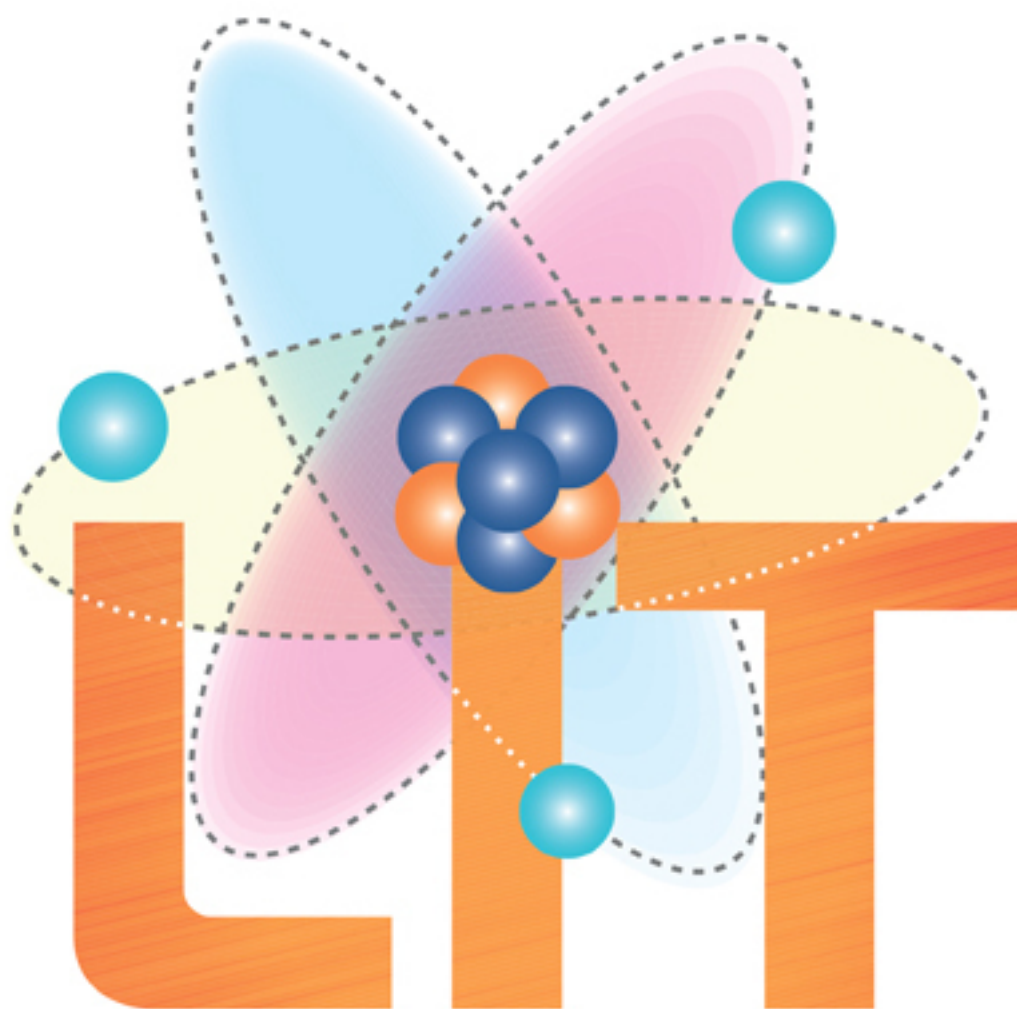


ЛИТИЙ — НЕОБЫКНОВЕННОЕ СРЕДСТВО В ПСИХИАТРИИ

Януш Рыбаковский



СОПЗ. Психология и психиатрия

Януш Рыбаковский

**Литий – необыкновенное
средство в психиатрии**

Издательский дом «Городец»

2025

Рыбаковский Я.

Литий – необыкновенное средство в психиатрии /

Я. Рыбаковский — Издательский дом «Городец», 2025 — (СОПЗ. Психология и психиатрия)

ISBN 978-5-907483-07-1

В книге профессора Януша Рыбаковского «Литий — необыкновенное средство в психиатрии» представлены различные грани этого элемента, обладающего поразительными психотропными свойствами. Автор описывает расстройства настроения и их лечение в контексте истории и современного использования лития при этих заболеваниях. Обсуждает эффективность лития в терапии и профилактике рецидивов расстройств настроения, побочные эффекты и их устранение, фармакокинетические и фармакодинамические взаимодействия, биохимический механизм действия лития. Освещает вопросы применения лития во время беременности и в послеродовой период, антисуицидные, противовирусные, иммуномодулирующие, нейропротекторные свойства лития, а также способность снижать риск деменции. Книга создана на основе полувекового опыта работы автора с литием. Издательство приложило все усилия, для того чтобы все приведенные в книге названия лекарств, их дозировки и все прочие сведения были правильными. Ни издательство, ни автор не берут на себя ответственности за какие бы то ни было последствия использования сведений, содержащихся в этой книге. Каждое лекарственное средство, упоминаемое в книге, должно применяться согласно информации, предоставленной изготовителем. В конечном счете вся ответственность лежит на лечащем враче.

ISBN 978-5-907483-07-1

© Рыбаковский Я., 2025

© Издательский дом «Городец», 2025

Содержание

Предисловие	7
Глава 1	9
Глава 2	22
Глава 3	38
Глава 4	47
Глава 5	60
Конец ознакомительного фрагмента.	66

Януш Рыбаковский

Литий – необыкновенное средство в психиатрии

Copyright © by Termedia Wydawnictwa Medyczne, Poznań 2019

© Ежи Чех, 2020

© ИД «Городец», 2021

Все права защищены. Никакая часть электронной версии этой книги не может быть воспроизведена в какой бы то ни было форме и какими бы то ни было средствами, включая размещение в сети Интернет и в корпоративных сетях, для частного и публичного использования без письменного разрешения владельца авторских прав.

@ Электронная версия книги подготовлена ИД «Городец» (<https://gorodets.ru/>)

Предисловие

Работы профессора Януша Рыбаковского хорошо знакомы отечественным психиатрам, он неоднократно приезжал в нашу страну с докладами, мы часто встречались с ним за рубежом на международных конгрессах. Не так давно одна из книг Я. Рыбаковского «Лики маниакально-депрессивного расстройства» (издательство «Городец») была переведена на русский язык и имела большой читательский успех. Исходя из этого я настоятельно рекомендую российским читателям книгу моего польского друга профессора Януша Рыбаковского «Литий – необыкновенное средство в психиатрии». Профессор Я. Рыбаковский – один из выдающихся специалистов по литию в мире, а также лауреат престижной премии Могенса Скоу. Книга создана с учетом полувекового клинического и исследовательского опыта автора в области изучения лития: его научные достижения включают более 150 работ, посвященных различным аспектам применения этого препарата.

В монографии «Литий – необыкновенное средство в психиатрии» представлены различные грани этого химического элемента, обладающего удивительными психотропными свойствами. Помимо водорода и гелия, литий был одним из первых элементов, появившихся 14 миллиардов лет назад после так называемого Большого взрыва. Как химический элемент он был определен шведским химиком Августом Арфведсоном в 1817 году, а история его использования в медицине началась в середине XIX века. Датский ученый Карл Ланге, основываясь на предположении «теории происхождения депрессии от подагры», успешно применил карбонат лития для лечения и профилактики периодической депрессии. Психологам Карл Ланге также известен как сооснователь первой биологической теории эмоций, так называемой теории Джеймса – Ланге.

Литий введен в современную психиатрию австралийским психиатром Джоном Кейдом в статье 1949 года, в которой описывался терапевтический эффект этого вещества при маниакальных состояниях. С середины 1960-х годов литий стал предшественником лекарств, стабилизирующих настроение, то есть действующих в лечебных целях и предотвращающих рецидив аффективных расстройств. В 1970-е годы продемонстрировано антидепрессивное действие лития, а с 1980-е годы показано, что литий усиливает действие антидепрессантов при лекарственно-устойчивой депрессии. Самым выдающимся исследователем лития во второй половине XX века был датский психиатр Могенс Скоу.

Книга профессора Я. Рыбаковского также систематизирует знания об аффективных заболеваниях и их лечении. Автор описывает историю концепции аффективных расстройств и использования антидепрессантов, стабилизаторов настроения и антипсихотических средств в их терапии. На этом фоне подробно рассказывается об использовании и эффективности лития при лечении острых эпизодов и профилактике рецидивирующих аффективных заболеваний.

В книге подробно описаны фармакокинетические и фармакодинамические взаимодействия, а также биохимические механизмы действия лития. Автор также обсуждает побочные эффекты литиевой терапии и то, что необходимо делать в случае их возникновения, а также рекомендации по применению лития при беременности и в послеродовом периоде. В отдельной главе представлено «противосуицидное» действие лития, самого сильного среди всех стабилизаторов настроения. Далее были выделены главы о противовирусном и иммуномодулирующем действии лития, а также о нейропротективном и «противодементном». Деятельность организаций, связанных с исследованиями лития, таких как Международная группа по изучению пациентов, леченных литием (IGSLI), и Консорциум литиевой генетики (ConLiGen), также обсуждается в конце книги. Кроме того, автор рассказывает, как внедрение солей лития в психиатрию нашло отражение в литературе и искусстве, а также сообщает о выдающихся пациентах, получавших такое лечение. Часто считается, что литий как «орфанное лекарство»

без поддержки какой-либо крупной фармацевтической компании недостаточно используется при терапии аффективных расстройств. Таким образом, в книге говорится, что большее количество пациентов может получить пользу от использования этого необыкновенного химического элемента.

Книга профессора Януша Рыбаковского «Литий – необыкновенное средство в психиатрии» представляет собой практическое руководство по лечению литием и, несомненно, будет способствовать лучшему пониманию российскими психиатрами возможности использования солей при лечении аффективных расстройств.

*Профессор Петр В. Морозов,
генеральный секретарь
Всемирной психиатрической ассоциации*

Глава 1

Разделение психических расстройств крепелина и позиция автора книги

«Нет никаких сомнений, что пациенты в состоянии мании поправлялись параллельно с лечением (литием) и что эта взаимозависимость касается как больных в хроническом и подостром состоянии, так и тех, у которых болезнь началась только недавно. Эффект у пациентов с чистым психотическим возбуждением настолько специфичен, что ведет даже к предположению: не имеет ли дефицит лития значения в этиологии расстройства?»¹

Процитированное утверждение содержится в опубликованной 70 лет назад статье австралийского психиатра Джона Кейда, в которой описывается серия клинических случаев из 10 пациентов в маниакальном состоянии, которым был назначен карбонат лития⁶⁷. Считается, что именно с этой публикации следует вести отсчет момента начала применения лития как терапевтического средства в современной психиатрии. С этой публикации также начинается отсчет эры современной психофармакологии в психиатрии, так как она опередила на три года работу французских психиатров Жана Деле и Пьера Деникера, которые обнаружили специфический антипсихотический (нейролептический) эффект хлорпромазина у пациентов с шизофренией⁸⁷. Во второй же половине 1950-х годов вышла в свет работа швейцарского психиатра Роланда Куна, которую можно рассматривать как начало употребления трициклических антидепрессантов (ТЦА, англ. TCA – *tricyclic antidepressants*) в психиатрии²¹⁹.

Со временем появились новые поколения как антипсихотиков, так и антидепрессантов. В первом случае речь идет об атипичных препаратах, которые были введены в употребление в 1990-е годы. Как II поколение антидепрессантов можно рассматривать селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС, англ. *selective serotonin reuptake inhibitors* – SSRI), которые в наше время стали наиболее часто применяемыми антидепрессантами. Подтверждение профилактического действия лития при аффективных расстройствах в первой половине 1960-х годов открыло эпоху применения в психиатрии нормотимических препаратов (англ. *mood-stabilizing*) I поколения, прототипом которых является литий. Двадцать лет спустя в психиатрическую практику вошло II поколение нормотимических средств.

В упомянутой выше статье Дж. Кейда можно выделить два важных момента. Во-первых, автор описывает лечебный эффект лития у пациентов, находящихся в маниакальном состоянии. У пациентов с хроническими маниакальными симптомами можно было иногда, ввиду рекуррентного характера течения биполярного расстройства, предположить возможность спонтанной ремиссии этих симптомов, не связанной с лечением литием. У пациентов же с острым маниакальным эпизодом, получавших лечение литием, улучшение психического состояния, иногда очень показательное, невозможно было объяснить ничем иным, кроме как терапевтическим эффектом этого препарата. Два года спустя наблюдение Дж. Кейда об антиманиакальном действии лития подтвердили другие австралийские ученые²⁷⁵. А пять лет спустя датский психиатр Могенс Скоу, герой одной из следующих глав этой книги, отметил антиманиакальное действие лития на выборке более чем из 30 пациентов, пользуясь методом плацебо для проверки эффективности лечения³⁹³.

Во второй части работы Дж. Кейд задался следующим вопросом: если считать достоверно установленным фактом специфическое лечебное действие лития при маниакальных состояниях, то не может ли дефицит этого химического элемента иметь отношение к патогенезу

¹ John F. Cade. Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. Medical Journal of Australia, 1949.

маниакальных состояний? Это рассуждение Дж. Кейда относительно возможной роли дефицита лития в патогенезе маниакальных состояний (и в целом психических нарушений) и вероятной биологической роли лития как микроэлемента, важного для поддержания психического здоровья, – сугубо умозрительное. Более поздние исследования концентрации эндогенного лития в человеческом организме доказали, что она является очень низкой: несколько микромолей на 1 литр плазмы крови²²⁹. Между тем концентрация лития в плазме крови, достигаемая при применении терапевтических доз препаратов лития, примерно в 200 раз выше. В связи с этим можно предположить, что исходная концентрация эндогенного лития до начала лечения не имеет существенного значения для успешности процесса лечения солями этого элемента и что лечебный эффект солей лития при мании не связан с восполнением дефицита этого элемента в организме пациента. Тем не менее предположение Дж. Кейда о патогенетическом значении дефицита лития для развития некоторых психических нарушений нашло частичное подтверждение в XXI веке, когда было обнаружено, что следовые концентрации эндогенного лития в плазме крови все-таки могут иметь значение для некоторых аспектов психического здоровья человека. Мы будем об этом говорить в 16-й и 20-й главах книги.

Однако в действительности Дж. Кейд не был первым среди врачей, описывавших влияние лития на психические функции человека. Впервые этот факт был открыт во второй половине XIX века, когда датский врач профессор Карл Ланге описал применение карбоната лития в лечении рекуррентной депрессии²²³. В этот же исторический период американский врач Уильям Хэммонд проводил успешные опыты по применению бромида лития у пациентов, находившихся в маниакальном состоянии¹⁵⁰. Более того, можно даже утверждать, что терапевтический эффект солей лития при психических расстройствах был эмпирически обнаружен задолго до открытия химиками самого лития как отдельного химического элемента. Так, если вернуться во времена античности и вспомнить советы жившего во II веке нашей эры знаменитого римского медика Сорана Эфесского, то мы обнаружим, что он рекомендовал для лечения психических расстройств щелочные минеральные воды из определенных источников, которые, как гораздо позднее оказалось, содержали большое количество ионов лития¹²⁹.

Публикация Дж. Кейда стала причиной того, что уже на протяжении 70 лет использование солей лития при аффективных расстройствах, протекающих с периодическими нарушениями настроения и активности, является объектом усиленных экспериментальных и клинических исследований. Важным событием, касающимся изучения лечебного эффекта лития, было установление факта полезного действия этого иона как на продолжительность и тяжесть течения острых аффективных эпизодов обоого знака, так и на частоту, продолжительность и тяжесть повторных эпизодов аффективных расстройств, то есть установление того факта, что ионы лития способны предотвращать, смягчать или укорачивать рецидивы как маний, так и депрессий. Первая статья, описывающая профилактическое действие солей лития при аффективных расстройствах, опубликована в 1963 году, а ее автором был британский психиатр Джеффри Хартиган (Geoffrey Hartigan)¹⁵³.

Литий – это один из трех первых элементов, которые появились в самом начале существования нашей Вселенной, в первые наносекунды после Большого взрыва, химический элемент с порядковым номером 3 в периодической системе Менделеева. Тот факт, что такой простой катион может настолько мощно действовать на человеческую психику, особенно в терапевтическом контексте психиатрии, до сих пор остается великой загадкой современной науки. Большинство психиатров согласны с тем, что и сегодня, спустя 70 лет после публикации Дж. Кейда, литий остается одним из важнейших лекарств в психиатрии. Многие считают также, что в лечении пациентов с аффективными расстройствами литий сегодня применяют недостаточно часто и что при адекватном, соответствующем реальным потребностям этих пациентов использовании лития значительно большее число больных могло бы получить эффективную помощь.

В этой книге мы попробуем понять феномен лития в психиатрии как с теоретической, так и с практической точки зрения. В первой главе автор хотел бы описать лечебное действие лития в контексте так называемой дихотомии психических расстройств Крепелина, введение которой опередило на 50 лет знаменитую работу Дж. Кейда об антиманиакальном действии лития.



