
НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ И СООБЩЕНИЯ

SCIENTIFIC REVIEWS AND REPORTS

DOI: 10.12731/wsd-2017-4-2-101-136

УДК 616.89

ПИРОГЕНАЛ В ПСИХИАТРИИ, НЕВРОЛОГИИ И НАРКОЛОГИИ: ИСТОРИЯ, МЕХАНИЗМЫ ЛЕЧЕБНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ И РЕЗУЛЬТАТЫ

Быков Ю.В., Беккер Р.А.

***Цель исследования.** Представить исторический обзор о применении пиротерапии с использованием пирогенала в психиатрии, наркологии и неврологии, как советской, так и постсоветской, и западной, об исторических показаниях для его применения, гипотезах о его механизмах действия, о доказательной базе для его применения.*

***Методология проведения работы.** Авторами был проведен поиск литературы о пиротерапии с использованием пирогенала, о механизмах её действия и смежных концепциях в библиотеке медицинского факультета Тель-Авивского университета и в библиотеке Ставропольского государственного медицинского университета, а также в PubMed. Найденные в результате этого поиска исторические литературные данные и представлены в настоящей статье. Кроме того, представлены также два клинических случая эффективности пиротерапии с использованием пирогенала, известные авторам.*

***Результаты.** Полученные нами в результате данного обзора литературы и рассмотренные клинических случаев данные свидетельствуют о том, что от пиротерапии (в том числе с использованием пирогенала), как метода преодоления резистентности к психофармакотерапии, отказываться преждевременно, и что этот метод в 21-м веке нуждается в возрождении на новых, современных принципах и основаниях.*

Область применения результатов. Полученные нами результаты могут применяться в психиатрии, наркологии и неврологии, прежде всего в терапевтически резистентной субпопуляции больных.

Ключевые слова: пирогенал; бактериальный липополисахарид; пиротерапия; история психиатрии; терапевтическая резистентность; депрессивные состояния; маниакальные состояния; шизофрения; алкоголизм; наркомания; нейродегенеративные заболевания; черепно-мозговые травмы; нейросифилис.

PYROGENAL IN PSYCHIATRY, ADDICTION MEDICINE AND NEUROLOGY: HISTORY OF ITS USE, HYPOTHESES ON ITS MECHANISMS OF ACTION AND THERAPEUTIC RESULTS

Bykov Yu. V., Bekker R. A.

Purpose. To make a thorough historical review about the use of pyrotherapy with bacterial LPS (including Pyrogenal) in Soviet, post-Soviet and Western psychiatry, and to show its therapeutic utility, to reach an objective conclusion on its use and value, and to present two treatment-resistant clinical cases in which remission was obtained only after Pyrogenal use, while all other biological methods tried, together with standard psychopharmacotherapy, have failed in these cases.

Methodology. We have performed a deep historical literature search in the libraries of Tel-Aviv University, Medical Faculty, and Stavropol State Medical University, and in PubMed. The data we have found regarding Pyrogenal and bacterial LPS therapeutic use, are then presented there. Together with such historical data, we also present and describe two clinical cases we have met in our practice.

Results. Results we have obtained by this historical review and review of the cases presented, definitely show that pyrotherapy (including therapy with bacterial LPS and Pyrogenal in particular) is still an useful therapeutic method of overcoming treatment resistance.

Practical implications. Our results can be applied in psychiatry, substance use medicine and neurology, especially in treatment-resistant subpopulations.

Keywords: Pyrogenal; bacterial LPS; pyrotherapy; history of psychiatry; treatment resistance; depressive states; manic states; schizophrenia; alcoholism; drug abuse; neurodegenerative diseases; brain trauma; neurosyphilis.

История открытия и внедрения пирогенала в практику

Первые упоминания о положительном эффекте лихорадки при психических заболеваниях мы встречаем ещё у Гиппократов. Он отметил благотворное влияние малярии на проявления эпилепсии и сопутствующих ей психических нарушений. Впоследствии Гален также заметил, что лихорадка оказывает положительное влияние на течение психических заболеваний [Беккер Р.А., Быков Ю.В., 2016; Zuschlag Z.D. et al, 2016]. После них многие врачи Древнего Мира и Средневековья неоднократно описывали снижение агрессивности и уменьшение симптоматики у психически больных после перенесённых приступов малярии [Freitas D.R.C. et al, 2014]. В частности, весомый вклад в развитие теоретических основ для будущей методики пиротерапии внесли наблюдения над действием лихорадки на психически больных таких знаменитых психиатров прошлого, как Филипп Пинель (1745–1826), Жан-Этьен Доминик Эскироль (1772–1840), Поль Брике (1796–1881), Генри Модсли (1835–1918) [Zuschlag Z.D. et al, 2016].

На основании этих наблюдений некоторые врачи стали пытаться экспериментировать с искусственным вызыванием лихорадки у животных, в надежде, что это можно будет затем использовать на человеке в терапевтических целях. Первые дошедшие до нас литературные сведения об опытах такого рода относятся к концу XVIII века. В этих опытах искусственную лихорадку пытались вызвать введением животным различных продуктов гниения тканей [Крайцеров Б.В., 2005].

Основываясь на этих данных литературы, уже в 1874 году украинский психиатр А.С. Розенблюм, работавший в то время главным врачом Одесской психиатрической больницы, попытался привить возвратный тиф 12-ти своим психически больным пациентам с разными заболеваниями (говоря современным языком, с нейросифилисом, шизофренией и шизоаффективным расстройством, с депрессиями) и описал положительный терапевтический эффект лихорадочного воздействия на них. Возвратный тиф был выбран им в качестве инфекционного агента по двум причинам: во-первых, в Одессе как раз в то время свирепствовала эпидемия возвратного тифа, во-вторых, возвратный тиф, как следует из его названия, приводит к перенесению больным неоднократных повторных приступов лихорадки, что Розенблюм полагал более эффективным, чем однократный лихорадочный приступ. Именно Розенблюм считается основателем метода лихорадочно-инфекционной терапии психически больных [Крайцеров Б.В., 2005]. К сожалению, статья Розенблюма, описывающая терапевтический эффект тифозной лихорадки при психических заболеваниях,

была опубликована в малоизвестном журнале на русском языке, и потому не получила в своё время заслуженной известности. Однако уже в 1927 году Юлиус Вагнер-Яурегг, изобретатель метода маляриотерапии, публично объявил, что реальным изобретателем метода инфекционной терапии является не он, а А.С. Розенблюм [Беккер Р.А., Быков Ю.В., 2016].

