P.C.* The use of lithium in manic-depressive psychoses. *Comprehensive Psychiatry* 1964; 10: 396–408.
21. *Baastrup P.C., Schou M.* Lithium as a prophylactic agent. Its effect against recurrent depressions and manic-depressive psychosis. *Archives of General Psychiatry* 1967; 16: 162-172.
22. *Baillarger J.* De la folie à double forme. *Annales Medico-Psychologiques* 1854; 6: 367-391.
23. *Baldessarini R.J., Tondo L., Davis P.* et al. Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: a meta-analytic review. *Bipolar Disorders* 2006; 8: 625–639.
24. *Barracough B.* Suicide prevention, recurrent affective disorder and lithium. *British Journal of Psychiatry* 1972; 121: 391–392.
25. *Barron F.* Barron-Welsh Art Scale. A Portion of the Welsh Figure Preference Test. Consulting Psychologists Press, Palo Alto, California, 1963.
26. *Bartrop R., Luckhurst E., Lazarus L.* et al. Depressed lymphocyte function after bereavement. *Lancet* 1977; 1: 834–836.
27. *Bauer M.S., Mitchner L.* What is a «mood stabilizer»? An evidence-based response. *American Journal of Psychiatry* 2004; 161: 3-18.
28. *Baum A.E., Akula N., Cabanero M.* et al. A genome-wide association study implicates diacylglycerol kinase eta (DGKH) and several other genes in the etiology of bipolar disorder. *Molecular Psychiatry* 2007; publikacja internetowa z 8 maja (przed drukiem w kolejnym numerze pisma).
29. *Belmaker R.H., Livne A., Agam G.* Role of inositol-1-phosphatase inhibition in the mechanism of action of lithium. *Pharmacology and Toxicology* 1990; 66 (Suppl 3): 76–83.
30. *Berridge M.J., Downes C.P., Hanley M.R.* Neural and developmental actions of lithium: a unifying hypothesis. *Cell* 1989; 59: 411–419.
31. *Bilikiewicz T.* Psychiatria kliniczna. Wyd. V popr. i uzup. Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich, Warszawa, 1973.
32. *Blader J.C., Carlson G.A.* Increased rates of bipolar disorder diagnoses among U.S. child, adolescent, and adult inpatients, 1996–2004. *Biological Psychiatry* 2007; 62: 107–114.
33. *Bleuler E.* Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien. Deuticke, Leipzig, 1911.
34. *Blum K., Braverman E.R., Wu S.* et al. Association of polymorphisms of dopamine D2 receptor (DRD2), and dopamine transporter (DAT1) genes with schizoid/avoidant behaviors (SAB). *Molecular Psychiatry* 1997; 2: 239–246.
35. *Borkowska A., Rybakowski J.K.* Neuropsychological frontal lobe tests indicate that bipolar depressed patients are more impaired than unipolar. *Bipolar Disorders* 2001; 3: 88–94.
36. *Breggin P.R., Breggin G.R.* Talking Back To Prozac: What Doctors Aren't Telling You About Today's Most Controversial Drug. St. Martins Press, New York, 1995.
37. *Broszkiewicz J.* Doktor Twardowski. Czytelnik, Warszawa, 1979.
38. *Brown S.M., Hariri A.R.* Neuroimaging studies of serotonin gene polymorphisms: exploring the interplay of genes, brain, and behavior. *Cognitive and Affective Behavioral Neuroscience* 2006; 6: 44–52.

39. *Bunney W.E. Jr., Davis J.M.* Norepinephrine in depressive reactions. A review. *Archives of General Psychiatry* 1965; 13: 483–494.
40. *Burch G.S., Pavelis C., Hemsley D.R., Corr P.J.* Schizotypy and creativity in visual artists. *British Journal of Psychology* 2006; 97: 177–190.
41. *Burton R.* *The Anatomy of Melancholy. What it is: With all the Kinds, Causes, Symptoms and Several Cures of It.* New York Review of Books, New York, 2001.
42. *Cade J.F.* Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Medical Journal of Australia* 1949; 36: 349–352.
43. *Calabrese J.R., Bowden CL, Sachs G et al.* A placebo-controlled 18-month trial of lamotrigine and lithium maintenance treatment in recently depressed patients with bipolar I disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 2003; 64: 1013–1024.
44. *Calabrese J.R., Keck P.E., Macfadden W. et al.* A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of quetiapine in the treatment of bipolar I or II depression. *American Journal of Psychiatry* 2005; 162: 1351–1360.
45. *Calabrese J.R., Muzina D.J., Kemp D.E.* Predictors of bipolar disorder risk among patients currently treated for major depression. *Medscape General Medicine* 2006; 8: 38.
46. *Carlsson A., Lindqvist M.* Effect of chlorpromazine or haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacologica and Toxicologica* 1963; 20: 140–144.
47. *Carlsson I., Wendt P.E., Risberg J.* On the neurobiology of creativity. Differences in frontal activity between high and low creative subjects. *Neuropsychologia* 2000; 38: 873–885.
48. *Carroll B.J.* The dexamethasone suppression test for melancholia. *British Journal of Psychiatry* 1982; 140: 292–304.
49. *Carson S.H., Peterson J.B., Higgins D.M.* Decreased latent inhibition is associated with increased creative achievement in high-functioning individuals. *Journal of Personal and Social Psychology* 2003; 85: 499–506.
50. *Caspi A., Sugden K., Moffitt T.E. et al.* Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003; 301: 386–389.
51. *Chaffin E.C.* Manic-Depression. *Inter/face 14* electronic literary magazine. Winter 1997/ Spring 1998. [http://www.albany.edu/~interfac/if14/c\\_e\\_chaffin.html](http://www.albany.edu/~interfac/if14/c_e_chaffin.html)
52. *Cloninger CR.* A systematic method for clinical description and classification of personality variants. A proposal. *Archives of General Psychiatry* 1987; 44: 573–588.
53. *Colom F, Vieta E.* Sudden glory revisited: cognitive contents of hypomania. *Psychotherapy and Psychosomatics* 2007; 76: 278–288.
54. *Coppen A.* Defects in monoamine metabolism and their possible importance in the pathogenesis of depressive syndromes. *Psychiatria Neurologia Neurochirurgia* 1969; 72: 173–180.
55. *Coryell W, Endicott J, Keller M et al.* Bipolar affective disorder and high achievement: a familial association. *American Journal of Psychiatry* 1989; 146: 983–988.
56. *Cotard J.* Du délire des négations. *Archives de Neurologie* 1882; 4: 152170.
57. *Craddock N., Forty L.* Genetics of affective (mood) disorders. *European Journal of Human Genetics* 2006; 14: 660–668.
58. *Crick F.* *The Astonishing Hypothesis. The Scientific Search for the Soul.* Touchstone, New York, 1995.