Рис. 1. Эмиль
Крепелин (1856–1926),
выдающийся немецкий
психиатр, создатель
фундаментального
разделения психических
расстройств на группы
dementia praecox
и *manisch-depressives*
Irresein

Как уже говорилось, за полстолетия до публикации Кейда, ровно 120 лет тому назад, вышло в свет шестое издание «Учебника психиатрии», автором которого был великий немец-

кий психиатр Эмиль Крепелин, в то время «первый профессор» (заведующий кафедрой) психиатрии и заведующий психиатрической клиникой Гейдельбергского университета. В этой книге Э. Крепелин ввел фундаментальное дихотомическое разделение основных психических расстройств, которое стало определяющим для всей психиатрической диагностики и всех систем классификации психических расстройств и сохраняло эту свою определяющую роль на протяжении всего XX века. Некоторые же элементы введенной Э. Крепелином классификации психических расстройств остаются в силе и по сей день²¹². В зависимости от того, является ли болезнь хронической или периодической, Э. Крепелин выделил две группы психических расстройств. Первую группу, к которой он причислил пациентов с хроническим течением болезни и постепенным ухудшением познавательных функций, он назвал *dementia praecox* («преждевременное слабоумие»). Двенадцать лет спустя швейцарский психиатр Ойген Блейлер предложил для диагностики этой группы пациентов использовать название «шизофрения», которое употребляется и сегодня⁵¹. Вторую же группу пациентов, отличающуюся периодичностью течения болезни и относительной сохранностью познавательных процессов, Крепелин назвал *manisch-depressives Irresein* («маниакально-депрессивное помешательство или расстройство»). У пациентов с этой группой расстройств периодически наблюдались расстройства настроения и уровня активности с внешне абсолютно противоположными проявлениями, то есть маниакальные и депрессивные эпизоды. В современной терминологии такие психопатологические синдромы отвечают понятию «аффективных расстройств», что на английском языке называют также *mood disorders*. Стоит отметить, что к *manisch-depressives Irresein* Э. Крепелин причислял как периодические депрессии, так и расстройства с чередующимися маниакальными и депрессивными эпизодами, то есть он не проводил различия между униполярным и биполярным характером течения болезни (это различие было введено позднее и не им). Для пациентов с биполярным течением болезни со времен Э. Крепелина вошло в употребление название «маниакально-депрессивный психоз».



*Рис 2. Джейкоб
Казанин (1897–1946),
американский психиатр
русского происхождения,
автор концепции
шизоаффективного
психоза*

Изначальная дихотомия Крепелина была весьма жесткой и не подразумевала возможности существования каких-либо промежуточных или переходных форм между этими двумя группами психических расстройств. Однако в более поздний период жизни Э. Крепелин признавал существование группы пациентов, которых невозможно причислить к одной из вышеупомянутых групп²¹³. Как будто в подтверждение этого, сравнительно скоро после введения Э. Крепелином знаменитой дихотомии была сформулирована концепция «шизоаффективного психоза». Сам этот термин был введен в 1933 году американским психиатром русского происхождения Джейкобом Казанином (Jacob Kasanin, 1897–1946). Согласно Дж. Казанину, шизоаффективный психоз, подобно биполярному аффективному расстройству («маниакально-депрессивному психозу»), протекает периодически, но в нем присутствуют симптомы как аффективного расстройства, так и шизофрении¹⁸⁹.

В истории психиатрической классификации XX века знаменательным событием было подразделение всей группы аффективных расстройств на униполярные депрессивные и биполярные. Предтечей этого подхода, учитывающего феноменологическую полярность аффективных расстройств, был немецкий психиатр Карл Клейст (Karl Kleist, 1879–1960). Именно он впервые стал различать униполярные (нем. *einpolig*) и биполярные (нем. *zweipolig*) аффективные расстройства. Другой же немецкий психиатр, Карл Леонгард (Karl Leonhard, 1904–1988), чрезвычайно подробно описал разновидности периодических аффективных расстройств, которые он называл «фазовыми» и «циклоидными» психозами. При этом среди биполярных психозов К. Леонгард выделял маниакально-депрессивный и циклоидный, а среди униполярных – меланхолию, депрессию, эйфорию и манию²³⁰.

Предпосылкой для того, чтобы признать диагностически и прогностически важным, а также полезным для определения правильной терапевтической стратегии и тактики концептуальное различие биполярного аффективного расстройства и униполярного депрессивного, стали наблюдения и исследования личностных черт пациентов с этими расстройствами. Уже в 20-е годы XX века в работе, посвященной изучению различий физических и характерологических черт у пациентов с шизофренией и маниакально-депрессивным психозом, немецкий психиатр Эрнст Кречмер (Ernst Kretschmer, 1888–1964) начал употреблять термин «циклотимия». В его понимании этот термин обозначал определенный профиль личности, предрасполагающий к развитию маниакально-депрессивного психоза²¹⁷. Более чем 40 лет спустя немецкий психиатр Губертус Телленбах (Hubertus Tellenbach, 1914–1994) ввел концепцию личности с преобладающим депрессивным компонентом, которую назвал *typus melancholicus* («меланхолический тип личности»). Согласно его концепции, люди с таким типом личности (или, как мы сказали бы сегодня, с гипотимным темпераментом) должны быть предрасположены к развитию «униполярных» депрессивных состояний⁴⁴⁰.

Однако заслуга окончательного утверждения в психиатрии идеи о целесообразности и практической полезности проведения различия между биполярным аффективным расстройством и униполярным депрессивным принадлежит двум другим замечательным ученым: швейцарскому психиатру Жюлю Ангсту (Jules Angst, 1926) и итальянцу Карло Перрису (Carlo Perris, 1928–2000), работавшему в Швеции. В 1966 году были опубликованы результаты их многолетних исследований. Оба они, независимо друг от друга, сумели доказать различный характер наследования особенностей течения психических расстройств в семьях пациентов с униполярным и биполярным типами аффективных расстройств^{11, 298}. Они независимо друг от друга обнаружили тот факт, что среди близких родственников (1-й и 2-й степени родства) пациентов, страдающих униполярным депрессивным расстройством, с повышенной частотой встречались другие случаи униполярных депрессивных, но не биполярных аффективных расстройств. Напротив, среди родственников 1-й и 2-й степени родства пациентов, страдающих биполярным аффективным расстройством, с повышенной частотой выявлялись случаи именно биполярного аффективного расстройства, а также некоторых других психических расстройств (включая униполярные депрессивные расстройства). При этом общая распространенность психических расстройств в семьях пациентов с биполярным аффективным расстройством оказалась значительно выше, чем в семьях пациентов с униполярным депрессивным расстройством. По мнению обоих авторов, это могло означать, что униполярное депрессивное и биполярное аффективное расстройства представляют собой разные нозологии, разные клинические сущности, имеющие разную (хотя и частично перекрывающуюся) генетическую основу, а также различную степень семейной генетической предрасположенности к их развитию (familial genetic load). В рамках этой концепции введенное этими авторами новое понятие «биполярное аффективное расстройство» соответствовало уже существовавшему, введенному еще Э. Крепелином понятию «маниакально-депрессивный психоз». Под униполярным же депрессивным

расстройством оба автора подразумевали рецидивирующие депрессивные состояния, но без эпизодов мании или гипомании. Таким образом, диагностическим критерием, позволяющим отличить биполярное аффективное расстройство от униполярного депрессивного, становилось наличие маниакальных или гипоманиакальных состояний (на момент осмотра или в анамнезе), причем как у самого пациента, так и у его ближайших родственников (1-й и 2-й степени родства).

Карло Перрис занимался также изучением проблемы так называемых циклоидных психозов²⁹⁹, о которых мы уже говорили в контексте исследований Карла Леонгарда: острых аффективно-бредовых психозов, часто имеющих биполярное течение и весьма полиморфную клиническую картину, синдромально и феноменологически часто весьма сходных с острыми приступами шизофрении и предположительно могущих занимать в диагностической классификации некое промежуточное место между шизофренией и аффективными расстройствами. Он даже сформулировал и предложил диагностические критерии для циклоидного психоза. Согласно его концепции, циклоидные психозы – это острые психотические состояния с полиморфной клинической картиной и коротким течением, сопровождающиеся симптомами аффективных нарушений и иногда также симптомами нарушения сознания³⁰⁰. Перрис надеялся, что в готовившейся в то время международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) циклоидный психоз найдет свое место в качестве отдельной нозологической единицы. Однако этим его надеждам, как известно, не суждено было сбыться.

Что же касается Жюль Ангста, то он является одним из самых выдающихся исследователей аффективных расстройств. Кроме вышеупомянутых генетических исследований, которые дали научные основания для проведения концептуального различия между униполярным депрессивным и биполярным аффективным расстройствами, Жюль Ангст создал диагностические концепции рекуррентной скоротечной депрессии (*recurrent brief depression*)¹² и скоротечной гипомании (*brief hypomania*)¹³. Помимо этого, Жюль Ангст также придерживался мнения, что униполярная мания, аналогично униполярному депрессивному расстройству, должна быть отдельной нозологической единицей в диагностической классификации (сейчас в обеих действующих диагностических классификациях, и в DSM-5, и в МКБ-11, как и в более ранних их версиях, случаи униполярной мании причисляются к биполярному аффективному расстройству, исходя из статистически довольно обоснованного предположения, что у таких пациентов в дальнейшем рано или поздно также появятся депрессивные эпизоды; это предположение оправдывается в подавляющем большинстве случаев униполярной мании, но все-таки не во всех 100 %)¹⁷. В 2016 году в Цюрихе торжественно отметили 90-летие со дня рождения ученого. А семь лет тому назад он был главным докладчиком конференции «Нейропсихиатрия и нейропсихология. 2014 – новейшие данные», состоявшейся в Познани 27–28 ноября 2014 года. Одним из организаторов этой конференции является познаньское издательство «Термедия», выпустившее ту книгу, которую Вы, уважаемый читатель, держите сейчас в руках. На этой конференции Ж. Ангст представил доклад об эпидемиологии и классификации аффективных расстройств.

Исследования шизоаффективного расстройства, проведенные в начале XXI века, то есть спустя 80 лет после введения этого понятия в научный обиход Джейкобом Казанином (30-е годы XX века), пока не позволили сделать окончательных выводов, касающихся диагностического статуса этого психического расстройства. Так, бразильские исследователи провели систематический обзор 49 работ, в которых пациенты, страдающие шизоаффективным расстройством, сопоставлялись с пациентами, страдающими шизофренией, и с пациентами, страдающими различными аффективными расстройствами (униполярными и биполярными), по множеству параметров. Анализируя и сопоставляя демографические, клинические, биохимические, генетические, нейровизуализационные и фармакологические характеристики пациен-

тов из этих трех диагностических категорий, авторы обзора пришли к выводу, что шизоаффективное расстройство, судя по всему, занимает некое промежуточное положение между шизофренией и аффективными расстройствами. Однако при этом нельзя рассматривать шизоаффективное расстройство ни как особую, атипичную форму или разновидность шизофрении, ни как, наоборот, атипичную форму или разновидность аффективного расстройства, ни как случай коморбидности двух заболеваний (шизофрении и аффективного расстройства). Неясно также, насколько правомерно считать шизоаффективное расстройство единым и отдельным психическим расстройством, являющимся особой, отличной и от шизофрении, и от аффективных расстройств нозологической единицей (диагностической категорией). Скорее всего, шизоаффективное расстройство представляет собой гетерогенную совокупность или группу заболеваний, находящуюся и по клинической симптоматике, и по прогнозу, и по многим другим параметрам (генетическим, демографическим, ответу на фармакологическое вмешательство и др.) где-то посередине между шизофренией и аффективными расстройствами⁷³. Был также разработан инструмент измерения – так называемая Шизо-Биполярная Шкала (*Schizo-Bipolar Scale*) – шкала, позволяющая измерить количество, тип, степень выраженности и удельный вес в общей клинической картине (то есть относительные пропорции) психотических и аффективных симптомов. Этот инструмент был применен для оценки 762 пациентов с такими разными психотическими расстройствами, как шизофрения, шизоаффективное расстройство, биполярное аффективное расстройство с психотическими симптомами и униполярная психотическая депрессия. При этом было обнаружено, что у 45 % пациентов с диагнозом «шизоаффективное расстройство» результаты этой шкалы находились в континууме промежуточных значений между теми результатами, которые были характерны для пациентов с шизофренией, и теми результатами, которые были получены на пациентах с психотическими формами аффективных расстройств¹⁹⁴.

В другом исследовании американские авторы изучили несколько сотен пациентов с разными психическими расстройствами с целью оценить связь между характером симптомов и хроническим или, напротив, эпизодическим (периодически рецидивирующим) течением болезни. Как мы упоминали выше, именно различие лонгитудинального характера течения болезни (в одном случае хронического и неуклонно прогрессирующего, а в другом – периодического, рецидивирующе-ремиттирующего, в целом прогностически более благоприятного) послужило основанием для введенного Эмилем Крепелином знаменитого дихотомического разделения «деменции прекокс» (ныне известной как шизофрения) и «маниакально-депрессивного безумия» (ныне известного как биполярное аффективное расстройство). По результатам исследования вышеупомянутая группа авторов констатировала, что наличие только симптомов психоза без аффективной симптоматики коррелирует с явным ухудшением общего уровня функционирования пациентов и с менее благоприятным прогнозом. В исследовании также было обнаружено, что симптомы рекуррентной (эпизодической) мании или гипомании – прогностически более благоприятнее симптомов хронической мании и полного отсутствия маниакальных/гипоманиакальных симптомов в картине психоза. Продолжительность симптомов как психоза, так и депрессии статистически достоверно коррелировала в исследовании с менее благоприятным прогнозом. Авторы этой работы считают, что их результаты отчасти подтверждают на современном уровне правомерность введенной Эмилем Крепелином дихотомии между «деменцией прекокс» (то есть шизофренией) и «маниакально-депрессивным безумием» (аффективными расстройствами в широком смысле, включая биполярное аффективное расстройство и униполярные депрессии), с учетом существования промежуточных по клинической симптоматике, характеру течения и прогнозу форм, таких как шизоаффективное расстройство²¹¹.



*Рис 3. Профессор Жюль
Ангст во время конференции
«Нейропсихиатрия
и нейропсихология»
в Познани в 2014 году*

Современная диагностика аффективных расстройств базируется на консенсусных диагностических критериях, выработанных Всемирной Организацией Здравоохранения при принятии Международной Классификации Болезней (International Classification of Diseases), ныне – на десятом ее пересмотре (ICD-10, рус. МКБ-10)¹⁶³, а также на диагностических критериях, выработанных Американской Психиатрической Ассоциацией при принятии ее Диагностического и Статистического Руководства (Diagnostic and Statistical Manual), а точнее – на действующем с 2013 года пятом пересмотре этого руководства (DSM-5)⁹². Пересмотр ICD-10

был опубликован в 1992 году, а с 1997 года действует в Польше. В главе аффективных расстройств (нарушений настроения) ICD-10 «маниакально-депрессивный психоз» Эмиля Крепелина обозначается как биполярное аффективное расстройство и кодифицируется рубрикой F31. Рекуррентная депрессия (униполярное депрессивное расстройство в терминах Карло Перриса и Жюля Ангста) в ICD-10 определяется как рекуррентное депрессивное расстройство и кодифицируется рубрикой F33. При этом диагностическая рубрика с кодом F32 предназначена для кодификации первого в жизни депрессивного эпизода, когда неизвестно еще, каким будет дальнейшее течение болезни: будет ли оно иметь характер биполярного аффективного расстройства (с периодическими как депрессивными, так и маниакальными/гипоманиакальными эпизодами), или же характер униполярного рекуррентного депрессивного расстройства (только периодически рецидивирующие депрессивные эпизоды, без эпизодов мании или гипомании). В рамках диагностической классификации ICD-10 шизоаффективное расстройство кодифицируется рубрикой F25, которая отнесена к главе F2х, касающейся шизофрении, шизотипического расстройства и других психотических расстройств, а не к главе F3х, касающейся аффективных расстройств. Аналогичным образом «циклоидные психозы» в понимании Карла Леонгарда и Карло Перриса в диагностической системе ICD-10 кодифицируются рубрикой F23, подразделением «Острые полиморфные психотические расстройства без симптомов шизофрении» и трактуются как острые и преходящие психотические расстройства с полиморфной клинической картиной, а не как часть спектра аффективных расстройств (как их понимали К. Леонгард и К. Перрис).