Вызывание лихорадочных состояний при помощи введения живых микробов, как было понятно многим уже в то время, небезопасно для больного и к тому же неэтично. Поэтому врачи, занимающиеся поиском методов искусственного вызывания лихорадки, уже тогда начали искать методы, не предусматривающие введения живых микробов или искусственного заражения пациента. Так, в 1876 году Бардон-Сандерсон приготовил из гниющего мяса при помощи преципитации (осаждения) этиловым спиртом препарат, не содержащий живых микробов, но тем не менее способный вызывать лихорадку. Этот препарат он назвал «пирогеналом», то есть пирогенным веществом. Так впервые был введён этот термин для обозначения веществ, способных при парентеральном введении вызывать повышение температуры тела [Крайцеров Б.В., 2005].

Параллельно эксперименты в области иммунизации, например, те, что проводились Н.Ф. Гамалеей с прививанием сибиреязвенной вакцины в 1888 году, пришли к выводам, что эффективность иммунизации той или иной вакциной в плане профилактики того или иного заболевания зависит от степени иммунного ответа организма, в частности, от степени лихорадки в ответ на введение вакцины. Поскольку вакцины Н.Ф. Гамалеи тоже не содержали живых микробов, то лихорадочная реакция в ответ на их введение служила ещё одним доказательством возможности вызывания искусственной лихорадки без заражения живыми микроорганизмами, одним лишь введением бактериальных антигенов или других иммунизирующих начал [Крайцеров Б.В., 2005].

В начале 1920-х годов Ю. Вагнер-Яурегг, отметив лечебный эффект вызванной рожистым воспалением лихорадки у одной женщины, страдавшей прогрессирующим параличом, стал экспериментировать с искусственным вызыванием лихорадки в терапевтических целях. Сначала он пытался прививать больным стрептококк, вызывающий рожистое воспаление, но эти опыты оказались неудачными (как мы знаем сегодня, этот штамм стрептококка не вызывает рожистого воспаления у людей с нормальным, не ослабленным иммунитетом). Затем он попытался использовать внутримышечное введение туберкулина Коха (очищенной культуральной жидкости, в которой культивировались микобактерии туберкулёза). Однако после по-

явления сведений о смертных случаях среди больных туберкулёзом, лечёных туберкулином, Вагнер-Яуреги прекратил его использование в этих целях [Беккер Р.А., Быков Ю.В., 2016].

В результате многочисленных экспериментов Ю. Вагнер-Яурегг пришёл к выводу, что наиболее безопасным, на его взгляд, методом вызывания искусственной лихорадки для лечения психических заболеваний является прививка трёхдневной малярии – так называемая маляриотерапия, с последующим купированием приступов малярии хинином и метиленовым синим. Ю. Вагнер-Яурегг с успехом использовал маляриотерапию при лечении более 1000 пациентов с нейросифилисом (прогрессивным параличом) и другими психическими заболеваниями. Из пролеченных им пациентов около 60% достигали клинической ремиссии [Zuschlag Z.D. et al, 2016]. Однако после внедрения новых биологических методов терапии психических заболеваний, таких, как электросудорожная терапия (ЭСТ) и инсулинокоматозная терапия (ИКТ), интерес к пиротерапии психических заболеваний, отличных от нейросифилиса (прогрессивного паралича) стал снижаться. Открытие и внедрение пенициллина как средства лечения сифилиса (в том числе запущенных и поздних форм нейросифилиса) окончательно сделало методику маляриотерапии устаревшей, и она вышла из употребления [Беккер Р.А., Быков Ю.В., 2016; Zuschlag Z.D. et al, 2016].

Одновременно с развитием маляриотерапии, основанной на непосредственном введении инфекционного агента (трёхдневного штамма малярийного плазмодия) в организм больного, врачи продолжали пытаться экспериментировать и с другими методами вызывания лихорадки. Особенно восприимчивыми к идее пиротерапии оказались психиатры и неврологи. Так, в частности, изучались возможности вызывания лихорадочного состояния с помощью искусственных абсцессов (например, вызываемых внутримышечным введением скипидара), физического согревания больного в горячей ванне, бане или сауне или под мощным инфракрасным (тепловым) излучением, сульфозинотерапия и другие методы [Крайцеров Б.В., 2005; Беккер Р.А., Быков Ю.В., 2017; Zuschlag Z.D. et al, 2016]. Одно время в качестве потенциального способа вызывания лихорадки изучалось даже ионизирующее излучение, способное вызывать лихорадку вследствие иммуносупрессии [Беккер Р.А., Быков Ю.В., 2016; Беккер Р.А., Быков Ю.В., 2017].

В результате всех этих экспериментов наиболее безопасными и эффективными методами вызывания искусственной лихорадки были признаны методы, основанные на внутримышечном введении очищенных, стерильных пирогенных препаратов, не содержащих живых микробов, в частно-

сти, сульфозинотерапия [Крайцеров Б.В., 2005; Беккер Р.А., Быков Ю.В., 2016; Беккер Р.А., Быков Ю.В., 2017].