59. *Crossley N.A., Bauer M.* Acceleration and augmentation of antidepressants with lithium for depressive disorders: two meta-analyses of randomized, placebo-controlled trials. *Journal of Clinical Psychiatry* 2007; 68: 935–940.
60. *Darwin CR.* *The Expression of the Emotions in Man and Animals.* John Murray, London, 1872.
61. *Dawkins R.* *The Selfish Gene.* Oxford University Press, Oxford, 1976.
62. *De Montigny C, Grunberg F, Mayer A, Deschenes JP* Lithium induces rapid relief of depression in tricyclic antidepressant drug non-responders. *British Journal of Psychiatry* 1981; 138: 252–256.
63. *Denicoff KD, Smith-Jackson EE, Disney ER et al.* Comparative prophylactic efficacy of lithium, carbamazepine, and the combination in bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 1997; 58: 470–478.
64. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fourth Edition. DSM-IV* American Psychiatric Association, Washington, DC, 1994.
65. *Dickinson E.* 100 wierszy (100 poems). Wydawnictwo Arka, Krakow, 1990.
66. *Dmitrzak-Węglarz M., Rybakowski J.K., Stopien A. et al.* Dopamine receptor D1 gene-48A/G polymorphism is associated with bipolar illness but not with schizophrenia in a Polish population. *Neuropsychobiology* 2006; 53: 46–50.
67. *Dowlatshahi D., MacQueen G.M., Wang J.F., Young L.T.* Increased temporal cortex CREB concentrations and antidepressant treatment in major depression. *Lancet* 1998; 352; 1754–1755.
68. *Drôzd W., Wojnar M., Araszkiwicz A. et al.* Badanie rozpowszechnienia zaburzeń depresyjnych u pacjentów podstawowej opieki zdrowotnej w Polsce. *Wiadomości Lekarskie* 2007; 60: 109–113.
69. *Duke P. Hochman G.* *A Brilliant Madness. Living with Manic-Depressive Illness.* Bantam Books, New York, 1992.
70. *Duke P. Turan K.* *Call Me Anna. The Autobiography of Patty Duke.* Bantam Books, New York, 1987.
71. *Duman R.S, Heninger GR, Nestler EJ.* A molecular and cellular theory of depression. *Archives of General Psychiatry* 1997; 54: 597–606.
72. *Dunner D.L, Amsterdam J.D., Shelton R.C. et al.* Efficacy and tolerability of adjunctive ziprasidone in treatment-resistant depression: a randomized, open-label, pilot study. *Journal of Clinical Psychiatry* 2007; 68: 1071–1077.
73. *Dunner D.L., Fieve RR.* Clinical factors in lithium carbonate prophylaxis failure. *Archives of General Psychiatry* 1974; 30: 229–233.
74. *Dunner D.L., Gershon ES, Goodwin F.K.* Heritable factors in the severity of affective illness. *Biological Psychiatry* 1976; 11: 31–42.
75. *Egeland J.A., Gerhard D., Pauls D.L. et al.* Bipolar affective disorders linked to DNA markers on chromosome 11. *Nature* 1987; 325: 783–787.
76. *Einat H., Yuan P Szabo ST et al.* Protein kinase C inhibition by tamoxifen antagonizes manic-like behavior in rats: implications for the development of novel therapeutics for bipolar disorder. *Neuropsychobiology* 2007; 55: 123–131.
77. *Falret J-P.* Memoire sur la folie circulaire, forme de la maladie mentale caracterisee par la reproduction successive et reguliere de l'etat maniaque, de l'etat melancolique, et d'un intervalle

lucide plus ou moins prolonge. Bulletin de l'Academie imperiale de medecine, Paris, 1854; 19: 382–400.

78. *Figueroa C.G.* Virginia Woolf: enfermedad mental y creatividad artistica. Revista medica de Chile 2005; 133: 1381–1388.

79. *Flaherty A.W.* Frontotemporal and dopaminergic control of idea generation and creative drive. Journal of Comparative Neurology 2005; 493: 147–153.

80. *Flaherty A.W.* The Midnight Disease: The Drive to Write, Writer's Block, and the Creative Brain. First Mariner Books, Boston – New York, 2005.

81. *Folley B.S., Park S.* Verbal creativity and schizotypal personality in relation to prefrontal hemispheric laterality: a behavioral and near-infrared optical imaging study. Schizophrenia Research 2005; 80: 271–282.

82. *Frank E., Kupfer D.J., Thase M.E* et al. Two-year outcomes for interpersonal and social rhythm therapy in individuals with bipolar I disorder. Archives of General Psychiatry 2005; 62: 996–1004.

83. *Frazer A, Winokur A. (red.)*. Biologiczne podstawy zaburzen psychicznych. Panstwowy Zaklad Wydawnictw Lekarskich, Warszawa, 1982.

84. *Freud S.* Trauer und Melancholie. Fischer, Frankfurt, 1917.

85. *Freud S., Breuer J.* Studien über Hysterie. Franz Deuticke, Leipzig – Wien, 1895.

86. *Garrod A.B.* Gout and Rheumatic Gout. Walton and Maberly, London, 1858.

87. *Gartner J.D.* The Hypomanic Edge: The Link between (a Little) Crazy and (a Lot of) Success in America. Simon & Schuster, New York, 2005.

88. *Ghaemi S.N., Ko J.Y., Goodwin F.K.* The bipolar spectrum and the antidepressant view of the world. Journal of Psychiatric Practice 2001; 7: 287–297.

89. *Gibb B.E., McGeary J.E., Beevers C.G., Miller I.W.* Serotonin transporter (5-HTTLPR) genotype, childhood abuse, and suicide attempts in adult psychiatric inpatients. Suicide and Life Threatening Behavior 2006; 36: 687–693.

90. *Gilbert P.* Evolution and depression: issues and implications. Psychological Medicine 2006; 36: 287–297.