В 1994 году съезд Американской Психиатрической Ассоциации (АПА), проходивший в Филадельфии, утвердил четвертую версию Диагностического и Статистического Руководства по психическим расстройствам (DSM – IV). Вскоре после этого она была опубликована⁹¹. Съезд АПА состоялся в 150-ю годовщину создания ее предшественницы – организации, ранее известной как Ассоциация Медицинских Суперинтендантов (говоря нашим языком, главных врачей) Американских Учреждений для Душевнобольных (*Association of Medical Superintendents of American Institutions for the Insane*). Эта ассоциация впоследствии сменила название на текущее – Американская Психиатрическая Ассоциация (*American Psychiatric Association*). В DSM – IV, в главе, посвященной нарушениям настроения (англ. *mood disorders*), употребляется термин «большой депрессивный эпизод» (*major depressive episode*). Его можно интерпретировать как эпизод клинически выраженной (то есть превышающей некий установленный диагностическими критериями DSM – IV порог, в противоположность «малому», или субклиническому, депрессивному эпизоду) депрессии, которая возникает либо в рамках униполярного депрессивного расстройства, либо в рамках биполярного аффективного расстройства. Маниакально-депрессивный психоз, по Эмилю Крепелину, в терминах DSM – IV называется биполярным расстройством (англ. *bipolar disorder*). Первый в жизни эпизод клинически выраженной депрессии, когда еще неизвестно, будет ли эта болезнь в дальнейшем рецидивировать или же ограничится одним эпизодом за всю жизнь, и будет ли она иметь в дальнейшем биполярное или же униполярное течение, обозначается в DSM – IV термином «большое депрессивное расстройство» (англ. *major depressive disorder*).

Рецидивирующая (рекуррентная) униполярная депрессия в терминах DSM – IV именуется «рекуррентным большим депрессивным расстройством» (англ. *recurrent major depressive disorder*). Биполярные (маниакально-депрессивные) аффективные расстройства (англ. *bipolar disorders*) и униполярные депрессивные расстройства (англ. *depressive disorders*) в DSM – IV сгруппированы вместе как *mood disorders*, но в DSM-5 они стали отдельными диагностическими категориями²⁴³. В классификации DSM – IV так же, как и в ICD-10, шизоаффективное расстройство причислено к группе шизофрении и других психотических расстройств, а не к группе аффективных расстройств. Эта классификация шизоаффективного расстройства сохранилась и в DSM-5, в которой оно наряду с шизофренией и другими психозами при-

числено к расстройствам психотического спектра. Что же касается «циклоидных психозов» в понимании Карло Перриса и Карла Леонгарда, то ближе всего к этому понятию в обеих версиях DSM – как в DSM – IV, так и в DSM-5 – находится понятие «преходящего (скоротечного, кратковременного) психотического расстройства» (англ. *brief psychotic disorder*).

Поскольку Джон Кейд впервые в современной психиатрии показал терапевтическую ценность лития, но только при маниакальных состояниях, логично было бы предполагать, что основным показанием для лечения солями этого химического элемента в психиатрии будут считаться маниакальные состояния, в частности те, которые возникают в рамках «маниакально-депрессивного психоза», по Крепелину. Такое положение дел действительно имело место в начале применения солей лития в психиатрии XX столетия. Однако фундаментальные работы Хартигана и его последователей, опубликованные в 60-е годы XX века, привели к радикальному перелому в восприятии лития психиатрами. Благодаря этим работам длительный прием лития с целью предотвращения или смягчения рецидивов аффективных расстройств (как биполярных, так и униполярных) стал считаться даже более важным показанием к его применению в психиатрии, чем прием его с целью купирования острых маниакальных эпизодов. При этом важно подчеркнуть, что профилактическая, противорецидивная активность солей лития была убедительно показана как для предотвращения повторных эпизодов мании, так и для предотвращения рецидивов депрессии. Хартиган и его последователи не были первыми в этом отношении. Как уже сказано, еще во второй половине XIX века датский врач Карл Ланге успешно применял соли лития для лечения и профилактики рекуррентных депрессий. В современной же психиатрии как профилактическое (противорецидивное), так и «острое» (купирующее) антидепрессивное действие лития при депрессивных состояниях, особенно в случаях биполярной депрессии, было убедительно показано в целом ряде клинических исследований, проведенных в 60–80-е годы XX века. Между прочим, одним из центров, где в то время проводились клинические исследования эффективности лития при аффективных расстройствах обоого знака, была как раз университетская психиатрическая клиника при Медицинской академии в Познани³³⁵.

Строгое научное доказательство благоприятного действия лития (как острого, купирующего, так и профилактического, противорецидивного) на оба феноменологически противоположных психопатологических полюса аффективных расстройств – как на маниакальные, так и на депрессивные состояния – привело к тому, что это средство стало восприниматься в качестве прототипа для новой категории психотропных препаратов, действие которых можно определить как уравнивающее или стабилизирующее настроение (англ. *mood stabilizing drugs*). Эти препараты стали называть «стабилизаторами настроения» (англ. *mood stabilizers*). В русском языке, как и в польском, для этой категории психотропных препаратов устоялось название «нормотимические препараты», или, кратко, «нормотимики». Это название подразумевает, что препараты, причисляемые к этой группе, должны оказывать лечебное (острое купирующее) и/или профилактическое (противорецидивное) действие в отношении маниакальных и/или депрессивных состояний (в идеале – в отношении как тех, так и других, хотя и необязательно в равной степени). Кроме того, препараты этой группы также не должны вызывать ухудшения долгосрочного течения аффективных расстройств (что нередко бывает свойственно антидепрессантам при биполярных расстройствах), и не должны вызывать ухудшения симптоматики острых аффективных эпизодов ни при мании, ни при депрессии. В исследованиях, проведенных в 60-е и 70-е годы XX века, было показано, что нормотимическими свойствами обладают не только соли лития, но и некоторые (но не все и не любые!) противоэпилептические средства, например такие, как вальпроаты (соли вальпроевой кислоты) или карбамазепин. Наряду с солями лития эти препараты можно назвать нормотимиками I поколения. Начиная с середины 1990-х годов клинические исследования показали наличие нормотимических свойств также у некоторых атипичных антипсихотических препаратов (опять-таки не у всех препаратов этой

группы) – препаратов, которые первоначально применялись только для лечения шизофрении и других психозов. Поскольку к этому времени с тех пор, когда в психиатрическую практику были введены нормотимики I поколения – литий, карбамазепин и вальпроаты, – прошло уже около четверти столетия, атипичные антипсихотики, обладающие нормотимическими свойствами, можно условно называть нормотимиками II поколения. В этот же исторический период (90-е годы XX века и начало XXI века) было доказано наличие нормотимических свойств у нового противоэпилептического препарата – ламотриджина, который тоже можно причислить к нормотимикам II поколения³⁵³.

Также именно в 1990-е годы, спустя 100 лет после того, как Эмиль Крепелин впервые предложил свою знаменитую «дихотомию» основных психических расстройств и впервые четко отделил «деменцию прекокс» от «маниакально-депрессивного психоза», правомерность этой дихотомии многие специалисты стали подвергать серьезным сомнениям. Одним из самых важных доводов против правомерности крепелинской дихотомической концепции стал как раз тот упомянутый нами выше факт, что некоторые атипичные антипсихотические препараты, обладающие также и нормотимическими свойствами, оказались терапевтически эффективными как при шизофрении, так и при биполярном аффективном расстройстве. Между тем эффективность одних и тех же психотропных лекарств при обоих психических заболеваниях заставляет логически предположить, что обе эти болезни могут иметь отчасти сходную или в чем-то пересекающуюся этиологию и/или патогенез, то есть отчасти сходную биохимическую и/или нейрофизиологическую основу (на которую, предположительно, и влияют эти лекарства), и что на самом деле различие между этими двумя болезнями не так велико и, уж во всяком случае, не носит такого жесткого и однозначного характера, как это предполагалось в дихотомической концепции Крепелина. С другой же стороны, герой нашей книги, литий, – очень специфическое средство, которое эффективно при аффективных расстройствах, но не при шизофрении. Ни наличия у лития специфического антипсихотического эффекта, ни его терапевтической эффективности при шизофрении за 70 лет, прошедших с момента публикации Джона Кейда, никто еще не доказал. Более того, оказывается, что ни специфического антипсихотического эффекта, ни доказанной терапевтической эффективности при шизофрении нет также и у противоэпилептических препаратов, принадлежащих к группе нормотимиков I поколения (вальпроаты, карбамазепин) или II поколения (ламотриджин). Рассуждая по аналогии, специфическое психотропное действие как лития, так и ряда противоэпилептических препаратов с нормотимическими свойствами, реализующееся только при аффективных расстройствах, но не при шизофрении, может указывать на некие гипотетические особенности этиологии и/или патогенеза этих расстройств (на которые, предположительно, специфически воздействуют данные лекарства) и может служить аргументом в пользу правомерности дихотомической концепции Крепелина³⁸².

Вторым важным аргументом против правомерности крепелинской дихотомической концепции жесткого разделения двух основных психических расстройств – шизофрении («деменции прекокс») и биполярного аффективного расстройства («маниакально-депрессивного психоза») – являются результаты генетических исследований. Похоже, самой важной в области популяционной генетики оказалась работа шведских ученых, которые обследовали 2 миллиона семей из Швеции. Исследователи показали, что у родственников пациентов с шизофренией повышен риск возникновения не только шизофрении, но и биполярного аффективного расстройства, и наоборот, среди родственников пациентов, страдающих биполярным аффективным расстройством, повышен риск возникновения не только аффективных расстройств, но и шизофрении²³⁶. В последние десятилетия молекулярная генетика получила в распоряжение новое мощное орудие познания, каковым стал полногеномный поиск ассоциаций (англ. *genome-wide association study* – GWAS). Это делает возможной одновременную оценку более

чем миллиона известных ныне различных однонуклеотидных полиморфизмов (англ. *single-nucleotide polymorphisms* – SNPs) во всех 30 тыс. генов, имеющихся в геноме человека. Исследования, проведенные с помощью GWAS, показали, что между множеством генетических полиморфизмов, предрасполагающих к развитию шизофрении, и множеством генетических полиморфизмов, предрасполагающих к развитию биполярного аффективного расстройства, существует достаточно значительное пересечение (это существенным образом пересекающиеся множества, англ. *overlap*). Одновременно с помощью GWAS было также установлено, что профили генов, предрасполагающих к развитию шизофрении, и профили генов, предрасполагающих к развитию аффективных расстройств (в частности, биполярного аффективного расстройства), все-таки немного различаются³²⁹. В 2016 году опубликованы результаты первого исследования с помощью GWAS генов, полиморфизмы в которых могут позволять предсказывать терапевтическую эффективность лития (служить предикторами его возможной терапевтической эффективности)¹⁶¹.

Автор этой книги начал путешествие с литием почти полвека назад, в 1970 году, в самом начале работы в Клинике психиатрии Медицинской академии (ныне Медицинский университет) в Познани. В том же году в здешней лаборатории стало возможным определение содержания лития в телесных жидкостях (крови и моче), а также в клетках крови. Именно тогда в Познани началось применение карбоната лития у пациентов, страдающих аффективными расстройствами, как в лечебных, так и в профилактических целях. Одна из наших пациенток, у которой литий был впервые успешно применен еще в 1970 году, продолжает терапию литием до сих пор.

Уже в 1972 году в научной прессе появились первые публикации из психиатрической клиники в Познани, посвященные литию. Они касались, в частности, случаев передозировки лития или отравления литием³³², описания случая нефрогенного несахарного диабета, который развился у пациента на фоне терапии литием³³³, а также применения карбоната лития в терапевтических целях у пациентов с так называемой эндогенной депрессией³³⁴. В тот же период была подготовлена кандидатская диссертация автора книги, озаглавленная «Исследование водно-электролитной экономики у больных с аффективными расстройствами, принимающих карбонат лития». Успешная защита этой диссертации состоялась в 1973 году.

В психиатрической карьере автора книги литиевая часть была одним из самых важных направлений как в клинической работе, так и в научных исследованиях. Она принесла плоды в виде 150 научных статей, так или иначе связанных с темой лития. На следующих страницах этой книги, обсуждая многие проблемы, связанные с темой лития, автор будет ссылаться и на свои собственные исследования в этой области.

Глава 2

Рождение вселенной, античность, XIX век и первая половина XX века

Господин Август Арфведсон, молодой и крайне выдающийся химик, работавший в моей лаборатории на протяжении года, обнаружил щелочной компонент при анализе петалита из железного рудника на острове Ут. Мы назвали это вещество литием, чтобы выделить его принадлежность к категории минералов, тогда как предыдущие компоненты были органическими по своей природе.

Этот элемент будет называться литием.

Йенс Джейкоб Берцелиус. «Новая минеральная щелочь и новый металл». *Журнал химии и физики*, 1817 г. («*Ein neues mineralisches Alkali und ein neues Metall*»). *Journal für Chemie und Physik*, 1817)

В настоящее время большинство мировых исследователей поддерживают гипотезу о том, что Большой взрыв случился около 14 миллиардов лет назад, когда Вселенная произошла из бесконечно плотной и горячей начальной космологической сингулярности. Первыми элементами, которые образовались после взрыва, были водород, гелий и литий. Несомненно, история лития восходит к самому началу мира. Эти явления были описаны, в частности, недавно скончавшимся выдающимся английским физиком Стивеном Хокингом (1942–2018) в его книге «Краткая история времени»¹⁵⁵.



Рис. 1. Соран Эфесский
(98–138), выдающийся
римский врач,
рекомендовавший
людям с нервными
расстройствами пить
щелочные минеральные
воды, содержащие
значительное количество
ионов лития

Лечебные свойства лития как известного науке элемента были открыты в XIX веке. Но уже в древности выдающийся римский врач Соран Эфесский (98–138) в работе «De morbis acutis et chronicis» («Об острых и хронических болезнях») рекомендовал пациентам с нервными расстройствами, такими как меланхолия, пить щелочные минеральные воды. Как выяснилось позже, такие воды содержат значительное количество ионов лития¹²⁹.

Литий был идентифицирован как химический элемент в 1817 году шведским химиком Йоханом Августом Арфведсоном (1792–1841), работавшим в Стокгольмской лаборатории известного профессора химии и фармации Йенса Якоба Берцелиуса (1779–1848). Он сделал открытие, анализируя минерал петалит из железного рудника на острове Ут. Об этом упоминается в статье, опубликованной в 1817 году профессором Берцелиусом, в отрывке, цитируемом в начале этой главы⁴⁴. Сам Арфведсон описал это открытие в публикации 1818 года, ему тогда было 26 лет¹⁸. С тех пор литий стал известен как химический элемент. Название «литий» происходит от греческого слова *lithos*, что означает «камень». В 1821 году Арфведсон стал членом Шведской королевской академии наук, а в 1841 году, в год своей смерти, он был награжден золотой медалью Академии за вклад в химическую науку и, в частности, за открытие лития.



Reskamraten Arfvedson.

Lithographiert nach gest. Stockholm af Fikse & Møller

Рис. 2. Йохан Август Арфведсон (1792–1841), выдающийся шведский химик и первооткрыватель лития как химического элемента, который он получил из минерала петалит на шведском острове Ут

Хотя «формальным» первооткрывателем лития, несомненно, является Август Арфведсон, также здесь стоит упомянуть первого министра иностранных и внутренних дел Бразилии после обретения страной независимости в 1822 году, а именно Жозе Бонифасио де Андрада-и-Силва (1763–1838). Как человек разносторонних интересов и занятий он был известен не только как политик, но также как поэт и ученый-геолог. В конце XVIII века он провел много лет в Европе, особенно в Швеции, где открыл несколько новых минералов. На острове Ут он обнаружил не только петалит, из которого Арфведсон получил литий, но также второй минерал, сподумен, который до сих пор является источником промышленного получения этого элемента. Его именем назван другой обнаруженный им минерал – андрадит – разновидность граната. Чтобы отметить эти достижения, Андрада-и-Силва был назначен иностранным членом Шведской королевской академии наук в 1797 году.

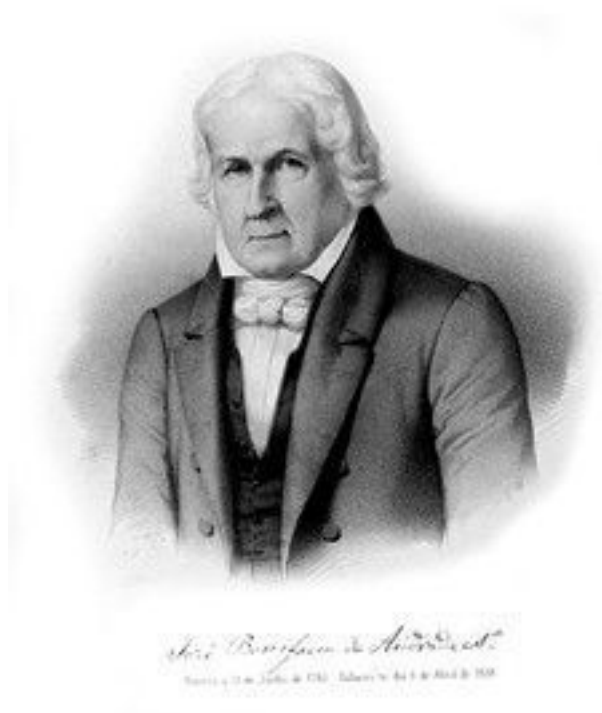


Рис. 3. Жозе Бонифасио де Андрада-и-Силва (1763–1838), первый министр иностранных и внутренних дел независимой Бразилии, выдающийся ученый-геолог, открывший минералы, содержащие литий, во время своего пребывания в Швеции в конце XVIII века

Через несколько лет после открытия лития как химического элемента стали появляться первые предложения по использованию солей лития в терапевтических целях. Одним из оснований для такого применения было сделанное химиками открытие, что соль урат лития является одним из наиболее растворимых уратов. В 1843 году английский хирург Александр Юр отметил, что литий имеет способность растворять уратные камни⁵³. Следует сказать, что это

наблюдение было вскоре использовано при лечении подагры и других ревматических заболеваний, связанных с избытком уратов, в то время как введение лития должно было способствовать выведению этих солей в виде урата лития.