Однако и сульфозинотерапия не была лишена некоторых проблем и недостатков, связанных с её применением. Прежде всего, внутримышечное введение сульфозина вызывает сильное местное раздражение тканей, сильную боль в месте введения, масляные инфильтраты (олеомы) и иногда абсцессы мягких тканей. Кроме того, сульфозин было достаточно трудно дозировать, и лихорадочная реакция даже на введение малых доз часто бывала очень сильной (до 39-40-41 С) и сопровождалась выраженной физической и психической астенизацией. В силу этого сульфозинотерапия часто воспринималась больными не как лечебная, а как карательная и дисциплинирующая мера, хотя и не всегда была таковой [Беккер Р.А., Быков Ю.В., 2017].

Поэтому врачи начала и середины XX века продолжали искать более безопасные и эффективные методы вызывания искусственной лихорадки, ассоциирующиеся с меньшей местной болезненностью, не вызывающие образования масляных инфильтратов (олеом), более легко дозируемые, и с меньшим риском образования абсцессов. Так на Западе появились такие очищенные пирогенные препараты из бактериальных липополисахаридов (ЛПС), как пиромен, пирексаль, липополисахарид Шири. По аналогичному принципу в СССР был создан оригинальный отечественный пирогенный препарат Пирогенал. Он представляет собой очищенный ЛПС, выделенный из микробных культур синегнойной палочки (*Pseudomonas aeruginosa*) и палочки брюшного тифа (*Escherichia typhosa*). Основные физико-химические и фармакологические характеристики Пирогенала представлены в работе П.З. Будницкой в 1965 году [Крайцеров Б.В., 2005]. Пик интереса к Пирогеналу в качестве лечебного препарата приходится на 50–60-е годы XX века [Крайцеров Б.В., 2005].

Физико-химическая характеристика пирогенала

Пирогенал – это смесь бактериальных ЛПС, то есть осколков оболочек убитых бактериальных клеток. Таким образом, пирогенал не содержит бактериальных белков, на которые могли бы вырабатываться при повторных его введениях антитела [Крайцеров Б.В., 2005]. Этим пирогенал, продигиозан и вообще все очищенные бактериальные ЛПС отличаются от вакцин. Иными словами, пирогенал можно рассматривать как поддающийся относительной дозировке стрессор, имитирующий инфекционное начало, на внедрение которого организм животного или человека реагиру-

ет мобилизацией всех своих защитных сил, в том числе и подъёмом температуры тела [Крайцеров Б.В., 2005].

Пирогенал изготавливается из микробных культур синегнойной палочки (*Pseudomonas aeruginosa*) и брюшнотифозной палочки (*Escherichia typhosa*). Бактериальные ЛПС имеют сложную структуру, но их основными компонентами являются липоид А и полисахарид, который включает О-специфическую цепь и олигосахаридный остов [Должко Д.В., 2016]. Иммунизация ЛПС или грамтрицательными бактериями индуцирует образование антител только к О-специфической цепи ЛПС, обладающей антигенными свойствами. Активация защитных механизмов при воздействии на организм ЛПС в основном связана с воздействием полисахарида, в то время как токсические эффекты обусловлены воздействием липоида А [Должко Д.В., 2016].

Гипотезы о механизмах терапевтического эффекта пирогенала ***Нейроэндокринная гипотеза***

Достаточно давно известно, что многие психические заболевания, в частности, депрессивные и тревожные расстройства, острые и хронические стрессовые состояния, психозы – сопровождаются гиперактивацией «стрессовой» оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники (ГГН), субклиническим или клиническим гиперкортицизмом, повышением уровней кортикотропин-рилизинг-фактора (КРФ) в спинномозговой жидкости, адренкортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола в крови, нарушением работы системы отрицательной обратной связи по уровню кортизола в крови, что проявляется, в частности, в положительных результатах дексаметазонового теста [Быков Ю.В. с соавт, 2013]. Одновременно наблюдается гиперактивация мозгового слоя надпочечников, а также симпатического отдела нервной системы, и, в меньшей степени, противодействующего ему парасимпатического отдела. Это приводит к развитию гиперсимпатикотонии и гиперкатехоламинемии, причём в наибольшей мере повышается содержание в крови адреналина, в меньшей – норадреналина и дофамина [Быков Ю.В. с соавт, 2013].

В то же время известно, что *длительная* депрессия или *длительное* тревожное состояние, напротив, нередко приводит к истощению системы ГГН, к снижению уровней АКТГ и кортизола и к развитию (субклинического) гипокортицизма. Одновременно нередко отмечается истощение мозгового слоя надпочечников и симпатического отдела нервной системы, что приводит к преобладанию парасимпатических проявлений, к относительной ваготонии [Быков Ю.В. с соавт., 2013].

Эти изменения в работе оси ГГН отражаются, в частности, на составе фракций «белой крови». Так, достаточно давно известна характерная для депрессий, протекающих с выраженной гиперкортизолиемией, относительная лимфоцитопения, эозинопения (порой вплоть до полной анэозинофилии), базопения и относительный нейтрофильный лейкоцитоз [Canli T., 2014].

С другой же стороны, также достаточно давно известно, что любая острая или хроническая бактериальная инфекция или вызванное бактериальными антигенами лихорадочное состояние также приводит к активации оси ГГН, к повышению содержания в крови АКГГ и кортизола, к развитию нейтрофильного лейкоцитоза и относительной лимфоцитопении, эозинопении и базопении, и что по окончании лихорадочного периода активность оси ГГН и клеточный состав «белой крови», как правило, нормализуется. Параллельно с повышением активности оси ГГН при инфекциях и лихорадочных состояниях повышается и активность щитовидной железы, а также мозгового слоя надпочечников и симпатического отдела нервной системы, что приводит к повышению концентрации тиреоидных гормонов и катехоламинов (прежде всего адреналина, в меньшей степени норадреналина и дофамина) в крови. Напротив, выздоровление от инфекции или окончание лихорадочного периода часто сопровождается относительной ваготонией. Как было показано ещё в конце 1950-х годов, это относится и к искусственно индуцированной введением пирогенала (или других микробных антигенов) лихорадке [Moreira M.B., 1958; Sager O. et al, 1957].