91. *Glenmullen J.* Prozac Backlash: Overcoming the Dangers of Prozac, Zoloft, Paxil, and Other Antidepressants with Safe, Effective Alternatives. Simon & Schuster, New York, 2001.

92. *Golimbet V.E., Alfimova M.V., Gritsenko I.K., Ebstein R.P.* Relationship between dopamine system genes and extraversion and novelty seeking. Neuroscience and Behavioral Physiology 2007; 37: 601–606.

93. *Goodwin F.K., Jamison K.R.* Manic-Depressive Illness. Oxford University Press, Oxford, 1990.

94. *Goodwin F.K., Jamison K.R.* Manic-Depressive Illness. Bipolar Disorders and Recurrent Depression. Second Edition. Oxford University Press, Oxford, 2007.

95. *Gould T.D., Chen G., Manji H.K.* In vivo evidence in the brain for lithium inhibition of glycogen synthase kinase-3. Neuropsychopharmacology 2004; 29: 32–38.

96. *Green E.K., Raybould R, Macgregor S* et al. Genetic variation of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in bipolar disorder. British Journal of Psychiatry 2006; 188: 21–25.

97. *Greil W., Kleindienst N, Erazo N, Müller-Oerlinghausen B.* Differential response to lithium and carbamazepine in the prophylaxis of bipolar disorder. Journal of Clinical Psychopharmacology 1998; 18: 455–460.

98. *Grof P.* Excellent lithium responders: people whose lives have been changed by lithium prophylaxis. In: Birch NJ, Gallicchio VS, Becker RW (eds.). *Lithium: 50 Years of Psychopharmacology, New Perspectives in Biomedical and Clinical Research.* Weidner Publishing Group, Cheshire, Connecticut, 1999: 36–51.
99. *Guilford J.P.* The structure of the intellect. *Psychological Bulletin* 1956; 53: 267–293.
100. *Hahn C.G., Umapathy C, Wang HY et al.* Lithium and valproic acid treatments reduce PKC activation and receptor-G protein coupling in platelets of bipolar manic patients. *Journal of Psychiatric Research* 2005; 39: 355–363.
101. *Hamilton W.D.* *Narrow Roads of Gene Land: The Collected Papers of WD. Hamilton.* WH. Freeman/Spektrum, Oxford – New York, 1996.
102. *Hardoy M.C., Garofalo A., Carpiello B. et al.* Combination quetiapine therapy in the long-term treatment of patients with bipolar I disorder. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health* 2005; 1: 7.
103. *Hariri A.R., Drabant E.M., Munoz K.E. et al.* A susceptibility gene for affective disorders and the response of the human amygdala. *Archives of General Psychiatry* 2005; 62: 146–152.
104. *Hartigan G.P.* The use of lithium salts in affective disorders. *British Journal of Psychiatry* 1963; 109: 810–814.
105. *Hauser J., Leszczynska A, Samochowiec J et al.* Association analysis of the insertion/deletion polymorphism in serotonin transporter gene in patients with affective disorder. *European Psychiatry* 2003; 18: 129–132.
106. *Hauser J., Leszczynska A, Samochowiec J et al.* The association study of a functional polymorphism of the monoamine oxidase A gene promotor in patients with affective disorders. *Archives of Psychiatry and Psychotherapy* 2002; 4: 9-15.
107. *Herbert Z.* *Pan Cogito.* Czytelnik, Warszawa, 1974.
108. *Heron J, Jones I, Williams J et al.* Self-reported schizotypy and bipolar disorder: demonstration of a lack of specificity of the Kings Schizotypy Questionnaire. *Schizophrenia Research* 2003; 65: 153–158.
109. *Heuser I, Yassouridis A, Holsboer F.* The combined dexamethasone/ CRH test: a refined laboratory test for psychiatric disorders. *Journal of Psychiatric Research* 1994; 28: 341-56.
110. *Hirschfeld R.M., Calabrese J.R., Weissman M.M. et al.* Screening for bipolar disorder in the community. *Journal of Clinical Psychiatry* 2003; 64: 53–59.
111. *Hirschfeld R.M., Lewis L., Vornik L.A.* Perceptions and impact of bipolar disorder: how far have we really come? Results of the national depressive and manic-depressive association 2000 survey of individuals with bipolar disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 2003; 64: 161–174.
112. *Hirschfeld R.M., Williams J.B., Spitzer R.L. et al.* Development and validation of a screening instrument for bipolar spectrum disorder: the Mood Disorder Questionnaire. *American Journal of Psychiatry* 2000; 157: 1873–1875.
113. *Hoffmann H.* *Die Nachkommenschaft bei endogenen Psychosen.* Springer-Verlag, Berlin, 1921.
114. *Hoppe K.D.* Hemispheric specialization and creativity. *Psychiatric Clinic of North America* 1988; 11: 303–315.
115. *Hosak L.* Role of the COMT gene Val158Met polymorphism in mental disorders. A review. *European Psychiatry* 2007; 22: 276–281.