Рис. 4. Альфред
Бэринг Гаррод (1819–
1907), выдающийся
английский врач,
впервые применивший
соли лития в лечении
подагры

Использование лития в лечении подагры в первую очередь связано с работами выдающегося английского врача Альфреда Бэринга Гаррода (1819–1907). В 1848 году он описал, что у пациентов с подагрой наблюдается повышение концентрации мочевой кислоты в крови, и первым предложил использовать карбонат лития для лечения этого заболевания. Суточная доза лития, предложенная доктором Гарродом (а именно около 25 ммоль лития, что соответствует примерно 1000 мг карбоната лития), неожиданно согласуется с современными рекомендуемыми дозами солей лития. Он описал свой опыт в этой области в трактате, опубликованном в 1859 году¹²⁵. Этот год считается датой начала употребления лития в медицинской

практике³⁹². Следует отметить, что Гаррод также ввел термин «ревматоидный артрит». В 1887 году он был посвящен в рыцари (получил титул сэра) за заслуги перед медициной, а с 1890 года служил личным врачом королевы Виктории. Следует также добавить, что сын Альфреда Гаррода, Арчибальд Гаррод (1857–1936), был выдающимся врачом и ученым, создателем концепции врожденных нарушений обмена веществ. Концепция психотропных свойств лития, основанная на его воздействии на ураты, была разработана величайшим датским врачом и ученым XIX века Карлом Ланге (1834–1900), жизнь и деятельность которого заслуживают более подробного описания. Ланге с отличием окончил медицинский факультет Копенгагенского университета в 1859 году. Впоследствии на протяжении более чем 40 лет он поражал коллег своей эрудицией и исследовательской деятельностью во многих областях медицины. Во время работы в больницах Фредерикс и Аминделиг в Копенгагене он опубликовал результаты своих исследований сыпного тифа и эндокардита и описал ревматическую лихорадку на основе наблюдения за 1900 пациентами. В 1863 году он отправился в Гренландию, где описал значительное распространение туберкулеза на этом острове. Между 1867 и 1868 годами Ланге изучал гистологию в Цюрихе и экспериментальную физиологию во Флоренции под руководством Морица Шиффа, исследователя, который первым предложил теорию физиологического механизма вазоконстрикции. Во Флоренции Ланге опубликовал статью о влиянии кураре на нервную систему.

По возвращении в Копенгаген Ланге работал в больнице Фредерикс и открыл частную практику. Ланге также стал соредактором журнала «Hospitalstidende», где публиковал свои работы по неврологии. В 1866 году он впервые описал острый бульбарный паралич, а в 1870-м – симптомы, связанные с опухолями мозжечка. В 1872 году Ланге продемонстрировал вторичную дегенерацию латеральных канатиков спинного мозга, вызванную спинальным менингитом, в 1873 году опубликовал беспрецедентные результаты анатомо-клинических исследований, связанных с хроническим воспалением спинного мозга, выделив три синдрома: атрофия передних рогов, повреждение латерального тракта с параплегией и повреждение заднего тракта с болью и атаксией. Поскольку публикация была на датском языке, она не получила должной огласки. Между 1869 и 1873 годами Ланге читал лекции по патологии спинного мозга в Копенгагенском университете, в 1875 году проводил занятия по патологической анатомии, а в 1885-м получил звание профессора в этой области.



Рис. 5. Карл Ланге
(1834–1900), величайший
датский врач и ученый
XIX века, соавтор
первой концепции
эмоций (теория
Джеймса — Ланге),
пионер в использовании
солей лития в лечении
и профилактике
периодической
депрессии

Последние 15 лет жизни Карл Ланге посвятил важным исследованиям в области психологии и психиатрии. В 1885 году он опубликовал «Om Sindsbev geleser. Et Psyko-Fysiologisk Studie» («Что такое эмоция. Психофизиологическое исследование») – исследование вазомо-

торных изменений и рефлексов в периоды эмоционального стресса, которое было издано двумя годами позже на немецком языке под названием «*Ber Gemüthsbewegungen. Eine psychophysiologische Studie*». Это стало основой биологической (психофизиологической) теории эмоций Ланге. Согласно этой теории, восприятие эмоциональных состояний – это переживание «периферических» соматических изменений в ответ на стимулы эмоциональной значимости. Согласно Ланге, соматический феномен в основном касается вазомоторных реакций, то есть систолы и диастолы кровеносных сосудов в коже, мышцах и других органах. Ланге считал вазомоторный центр головного мозга центром, отвечающим за эмоции.

Похожая концепция была сформулирована в то же время выдающимся американским философом и психологом Уильямом Джеймсом, который утверждал, что восприятие определенных фактов и явлений вызывает физическую реакцию, составляющую основу возникших эмоций. Эта эмоция осознается, потому что информация, касающаяся как эмоциональных стимулов, так и соматических реакций, достигает коры головного мозга. Однако Джеймс не определил структуры головного мозга, связанные с регулированием соматических реакций, полагая, что в мозгу отсутствует центр, отвечающий за эмоции. По сей день эта первая нейрофизиологическая теория эмоций известна как теория эмоций Джеймса – Ланге.

Несмотря на многие более поздние возражения против этой концепции, стоит сослаться на недавние исследования именитого американского невролога португальского происхождения Антонио Дамасио, автора знаменитой книги «Ошибка Декарта»⁸⁵, где присутствуют многочисленные отсылки к теории эмоций Джеймса – Ланге. Среди прочего Дамасио является создателем концепции соматического маркера, которая предполагает участие соматических «инстинктивных ощущений» в процессах принятия решений. В этом случае инстинктивные ощущения влияют на функцию вентрально-медиальной зоны префронтальной коры головного мозга. Исследователь определяет чувства как мысленное переживание состояния тела, что во многом близко взглядам Ланге и Джеймса.

В 1886 году Карл Ланге опубликовал в Дании работу о периодических депрессивных состояниях под названием «*Om Periodiske Depression Stilstande og Deres Patogenese*»²²³. Десять лет спустя этот труд был опубликован на немецком языке под названием «*Periodische Depressionzustande und ihre Pathogenese auf dem Boden der harnsauren Diathese*» («Периодические депрессивные состояния и их патогенез в контексте нарушений обмена мочевой кислоты») ²²⁴. В статье он представил результаты своей клинической практики за последние 12 лет, в которой принимали участие около 750 пациентов, страдавших данным заболеванием. Можно добавить, что перевод книги, подготовленный австралийским психиатром датского происхождения Йоханом Шиолданном³⁹², был опубликован более 100 лет спустя, в 2001 году.

Эта работа поражает читателя точностью описания клинической депрессии, а симптомы, упомянутые Ланге, на удивление точно согласуются с диагностическими критериями депрессии начала XXI века. Психические симптомы депрессии, согласно Ланге, включают: грустное выражение лица, чувство вялости, усталости, эмоционального оцепенения (окаменения) и трудности с проявлением инициативы и выполнением умственной и физической работы. Он описывал, что пациенты сообщали о потере интереса, утрате способности наслаждаться жизнью, избегании и страхе контакта с людьми, а также о чувстве апатии и духовной пустоты, часто сопровождаемых смутным страхом. Среди соматических симптомов он перечислил: потерю аппетита и веса, различные боли (чаще всего головные боли и боли в пояснице), приливы жара и холода, повышенное потоотделение. Ланге говорил о беспокойном сне, неприятных сновидениях и раннем пробуждении, а худшими часами считал время сразу после пробуждения. Особое внимание он уделял циркадным колебаниям настроения у пациентов с депрессией – ухудшению настроения утром и улучшению в вечерние часы.

Карл Ланге предложил биохимическую концепцию патогенеза депрессии, согласно которой эта болезнь вызывается избытком мочевой кислоты в нервной системе, что позволяет назвать депрессию своего рода церебральной «подагрой». Поскольку на тот момент уже было известно, что соль урат лития является одним из наиболее растворимых уратов, что послужило основанием для введения солей лития в лечение подагры и других ревматических заболеваний, Ланге предпринял попытки использовать соль лития для лечения пациентов с периодической депрессией. Он давал им, как вышеупомянутый Арчибальд Гаррод и как это делают психиатры, начиная с середины XX века, карбонат лития (в виде порошка) – 8–40 ммоль в день в 3–4 приема. Согласно Фельберу¹⁰⁸, за 20 лет практики это лечение могло охватить до 2 тысяч пациентов.

В то время как Карл Ланге использовал литий в своей амбулаторной практике, его брат, Фредерик (Фриц) Ланге (1842–1907), директор психиатрической больницы Миддельфорта, вводил карбонат лития в терапевтических целях пациентам своей клиники. Он также считал, что депрессия развивается из-за избытка мочевой кислоты, – он называл это периодической уратной депрессией – и даже считал наличие отложений уратов в моче диагностическим критерием. В учебнике психиатрии, опубликованном в 1894 году, он представил ряд клинических случаев тяжелой депрессии, когда введение карбоната лития принесло значительное улучшение³⁹².



*Рис. 6. Фредерик
Ланге (1842–1907), брат
Карла Ланге, директор
психиатрической
больницы Миддель-
фарта, который
использовал соли лития
в лечении пациентов
больницы*

Именно поэтому братьев Ланге можно рассматривать как создателей систематического лечения аффективных расстройств литием. Использование лития для лечения депрессии братьями Ланге, основанное на уратной гипотезе, более чем на полвека опередило «официальное» начало применения лития в лечении психиатрических расстройств. В случае с Карлом Ланге можно считать, что он был не только первопроходцем во введении лития в лечение рецидивирующей депрессии, но и предшественником длительного применения этого средства для предотвращения рецидивов, как это происходит в настоящее время. Ланге утверждал, что долгосрочное лечение литием приводит к полному разрешению или уменьшению частоты депрес-

сивных эпизодов и значительному увеличению периода ремиссии, хотя в большинстве случаев пациент не излечивается полностью.



*Рис. 7. Уильям
Александр Хаммонд
(1828–1900),
выдающийся
американский невролог,
впервые применивший
бромид лития для
лечения мании*

Первый опыт применения лития для лечения мании следует приписать американскому врачу Уильяму Александру Хаммонду (1828–1900), главному хирургу американской армии в период 1862–1864 годов. Он является автором первого американского учебника по неврологии и одним из основателей Американской ассоциации неврологов. В учебнике, опубликованном в 1871 году, он описал положительный опыт применения высоких доз бромида лития (около 4 г) при лечении мании¹⁵⁰. С исторической точки зрения трудно оценить, был ли этот седативный эффект результатом воздействия катиона лития или аниона брома. В то же время дру-

гой известный американский нейрохирург, работавший в Филадельфии, Сайлас Уэйр Митчелл (1829–1914), предложил использовать бромид лития для лечения эпилепсии⁶⁴.

Концепция нарушений обмена мочевой кислоты как патогенного фактора, в том числе психических расстройств (мочекислотного диатеза), нашла отражение во взглядах известных врачей того времени. Арман Труссо (1801–1867), профессор медицины в больнице Отель-Дьё в Париже, в своем учебнике по медицине утверждал, что, помимо других болезней, маниакальное состояние (French folie – помешательство) является проявлением такого рода расстройств⁴⁵¹. Здесь можно упомянуть, что имя Труссо является частью эпонима, описывающего клинический симптом, возникающий в случаях гипокальциемической тетании (симптом Труссо).

Теория диатеза мочевой кислоты была разработана, в частности, в работах лондонского врача Александра Хейга (1853–1924). В 1892 году он опубликовал статью под названием «Мочевая кислота как фактор, вызывающий заболевание», в которой он относит мочевую кислоту к причинным факторам таких заболеваний, как, среди прочего, гипертония, головные боли, эпилепсия, депрессия, подагра, ревматизм и болезнь Брайта (гломерулонефрит). Описывая взаимосвязь между депрессией и мочевой кислотой, Хейг утверждал, что одним из симптомов депрессии является головная боль, вызванная избытком мочевой кислоты (мочекислая головная боль), и чувство усталости – по той же причине. Он также считал, что колебания концентрации мочевой кислоты являются причиной суточных и годовых колебаний симптомов при депрессии¹⁴⁶. Хейг вел переписку с Карлом Ланге и хорошо знал его работы о взаимосвязи между депрессией и мочевой кислотой, а также был осведомлен и о возможности использования лития при этом заболевании. Однако сам он не рекомендовал использовать литий при депрессии, ссылаясь на свое собственное исследование, которое показало, что пероральное употребление лития не вызывает повышенного выведения уратов, а скорее их задержку в организме.

На рубеже XIX и XX веков возросла популярность различных литийсодержащих минеральных вод, производимых многими компаниями в Европе и США. В Соединенных Штатах такие воды называли литиевой водой и рекомендовали в качестве лечебных средств, в основном для пациентов, страдающих подагрой и другими ревматическими заболеваниями. Однако, когда они были проанализированы Бюро химии США, выяснилось, что в большинстве случаев содержание ионов лития едва можно было проследить, а в некоторых из представленных вод лития не содержалось вовсе. Таким образом, терапевтические преимущества употребления подобных жидкостей заключались в основном в эффектах, связанных с простым употреблением питьевой воды, и многие полагали, что основным состоянием, при котором они могли быть полезны, является жажда.

(BUFFALO) LITHIA WATER

BUFFALO LITHIA WATER

NATURE'S NERVE TONIC.
Nature's Specific for Bright's Disease.

A Powerful Nervous Tonic, it is a wonderful restorative in **Nervous** exhaustion, neuralgia, and affections generally of the nervous system. Both a remedy for and preventive of **Mental** and **Physical Exhaustion** from **Overwork** or Bright's Disease, Gout, Rheumatic Gout, Rheumatism, Acid Dyspepsia, Malarial Poisoning, &c. It is par excellence a remedy. Endorsed by medical men of the highest distinction.

Water in Cases of one dozen half gallon bottles, \$5 per case, at the Springs.
THOS. F. GOODE, Proprietor, BUFFALO LITHIA SPRINGS, VA.

Рис. 8. Реклама литиевой минеральной воды
как лекарства от многих болезней

Некоторые компании также начали производить препараты солей лития в таблетках, в основном цитрат лития, рекомендованный для лечения подагры, и бромид лития, как сильнодействующее седативное и снотворное средство, рекомендованное для лечения бессонницы и эпилепсии. В начале XX века в энциклопедиях лекарств, таких как «Мерк Индекс» (англ. Merck Index), упоминается около 40 лекарств, содержащих соли лития. В контексте использования препаратов с высоким содержанием лития также стали появляться сообщения о побочных эффектах, таких как тремор, слабость и расстройства пищеварительного тракта⁴³¹.



Рис. 9. Лития-Спрингс, город в Джорджии, на протяжении тысячелетий священное место среди американских индейцев.

С конца XIX века многие влиятельные люди, в том числе президенты Соединенных Штатов, приезжали сюда, чтобы воспользоваться местными водами

Город Лития-Спрингс в штате Джорджия стал самым популярным местом для любителей литиевой воды. Археологические исследования показывают, что в течение нескольких тысяч лет это место считалось священным среди американских индейцев, которые путешествовали к

местному источнику, где пили воду для поддержания здоровья тела, разума и духа. На рубеже XIX и XX веков этот курорт посещали, в частности, Марк Твен и такие президенты США, как Гровер Кливленд, Уильям Говард Тафт, Уильям Маккинли и Теодор Рузвельт, которые также любили ванны с парами лития.

Популярная американская газированная вода под названием 7-Up была представлена в 1929 году под названием Литированная газированная вода со вкусом Лимон-Лайм (Bib-Label Lithiated Lemon-Lime Soda) и до 1950 года содержала цитрат лития. Число 7 в названии, вероятно, относится к атомной массе лития, а слово Up (англ. – «вверх») – к улучшению настроения.

Первая половина XX века была в некотором смысле периодом отрицания как концепции мочевой кислоты, так и использования лития при аффективных расстройствах. Выдающийся немецкий психиатр Эмиль Крепелин был знаком с работами Карла Ланге, но он не видел места для концепции периодической депрессии в своей теории маниакально-депрессивного психоза (manisch-depressives Irresein). Интересно, что он предпринимал попытки использовать соли лития при лечении эпилепсии.

Интересные взгляды были представлены Хансом Якобом Скоу (1887–1952), именитым психиатром, который считается создателем современной датской психиатрии, отцом Могенса Скоу, главного героя главы 4. Ханс Скоу высоко ценил работу своего соотечественника, Карла Ланге, в отношении его описания симптоматики депрессии, но был удивлен, что нигде в них не было упоминания о маниакальных или гипоманиакальных эпизодах, которые, скорее всего, должны были возникнуть у пациентов, которых Ланге лечил от периодической депрессии. Однако Скоу не поддержал ни патогенетическую концепцию обмена мочевой кислоты, ни лечение литием. Как известно, последнее стало исследовательской и клинической страстью его сына Могенса³⁹².