Введение бактериальных ЛПС является одной из часто применяемых экспериментальных моделей депрессии на животных. Предполагается, что в этой модели депрессия и вызываемое ею снижение двигательной и психической активности, сонливость и анорексия, играют защитную роль. Они являются частью «болезненного поведения» (*sickness behavior*), направленного на максимальную экономию сил и ресурсов организма и на перераспределение их в сторону борьбы с инфекцией [Chen Z. et al, 2017]. С другой стороны, при выздоровлении от вызванной ЛПС лихорадки у животных, подвергнутых предварительной обработке резерпином (то есть, депрессивных ещё до момента введения ЛПС) часто отмечается антидепрессивный эффект [Chen Z. et al, 2017]. Предполагается, что вызываемая введением бактериальных ЛПС нейрогуморальная перестройка или «встряска» способствует запуску механизмов саногенеза, работающих не только на преодоление инфекции, но и на преодоление депрессии. В частности, эта «встряска» способствует восстановлению нормальной работы

оси ГГН и нормальной реактивности симпатического отдела нервной системы, нормализации реципрокных взаимоотношений между симпатическим и парасимпатическим отделами нервной системы [Крайцеров Б.В., 2005]. Особенно заметен положительный эффект от лечения пирогеналом при длительных, хронических, истощающих депрессивных и тревожных состояниях, сопровождающихся снижением активности оси ГГН, относительным гипокортицизмом, истощением симпатического отдела нервной системы и относительным преобладанием парасимпатической активности [Крайцеров Б.В., 2005].

Современная точка зрения состоит в том, что экзогенные пирогены, в частности, бактериальные ЛПС, вызывают лихорадку не путём непосредственного влияния на центр терморегуляции гипоталамуса (это маловероятно с учётом того, что микробных антигенов и токсинов, способных вызвать лихорадочное состояние, существует огромное множество, и что у них нет какой-то общей химической структуры, для которой могли бы существовать специфические рецепторы). Вместо этого, полагают, что лихорадочное состояние, возникающее при введении бактериальных ЛПС, обусловлено массивным высвобождением из иммунокомпетентных клеток простагландинов, лейкотриенов, гистамина и серотонина, различных воспалительных цитокинов (интерферонов, интерлейкинов, фактора некроза опухоли и др.). А уже эти вещества, в свою очередь, оказывают непосредственное активирующее влияние на соответствующие рецепторы центра терморегуляции гипоталамуса, что и приводит к развитию лихорадки [Dinarello С.А., 2004]. Определённую роль в развитии лихорадочного состояния играет также повышение под влиянием этих выделяемых иммунокомпетентными клетками веществ активности щитовидной железы, мозгового слоя надпочечников и симпатического отдела нервной системы, что приводит к окислительному взрыву, к повышению скорости обмена веществ, повышению тонуса скелетных мышц и увеличению теплопродукции, к спазму сосудов кожи и уменьшению теплоотдачи, и повышение секреции корой надпочечников, наряду с кортизолом, также этиохоланолона, обладающего пирогенными свойствами [Dinarello С.А., 2004].

Показано, что различные типы реакции больных алкоголизмом, депрессивными и тревожными состояниями на пирогенал коррелируют с уровнем АКТГ, кортизола и катехоламинов в сыворотке крови. Это отражает качественно разное состояние оси ГГН и симпатического отдела нервной системы больных с различным преморбидным складом личности, разной продолжительностью и тяжестью заболевания [Гамалея Н.Б. с соавт, 2004].

Иммунологическая гипотеза

Достаточно давно известно, что многие психические заболевания, в частности, депрессивные и тревожные состояния, шизофрения, сопровождаются воспалительной активацией нейроглии, повышением уровня С-реактивного белка, ревматоидного фактора, «белков острой фазы воспаления», таких, как α_2 -микроглобулин, в крови, воспалительными сдвигами в цитокиновом профиле крови, повышением уровней воспалительных цитокинов, таких, как интерлейкин-1 (ИЛ-1), интерлейкин-2 (ИЛ-2), интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухолей-альфа (ФНО- α) и др., и одновременно снижением уровней противовоспалительных цитокинов, таких, как интерлейкин-10 (ИЛ-10) [Sadock V.J. et al, 2010].

Известно также, что лечение экзогенными цитокинами (например, лечение гепатита С или рака почки интерферонами) часто приводит к развитию депрессивных состояний, а применение ряда противовоспалительных препаратов, таких, как миноциклин (тетрациклиновый антибиотик со свойствами ингибитора матриксных металлопротеиназ), нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС), ингибиторы циклооксигеназы типа 2 (ИЦОГ-2, например целекоксиб), антагонисты цитокинов (этанерцепт, инфликсимаб и другие) часто приводит к улучшению при депрессивных состояниях и позволяет преодолеть резистентность к АД [Быков Ю.В. с соавт., 2013; Sadock V.J. et al, 2010].

С другой же стороны, известно, что пиротерапия и, в частности, введение бактериальных ЛПС или сульфозина, приводит к провоспалительным сдвигам в цитокиновом профиле крови, к интенсификации биосинтеза «белков острой фазы воспаления», различных антител, интерферонов, интерлейкинов и других цитокинов, к повышению интенсивности окислительного метаболизма (вплоть до своеобразного «окислительного взрыва»), к усиленному размножению внутриклеточных митохондрий (энергетических станций клеток), к повышенному образованию токсичных для микробов и паразитов свободных радикалов и активных форм кислорода, к усилению лейкопоза, к развитию гиперлейкоцитоза, к повышению хемотаксиса и фагоцитарной активности лейкоцитов [Должко Д.В., 2016]. Именно с этими иммуностимулирующими свойствами пиротерапии связывают её высокую терапевтическую эффективность при многих вялотекущих, хронических инфекционных заболеваниях, в норме протекающих без выраженной температурной реакции, без выраженного воспаления и без формирования напряжённого иммунитета (например, при вялотекущих формах туберкулёза, при нейросифилисе и др.) [Должко Д.В., 2016].