116. *Iitaka C., Miyazaki K., Akaike T., Ishida N.* A role for glycogen synthase kinase-3beta in the mammalian circadian clock. *Journal of Biological Chemistry* 2005; 280: 29397-29402.
117. International Classification of Diseases. Tenth Edition. ICD-10. Classification of Mental and Behavioural Disorders. World Health Organization, Geneva, 1992.
118. *Irwin M., Daniels M., Bloom E.* et al. Life events, depressive symptoms and immune functions. *American Journal of Psychiatry* 1987; 144: 437–441.
119. *Jamison K.R.* *An Unquiet Mind. A Memoir of Moods and Madness.* Alfred A. Knopf, New York, 1996.
120. *Jamison K.R.* *Exuberance. The Passion for Life.* Alfred A. Knopf, New York, 2004.
121. *Jamison K.R.* *Niespokojny umysł. Pamiętnik nastrojów i szaleństwa.* Zysk i S-ka, Poznań, 2000.
122. *Jamison K.R.* *Noc szybko nadchodzi. Zrozumieć samobójstwo, by mu zapobiec.* Zysk i S-ka, Poznań, 2004.
123. *Jamison K.R.* *Night Falls Fast. Understanding Suicide.* Alfred A. Knopf, New York, 1999.
124. *Jamison K.R.* *Touched with Fire. Manic-Depressive Illness and the Artistic Temperament.* Free Press Paperback, New York, 1993.
125. *Jayson L.M.* *Mania.* Funk and Wagnalls, New York, 1937.
126. *Jones S.H., Bentall R.P.* *The Psychology of Bipolar Disorder. New Development and Research Strategies.* Oxford University Press, Oxford, 2006.
127. *Kapur S., Mizrahi R., Li M.* From dopamine to salience to psychosis – linking biology, pharmacology and phenomenology of psychosis. *Schizophrenia Research* 2005; 79: 59–68.
128. *Kasanin J.* The acute schizoaffective psychoses. *American Journal of Psychiatry* 1933; 90:97-126.
129. *Kato T.* Molecular genetics of bipolar disorder and depression. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2007; 61: 3-19.
130. *Keck P.E., Calabrese J.R., McIntyre R.S.* et al. Aripiprazole monotherapy for maintenance therapy in bipolar I disorder: a 100-week, double-blind study versus placebo. *Journal of Clinical Psychiatry* 2007; 68: 1480–1491.
131. *Keller M.B., Shapiro R.W.* «Double depression»: superimposition of acute depressive episodes on chronic depressive disorders. *American Journal of Psychiatry* 1982; 139: 438–442.
132. *Keltikangas-Järvinen L., Elovainio M., Kivimäki M.* et al. Association between the type 4 dopamine receptor gene polymorphism and novelty seeking. *Psychosomatic Medicine* 2003; 65: 471–476.
133. *Kępiński A.* *Melancholia.* Państwowy Zakład Wydawnictw Lekarskich, Warszawa, 1974.
134. *Kluver H., Bucy P.C.* Psychic blindness and other symptoms following bilateral temporal lobectomy. *American Journal of Physiology* 1937; 119: 352–353.
135. *Knutson B., Rick S., Wimmer G.E.* et al. Neural predictors of purchases. *Neuron* 2007; 53: 147–156.
136. *Kochanowski J.* *Fraszki. Piesni. Treny.* Wydawnictwo Zielona Sowa, Krakow, 2004.
137. *Koukopoulos A.* The primacy of mania. *Annals of General Psychiatry* 2006; 5 (Suppl 1): S5.
138. *Koukopoulos A., Koukopoulos A.* Agitated depression as a mixed state and the problem of melancholia. *Psychiatric Clinic of North America* 1999; 22: 547–564.

139. *Kozikowski A.P., Gaisina I.N., Yuan H. et al.* Structure-based design leads to the identification of lithium mimetics that block mania-like effects in rodents. possible new GSK-3beta therapies for bipolar disorders. *Journal of American Chemical Society* 2007; 129: 8328–8332.
140. *Kraepelin E.* *Psychiatrie*. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte. 6 Auflage. Barth, Leipzig, 1899.
141. *Kramer P.D.* Listening to Prozac. Penguin Books, New York, 1993.
142. *Kramer P.D.* Wsiuchując się w Prozac. Przeiom w psychofarmakoterapii depresji. Wydawnictwo Jacek Santorski & Co, Warszawa, 1995.
143. *Kretschmer E.* Körperbau und Charakter. Springer, Berlin, 1929.
144. *Kuhn R.* The treatment of depressive states with G 22355 (imipramine hydrochloride). *American Journal of Psychiatry* 1958; 115: 459–464.
145. *Lambert P.A., Borselli S., Marcou G. et al.* Long-term thymoregulative action of Depamide in manic-depressive psychoses. *Annales Medico- Psychologiques* 1971; 2: 442–448.
146. *Lange C.* Periodische Depressionzustände und ihre Pathogenese auf dem Boden der harnsäuren Diathese. Verlag von Leopold Voss, Hamburg – Leipzig, 1896.
147. *Lapin I.P., Oxenkrug G.F.* Intensification of the central serotonergic processes as a possible determinant of the thymoleptic effect. *Lancet* 1969; 7586: 132–136.
148. *Lauronen E., Veijola J., Isohanni I. et al.* Links between creativity and mental disorder. *Psychiatry* 2004; 67: 81–98.
149. *LeDoux J.* The Emotional Brain. The Mysterious Underpinnings of Emotional Life. Simon & Schuster, New York, 1996.
150. *Lee A.L., Ogle W.O., Sapolsky R.M.* Stress and depression: possible links to neuron death in the hippocampus. *Bipolar Disorders* 2002; 4: 117–128.
151. *Leonhard K.* Aufteilung der endogenen Psychosen und ihre differenzierte Ätiologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart – New York, 1995.
152. *Lesch K.P., Bengel D., Heils A. et al.* Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 1996; 274: 1527–1531.
153. *Levy S., Sutton G, Ng P.C. et al.* The diploid genome sequence of an individual human. *PLoS Biology* 2007; 5: e254.
154. *Lombroso C.* The Man of Genius. Contemporary Science Series, Charles Scribner's Sons, New York, 1891.
155. *Ludwig A.M.* Creative achievement and psychopathology: comparison among professions. *American Journal of Psychotherapy* 1992; 46: 330–356.
156. *Ludwig A.M.* Mental illness and creative activity in female writers. *American Journal of Psychiatry* 1994; 151: 1650–1656.
157. *Luria S.E.* A Slot Machine, a Broken Test Tube: An Autobiography. Harper and Row, New York, 1984.
158. *Luxenburger H.* Vorläufiger Bericht über psychiatrische Serienuntersuchungen an Zwillingen. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie* 1928; 56: 297–326.
159. *Lynn D.E., Lubke G., Yang M. et al.* Temperament and character profiles and the dopamine D4 receptor gene in ADHD. *American Journal of Psychiatry* 2005; 162: 906–913.
160. *MacLean P.D.* Psychosomatic disease and the visceral brain: recent developments bearing on the Papez theory of emotion. *Psychosomatic Medicine* 1949; 11: 338–353.