Наконец, в 1949 году Джон Кейд занял свое место в истории медицинского применения препаратов лития, опубликовав личные наблюдения в «Медицинском журнале Австралии».

Глава 3

Джон Кейд и австралийский мотив

Джон Фредерик Кейд (1912–1980) родился в городке Хоршэм в австралийском штате Виктория. Его отец на протяжении 25 лет был суперинтендантом психиатрических клиник этого штата. Таким образом, еще в юности Джон имел возможность познакомиться с устройством и внутренней жизнью этих учреждений, наблюдать вблизи пациентов и общаться со страдавшими различными психическими расстройствами. В 1933 году он окончил с отличием медицинский факультет Мельбурнского университета и затем работал в Мельбурне врачом. Идя по стопам отца, молодой Джон Кейд также выбрал своей специализацией именно психиатрию. В 1940 году на фоне Второй мировой войны Джон Кейд был призван в австралийскую армию. Несмотря на то, что он имел квалификацию психиатра, Кейд был назначен военным хирургом и отправлен в Сингапур на корабле *Queen Mary*. В сентябре 1941 года Джон получил звание майора. После оккупации Сингапура японскими войсками Джон Кейд попал в плен к японцам. С февраля 1942 года по сентябрь 1945 года он находился в тюрьме Чанги для военнопленных. За те три года, которые он провел в японском плену, Джон Кейд успел сделать ряд наблюдений за поведением других военнопленных. Многие из них проявляли те или иные психические или поведенческие аномалии. Как потом вспоминал сам Кейд, в то время у него сложилась гипотеза о том, что причиной этих психических и поведенческих аномалий может быть присутствие в организме какого-то эндогенного токсина, вызывающего нарушения функционирования головного мозга. Он также предположил, что симптомы психических расстройств могут уменьшаться или совсем проходить, когда уровень токсина в крови снижается, например вследствие его удаления с мочой.



*Рис. 1. Джон Фредерик
Кейд (1912–1980),
выдающийся
австралийский
психиатр, автор статьи,
опубликованной
в 1949 году в Medical
Journal of Australia,
которая стала началом
использования
лития в современной
психиатрии*

После того, как Вторая мировая война завершилась разгромным поражением нацистской Германии и императорской Японии, освобожденный из японского плена Джон Кейд в течение короткого времени принимал участие в восстановлении немецкой психиатрии. В этот период он работал в знаменитой Гейдельбергской психиатрической клинике (той самой, которой когда-то руководил Эмиль Крепелин и из стен которой вышли многие известные психи-

атры так называемой Гейдельбергской школы). Затем Кейд вернулся в родную Австралию и получил работу в психиатрическом госпитале для репатриантов в Бундуре на окраине Мельбурна (Bundoora Repatriation Mental Hospital). Именно в это время своей деятельности Джон Кейд решил проверить сформировавшуюся у него в период японского плена гипотезу о том, что психические заболевания могут вызываться образованием в организме некоего эндогенного токсина, который выделяется с мочой. Проводить исследования он был вынужден в поисatine спартанских условиях. Поскольку в той больнице, где работал Кейд, у него не было никакого отдельного помещения для лаборатории, он был вынужден приспособить для этих целей бывшую больничную кухню, которая к моменту его прихода в клинику была закрыта и превращена в подсобное помещение (сарай или склад) в связи со строительством новой кухни. Суть же исследований Джона Кейда заключалась в том, что, стремясь выделить из мочи психически больных людей некий гипотетический токсин, предположительно вызывающий у них симптомы психического расстройства, он пытался инъецировать мочу пациентов в брюшную полость морских свинок, а затем наблюдать за изменениями в поведении экспериментальных животных. Для своих опытов Кейд использовал мочу пациентов с самыми разными психическими расстройствами, как острыми, так и хроническими, а также мочу пациентов, находившихся в состоянии ремиссии. Как позднее вспоминал сам Джон Кейд, в начале своих экспериментов он даже не особенно заботился о том, чтобы моча пациентов, вводимая животным, была стерильной.

Введение мочи пациентов в брюшную полость морских свинок вызывало у них развитие выраженного беспокойства и возбуждения (сегодня мы понимаем, что оно было связано в основном с болью и раздражением брюшины и развитием перитонита). Затем животные погибали. В ходе экспериментов Кейд обнаружил, что моча пациентов, которые находились в маниакальном состоянии, была особенно токсичной для морских свинок: она вызывала у них сильное возбуждение и беспокойство, и эти животные погибали быстрее, чем те, которым вводилась моча пациентов в состоянии ремиссии или моча пациентов с другими психическими расстройствами. Это укрепило Кейда в мысли о том, что он находится на верном пути и что в моче пациентов с маниакальными состояниями действительно может содержаться некий токсин, вызывающий у этих пациентов симптомы мании. Он предположил, что возбуждение и беспокойство, которое проявляли животные после введения мочи пациентов в их брюшную полость, феноменологически сходно с маниакальным возбуждением у пациентов и имеет ту же самую природу.

Далее Кейд предположил, что гипотетическим токсином может быть мочеваая кислота и ее соли (ураты). Для проверки этой гипотезы он решил попытаться ввести в брюшную полость морских свинок «чистый» урат и понаблюдать за изменениями в их поведении. Однако при этом у него возникла небольшая техническая трудность – большинство уратов щелочных и щелочноземельных металлов, кроме урата лития, плохо или очень плохо растворимы в воде. Поэтому для того, чтобы сделать морским свинкам такую инъекцию, Джон Кейд был вынужден использовать именно урат лития. Проведя такой опыт, он был поражен тем, что вместо ожидаемого возбуждения и беспокойства он получил явный седативный эффект. После инъекции урата лития подопытные животные становились очень спокойными, вялыми, неагрессивными и пассивно позволяли перевернуть себя на спину, не делая никакой попытки перевернуться обратно на живот и встать на лапки (у них исчезал так называемый рефлекс переворачивания, англ. *righting reflex*, восстанавливающий нормальное положение тела в пространстве и являющийся одним из важнейших пассивно-оборонительных рефлексов). Попытавшись ввести в брюшную полость морских свинок одновременно урат лития и мочу пациентов, Кейд обнаружил, что введение урата лития уменьшало или купировало возбуждение и беспокойство, вызванное одновременным введением мочи. Затем он обнаружил, что такого же эффекта (развития состояния, похожего на летаргическое) у этих животных можно добиться, вводя им не урат, а карбонат лития. Это доказывало, что отмеченные Кейдом изменения в поведении

животных связаны с воздействием иона лития, а не урата. Поскольку литий уменьшал или снимал у экспериментальных животных возбуждение и беспокойство, которое возникало после введения им мочи маниакальных больных, то на этом этапе исследований Кейд предположил, что литий может быть полезен в купировании маниакального возбуждения и у самих пациентов.

Кейд решил проверить безопасность клинического применения карбоната лития у человека для начала на себе самом. Для этого он сам однократно принял карбонат лития. Не обнаружив никаких существенных побочных эффектов или признаков интоксикации, он принял вещество еще около 10 раз в последующие дни. Убедившись в том, что регулярный прием карбоната лития на протяжении 10 дней тоже не вызывает никаких особенно плохих эффектов или ощущений, Кейд решил попробовать дать этот препарат первым 10 пациентам с острыми и хроническими маниакальными состояниями.

Результаты этого новаторского исследования оказались на удивление хорошими. Хотя у части пациентов с симптомами острой недавно начавшейся мании невозможно было исключить вероятность того, что улучшение было на самом деле связано с наступлением спонтанной ремиссии (ведь маниакальные состояния обычно короче депрессивных), а не с лечебным действием лития (то есть что это улучшение могло быть случайным совпадением, а не результатом лечения литием), привлекало внимание существенное улучшение под влиянием лечения литием психического состояния пациентов, у которых до начала этой терапии симптомы хронической мании наблюдались на протяжении многих месяцев или даже лет. Это уже трудно было списать на случайно совпавшее с началом лечения наступление у пациентов спонтанной ремиссии. Антиманиакальный эффект лития был настолько явным и выраженным, что, как следует из цитаты, которая послужила эпиграфом для данной главы, Джон Кейд даже серьезно задумывался над тем, не может ли дефицит эндогенного лития в организме маниакальных больных иметь отношение к этиологии и патогенезу маниакальных состояний.

Пионерская статья Джона Кейда в *Medical Journal of Australia* об антиманиакальном действии карбоната лития ныне считается точкой отсчета того момента, когда состоялось внедрение солей лития в современную психиатрическую практику, а также фундаментальным основанием для этого внедрения. Поскольку публикация Кейда исходила именно из Австралии, в течение последующих нескольких лет именно Австралия была главным мировым центром исследований по применению лития в психиатрии, а также пионером его внедрения в повседневную клиническую практику в психиатрии. Статья Кейда широко цитируется до сих пор. По статистике международной наукометрической базы данных Скопус, к августу 2019 года она была процитирована 1022 раза.

С точки зрения современных стандартов хорошей клинической практики (англ. *Good Clinical Practices*) внедрение солей лития в повседневную практику психиатрического лечения на основании одних только эмпирических наблюдений Джона Кейда об его антиманиакальном эффекте, без тщательной и глубокой проверки эффективности и безопасности в крупных, многоцентровых, методологически безупречных рандомизированных клинических испытаниях было грубейшим нарушением всех ныне принятых правил. И все-таки несколько десятилетий спустя оказывается, что это было оправданно и что, несмотря на появление множества современных лекарств, литий до сих пор занимает место одного из важнейших психотропных средств.

Интересно задаться вопросом о том, было ли применение Джоном Кейдом карбоната лития в лечении маниакальных больных делом случая или же счастливого совпадения, которое на английском языке называется красивым словом *serendipity*. Само это слово этимологически происходит от древней персидской эпической басни «Три принца из Серендипа» (ныне Серендип называется Шри-Ланкой). Согласно сюжету этой басни, ее герои, принцы, путешествовали по миру, постоянно делая все новые и новые открытия, хотя изначально вовсе не задавались

этой целью. В самом деле, ведь Джон Кейд изначально вовсе не имел никаких предположений относительно возможной клинической полезности лития при мании. Он всего лишь применил урат лития в качестве самой растворимой из солей мочевой кислоты, для того чтобы проверить на животных свою гипотезу о том, что симптомы маниакального состояния могут вызываться избытком мочевой кислоты в организме пациентов с манией.

Когда же в результате опытов на животных Кейд установил, что психотропными свойствами обладает сам ион лития, а вовсе не мочевая кислота, и предположил, что литий может быть терапевтически полезен при мании (поскольку уменьшал или купировал возбуждение и беспокойство, которое возникало у морских свинок после введения им мочи маниакальных больных), то он без колебаний проверил безопасность применения карбоната лития у человека на себе самом, а затем рискнул дать это совершенно непроверенное на тот момент, по строгим сегодняшним критериям, лекарство первым 10 пациентам, которые находились в острых или хронических маниакальных состояниях. Многие комментаторы позднее указывали на тот факт, что новаторское решение Джона Кейда попытаться применить карбонат лития для лечения маниакальных состояний было результатом особенно удачного сочетания черт его личности: свойственного ему духа экспериментаторства и терапевтического энтузиазма, который был полной противоположностью царившему в психиатрии до появления первых эффективных психотропных лекарств всеобщему терапевтическому нигилизму, то есть неверию в принципиальную возможность лечения каких бы то ни было психических расстройств лекарствами.

Позднее видный американский специалист по биполярному аффективному расстройству Теренс Кеттер (Terence Ketter) с целью увековечить вклад Джона Кейда в лечение этого расстройства (ведь именно Кейд предложил первое действительно эффективное средство для его лечения – соли лития) выдвинул предложение назвать классическую форму маниакально-депрессивного психоза, впервые описанную еще Эмилем Крепелином и протекающую с выраженными маниакальными состояниями (ныне эта форма психического расстройства называется биполярным аффективным расстройством I типа), болезнью Кейда (англ. *Cade's disease*). Это название не прижилось в современной научной литературе. Однако сам факт такого предложения показывает, сколь высоко оценила история вклад Кейда в изучение и лечение аффективных расстройств.

В 1949 же году, когда Джон Кейд впервые опубликовал свои наблюдения о терапевтическом действии лития при маниакальных состояниях, в научной литературе и средствах массовой информации Соединенных Штатов появились сообщения о случаях тяжелых и даже смертельных отравлений хлоридом лития, иногда наблюдавшихся у пациентов, которым врачи предписывали низкосолевою или бессолевую диету для лечения гипертонической болезни или почечных заболеваний и назначали при этом хлорид лития в качестве заменителя обычной поваренной соли (хлорида натрия)⁸². Результатом этих публикаций стало то, что в том же году американское Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарств (англ. *Food and Drug Administration – FDA*) запретило не только использование хлорида лития в качестве заменителя поваренной соли, но и вообще любое использование солей лития в лечебных или профилактических целях, в любых дозах, как в составе лекарственных препаратов, так и в составе пищевых продуктов и напитков. Именно это, как мы упоминали ранее, послужило причиной изъятия цитрата лития из оригинальной рецептуры напитка 7 Up в 1950 году.

В 1950 году пациент, которого Джон Кейд наблюдал в течение нескольких лет, Билл Брэнд, ставший первым из тех 10 пациентов, которых Кейд рискнул пролечить карбонатом лития в самом начале своих исследований, умер от осложнений, вызванных интоксикацией литием на фоне многолетнего приема его высоких доз. Это было связано с тем, что в те времена ни у самого Кейда, ни у кого-либо другого еще не было представления о том, какие дозы лития являются адекватными, а какие – завышенными, и представления о необходимости терапевтического мониторинга концентрации препарата в плазме крови и о необходимости отслежи-

вания потенциально опасных кумулятивных побочных эффектов лития, таких как нарушение функции почек или щитовидной железы. В том же году на фоне переживаний по поводу этого печального события и появившихся в американской печати сообщений о потенциальной токсичности лития Кейд сам прекратил применять литий в лечении пациентов с психическими расстройствами и запретил другим врачам использовать это вещество в своей клинике. Впоследствии он полностью прекратил исследования по применению этого элемента в психиатрии и занялся главным образом преподавательской и организационной деятельностью.

Тем не менее Джон Кейд не прекратил научных исследований, посвященных изучению возможного биологического действия и терапевтической полезности других химических элементов, отчасти сходных с литием, таких как более тяжелые по сравнению с ним, а также с натрием и калием щелочные металлы рубидий и цезий и щелочноземельный металл стронций, более тяжелый по сравнению с магнием и кальцием. Что касается стронция, то его исследованию Кейд уделял особое внимание. Он проверил эффект хлорида стронция на самом себе (как ранее испытывал на себе карбонат лития) и описал его как «успокаивающий». Он пробо-вал прописывать соли стронция пациентам, страдавшим различными психическими расстройствами, и утверждал, что применение этого элемента якобы помогает некоторым из них, особенно пациентам с острым эпизодом шизофрении. Кроме того, Джон Кейд также публиковал научные статьи, в которых выдвигал различные гипотезы относительно возможных биологических причин психических расстройств. Последний пациент, которого Джон Кейд лечил литием на протяжении 30 лет, умер в 1980 году, в год смерти самого Кейда. Однако причина его смерти не была никак связана с длительным применением лития.

В 1963 году у Джона Кейда завязалась переписка с выдающимся датским психиатром Могенсом Скоу. Как мы знаем сегодня, впоследствии именно Могенс Скоу был признан самым великим из исследователей терапевтических свойств лития второй половины XX века. В переписке они обменивались комплиментами: Скоу хвалил Кейда за инициативу введения лития в психиатрию, Кейд же хвалил Скоу за его неутомимые исследования, посвященные изучению терапевтической эффективности и безопасности лития, а также за активную пропаганду пользы и преимуществ терапии литием. В 1970 году Джон Кейд посетил медицинский центр в Рискоу, в котором работал Могенс Скоу. А в 1978 году, на первом международном конгрессе, посвященном исследованиям лития, который состоялся в Британии, в Ланкастерском университете (*First British Lithium Congress*), он произнес похвальную речь в честь Могенса Скоу и его вклада как в изучение терапевтического эффекта лития, так и в практическое внедрение этого вещества в психиатрию.

За открытие терапевтического эффекта лития Джон Кейд был награжден многими международными и австралийскими наградами и премиями. Среди наиболее значимых наград следует упомянуть почетное звание *Officer of the Order of Australia*, полученное Кейдом одним из первых среди представленных к этой награде в 1976 году, вскоре после введения самого этого звания, а также присуждение ему (вместе с Могенсом Скоу) в 1974 году Международной премии Общества Китти (*International Scientific Kittay Foundation Award*). И все-таки настоящим признанием научных заслуг и достижений Кейда стали биографические книги, кинофильмы и театральные пьесы, посвященные его жизни и его открытиям. Они увидели свет только в XXI веке.