В то же время достаточно давно известно и то, что реконвалесценция от интеркуррентных инфекционных заболеваний, особенно протекающих с лихорадочной реакцией (грипп, острый тонзиллит и др.), обычно сопровождается сдвигами в цитокиновом профиле, прямо противоположными тем, которые наблюдались во время острой фазы воспаления и лихорадки: снижением уровней провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО- α и др.) и повышением уровней противовоспалительных (ИЛ-10 и др.), нормализацией СОЭ и лейкоцитоза, состава фракций белой крови, снижением уровня С-реактивного белка и ревматоидного фактора, повышением содержания в крови и клетках естественных антиоксидантов (глутатиона и др.) и снижением показателей окислительного стресса [Sadock B.J. et al, 2010]. Эти сдвиги похожи на те, которые наблюдаются в крови при спонтанном выходе в ремиссию депрессивных и тревожных состояний, или на те, которые происходят при лечении этих состояний АД. Предполагается, что именно это и является одним из важных механизмов нередко наблюдаемого улучшения психического состояния после перенесённых острых инфекционных заболеваний, особенно протекающих с лихорадкой, выраженным воспалением [Sadock B.J. et al, 2010].

Показано, что введение бактериальных ЛПС и других микробных продуктов в значительной степени имитирует воспалительные сдвиги, вызываемые нападением живых микроорганизмов. В частности, введение бактериальных ЛПС резко усиливает выработку ИЛ-1, исторически первого открытого интерлейкина, в своё время даже названного «эндогенным пирогеном» за свою способность резко повышать температуру тела у людей и животных при экспериментальном введении в очищенном виде, даже в субнанолярных концентрациях, и за свою ведущую физиологическую роль в реализации гипертермической реакции на инфекцию или на введение бактериальных ЛПС. Впоследствии было показано, что введение бактериальных ЛПС стимулирует выработку также и других провоспалительных цитокинов, в частности ФНО- α , ИЛ-2, ИЛ-6, интерферонов и других, и угнетает выработку противовоспалительных цитокинов, таких, как ИЛ-10. Одновременно было показано, что каждый из этих провоспалительных цитокинов, будучи получен в очищенном виде (например, при помощи рекомбинантных генно-инженерных методов), при введении в организм по отдельности, также способен вызвать пирогенную реакцию [Dinarello C.A., 2004].

С другой же стороны, окончание действия бактериальных ЛПС в значительной степени имитирует процесс реконвалесценции после интер-

куррентных инфекционных заболеваний или выхода в ремиссию при депрессивных состояниях, и также ассоциируется с противовоспалительными сдвигами в цитокиновом профиле крови, переключением с Th1 на Th2 тип клеточной реакции, снижением уровней ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ФНО- α и других, повышением уровня антиоксидантной защиты клеток, уменьшением генерации свободных радикалов, снижением интенсивности перекисного окисления липидов и др. Это, по-видимому, может лежать в основе эффективности пиротерапии при психических расстройствах [Dinarello С.А., 2004].

Согласно И.И. Долгушину, основными фармакологическими мишенями для воздействия пирогенала являются клетки, обладающие фагоцитарной активностью: моноциты, макрофаги и нейтрофилы (в нашем, психиатрическом и неврологическом, контексте нелишне напомнить, что макроглия также относится к этой системе и также обладает фагоцитарной активностью). Введение пирогенала активирует защитные силы организма, приводит к развитию гиперлейкоцитоза, повышению фагоцитарной активности лейкоцитов, резкому увеличению числа митозов клеток-предшественников нейтрофилов в костном мозге и массивному выходу юных форм нейтрофилов в кровь (сдвиг лейкоцитарной формулы влево). Кроме того, пирогенал повышает активность системы комплемента, устойчивость клеточных и субклеточных мембран к различным вредным воздействиям. Под его влиянием макрофаги, полиморфноядерные нейтрофилы и другие иммунокомпетентные клетки начинают интенсивно продуцировать интерлейкины, простагландины, лейкотриены, оксид азота (II) – NO, активные формы кислорода и др. Окончание же его действия сопровождается противоположными сдвигами: повышением уровней эндогенных антиоксидантов, в частности глутатиона, противовоспалительных цитокинов и др. [Долгушин И.И. с соавт., 2013].

Интересно отметить, что теория о том, что лечебный эффект пиротерапии при психических заболеваниях связан не с ней самой, а с «противодействием организма», с включением после окончания лихорадки противовоспалительных и антиоксидантных механизмов, имеет ещё одно косвенное подтверждение. А именно: известно, что ряд антиоксидантов, в частности, куркумин, ресвератрол, оказывают антидепрессивное и протivotревожное действие при длительном приёме. В то же время показано, что такой мощный прооксидант и генератор свободных радикалов (применяемый в силу этого при лучевой терапии опухолей как радиосенсиализатор), как метронидазол, парадоксальным образом, тоже обладает

антидепрессивными свойствами и помогает преодолеть резистентность к АД, и порой даже вызывает в сочетании с ними серотониновый синдром из-за резкого усиления их действия [Karamanakos P.N., 2008]. Причиной этого предполагается наблюдаемая при воздействии метронидазола контррегуляция и активация антиоксидантных защитных механизмов, сходная с той, что наблюдается при выздоровлении от инфекционных лихорадочных заболеваний или окончании воздействия пиротерапии [Karamanakos P.N., 2008].