161. *Marino A.* Widziaiem ciemne sionce. Pozegnanie depresji. Wydawnictwo Jacek Santorski & Co, Warszawa, 1995.
162. *Marneros A., Angst J.* Bipolar disorders: roots and evolution. In: Marneros A, Angst J (eds.). *Bipolar Disorders. 100 Years After Manic Depressive Insanity.* Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, 2000: 1-35.
163. *Marneros A., Goodwin F.* (eds.). *Bipolar Disorders. Mixed States, Rapid Cycling, and Atypical Forms.* Cambridge University Press, Cambridge, 2005.
164. *Martin E.* *Bipolar Expeditions. Mania and Depression in American Culture.* Princeton University Press, Princeton & Oxford, 2007.
165. *Massat I., Souery D., Del-Favero J.* et al. Positive association of dopamine D2 receptor polymorphism with bipolar affective disorder in a European Multicenter Association Study of affective disorders. *American Journal of Medical Genetics* 2002; 114: 177–185.
166. *Matkowski J., Rybakowski J.* Karbamazepina w leczeniu zespołow depresyjnych. *Psychiatria Polska* 1992; 26: 251–258.
167. *Mayberg H.S., Lozano A.M., Voon V.* et al. Deep brain stimulation for treatment-resistant depression. *Neuron* 2005; 45: 651–660.
168. *McDermott J.F.* Emily Dickinson revisited: A study of periodicity in her work. *American Journal of Psychiatry* 2001; 158: 686–690.
169. *McElroy S.L., Kotwal R., Keck P.E. Jr.* Comorbidity of eating disorders with bipolar disorder and treatment implications. *Bipolar Disorders* 2006; 8: 686–695.
170. *Meaney MJ, Aitken DH, van Berkel C* et al. Effect of neonatal handling on age-related impairments associated with the hippocampus. *Science* 1988; 239: 766–768.
171. *Mendel EE.* *Die Manie. Eine Monographie.* VDM Verlag Dr. Müller, Saarbrücken, 2007. Reproduktion der Ausgabe von 1881.
172. *Mendels J.* Lithium in the treatment of depression. *American Journal of Psychiatry* 1976; 133: 373–378.
173. *Mendlewicz J., Linkowski P., Guroff J.J., van Praag H.M.* Color blindness linkage to bipolar manic-depressive illness. New evidence. *Archives of General Psychiatry* 1979; 36: 1442–1447.
174. *Merikangas K.R., Akiskal H.S., Angst J.* et al. Lifetime and 12-month prevalence of bipolar spectrum disorder in the National Comorbidity Survey replication. *Archives of General Psychiatry* 2007; 64: 543–552.
175. *Merskey H.* Anna O. had a severe depressive illness. *British Journal of Psychiatry* 1992; 161: 185–194.
176. *Miklowitz D.J., Otto M.E., Frank E.* et al. Intensive psychosocial intervention enhances functioning in patients with bipolar depression: results from a 9-month randomized controlled trial. *American Journal of Psychiatry* 2007; 164: 1340–1347.
177. *Miller G.F.* Aesthetic fitness: How sexual selection shaped artistic virtuosity as a fitness indicator and aesthetic preferences as mate choice criteria. *Bulletin of Psychology and the Arts* 2001; 2: 20–25.
178. *Moore G.J., Bebchuk J.M., Wilds I.B.* et al. Lithium-induced increase in human brain grey matter. *Lancet* 2000; 356: 1241–1242.
179. *Muglia P., Petronis A., Mundo E* et al. Dopamine D4 receptor and tyrosine hydroxylase genes in bipolar disorder: evidence for a role of DRD4. *Molecular Psychiatry* 2002; 7: 860–866.

180. Murray C.J., Lopez A.D. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1498–1504.
181. Müller-Oerlinghausen B., Müser-Causemann B., Volk J. Suicides and parasuicides in a high-risk patient group on and off lithium long-term medication. *Journal of Affective Disorders* 1992; 25: 261–269.
182. Nasierowski T. Historia zaburzen nastroju. *Psychiatria w Praktyce Ogolnolekarskiej* 2007; 7: 75–86.
183. Nesse R.M. Is depression an adaptation? *Archives of General Psychiatry* 2000; 57: 14–20.
184. Nesse R.M. The smoke detector principle. Natural selection and the regulation of defensive responses. *Annales of the New York Academy of Sciences* 2001; 935: 75–85.
185. Nesse R.M., Williams G.C. *Evolution and Healing: The New Science of Darwinian Medicine*. Phoenix, London, 1996.
186. Nestler E.J., Carlezon W.A. Jr. The mesolimbic dopamine reward circuit in depression. *Biological Psychiatry* 2006; 59: 1151–1159.
187. Nettle D. The evolution of personality variation in humans and other animals. *American Psychologist* 2006; 61: 622–631.
188. Nettle D., Clegg H. Schizotypy, creativity and mating success in humans. *Proceedings: Biological Sciences* 2006; 273: 611–615.
189. Neves-Pereira M., Mundo E., Muglia P. et al. The brain-derived neurotrophic factor gene confers susceptibility to bipolar disorder: evidence from a family-based association study. *American Journal of Human Genetics* 2002; 71: 651–655.
190. Norden M.J. *Beyond Prozac*. Harper Collins, New York, 1995.
191. Okuma T, Kishimoto A, Inoue K. Anti-manic and prophylactic effects of carbamazepine (Tegretol) on manic depressive psychosis. A preliminary report. *Folia Psychiatrica et Neurologica Japonica* 1973; 27: 283–297.
192. Ortiz-Dominguez A, Hernandez ME, Berlanga C et al. Immune variations in bipolar disorder: phasic differences. *Bipolar Disorders* 2007; 9: 596–602.
193. Osby U., Brandt L., Correia N. et al. Excess mortality in bipolar and unipolar disorder in Sweden. *Archives of General Psychiatry* 2001; 58: 844–850.
194. Panksepp J. Neuroscience. Feeling the pain of social loss. *Science* 2003; 302: 237–239.
195. Papez J.W. A proposed mechanism of emotion. *Archives of Neurology and Psychiatry* 1937; 38: 723–743.
196. Papolos D.F., Faedda G.L., Veit S. et al. Bipolar spectrum disorders in patients diagnosed with velo-cardio-facial syndrome: does a hemizygous deletion of chromosome 22q11 result in bipolar affective disorder? *American Journal of Psychiatry* 1996; 153: 1541–1547.
197. Passmore MJ, Garnham J, Duffy A et al. Phenotypic spectra of bipolar disorder in responders to lithium versus lamotrigine. *Bipolar Disorders* 2003; 5: 110–114.
198. Patil S.T., Zhang L., Martenyi F. et al. Activation of mGlu2/3 receptors as a new approach to treat schizophrenia: a randomized Phase 2 clinical trial. *Nature Medicine* 2007; 13: 1102–1107.
199. Pawlikowska-Jasnorzewska M. *Poezje wybrane*. Ludowa Spoidzielnia Wydawnicza, Warszawa, 1968.
200. Perlis R.H., Welge J.A., Vornik L.A. et al. Atypical antipsychotics in the treatment of mania: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Journal of Clinical Psychiatry* 2006; 67: 509–516.