Несмотря на то, что сам Джон Кейд после смерти своего первого пациента, пролеченного литием, от интоксикации этим элементом, а также после поступления из Соединенных Штатов первых сообщений о потенциальной токсичности лития отказался от дальнейших экспериментов с солями лития, именно в Австралии продолжились первые важные исследования в этой области. Спустя всего два года после первой публикации Кейда, в которой описывался терапевтический эффект лития у первых 10 пациентов с острыми и хроническими маниакальными состояниями, появилась другая статья, тоже от австралийских исследователей, посвященная

этому же вопросу. В ней описывалось успешное применение лития для лечения острых и хронических маниакальных состояний у втрое большего количества пациентов. В сумме литий был применен авторами этой публикации более чем у 100 человек с самыми разными психическими расстройствами, в том числе более чем у 30 пациентов с острыми и хроническими маниакальными состояниями. Авторами материала были австралийский психиатр Чарльз Хью Ноак (Charles Hugh Noack, 1917–1969) и его сотрудник Эдвард Траутнер (Edward Trautner, 1886–1979), прибывший в Австралию из Германии²⁷⁵. По итогам исследований авторы статьи сделали вывод, что литий наиболее эффективен именно в лечении маниакальных состояний. Отдельного упоминания заслуживает тот факт, что именно Эдвард Траутнер был первым среди исследователей терапевтической эффективности лития, который понял важность определения его концентрации в плазме крови. Для получения этих данных он использовал спектрофотометрию.

Продолжая австралийский мотив, среди имен, снискавших особую славу именно на ниве исследования терапевтической эффективности и безопасности лития и популяризации лечения литием, а также на ниве изучения аффективных расстройств в целом, нельзя не упомянуть имя Сэмюэля Гершона, австралийского и американского психиатра польского происхождения. Сэмюэль Гершон родился в 1927 году в польском городе Лодзь. Двумя годами позже его родители уехали вместе с ним в Австралию. В 1950 году Сэмюэль Гершон окончил медицинский факультет Сиднейского университета. После этого он работал в психиатрической клинике в Мельбурне, где и начал принимать участие в исследованиях терапевтической эффективности и безопасности лития.



Рис. 2. Сэмюэль Гершон, выдающийся австралийский и американский психиатр и психофармаколог польского происхождения. В 1950-е годы он был исследователем терапевтического эффекта лития в Австралии, а в 1960-е годы стал инициатором и пионером внедрения литиевой терапии в Соединенных Штатах Америки.

В начале 1960-х годов Сэмюэль Гершон переехал из Австралии в Соединенные Штаты Америки. В период с 1963 по 1980 год он возглавлял отделение психофармакологии Нью-Йоркского университета. Во многом именно благодаря усилиям Сэмюэля Гершона запрет FDA на применение солей лития в медицинской практике США был снят и применение терапии литием при аффективных расстройствах стало возможным и в США (в Европе оно было допустимо и до того). Его соратниками были такие видные американские энтузиасты и пропагандисты литиевой терапии, как Рональд Фиви (Ronald Fieve, 1921–2018) и Барон Шопсин (Baron Shopsin, 1935–2017). В 1990-е годы Сэмюэль Гершон выступил одним из основателей Международного общества исследователей биполярного расстройства (*International Society of Bipolar Disorders*, ISBD). А в 1999 году, когда был основан журнал *Bipolar Disorders* и вышел из печати первый номер, Сэмюэль Гершон стал главным редактором этого журнала.

И все-таки, несмотря на все сказанное нами выше о важности работы австралийских и американских исследователей, в 1960-е годы главный мировой центр изучения лития в психиатрии перекочевал в Данию. И причиной тому был Могенс Скоу, который и станет героем нашей следующей главы.

Глава 4

Могенс Скоу – бесспорный лидер терапии литием

В 2018 году мы праздновали 100-летие со дня рождения датского ученого и врача Могенса Скоу (1918–2005), самого выдающегося из исследователей терапевтического эффекта лития, а также неутомимого пропагандиста и популяризатора лечения литием. Его отец, Ганс Йакоб Скоу (Hans Jacob Schou, 1887–1952), был известным психиатром. С 1922 года и вплоть до своей смерти в 1952 году он руководил различными датскими психиатрическими учреждениями. Ганс Скоу знал о работе Карла Ланге «О периодических депрессиях» и высоко ценил вклад Ланге в изучение и описание феноменологии и клинической симптоматики депрессивных эпизодов. Однако он не разделял взглядов Ланге ни на целесообразность выделения «периодических депрессий», не сопровождающихся также периодическими маниями или гипоманиями, в качестве отдельного, самостоятельного психического расстройства, отличного от маниакально-депрессивного психоза, по Эмилю Крепелину (говоря сегодняшним языком, на целесообразность разделения униполярного рекуррентного депрессивного расстройства и биполярного аффективного), ни на роль избыточного накопления в мозгу мочевой кислоты в этиологии и патогенезе депрессий (теорию «мозгового мочекислотного диатеза»), ни на целесообразность лечения «периодических депрессий» солями лития с целью ускорить выведение мочевой кислоты из организма.



Рис. 1. Могенс Скоу
(1918–2005), самый
выдающийся
исследователь
и пропагандист лечения
литием. С 2001 года
*International Society
of Bipolar Disorders*
присуждает премии
его имени за научные,
образовательные
и организаторские
достижения в области
биполярного
расстройства

Могенс Абелин Скоу пошел по стопам отца и тоже стал врачом-психиатром. В 1944 году он окончил медицинский факультет Копенгагенского университета, а затем прошел обучение и специализацию в области клинической психиатрии. Кроме того, он получил дополнительное образование в области экспериментальной биологии и нейрохимии. Научные исследования терапевтического эффекта лития Могенс Скоу начал в 1952 году, в год смерти отца, Ганса Скоу. На тот момент Могенс был научным сотрудником Института психиатрии Орхусского университета. В том же году Могенс Скоу впервые начал применять литий в своей клинической практике, назначив этот препарат своему первому пациенту с острым маниакальным состоянием. Человеком, который поощрял интерес Скоу к применению лития в психиатрии, был выдающийся датский психиатр, профессор Орхусского университета Эрик Стрёмгрен (Erik Strömngren, 1909–1993). Интерес самого Эрика Стрёмгрена к изучению терапии литием был связан с тем, что на него произвела большое впечатление пионерская статья Джона Кейда об антиманиакальном эффекте лития. Не исключено, что одним из мотивов особого интереса Могенса Скоу к изучению лития как нового на тот момент и весьма перспективного средства для лечения аффективных расстройств был тот факт, что родной брат Скоу страдал маниакально-депрессивным безумием с тяжелыми эпизодами депрессии.

Уже в 1954 году, спустя всего два года после начала исследований Могенса Скоу по литию, вышла в свет статья, первым автором которой значился Могенс Скоу. Как и статья Джона Кейда от 1948 года, эта работа была посвящена изучению антиманиакального эффекта лития и описывала эффективность лечения литием пациентов в маниакальном состоянии. Но, в отличие от Джона Кейда, Могенс Скоу, задавшись целью доказать, что улучшение состояния пациентов действительно связано с влиянием лития, впервые применил в этом исследовании для сравнения заведомо неактивный препарат (плацебо). В 1950-е годы, во времена, когда стандарты научных исследований лекарств и терапевтических вмешательств были гораздо менее строгими, чем сегодня, организация плацебо-контролируемого исследования сама по себе была немалым научным достижением.

В исследовании Скоу описывались 38 пациентов с острыми и хроническими маниакальными состояниями. У 30 из них наблюдались только «чистые» аффективные симптомы (без симптомов не конгруэнтного аффекту психоза). Среди этих 30 пациентов, пролеченных карбонатом лития, у 12 человек психическое состояние очень сильно улучшилось (вплоть до наступления ремиссии), у 15 человек – улучшилось менее значительно (тем не менее это улучшение было сочтено клинически значимым, особенно на фоне того, что других эффективных психотропных препаратов еще не существовало), а у трех пациентов – вообще никак не изменилось или изменилось очень незначительно.

Новаторским в статье Могенса Скоу и соавторов было не только то, что это было первое в истории психиатрии плацебо-контролируемое исследование эффективности лития при маниакальных состояниях, но и то, что Скоу и его коллеги, в отличие от Джона Кейда (и подобно тому, как это было сделано в работе Чарльза Ноака и Эдварда Траутнера от 1950 года), систематически измеряли концентрацию лития в плазме крови пациентов, получавших лечение этим препаратом. У 6 из этих пациентов они также определили концентрацию лития в спинномозговой жидкости. При этом они обнаружили, что у всех пациентов, у которых под влиянием лечения литием наступило улучшение, концентрация ионов лития в плазме крови находилась в диапазоне от 0,5 до 2 ммоль/л. Этот впервые установленный именно Могенсом Скоу и соавторами факт впоследствии послужил важной отправной точкой для дальнейших исследований, позволивших установить корреляцию между концентрацией ионов лития в плазме крови, его клинической эффективностью и риском развития побочных эффектов и осложнений терапии литием или даже симптомов интоксикации литием (передозировки лития)³⁹³. Три года спустя, в 1957 году, Могенс Скоу в развернутой статье, опубликованной в журнале *Pharmacological*

Reviews, систематизировал и обобщил все тогдашние знания в области фармакологии, биохимии и клинического действия лития в психиатрии³⁹⁴.

Следующие полвека жизни Могенса Скоу прошли под знаменем исследований лития. Среди всех исследователей применения этого элемента в психиатрии именно Могенса Скоу заслуженно называют *primus inter pares* – первым среди равных – не только ввиду блестящего качества и безупречной научной строгости исследований лития, проводившихся им и его сотрудниками, но и из-за их неоспоримого первенства в области описания и решения многих теоретических и клинических проблем, связанных с терапией литием.

Немного позднее, уже в начале 1960-х годов, в мировой научной печати появились первые сообщения, которые указывали на возможность предотвращения или как минимум смягчения и укорочения рецидивов аффективных расстройств при длительной терапии литием. Первая такая статья исходила из Великобритании¹⁵³. Автором второй был датский психиатр, работавший в психиатрической больнице в Глострупе, Поль Христиан Бааструп (Paul Christian Baastrup)¹⁹. Именно в этот период Могенс Скоу вместе с уже упомянутым Полем Бааструпом начали проводить исследование, в котором сравнивали влияние длительной терапии солями лития на течение униполярных и биполярных аффективных расстройств с состоянием тех же пациентов до начала лечения этим элементом. Бааструп и Скоу применили так называемый метод зеркального отражения (англ. *mirror image*), при котором сравнивалась частота появления и суммарная длительность эпизодов аффективного расстройства за одинаковые периоды времени до и после начала применения лития у одного и того же пациента. В исследование вошли 88 пациентов с разными формами аффективных расстройств (как униполярных, так и биполярных). При этом оказалось, что суммарная продолжительность аффективных эпизодов за период до начала применения лития в исследованной группе составляла в среднем 13 недель в году, а после начала применения лития, за такой же по продолжительности период – в среднем две недели в году. Результаты этого исследования были опубликованы в 1967 году в журнале *Archives of General Psychiatry*²⁰.

Следующий, 1968 год принес несколько новых и очень важных публикаций, связанных с темой клинического применения лития, авторами снова были Могенс Скоу и его сотрудники. В первой из этих статей было впервые в мировой научной литературе описано увеличение щитовидной железы (развитие зоба) как нежелательный побочный эффект длительной терапии литием. Развитие зоба было обнаружено у 12 пациентов из выборки в 320 человек, длительно принимавших литий³⁹⁶. Вторая же работа была посвящена исследованию вопроса о том, каким именно образом катион лития удаляется через почки. В ней также изучалось, как одновременное с литием применение различных других лекарств может повлиять на почечный клиренс лития и натрия и на концентрацию лития в плазме крови. Авторами было установлено, что ионы лития, подобно ионам натрия, реабсорбируются главным образом в проксимальной части извитых канальцев почек и конкурируют с ионами натрия за механизм реабсорбции. Они также показали, что бессолевая или низкосолевая (бедная натрием) диета снижает почечную экскрецию лития, увеличивает его канальцевую реабсорбцию и повышает его концентрацию в плазме крови и в тканях. Это может привести к развитию или усилению побочных эффектов терапии литием, вплоть до появления симптомов интоксикации литием (передозировки лития). И наоборот, избыточное потребление поваренной соли с пищей может препятствовать достижению терапевтических концентраций лития в плазме крови (по крайней мере, при использовании его в обычных дозах)⁴⁴³. Результаты этой работы позволили наконец выяснить причины известного с 1949 года факта, что при попытках использования хлорида лития как заменителя обычной поваренной соли (хлорида натрия) в рамках бессолевой или низкосолевой (низконатриевой) диеты часто развивались тяжелые побочные эффекты и осложнения, иногда даже со смертельным исходом. В третьей важной работе от 1968 года Могенс Скоу с сотрудниками

описали серию из восьми клинических случаев отравления литием или передозировки лития. Обобщив результаты этих восьми наблюдений, авторы описали типичные развернутые клинические картины отравлений литием, предложили дифференциально-диагностические критерии для продромальных симптомов отравления литием и для их отличия от «обычных» часто наблюдаемых побочных эффектов литиевой терапии. Они также показали стадийность развития тех или иных острых побочных эффектов литиевой терапии или симптомов отравления литием и их зависимость от концентрации лития в плазме крови. Был описан исход этих состояний и предложены эффективные меры для лечения отравлений литием³⁹⁷.

Однако в том же году в самом престижном международном медицинском журнале *The Lancet* была опубликована резко критическая статья о литиевой терапии, поставившая под сомнение как ее научную обоснованность (доказательную базу) и практическую полезность, так и научную корректность проведенных к тому времени исследований терапевтического эффекта лития, бесспорным лидером которых признавался Могенс Скоу. Даже само название этой статьи было весьма показательным: *Prophylactic lithium: another therapeutic myth?* («Профилактика литием: еще один терапевтический миф?»). Авторами этой статьи были двое британских психиатров, Бэрри Блекуэлл (Barry Blackwell) и Майкл Шеферд (Michael Shepherd). Они выражали сомнения относительно научной корректности результатов датских исследователей и того, насколько строго доказана терапевтическая эффективность и безопасность лития при аффективных расстройствах, и требовали, чтобы эти исследования были проведены повторно с помощью «двойного слепого метода»⁵⁰.

В самом деле, исследование Могенса Скоу и соавторов от 1954 года об антиманиакальном действии лития было первым плацебо-контролируемым исследованием лития в психиатрии вообще, но в нем не было предусмотрено ни ослепления (простого или двойного), ни рандомизации. Исследование же Скоу и Бааструпа от 1968 года о профилактической эффективности лития было по своему дизайну натуралистическим (в нем сравнивались одни и те же пациенты до назначения лития и после). Ни одно из опубликованных к 1968 году исследований по применению лития в психиатрии не было двойным слепым рандомизированным плацебо-контролируемым.

Это вполне правомерное с сегодняшних позиций требование двух тогдашних британских «скептиков и критиков литиевой терапии» – Бэрри Блекуэлла и Майкла Шеферда – было выполнено в 1970–1973 годы. В этот исторический период в Дании, Великобритании и США были параллельно проведены восемь двойных слепых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований по профилактическому применению лития в психиатрии. Датскими исследованиями руководили Могенс Скоу и Поль Бааструп. В проекте участвовали пациенты с аффективными расстройствами (как униполярными, так и биполярными), у которых до начала терапии литием наблюдалось по крайней мере два эпизода аффективного расстройства любого знака. В большинстве опубликованных работ (как в Дании, так и в Великобритании и США) применялся так называемый дизайн отмены (англ. *discontinuation design*), при котором сравнивалась группа пациентов, продолжавших принимать ранее назначенный им литий, с группой пациентов, у которых без их ведома литий был отменен и заменен на плацебо (заведомо неактивный при данном расстройстве препарат, пустышку).

Критерием эффективности профилактики литием в этих исследованиях служило отсутствие у пациентов рецидивов аффективного расстройства или уменьшение их частоты, тяжести и продолжительности. При этом рецидив определялся как такое ухудшение психического состояния пациента, при котором больному потребовалась госпитализация или амбулаторное назначение какого-либо дополнительного (помимо лития) антидепрессивного либо антиманиакального лечения. После сведения и обобщения Могенсом Скоу и Клаусом Томсеном (Klaus Thomsen) результатов всех этих исследований было показано, что в группе пациентов, продолжавших принимать литий на протяжении двух лет, процент людей, у которых за это время

наблюдался хотя бы один рецидив аффективного эпизода любого знака (депрессии или мании/гипомании), был существенно ниже (около 30 %) по сравнению с группой пациентов, которым литий без их ведома был заменен на плацебо (у них за эти же два года рецидивы любого знака составили около 70 %). Эти результаты были затем опубликованы в первом специализированном учебнике по терапии литием, который увидел свет в 1975 году⁴⁰⁰.