Сосудисто-барьерная гипотеза

Эффективность пиротерапии, и в частности применения пирогенала, при некоторых заболеваниях связана с повышением проницаемости сосудов и тканевых барьеров не только для иммунных клеток и факторов гуморального иммунитета, но и для антибиотиков (АБ), противовоспалительных и других лекарств [Должко Д.В., 2016]. В частности, именно с этим связывают эффективность пиротерапии (в том числе пирогенала) при простатите (облегчение преодоления лекарствами гемато-простатического барьера), при артритах и синовитах (облегчение проникновения лекарств в синовиальную жидкость и хрящевую ткань), увеитах (облегчение проникновения лекарств в ткани глазного яблока через гемато-офтальмический барьер) и др. [Должко Д.В., 2016].

Аналогичным образом пиротерапия, и в частности пирогенал, повышая температуру тела и проницаемость сосудов, повышает и проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) для психофармакотерапии (ПФТ) – антидепрессантов (АД), антипсихотиков (АП), нормотимиков (НТ), анксиолитиков (АЛ), психостимуляторов (ПС) и др. [Гамалея Н.Б. с соавт., 2004]. Вызываемое пирогеналом повышение проницаемости ГЭБ для ПФТ приводит к успешному преодолению резистентности к ПФТ [Обухов С.Г., 2007].

Немаловажно и то, что, кроме повышения проницаемости сосудов и тканевых барьеров, пиротерапия также сопровождается повышением кровотока в ЦНС и периферических тканях, что способствует увеличению доставки лекарственных веществ к месту действия [Должко Д.В., 2016].

Между тем давно известно, что депрессивные состояния сопровождаются снижением кровотока в определённых областях мозга (в частности, префронтальной коре, эмоциональных центрах лимбической системы) и что это снижает эффективность лечения АД, уменьшая доставку их к этим мишеням, а препараты, улучшающие мозговой кровоток, могут быть эффективны в преодолении резистентности к АД [Быков Ю.В. с соавт., 2013].

Электролитная гипотеза

Показано, что аффективные расстройства (как депрессивные, так и маниакальные) сопровождаются относительным повышением внутриклеточного содержания натрия и кальция и уменьшением внутриклеточного содержания калия в ЦНС, а также проявлениями кальциевой эксайтотоксичности, изменениями в работе ионных каналов натрия, калия и кальция. Также известно, что механизм нормотимического, антидепрессивного и антимианкального действия ионов лития отчасти связан с их физиологическим антагонизмом с ионами натрия, и с их косвенным влиянием на кальциевые ионные каналы и на магниевый сайт NMDA-рецептора [Sadock B.J. et al, 2010].

С влиянием на натриевые каналы нейронов связывают также часть механизмов нормотимического, антимианкального и антидепрессивного действия вальпроатов, карбамазепина, а такое же воздействие верапамила и нимодипина связывают с их влиянием на медленные кальциевые каналы нейронов [Sadock B.J. et al, 2010].

В то же время известно, что терморегуляция и в частности обеспечение постоянства температуры тела зависит от физиологического баланса ионов натрия, калия и кальция в переднем гипоталамусе. Показано, что в этой области мозга ионы кальция действуют как своеобразные «тормоза», предотвращающие избыточное поступление ионов натрия в клетку, её активацию и повышение температуры тела [Feldberg W., Saxena P.N., 1970]. В то же время введение экзогенных пирогенов приводит к сдвигу внутриклеточного баланса ионов калия, кальция и натрия в переднем гипоталамусе и в других областях мозга (что и приводит к активации центра терморегуляции гипоталамуса и к повышению температуры тела), а окончание лихорадки сопровождается нормализацией внутриклеточного электролитного баланса в ЦНС. Предположительно это является одним из механизмов лечебного воздействия пиротерапии при аффективных расстройствах [Feldberg W., Saxena P.N., 1970].

Нейромедиаторная гипотеза

Показано, что температура тела непосредственно влияет на баланс нейромедиаторов, в частности, моноаминов, ГАМК, эндогенных опиоидов и других [Keck P.E. Jr et al, 1995; Ford D.M., Klugman K.P., 1980]. Эндоканнабиноиды, такие, как анандамид и 2-диацилглицерол, вообще являются продуктами эйкозаноидного пути метаболизма, и повышаются одновременно с простагландинами и лейкотриенами при всяком воспалении или лихорадке [Ford D.M., Klugman K.P., 1980]. Обнаружена тесная связь меж-

ду характером реакции теплового шока, окислительного стресса и воспаления, и патогенезом таких психических расстройств, как аутизм и другие расстройства аутистического спектра (РАС) [Singh K. et al, 2014]. На основании этого даже сделано предположение, что пиротерапия может быть полезной в лечении РАС [Singh K. et al, 2014].

Температурная гипотеза

Относительно недавно показана эффективность при лечении депрессий общего инфракрасного согревания тела [Hanusch K.U. et al, 2013], а также направленного нагревания определённых областей головного мозга при помощи ультразвукового излучения или радиоволн высокой частоты [Tsai S.J., 2015], или при помощи инфракрасного лазерного или светодиодного облучения головы [Hamblin M.R., 2016; Henderson T.A., Morries L.D., 2017; Mintzopoulos D. et al, 2017]. Кроме того, давно известно, что депрессивные состояния обычно возникают в холодное (осенне-зимнее) время года, и облегчаются или выходят в ремиссию, либо переходят в маниакальное или гипоманиакальное состояние в тёплое время года (летом) [Huibers M.J. et al, 2010]. В связи с этим выдвинута теория о том, что депрессивное состояние само по себе, как таковое, является следствием глобального замедления обмена веществ (или локального его замедления в мозгу) и снижения температуры тела или температуры мозга [Tsiouris J.A., 2005; Hanusch K.U. et al, 2013; Henderson T.A., Morries L.D., 2017].