201. *Perris C.* A study of bipolar (manic-depressive) and unipolar recurrent depressive psychoses. I. Genetic investigation. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 1966; 194: 15–44.
202. *Pezawas L., Meyer-Lindenberg A., Drabant E.M.* et al. 5-HTTLPR polymorphism impacts human cingulate-amygdala interactions: a genetic susceptibility mechanism for depression. *Nature Neuroscience* 2005; 8: 828–34.
203. *Pezawas L., Verchinski B.A., Mattay V.S.* et al. The brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism and variation in human cortical morphology. *Journal of Neuroscience* 2004; 24: 10099–10102.
204. *Post F.* Creativity and psychopathology. A study of 291 world-famous men. *British Journal of Psychiatry* 1994; 165: 22–34.
205. *Post F.* Verbal creativity, depression and alcoholism. An investigation of one hundred American and British writers. *British Journal of Psychiatry* 1996; 168: 545–555.
206. *Post R.M., Leverich G.S., Nolen W.A.* et al. A re-evaluation of the role of antidepressants in the treatment of bipolar depression: data from the Stanley Foundation Bipolar Network. *Bipolar Disorders* 2003; 5: 396–406.
207. *Post R.M., Rubinow DR, Uhde T.W.* et al. Dysphoric mania. Clinical and biological correlates. *Archives of General Psychiatry* 1989; 46: 353–358.
208. *Puzynski S., Kalinowski A., Koszewska I.* et al. Zasady leczenia nawracajacych zaburzen afektywnych. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 2004; 20: 5–46.
209. *Puzynski S., Klosiewicz L.* Valproic acid amide in the treatment of affective and schizoaffective disorders. *Journal of Affective Disorders* 1984; 6: 115–121.
210. *Rapaport M.H., Gharabawi G.M., Canuso C.M.* et al. Effects of risperidone augmentation in patients with treatment-resistant depression: Results of open-label treatment followed by double-blind continuation. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31: 2505–2513.
211. *Reuter M., Roth S., Holve K., Hennig J.* Identification of first candidate genes for creativity: a pilot study. *Brain Research* 2006; 1069: 190–197.
212. *Rihmer Z., Pestalily P.* Bipolar II disorder and suicidal behavior. *Psychiatric Clinic of North America* 1999; 22: 667–673.
213. *Robertson G.M.* Does mania include two distinct varieties of insanity and should be subdivided? *Journal of Mental Science* 1890; 36: 338–347.
214. *Rosenthal N.E., Sack D., Gillin J.C.* et al. Seasonal affective disorder. A description of the syndrome and preliminary findings with light therapy. *Archives of General Psychiatry* 1984; 41: 72–80.
215. *Roybal K., Theobald D., Graham A.* et al. Mania-like behavior induced by disruption of CLOCK. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA* 2007; 104: 6406–6411.
216. *Rybakowski J.* Aripirazol – lek przeciwpsychotyczny trzeciej generacji. *Ordynator Lekow* 2006; 6: 17–20.
217. *Rybakowski J.* Dziahanie neuroprotekcyjne lekow przeciwdepresyjnych i normotymicznych. *Neuropsychiatria i Neuropsychologia* 2006; 1: 49–55.
218. *Rybakowski J.K.* New-Deli: a twelve-week, open, randomized trial comparing sodium val-proate to lithium in patients with bipolar 1 disorder. *European Neuropsychopharmacology* 2006; 16 (Suppl 4): S352.
219. *Rybakowski J.* The antidepressant effect of carbamazepine in callosal agenesis: a case report. *Pharmacopsychiatry* 1992; 25: 154–156.

220. Rybakowski J.K. Two generations of mood stabilizers. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2007; 10: 709–711.

221. Rybakowski J. Zaburzenia psychiczne w swietle koncepcji ewolucji i socjobiologii. In: Bili-kiewicz A, Puzynski S, Rybakowski J, Wciorka J. (eds.). *Psychiatria*. Tom 1. Wydawnictwo Medyczne Urban & Partner, Wroclaw, 2002: 224–234.

222. Rybakowski J.K., Amsterdam JD. Lithium prophylaxis and recurrent labial herpes infections. *Lithium* 1991; 2: 43–47.

223. Rybakowski J.K., Borkowska A, Czerski PM et al. Polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene and performance on a cognitive prefrontal test in bipolar patients. *Bipolar Disorders* 2003; 5: 468–472.

224. Rybakowski J.K., Borkowska A, Skibinska M, Hauser J. Illness-specific association of val66met BDNF polymorphism with performance on Wisconsin Card Sorting Test in bipolar mood disorder. *Molecular Psychiatry* 2006; 11: 122–124.

225. Rybakowski J., Chlopocka-Wozniak M. Długotrwałe stosowanie węgłanu litu – refleksje na podstawie przypadku 25-letniej profilaktyki litem. *Psychiatria Polska* 1996; 30: 731–740.

226. Rybakowski J., Chlopocka-Wozniak M., Kapelski Z. Ocena kliniczna skuteczności profilaktycznej długotrwałego stosowania węgłanu litu u chorych z endogennymi zespołami depresyjnymi. *Psychiatria Polska* 1980; 14: 357–361.

227. Rybakowski J.K., Chlopocka-Wozniak M., Suwalska A. The prophylactic effect of long-term lithium administration in bipolar patients entering treatment in the 1970s and 1980s. *Bipolar Disorders* 2001; 3: 63–67.

228. Rybakowski J., Dudek D., Jaracz J. et al. Standardy leczenia chorób afektywnych. *Farmakoterapia w Psychiatrii i Neurologii* 2007; 23: 7–61.

229. Rybakowski J., Frazer A., Mendels J., Ramsey T.A. Erythrocyte accumulation of the lithium ion in control subjects and patients with primary affective disorder. *Communications in Psycho-pharmacology* 1978; 2: 99–104.