Пионерская публикация Джона Кейда об антиманиакальном эффекте лития послужила источником вдохновения для первых исследований Могенса Скоу, также посвященных применению лития для лечения острых и хронических маниакальных состояний. Однако уже с 1960-х годов Могенс Скоу стал активным исследователем, пропагандистом и популяризатором лития как средства не только антиманиакального, но в первую очередь профилактического, противорецидивного, средства, которое способно оказывать положительное воздействие на долгосрочное течение и прогноз аффективных расстройств. В 1963 году Могенс Скоу написал первое письмо Джону Кейду. Он сообщил Кейду, что у его родного брата, который страдал маниакально-депрессивным безумием с тяжелыми депрессивными эпизодами и из-за этого много времени проводил в психиатрических больницах, при очередном рецидиве депрессии всего через несколько недель после начала приема лития наступила ремиссия.

Это письмо стало началом оживленного общения двух замечательных ученых, несмотря на то, что в то время Джон Кейд, как мы уже упоминали, отошел от своих исследований по применению лития в психиатрии на почве переживаний по поводу смерти своего первого пролеченного литием пациента и сообщений о потенциальной токсичности лития и такими исследованиями на тот момент занимался только Могенс Скоу. В 1970 году Кейд навестил Скоу в исследовательском центре в Рискоу, где тот работал, и сфотографировался втроем со Скоу и другим выдающимся исследователем лития в психиатрии, тоже датчанином, Полем Бааструпом.

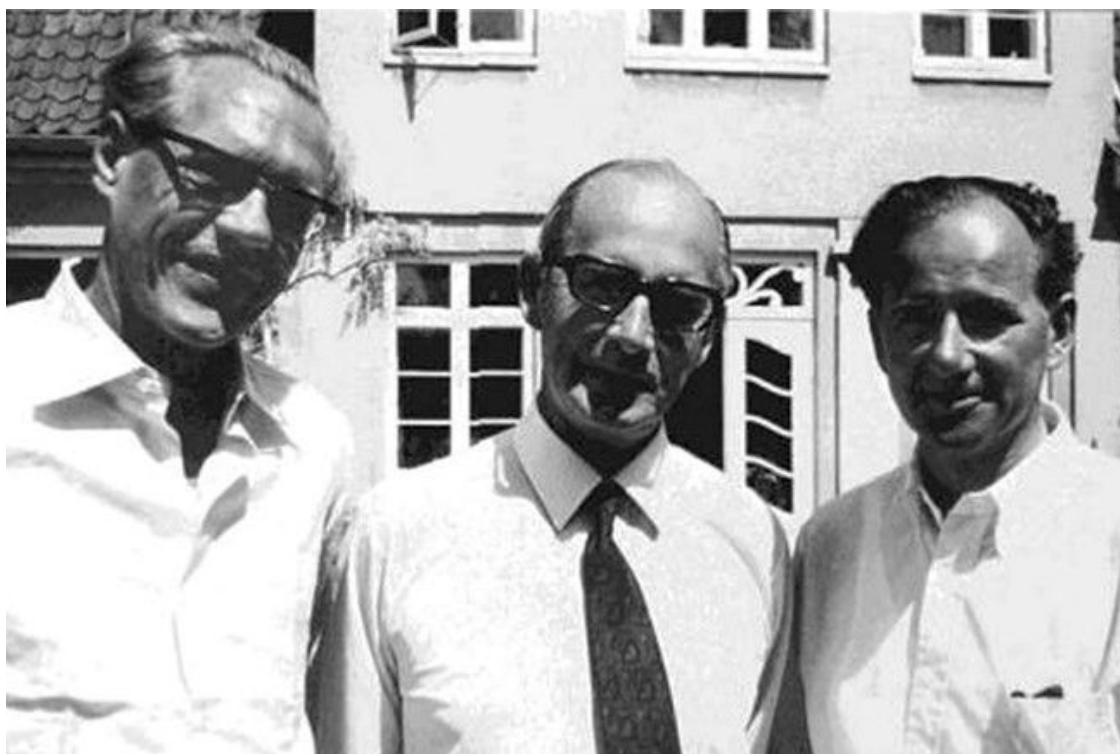


Рис. 2. Три выдающихся исследователя лития в психиатрии — Могенс Скоу, Поль Бааструп и Джон Кейд — во время пребывания Кейда в Дании в 1970 году

Примером того, что Могенс Скоу интересовался исследованиями не только терапевтической эффективности лития, но и вопросов его безопасности, побочных эффектов и потенциальной токсичности, а также практическими аспектами его клинического применения, может служить тот факт, что именно Скоу был одним из инициаторов систематического исследования вопроса о том, как влияет лечение аффективных расстройств солями лития у беременных на течение беременности, на состояние новорожденных и на риск проявления у плода врожденных аномалий развития. С этой целью был создан так называемый международный реестр литиевых детей и аналогичные национальные реестры в странах – участницах проекта (англ. *Register of Lithium Babies*). В 1973 году в рамках этого проекта был опубликован первый отчет, в котором описывались 118 детей из скандинавских стран, Соединенных Штатов и Канады, матери которых принимали литий в I триместре беременности³⁹⁹.

В этом отчете указывалось, что у 9 из 118 обследованных детей были выявлены те или иные врожденные пороки развития, причем у 6 из этих 9 детей наблюдались пороки развития системы органов кровообращения. Однако из-за способа сбора данных и отсутствия группы сравнения эти данные не позволили сделать какие-либо выводы о реальном влиянии лития на течение беременности и на риск проявления врожденных патологий развития у плода (о реальной величине тератогенного эффекта, если таковой имеет место быть). В том же году Могенс Скоу опубликовал статью об эффективном и безопасном применении бета-блокатора пропранолола для уменьшения или купирования тремора, который часто наблюдается при применении лития, особенно в начале терапии им²⁰³.

Следующие важные публикации Могенса Скоу, посвященные исследованиям по применению лития в психиатрии, относятся к 1979 году. В первой из этих статей он утверждал, что

длительный прием препаратов лития может быть полезным при профилактике рецидивов не только биполярного аффективного расстройства, но и униполярных рекуррентных депрессий. В доказательство своей позиции Могенс Скоу процитировал результаты исследований, которые сравнивали эффективность длительной профилактики рецидивов униполярных депрессий с помощью лития и с помощью трициклических антидепрессантов и не обнаружили какой-либо существенной разницы в их эффективности⁴⁰¹.

До конца жизни Могенс Скоу продолжал пропагандировать широкое применение лития не только для профилактики рецидивов биполярного аффективного расстройства и лечения маниакальных состояний, но и для профилактики рецидивов униполярных рекуррентных депрессий. На конференции IGSLI в Познани в 2005 году он предложил исследовательскую гипотезу о том, что литий может оказаться наиболее эффективным в профилактике рецидивов униполярной рекуррентной депрессии именно у пациентов, которые имеют те или иные отдельные черты биполярности, то есть относятся к «мягкому биполярному спектру» (*soft bipolar spectrum*), в терминологии Хагопа Акискала (Hagop Akiskal), или, иными словами, могут являться «скрытыми биполярниками» (*hidden bipolars*). И наоборот, хороший профилактический эффект лития при униполярной рекуррентной депрессии, согласно этой гипотезе, может указывать на некую «скрытую биполярность», на принадлежность пациента к «мягкой части биполярного спектра».

В 1979 году вышла в свет работа Могенса Скоу, посвященная изучению вопроса о том, как может влиять терапия литием на творческие способности пациентов. Эта статья стала одной из первых, если не первой, в современной научной психиатрии попыткой постановки вопроса о том, как вообще влияет терапия психотропными средствами (любыми, а не только литием) на творческие способности пациентов. В начальный период развития психофармакологии, как мы знаем, этому и многим другим аспектам качества жизни пациентов уделялось гораздо меньше внимания, чем вопросам терапевтической эффективности, и гораздо меньше, чем этой же проблеме принято уделять внимание сегодня.

Таким образом, данная статья отражает и гуманистические воззрения Могенса Скоу, его стремление к тому, чтобы психиатрическое лечение не только помогало пациентам избавиться от симптомов болезни, но и способствовало улучшению их качества жизни, сохранению или улучшению их творческих и интеллектуальных способностей, и его интерес к изучению вопроса о том, каким образом терапия литием может влиять на самые разные стороны жизни пациентов. Материалом для исследования в этой статье послужили пациенты-художники, творческая группа, которая непропорционально широко представлена среди всех больных, страдающих биполярным аффективным расстройством. Из 24 опрошенных Могенсом Скоу художников половина (12 человек) утверждали, что на фоне терапии литием их творческие способности и продуктивность улучшились (можно предположить, что это произошло вследствие эффективной профилактики аффективных эпизодов и связанных с ними проблем с работоспособностью, концентрацией внимания, когнитивных нарушений). Еще 6 человек отметили небольшое ослабление или притупление своих творческих способностей, а остальные шестеро не заметили никакой разницы. Из этого Могенс Скоу сделал вывод, что терапия литием обычно не оказывает существенного негативного влияния на творческие способности и продуктивность, не противопоказана пациентам творческих профессий (известно, что многие из них высказывают опасения относительно возможной «потери» или «притупления» творческих способностей при психотропном лечении) и может даже способствовать их сохранению или улучшению⁴⁰².

Начиная с 1980 года фундаментальный труд Могенса Скоу *Lithium treatment of manic-depressive illness* («Лечение литием маниакально-депрессивной болезни»), который по сей день является ценным справочником по литиевой терапии для врачей, пациентов и их семей, регулярно переиздавался. Обновленные переиздания этой книги были выпущены в 1983, 1986,

1988 и 1993 годах⁴⁰³. Перевод пятого (1993) издания этой книги на польский язык вышел в 1994 году в издательстве Института психиатрии и неврологии в Варшаве⁴⁰⁶.

Шестое оригинальное издание этой книги вышло в 2004 году и называлось *Lithium treatment of affective illness* («Лечение литием аффективных расстройств»)⁴⁰⁷. Перевод шестого издания на польский язык состоялся в 2006 году в издательстве того же варшавского института⁴⁰⁹.

Благодаря совместной инициативе датчанина Могенса Скоу, канадца Поля Грофа (Paul Grof) и немецкого исследователя Бруно Мюллера-Эрлингхаузена (Bruno Müller-Oerlinghausen) в 1988 году была образована Международная группа по исследованиям пациентов, принимающих литий (англ. *International Group for The Study of Lithium Treated Patients – IGSLI*). Как мы покажем в следующих главах этой книги, исследования, проведенные под эгидой IGSLI, позволили, кроме прочего, документировать специфический антисуицидальный эффект лития (его положительное влияние на частоту самоубийств и попыток самоубийства среди пациентов с аффективными расстройствами, а также на их общую смертность) и доказали наличие у иона лития нейропротективных свойств.

В 1990 году основан международный журнал *Lithium*. Могенс Скоу был избран членом его редакционного совета и опубликовал одну из многочисленных научных статей в первом номере этого журнала. Эта статья посвящена применению лития в качестве потенцирующего агента к антидепрессантам с целью повышения их эффективности и расширения терапевтических возможностей в случаях лекарственно устойчивой депрессии.

В последующие годы в целом ряде систематических обзоров, посвященных сопоставлению разных стратегий потенцирования антидепрессантов при лекарственно устойчивых депрессиях с целью повышения их эффективности, было показано, что стратегия потенцирования этих лекарств именно с помощью лития имеет одну из наиболее обширных и убедительно документированных доказательных баз по эффективности и безопасности³¹. Некоторые исследователи, в том числе и автор этой книги, считают применение лития для потенцирования антидепрессантов при терапевтически резистентных депрессиях вторым по важности (после профилактики рецидивов аффективных расстройств) показанием для его применения в психиатрии вообще.

За свою жизнь Могенс Скоу стал автором более чем 500 статей, книг и глав в книгах, посвященных терапии литием. За научные труды он был награжден многими престижными международными премиями, среди которых присужденная ему в 1974 году, вместе с Джоном Кейдом, *International Scientific Kittay Foundation Award* (Международная научная премия сообщества Китти).

В 1982 году Могенс Скоу стал лауреатом *John Cade Memorial Award* (Премии памяти Джона Кейда), а в 1987 году – лауреатом самой престижной американской премии – премии Альберта Ласкера по медицине и клиническим исследованиям (*Albert Lasker Clinical Medical Research Award*), которую часто называют «американским аналогом Нобелевской премии». В 1995 году он получил премию Международного сообщества исследований лития (*International Society of Lithium Research's Prize for Lifetime Achievement*).

В 2000 году Международная коллегия нейропсихофармакологии (*Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum – CINP*) присудила Могенсу Скоу премию *Pioneers in Psychopharmacology Award* («Пионеры в психофармакологии»). А в 2004 году он получил *Lifetime Achievement Award* (Премия за научные достижения всей жизни) от американского Национального общества исследований шизофрении и аффективных расстройств (*National Alliance for Research in Schizophrenia and Affective Disorders*). Его также дважды номинировали на Нобелевскую премию в области физиологии и медицины.

В 1999 году было основано Международное общество исследований биполярного расстройства (*International Society of Bipolar Disorders – ISBD*) и Могенс Скоу избран его почетным президентом. Начиная с 2001 года во время ежегодных международных конференций, посвященных биполярному аффективному расстройству, это общество присуждает премии имени Могенса Скоу за достижения в области научных исследований, образовательной и просветительской деятельности, организаторской, правозащитной и медиаактивности, имеющей отношение к этой болезни.



Рис. 3. Участники конференции *International Group for The Study of Lithium Treated Patients (IGSLI)* в Познани, 23–25 сентября 2005 года. В центре (с палкой) — Могенс Скоу, крайние справа — польские члены IGSLI — Александра Сувальская и Януш Рыбаковский

С 23 по 25 сентября 2005 года Могенс Скоу был гостем 19-й конференции IGSLI в Познани. Он очень радовался тому, что смог принять участие в этом событии, несмотря на трудности, связанные с возрастом (ему на тот момент исполнилось 87 лет). В выступлении на пленарном заседании этой конференции он представил одну из своих новых исследовательских гипотез, которая касалась применения лития в профилактике рецидивов рекуррентной депрессии (по его мысли, литий может быть особенно эффективным в профилактике рецидивов депрессий у той части униполярных депрессивных пациентов, которые проявляют те или иные отдельные признаки биполярности, то есть относятся к так называемому мягкому биполярному спектру, или же являются «скрытыми или латентными биполярными больными»). Ничто не предвещало того, что несколько дней спустя этот великий ученый окончит свою полную труда жизнь.

Чтобы лучше охарактеризовать масштаб личности Могенса Скоу и величину его вклада в исследование и популяризацию терапии литием, кратко процитируем некоторые посмертные похвальные речи других выдающихся исследователей литиевой терапии в честь Скоу.

Сэмюэль Гершон: «Вклад Могенса Скоу в области исследований лития станет прочным, несокрушимым наследством. Но его гуманного отношения к пациентам и его большой самоотдачи ничем заменить невозможно».

Поль Гроф (Paul Grof): «Всю свою жизнь Могенс был блистательным и творческим человеком. Но прежде всего поражала его огромная доброта и самоотверженность в отношении к другим. Он был любящим отцом и мужем, заботливым товарищем и верным другом».

Знакомство автора книги с Могенсом Скоу началось в 1971 году – с переписки со Скоу на тему лития. Впервые они встретились лично в 1974 году. А в 1976 году Могенс приехал с визитом в Познань, где прочитал доклад о лечебном применении лития. Впоследствии автор книги сотрудничал со Скоу в течение 30 с лишним лет, до самой смерти ученого: сначала как его ученик, а позднее – как партнер в его исследованиях терапии литием. На конференцию IGSLI в 2005 году, которая состоялась в Познани, Могенс привез копию первого письма автора книги, датированного 1971 годом. Повторное чтение этого письма спустя 34 года было очень трогательным и волнующим событием как для самого Могенса Скоу, так и для автора этой книги.



Рис. 4. Церемония вручения научной премии им. Могенса Скоу во время конференции *International Society of Bipolar Disorders (ISBD)* в Мехико Сити, 2018 год. Премию вручает нынешний президент ISBD Триша Сьюпс (Trisha Suppes), представляет же ее предыдущий президент Мануэль Санчес Кармона (Manuel Sanchez Carmona)

Венцом этого общения можно считать присуждение автору книги премии имени великого психиатра Могенса Скоу – за его собственные научные исследования; это событие состоялось в 2018 году, во время конференции ISBD в Мехико Сити.