Дополнительный вес этой теории придаёт также и то, что практически все лекарства и терапевтические вмешательства, эффективные при депрессивных состояниях (электросудорожная терапия – ЭСТ, транскраниальная магнитная терапия – ТМС, краниальная электротерапия – КЭС, светотерапия, депривация сна, спорт и физическая активность, применение АД, ПС, тиреоидных гормонов и др.) склонны повышать температуру тела и/или локальную температуру мозга и активизировать обмен веществ в мозгу, в то время как практически все лекарства, обладающие антиманиакальным действием (бензодиазепины, вальпроаты, карбамазепин, литий, АП) склонны, напротив, температуру тела или температуру мозга и скорость обмена веществ понижать [Hamblin M.R., 2016; Henderson T.A., Morries L.D., 2017; Mintzopoulos D. et al, 2017].

Согласно этой теории, лечебное действие пиротерапии, и, в частности, пирогенала при аффективных расстройствах объясняется самим по себе повышением температуры тела и головного мозга и связанной с этим активацией обмена веществ, ускорением протекания химических реакций

при более высокой температуре в мозгу, и последующей нормализацией температуры после окончания лихорадочной реакции, без привлечения каких-либо дополнительных объяснений (через цитокины, ось ГГН, нейромедиаторы или что-либо ещё) [Hamblin M.R., 2016; Henderson T.A., Morriss L.D., 2017; Mintzopoulos D. et al, 2017].

Хронобиологическая гипотеза

Известно, что аффективные и тревожные расстройства сопровождаются выраженными нарушениями циркадных ритмов, в частности, биоритмов секреции кортизола, мелатонина, колебаний базальной температуры тела, ритмов сна и бодрствования и др., а также выраженным увеличением количества и продолжительности REM-фаз сна в первой половине ночи, сокращением латентного времени до первой REM-фазы, уменьшением количества и продолжительности фаз глубокого сна (третьей и особенно четвертой), поверхностным сном и ранними утренними пробуждениями [Bauer J. et al, 1995]. Эти изменения при депрессиях наблюдаются вне зависимости от того, сопровождается ли депрессия инсомнией («классическая» депрессия) или гиперсомнией («атипичная» депрессия) [Bauer J. et al, 1995].

С другой же стороны, давно известно, что интеркуррентные инфекционные заболевания, сопровождающиеся лихорадкой и воспалением (например, ангина, грипп), почти всегда сопровождаются сонливостью, повышенной потребностью во сне и удлинением общего времени сна. Предполагается, что это играет защитную роль при инфекциях, экономя силы организма для борьбы с инфекцией. Показано, что наряду с удлинением общего времени сна при интеркуррентных инфекциях, протекающих с лихорадкой, наблюдаются подавление REM-фаз сна и увеличение количества и продолжительности фаз глубокого сна, то есть изменения в фазовой структуре сна, противоположные тем, которые отмечаются при депрессиях, и сходные с теми, которые вызывают эффективные методы лечения депрессий (ЭСТ, АД и др.) [Bauer J. et al, 1995].

Показано, что такой же эффект супрессии REM-фаз сна и увеличения количества фаз глубокого сна наблюдается и при искусственной индукции лихорадки введением бактериальных ЛПС, и что этот эффект опосредуется действием воспалительных цитокинов на центры регуляции сна и бодрствования [Bauer J. et al, 1995]. Возможно, это и лежит в основе антидепрессивного эффекта пиротерапии [Bauer J. et al, 1995].

Более того, показано, что после курса пиротерапии у депрессивных больных повышается чувствительность к применению таких хронобио-

логических методов, как светотерапия и депривация сна [Bauer J. et al, 1995].

Вирусная и кишечная гипотезы

Показано, что аффективные и тревожные расстройства, помимо уже упоминавшихся выше воспалительных сдвигов в цитокиновом профиле и клеточном составе крови, воспалительной активации нейроглии, активации оси ГГН, часто сопровождаются также реактивацией латентных вирусов герпес-группы, повышением титров антител к вирусам герпеса 1 и 2 и/или цитомегаловируса (ЦМВ) и/или вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ) и титров самих вирусных частиц в крови и в спинномозговой жидкости. Между тем носителями тех или иных вирусов герпес-группы являются более 90% популяции [Canli T., 2014].

Поскольку вирусы герпес-группы являются нейротропными, то турецким исследователем Турханом Канли выдвинута дискуссионная гипотеза о том, что, возможно, причина и следствие в «воспалительной» гипотезе депрессий перепутаны местами, и что на самом деле депрессивные и тревожные расстройства, возможно, являются инфекционными заболеваниями, а именно – проявлениями своего рода низкоинтенсивного герпес-, ЦМВ- или ВЭБ-энцефалита, и что именно этой активацией вирусов герпес-группы объясняются и воспалительные сдвиги в цитокиновом профиле и клеточном составе крови, и воспалительная активация нейроглии, и активация оси ГГН [Canli T., 2014]. В свою очередь, эффективность амантадина при депрессивных состояниях Т. Канли предлагает объяснять его угнетающим воздействием на репликацию вирусов герпес-группы, особенно ВЭБ, а не его дофаминергическими или иными свойствами [Canli T., 2014].

Согласно этой же гипотезе, эффективность пиротерапии и в частности введения бактериальных ЛПС в лечении депрессий обусловлена наблюдаемой при пиротерапии активацией неспецифического иммунитета и повышением эффективности борьбы с вирусами герпес-группы. И действительно, после курса пиротерапии часто отмечается снижение титров вирусных частиц, при сохранном или даже повышенном титре антител к ним [Canli T., 2014].