230. Rybakowski J., Matkowski K. Adding lithium to antidepressant therapy: factors related to therapeutic potentiation. *European Neuropsychopharmacology* 1992; 2: 161–165.

231. Rybakowski J., Matkowski K. Synergistyczne działanie litu i tymoleptyków w depresji endogennej. *Psychiatria Polska* 1987; 21: 115–120.

232. Rybakowski J.K., Suwalska A, Chlopocka-Wozniak M. Potentiation of antidepressants with lithium or carbamazepine in treatment-resistant depression. *Neuropsychobiology* 1999; 40:134–139.

233. Rybakowski J.K., Suwalska A, Czerski PM et al. Prophylactic effect of lithium in bipolar affective illness may be related to serotonin transporter genotype. *Pharmacological Report* 2005; 57: 124–127.

234. Rybakowski J.K., Suwalska A, Lojko D et al. Bipolar mood disorders among Polish psychiatric outpatients treated for major depression. *Journal of Affective Disorders* 2005; 84: 141–147.

235. Rybakowski J.K., Suwalska A, Lojko D et al. Types of depression more frequent in bipolar than in unipolar affective illness: results of the Polish DEP-BI study. *Psychopathology* 2007; 40: 153–158.

236. Rybakowski J.K., Suwalska A, Skibinska M et al. Prophylactic lithium response and polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene. *Pharmacopsychiatry* 2005; 38: 166–170.

237. *Rybakowski J., Tuszewska M.* Lithium or lamotrigine augmentation in treatment-resistant depression. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 2006; 9 (Suppl 1): S232.
238. *Rybakowski J.K., Twardowska K.* The dexamethasone/corticotropin- releasing hormone test in depression in bipolar and unipolar affective illness. *Journal of Psychiatric Research* 1999; 33: 363–370.
239. *Rybakowski J.K., Wykrętowicz A, Heymann-Szlachcinska A, Wysocki H.* Impairment of endo-thelial function in unipolar and bipolar depression. *Biological Psychiatry* 2006; 60: 889–891.
240. *Sachar E.J., Hellman L., Roffwarg H.P.* et al. Disrupted 24-hour patterns of cortisol secretion in psychotic depression. *Archives of General Psychiatry* 1973; 28: 19–24.
241. *Saggese J., Lieberman D.Z., Goodwin F.K.* The role of recurrence and cyclicity in differentiating mood disorder diagnoses. *Primary Psychiatry* 2006; 13: 43–48.
242. *Sajatovic M., Valenstein M., Blow F.* et al. Treatment adherence with lithium and anticonvulsant medications among patients with bipolar disorder. *Psychiatric Services* 2007; 58: 855–863.
243. *Santosa C.M., Strong C.M., Nowakowska C.* et al. Enhanced creativity in bipolar disorder patients: a controlled study. *Journal of Affective Disorders* 2007; 100: 31–39.
244. *Scheffer R.E.* Concurrent ADHD and bipolar disorder. *Current Psychiatry Reports* 2007; 9: 415–419.
245. *Schildkraut J.J.* The catecholamine hypothesis of affective disorders: A review of the supporting evidence. *American Journal of Psychiatry* 1965; 122: 509–522.
246. *Schildkraut J.J., Hirshfeld A.J., Murphy J.M.* Mind and mood in modern art, II: Depressive disorders, spirituality, and early deaths in the abstract expressionist artists of the New York School. *American Journal of Psychiatry* 1994; 151: 482–488.
247. *Schneider K.* *Klinische Psychopathologie.* Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1950.
248. *Schou M.* Artistic productivity and lithium prophylaxis in manic-depressive illness. *British Journal of Psychiatry* 1979; 135: 97-103.
249. *Schou M.* Biology and the pharmacology of lithium ion. *Pharmacological Reviews* 1957; 9: 17–58.
250. *Schou M.* *Lit w leczeniu chorob afektywnych.* Instytut Psychiatrii i Neurologii, Warszawa, 2006.
251. *Schou M, Juel-Nielsen N, Stromgren E, Voldby H.* The treatment of manic psychoses by the administration of lithium salts. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 1954; 17: 250–260.
252. *Schou M., Thompsen K.* Lithium prophylaxis of recurrent endogenous affective disorders. In: Johnson FN (eds.). *Lithium Research and Therapy.* Academic Press, London, 1976: 63–84.
253. *Schuldberg D.* Eysenck Personality Questionnaire scales and paper-and-pencil tests related to creativity. *Psychological Report* 2005; 97: 180–182.
254. *Seeman P.* Brain dopamine receptors. *Pharmacological Reviews* 1980; 32: 229–313.
255. *Selye H.* *The Stress of Life.* McGraw Hill, New York, 1956.
256. *Serretti A., Lattuada E., Lorenzi C.* et al. Dopamine receptor D2 Ser/Cys 311 variant is associated with delusion and disorganization symptomatology in major psychoses. *Molecular Psychiatry* 2000; 5: 270274.