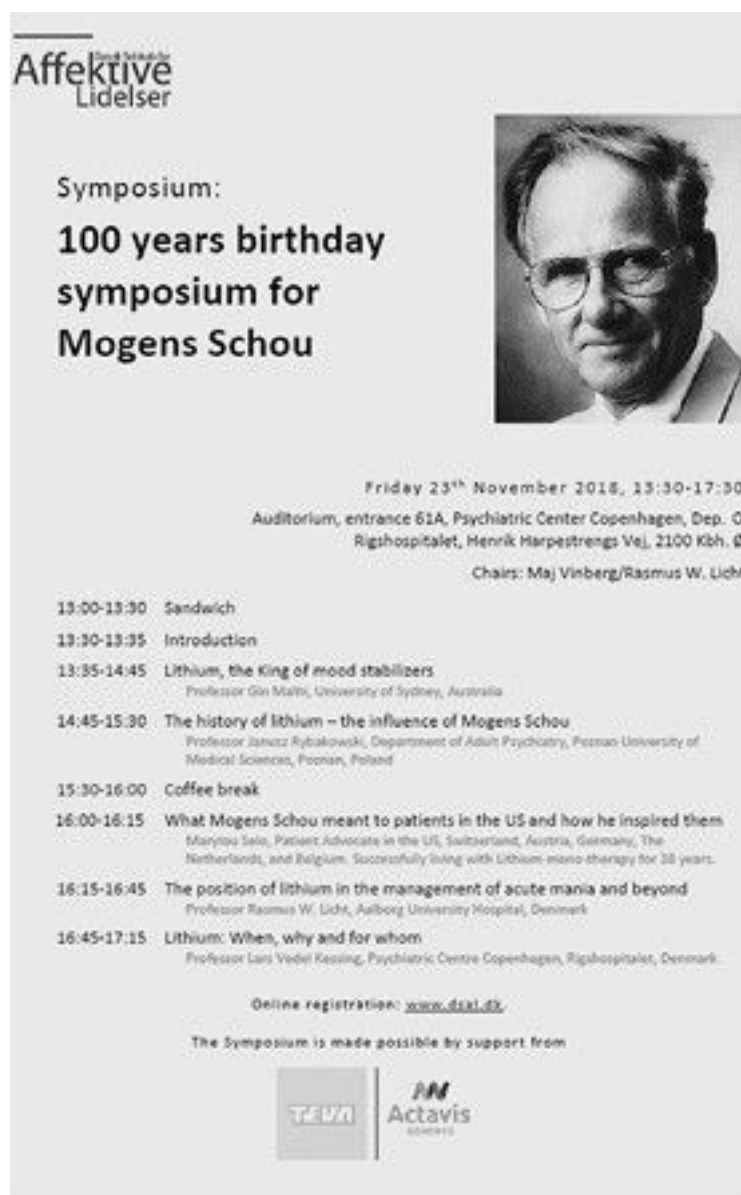


Рис. 5. Афиша конференции,
которая состоялась
в Копенгагене 23 ноября
2018 года, в столетие со дня
рождения Могенса Скоу

Накануне 100-летия со дня рождения Могенса Скоу, 23 ноября 2018 года, в Копенгагене состоялась научная конференция, в ходе которой автор книги имел честь прочесть главный

доклад по теме влияния Могенса Скоу на историю применения лития в психиатрии. Итогом конференции стала редакционная статья в журнале *Bipolar Disorders*, озаглавленная Mogens Schou (1918–2005): A scientist, a doctor and a lithium champion («Могенс Скоу (1918–2005): ученый, врач и чемпион лития»)³⁷⁷.

Глава 5

И биполярное аффективные расстройства: униполярное (рекуррентная депрессия) и биполярное (маниакально-депрессивное)

Терапевтическое действие лития в психиатрии проявляется прежде всего при аффективных расстройствах. Эмиль Крепелин выделил «маниакально-депрессивный психоз» (*manisch-depressive Irresein*) в качестве одной из двух основных групп тяжелых психических расстройств, наряду с «преждевременным слабоумием», или «деменцией прекокс» (*dementia praecox*). В последующем важными дополнениями дихотомической концепции Крепелина стали введенное Жюлем Ангстом и Карло Перрисом в 1966 году отделение униполярного рекуррентного депрессивного расстройства от биполярного («маниакально-депрессивного») аффективного расстройства, а также введенное Джейкобом Казаниным в 1933 году понятие о шизоаффективных психозах как некой разнородной группы психических расстройств, «промежуточных» по своей клинической симптоматике, течению и прогнозу между «чистой» шизофренией и «чистыми» аффективными расстройствами. Разделение психических расстройств на эти нозологические единицы поддерживают и сохраняют все актуальные на сегодняшний день диагностические классификации: как международные (МКБ-10 и недавно принятая МКБ-11), так и американские (DSM-5). В настоящей главе оба диагностические категории аффективных расстройств – униполярное рекуррентное депрессивное расстройство и биполярное аффективное расстройство – будут кратко обсуждены.

Униполярное рекуррентное депрессивное расстройство (рекуррентная депрессия)

Депрессия как болезненный синдром – это не только проявление психических расстройств, но и одно из наиболее часто встречающихся коморбидных состояний, с которыми сталкиваются специалисты всех областей медицины. Это универсальный способ реагирования организма, прежде всего его центральной нервной системы, на хронический стресс, который проявляется у значительной части человеческой популяции. В рамках эволюционной психиатрии одна из гипотез, пытающихся объяснить эволюционно полезное значение депрессивной реакции и то, почему гены, создающие предрасположенность к такого рода реагированию, не были элиминированы из популяции в ходе естественного отбора, предполагает, что в период эволюции человека как вида, длившийся от 100 тыс. до 10 тыс. лет тому назад, склонность к депрессивным реакциям увеличивала шансы на выживание индивидуума в условиях недостатка пищи и других ресурсов и хронического воздействия стрессовых факторов.

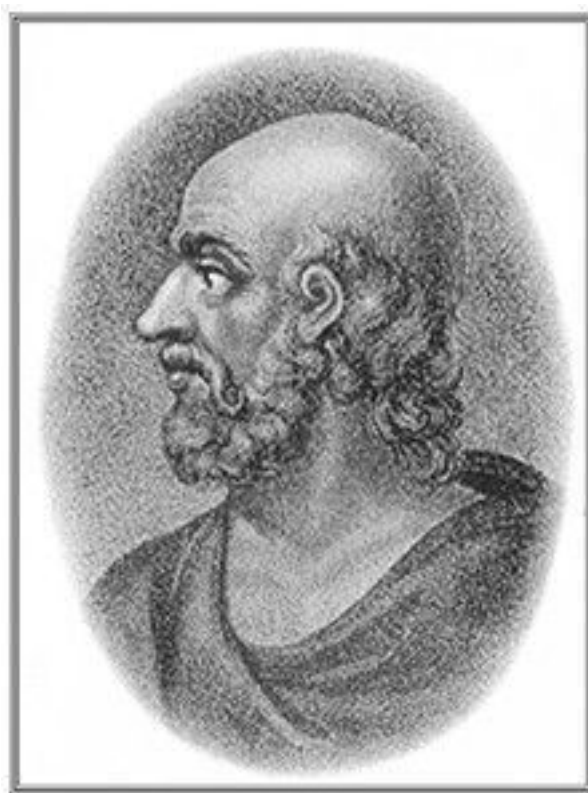


*Рис. 1. Гиппократ
(460–377 годы нашей
эры), называемый
отцом медицины,
сторонник гуморальной
теории болезней,
в которой меланхолия
характеризовалась
избытком черной желчи
(гр. *melaina chole*)*

Историческим предшественником современного понятия «депрессия» был термин «меланхолия», который известен еще с V века до нашей эры. Термин «меланхолия» буквально означает «избыток черной желчи» (от древнегреческого *melaina chole*). Это – отсылка к гуморальной теории, которую проповедовала школа «отца медицины» Гиппократ (460–377 годы нашей эры). Согласно этой теории, человеческое тело состоит из четырех основных жидкостей: крови, слизи (флегмы), желтой желчи и черной желчи, которые находятся в динамическом равновесии, а все болезни, психические и соматические, вызываются тем или иным наруше-

нием баланса. В частности, депрессивный синдром, или «меланхолия», по этой теории, вызывается «избытком черной желчи в организме». Понятие «меланхолия», или «меланхолическая депрессия», употребляется в научной литературе и сегодня, но в более ограниченной форме. Сегодня оно обозначает депрессивный эпизод, протекающий с самыми типичными, классическими симптомами, то есть с симптомами выраженной ангедонии, психомоторной заторможенности, витальной тоски, ранними утренними пробуждениями и типичными суточными колебаниями настроения и самочувствия (с ухудшением утром и улучшением к вечеру)⁹².

Современный же термин «депрессия» этимологически происходит от латинского глагола *deprimere*, означающего «придавить», «угнетать». В сегодняшнем значении этот термин впервые употребил врач из Эдинбурга Роберт Уитт (Robert Whytt, 1714–1766). Уитт был придворным врачом короля Шотландии Георга III и замечательным исследователем нервной системы. В частности, он ввел понятие рефлекса, описывая явление реакции зрачка на свет, которое в его честь названо «рефлексом Уитта». В диссертации на тему нервных, ипохондрических и истерических расстройств Уитт впервые ввел понятие «умственная депрессия» (англ. *depression of mind*)⁴⁶¹. Этот термин был быстро принят на вооружение другими специалистами и широко распространен в психиатрической терминологии XIX и XX веков.



Рис. 2. Роберт
Уитт (1714–1766),
замечательный
шотландский врач,
который ввел понятие
«умственная депрессия»
(англ. *depression of mind*)

Последние десятилетия XX века ознаменовались значительным развитием эпидемиологических исследований депрессии. В этих исследованиях было показано систематическое повышение заболеваемости этим расстройством и его распространенности в популяции за последние десятилетия по сравнению с предыдущими историческими периодами. Это явление носит глобальный характер и наблюдается в большинстве стран. Исследования, посвященные изучению частоты появления симптомов депрессии у опрошенных за последние 12 месяцев, показали, что таких людей по миру около 6 % общей популяции, с преобладанием женщин (в среднем 7 % женщин и только 4 % мужчин).

Одним из основных симптомов депрессии принято считать нарушение настроения как в виде его общего понижения, так и в виде ослабления положительного эмоционального восприятия ранее приятных вещей или позитивных новостей. Таким образом, можно выделить два аспекта нарушения настроения при депрессивных состояниях. Первый аспект – это испытываемое пациентом чувство тоски, грусти, печали, подавленности, или угнетения, или чувство

внутренней пустоты, отчаяния и безнадежности, или еще какие-то чувства, которые можно считать типичными проявлениями пониженного настроения. При этом важно подчеркнуть, что в состоянии депрессии мы имеем дело не с кратковременным ухудшением настроения или с преходящим чувством печали, скорби или отчаяния, сопровождающим какое-то неприятное событие, а с состоянием, которое длится как минимум неделями, а иногда – месяцами и даже годами. У значительной части пациентов с депрессией интенсивность этих неприятных чувств и эмоций колеблется в суточном ритме. Наиболее типично ухудшение настроения и самочувствия в утренние часы и улучшение к вечеру. У другой же части пациентов усиление депрессивной симптоматики может быть связано с какими-то неблагоприятными внешними событиями, причем может иметь место чрезмерно сильное отрицательное эмоциональное реагирование на внешне казалось бы незначительный стрессовый фактор.

Второй важный аспект нарушения настроения при депрессивных состояниях – это снижение или полная утрата пациентом способности испытывать радость и удовольствие от жизни и от всех тех вещей, которые когда-то приносили этому человеку радость и удовольствие, – так называемая ангедония. Иногда же у пациентов с депрессией развивается общее болезненное притупление или охлаждение эмоций, проявляющееся снижением или полной утратой способности испытывать не только положительные эмоции (например, радость и удовольствие), но и отрицательные (печаль, грусть, скорбь, обида, гнев и т. д.), а также способности плакать, смеяться или иным образом проявлять внешне свои эмоции – так называемая болезненная психическая анестезия (*anaesthesia psychica dolorosa*).

Третьим так называемым основным, или ключевым (англ. *key symptom, core symptom*), симптомом депрессии, наряду с уже упоминавшимися двумя – общим снижением настроения и развитием ангедонии, – считается чувство бессилия или изнеможения, снижение уровня энергии, активности, работоспособности. Этот симптом назван ключевым в МКБ-10, но не в DSM-5, которая, в отличие от МКБ-10, определяет в качестве ключевых для диагностики депрессивного эпизода только два симптома – ангедонию и общее снижение настроения. Присутствие в клинической картине болезни хотя бы одного из этих двух (для DSM-5) или трех (для МКБ-10) ключевых симптомов депрессии, наряду с наличием других, дополнительных, о которых мы поговорим ниже, является абсолютно необходимым для диагностики депрессивного эпизода в обеих этих диагностических системах.

Среди тех шести дополнительных симптомов, которые и МКБ-10, и DSM-5 причисляют к диагностическим признакам депрессии, три симптома представляют собой симптомы нарушения высших психических функций (нарушения хода мышления, нарушения его содержания, а также суицидальные тенденции), а еще три симптома – это симптомы нарушения телесных, соматических функций (нарушения сна, нарушения двигательной активности, нарушения регуляции аппетита и массы тела). Для того чтобы диагностировать депрессивный эпизод, нужно, чтобы эти симптомы наблюдались у пациента на протяжении не менее чем 14 дней (2 недели).

Мышление человека, страдающего депрессией, может характеризоваться нарушениями как формы, так и содержания. В первом случае речь обычно идет о замедлении темпа мышления, а во втором – о создании депрессивной картины мира. В крайних случаях мысли пациента и его речь текут так медленно, что общение с ним становится очень затруднительным. У него также могут наблюдаться проблемы с концентрацией внимания, собранностью, сосредоточенностью, со способностью четко и внятно формулировать свои мысли и облекать их в словесную форму. Может также наблюдаться нарушение волевых и исполнительных функций – неспособность принимать какие-то решения и исполнять их или добиваться их исполнения, неспособность сделать выбор в ситуациях, предполагающих наличие выбора, неуверенность, колебания и сомнения в правильности выбора даже после его совершения. Это может касаться даже самых простейших, бытовых действий, связанных, например, с жизнеобеспечением или с

соблюдением гигиены, не говоря уже о решениях и волевых актах, необходимых для нормального функционирования в обществе, учебы, работы и т. д.

Кроме того, депрессивному мышлению свойственно также создание депрессивной картины мира и самого себя. Депрессивное видение мира распространяется как на самооценку пациента, так и на оценку им своего окружения и будущего. В крайних случаях депрессивное мышление может быть настолько выраженным, что приобретает характер депрессивного бреда. Во время депрессивного эпизода у пациента снижается самооценка, появляется ощущение, что он лишен всякой ценности как человек и/или как специалист, что он недостойн внимания других людей, что он никому не нужен, неинтересен, никем не любим и не уважаем. При усилении депрессии нередко появляется и может начать доминировать во внутренних переживаниях пациента чувство вины и стыда (обычно необоснованное), которое часто сопровождается мыслями о том, что пациент якобы когда-то сделал что-то плохое и этим обидел, оскорбил или оттолкнул близких, друзей или других значимых для него людей, или же навязчивыми воспоминаниями об имевших место когда-то в прошлом действительных прегрешениях и проступках.

В крайних случаях пациент с депрессией считает себя грешником, достойным лишь осуждения, общественного порицания и наказания (часто – в виде смертной казни или как минимум многолетнего тюремного заключения). Это так называемый бред виновности или греховности, одна из наиболее типичных разновидностей депрессивного бреда. Другая часто встречающаяся разновидность депрессивного бреда – это бред разорения или финансовой несостоятельности, который проявляется в необоснованном убеждении в том, что пациент и его семья – нищие или банкроты и что у них якобы нет средств даже на то, чтобы выжить. Еще одним часто наблюдаемым типом депрессивного бреда является ипохондрический бред. Он может проявляться в необоснованном убеждении пациента в том, что у него якобы имеется какая-то тяжелая, опасная или неизлечимая болезнь, или какие-то внешние уродства, или нарушения функционирования внутренних органов. В наиболее тяжелых случаях ипохондрический бред может принимать внешне гротескную форму, при которой пациент совершенно уверен в том, что он уже умер, уже мертв, что он абсолютно пуст внутри, что все его внутренние органы сгнили или остановились, прекратили свое функционирование – так называемый нигилистический бред Котара, или бред отрицания Котара.

Важным элементом депрессивного мышления являются также суицидальные мысли и планы. Они возникают на фоне внутреннего убеждения пациента в том, что его жизнь не имеет никакого смысла и не приносит ни ему самому, ни окружающим никакой пользы и что продолжение его существования принесет только лишь дополнительные страдания и ему самому, и его близким. Суицидальные мысли и планы появляются как минимум у половины пациентов с тяжелым депрессивным эпизодом и во многих случаях побуждают их к совершению попыток самоубийства. Особенно жестокой разновидностью самоубийства является так называемое расширенное самоубийство, при котором пациент убивает сначала своих близких, а затем и себя. Оно служит результатом внутреннего убеждения пациента в том, что смысл потеряла жизнь не только его самого, но и его близких или же что они не переживут его смерти, не выживут без его помощи. Следовательно, лучше и их тоже лишить жизни, чтобы избавить от неизбежных мучений, а потом покончить с собой.

Конец ознакомительного фрагмента.

Текст предоставлен ООО «Литрес».

Прочитайте эту книгу целиком, [купив полную легальную версию](#) на Литрес.

Безопасно оплатить книгу можно банковской картой Visa, MasterCard, Maestro, со счета мобильного телефона, с платежного терминала, в салоне МТС или Связной, через PayPal, WebMoney, Яндекс.Деньги, QIWI Кошелек, бонусными картами или другим удобным Вам способом.