257. *Sharot T., Riccardi A.M., Raio C.M., Phelps E.A.* Neural mechanisms mediating optimism bias. *Nature* 2007; publikacja internetowa z 24 października (przed drukiem w kolejnym numerze pisma).
258. *Shaw E.D., Mann J.J., Stokes P.E., Manevitz A.Z.* Effects of lithium carbonate on associative productivity and idiosyncrasy in bipolar outpatients. *American Journal of Psychiatry* 1986; 143: 1166–1169.
259. *Shorter E.* The doctrine of the two depressions in historical perspective. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2007; 433: 5-13.
260. *Skinner G.R., Hartley C., Buchan A.* et al. The effect of lithium chloride on the replication of herpes simplex virus. *Medical Microbiology and Immunology* 1980; 168: 139–148.
261. *Siowacki J.* Anhelli. Universitas, Krakow, 2002.
262. *Stuzewska A., Rybakowski J., Bosmans E.* et al. Indicators of immune activation in major depression. *Psychiatry Research* 1996; 64: 161–167.
263. *Soares J.C., Mallinger A.G.* Intracellular phosphatidylinositol pathway abnormalities in bipolar disorder patients. *Psychopharmacology Bulletin* 1997; 33: 685–691.
264. Sophocles. *Ajax*. Cambridge University Press, Cambridge, 2001.
265. *Starkstein S.E., Robinson R.G.* Mechanism of disinhibition after brain lesions. *Journal of Nervous and Mental Disease* 1997; 185: 108–114.
266. Stevens A., Price J. *Evolutionary Psychiatry: A New Beginning*. Routledge, London, 1996.
267. *Strakowski S.M., Adler C.M., DelBello M.P.* Metabolic dysfunction within the anterior limbic network in bipolar disorder: a model for studying new treatments. *Neuropsychiatria i Neuropsychologia* 2006; 1: 5-14.
268. *Strong C.M., Nowakowska C., Santosa C.M.* et al. Temperament-creativity relationships in mood disorder patients, healthy controls and highly creative individuals. *Journal of Affective Disorders* 2007; 100: 41–48.
269. *Strzyzewski W., Rybakowski J., Chtopocka-Wozniak M., Czerwinski A.* Klozapina w leczeniu stanów maniakalnych. *Psychiatria Polska* 1981; 15: 331–332.
270. *Styron W.* *Darkness Visible. A Memoir of Madness*. Vintage Books, New York, 1991.
271. *Swerdlow N.R., Stephany N, Wasserman LC* et al. Dopamine agonists disrupt visual latent inhibition in normal males using a within-subject paradigm. *Psychopharmacology (Berl)* 2003; 169: 314–320.
272. *Szadoczky E., Papp Z., Vitrai J.* et al. The prevalence of major depressive and bipolar disorders in Hungary. Results from a national epidemiologic survey. *Journal of Affective Disorders* 1998; 50: 153–162.
273. *Tellenbach H.* *Melancholie. Problemgeschichte, Endogenität, Typologie, Pathogenese, Klinik*. Springer, Berlin, 1961.
274. The Huntington's Disease Collaborative Research Group. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. *Cell* 1993; 72: 971–983.
275. *Tohen M., Baker R.W., Altshuler L.L.* et al. Olanzapine versus divalproex in the treatment of acute mania. *American Journal of Psychiatry* 2002; 159: 1011–1017.

276. *Tohen M., Chengappa K.N., Suppes T.* et al. Relapse prevention in bipolar I disorder: 18-month comparison of olanzapine plus mood stabilizer v. mood stabilizer alone. *British Journal of Psychiatry* 2004; 184: 337–345.
277. *Tohen M., Greil W., Calabrese J.R.* et al. Olanzapine versus lithium in the maintenance treatment of bipolar disorder: a 12-month, randomized, double-blind, controlled clinical trial. *American Journal of Psychiatry* 2005; 162: 1281–1290.
278. *Tohen M., Vieta E., Calabrese J.* et al. Efficacy of olanzapine and olanzapine-fluoxetine combination in the treatment of bipolar I depression. *Archives of General Psychiatry* 2003; 60: 1079–1088.
279. *Torrance E.P.* *Torrance Tests of Creative Thinking.* Scholastic Testing Service, Bensenville, Illinois, 1990.
280. *Vieta E.* Improving treatment adherence in bipolar disorder through psychoeducation. *Journal of Clinical Psychiatry* 2005; 66 (Suppl 1): 2429.
281. *Vornik L.A., Brown E.S.* Management of comorbid bipolar disorder and substance abuse. *Journal of Clinical Psychiatry* 2006; 67 (Suppl 7): 2430.
282. *Weiskrantz L.* Behavioral changes associated with ablation of the amygdaloid complex in monkeys. *Journal of Comparative Psychology and Physiology* 1956; 49: 381–391.
283. *Weissman M.M., Leaf P.J., Tischler G.L.* et al. Affective disorders in five United States communities. *Psychological Medicine* 1988; 18: 141–153.
284. *Welt L.* Über Charakterveränderungen des Menschen infolge von Läsionen des Stirnhirns. *Deutsches Archiv für klinische Medizin* 1888; 42: 339–390.
285. *Weygandt W.* Über die Mischzustände des manisch-depressiven Irreseins. JF Lehmann, München, 1899.
286. *Whybrow P.C.* *A Mood Apart. The Thinker's Guide to Emotion and Its Disorders.* Harper Perennial, New York, 1997.
287. *Whybrow P.C.* American mania. Ciągłe więcej, ale nigdy dość. Termedia Wydawnictwo Medyczne, Poznań, 2006.
288. *Whybrow P.C.* *American Mania. When More Is Not Enough.* WW Norton & Company, New York – London, 2005.
289. *Whybrow P.C., Akiskal H.S., McKinney W.T.* *Mood Disorders. Toward a New Psychobiology.* Plenum Press, New York, 1984.
290. *Whybrow P., Bahr R.* *The Hibernation Response.* Arbor House, William Morrow, New York, 1988.
291. *Whytt R.* *Observations on the Nature, Causes, and Cure of Those Disorders which have been Commonly Called Nervous, Hypochondriac, or Hysterical, to which are Prefixed Some Remarks on the Sympathy of the Nerves.* T Becket and P DuHondt, London, and J Balfour, Edinburgh, 1765.
292. *Wijeratne C., Malhi G.S.* Vascular mania: an old concept in danger of sclerosing? A clinical overview. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2007; 434: 35–40.
293. *Williams R.S., Cheng L., Mudge A.W., Harwood A.J.* A common mechanism of action for three mood-stabilizing drugs. *Nature* 2002; 417: 292–295.
294. *Wilson E.O.* *On Human Nature.* Harvard University Press, Cambridge, Massachusetts, 2004.
295. *Wise L.A., Zierler S., Krieger N., Harlow B.L.* Adult onset of major depressive disorder in relation to early life violent victimisation: a case-control study. *Lancet* 2001; 358: 881–887.

296. *Woody E., Claridge G.* Psychoticism and thinking. *British Journal of Social and Clinical Psychology* 1977; 16: 241–248.

297. *Wurtzel E.* Prozac Nation. Young and Depressed in America. Quartet Books, London, 1996.

298. *Zarate C.A.* Is clozapine a mood stabilizer? *Journal of Clinical Psychiatry* 1995; 56: 108112.

299. *Zarate C.A. Jr, Singh J.B., Carlson P.J.* et al. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Archives of General Psychiatry* 2006; 63: 856–864.

300. *Zarate C.A., Singh J.B., Carlson P.J.* et al. Efficacy of a protein kinase C inhibitor (tamoxifen) in the treatment of acute mania: a pilot study. *Bipolar Disorders* 2007; 9: 561–570.