Ещё одна гипотеза, выдвинутая Т. Канли относительно этиологии и патогенеза депрессивных состояний, придаёт большое значение нарушению бактериального баланса в толстой кишке при депрессиях, усиленному размножению в ней условно-патогенных грамотрицательных микроорганизмов,

таких, как *Escherichia coli*, *Clostridium difficile* и *Pseudomonas aeruginosa*, и снижению количества «полезных» бифидобактерий и лактобактерий, снижению интенсивности биосинтеза ими серотонина в толстой кишке (толстая кишка, наряду с ЦНС, является одним из основных мест биосинтеза серотонина), повышению проницаемости стенок толстой кишки для бактериальных антигенов, что и приводит к воспалительным сдвигам в цитокиновом профиле и к воспалительной активации оси ГГН, и в конечном итоге к депрессии [Canli T., 2014]. Таким образом, депрессия здесь тоже рассматривается как своеобразное низкоинтенсивное инфекционно-воспалительное заболевание, но уже не мозга, а толстого кишечника. В соответствии с этим, антидепрессивный эффект пробиотиков предлагается объяснять их конкуренцией с условно-патогенными грамотрицательными бактериями, нормализацией иммунитета, уменьшением воспаления слизистой толстой кишки, улучшением её барьерных свойств, повышением биосинтеза серотонина в толстой кишке [Canli T., 2014].

Т. Канли указывает, что на фоне пиротерапии, так же как и на фоне интеркуррентных инфекционных заболеваний, протекающих с лихорадкой (например, гриппа или ангины), происходит массивная гибель условно-патогенных грамотрицательных микроорганизмов толстой кишки, а выздоровление от лихорадки сопровождается нормализацией бактериального баланса толстой кишки, увеличением количества бифидобактерий и лактобактерий и повышением биосинтеза серотонина в толстой кишке. Возможно, это тоже является одним из механизмов лечебного эффекта пиротерапии при депрессиях [Canli T., 2014].

Обзор литературных данных об эффективности пирогенала в психиатрической, наркологической и неврологической практике

Как уже указывалось нами выше в разделах об истории открытия и применения и о механизмах действия пирогенала, этот препарат оказывает многообразное влияние на различные органы и системы организма. Это позволяет широко использовать пирогенал в качестве неспецифического средства, активирующего защитные силы организма, при самых разных хронических заболеваниях (инфекционных, воспалительных, аутоиммунных, атопически-аллергических, психических, наркологических и неврологических, и др.). Установлена высокая эффективность включения пирогенала в состав комплексной терапии хронических заболеваний самой разной этиологии и различной локализации [Кравченко Е.Н., 2010].

Психиатрия

Согласно А.В. Снежневскому, показания к сульфозинотерапии в психиатрии достаточно ограничены. Однако пиротерапия с использованием пирогенала, в связи с её большей физиологичностью (большим сходством с процессами выздоровления после интеркуррентных инфекционных заболеваний), меньшей местной болезненностью при введении пирогенала, лучшей переносимостью пирогенала по сравнению с сульфозином, меньшим количеством осложнений (в частности, отсутствием риска образования масляных инфильтратов – олеом – и абсцессов), может применяться более широко [Снежневский А.В., 1985]. Согласно этому автору, пиротерапию, как с использованием сульфозина, так и с использованием пирогенала, чаще всего используют либо для преодоления резистентности к ПФТ, либо для купирования острого психомоторного возбуждения с разрушительными, агрессивными или аутоагрессивными действиями, а также для коррекции грубых психопатических проявлений (эксплозивных и истероформных реакций). Таким образом, согласно данному автору, пиротерапия обычно бывает непродолжительным этапом в системе лечебных мероприятий [Снежневский А.В., 1985].

Необходимость в применении пиротерапии по тому показанию, по которому она была внедрена в психиатрическую практику изначально (для лечения «прогрессивного паралича», то есть нейросифилиса с психическими проявлениями) в наше время, в связи с высокой эффективностью пенициллинотерапии, большей выявляемостью сифилиса в более ранних стадиях и резким снижением частоты поздних и запущенных форм нейросифилиса, возникает значительно реже. Тем не менее, в тех случаях, когда такая необходимость всё же возникает, пиротерапия в сочетании с применением АБ и по сей день остаётся основным методом лечения [Снежневский А.В., 1985]. Может применяться пиротерапия в сочетании с АБ, как основной метод лечения, и при лечении других нейроинфекций с психическими проявлениями, особенно вызванных термолabileльными микроорганизмами и имеющих склонность к хроническому, затяжному течению без выраженных колебаний температуры тела и без формирования напряжённого иммунитета, например, при нейробруцеллёзе, нейроборрелиозе [Снежневский А.В., 1985].

Д.И. Малиным в 1992 году показана эффективность курсового применения пирогенала или сульфозина для преодоления резистентности к ПФТ и ИКТ у больных с различными расстройствами шизофренического спектра (РШС) [Malin D.I., 1992]. В 1994 году В.В. Павленко отметил, что, по

его данным, сочетанное применение внутривенного лазерного облучения крови (ВЛОК) с внутримышечным введением пирогенала повышает эффективность ПФТ более значительно, чем применение любого из этих методов преодоления резистентности по отдельности [Павленко В.В., 1994].

В 1998 году Е.Б. Юрьев отметил эффективность пирогенала в преодолении терапевтической резистентности у больных с депрессивными состояниями, а также его способность повышать общую неспецифическую реактивность организма и улучшать показатели иммунитета и общей сопротивляемости организма у этих больных, нередко сниженные в период депрессии, уменьшать частоту интеркуррентных простудных заболеваний [Юрьев Е.Б., 1998].

Согласно В.П. Самохвалову, как повышение температуры тела (при помощи таких методов, как внутримышечное введение пирогенных веществ, например сульфозина или пирогенала, общее инфракрасное согревание тела, баня или сауна), так и понижение температуры тела различными методами (в диапазоне от закаливания и холодных обливаний до искусственной гипотермии всего тела или только головы под наркозом) способствует повышению общей специфической и неспецифической реактивности организма, преодолению резистентности к ПФТ. Некоторые из этих методов, в связи с хорошей переносимостью, могут быть использованы не только при психозах и абстинентных состояниях, но и при невротических расстройствах [Самохвалов В.П., 2002]. А согласно обзору В.И. Гиндина от 2006 года, пиротерапия с использованием пирогенала или сульфозина может быть использована при различных эндогенных психозах (шизофрения, шизоаффективное расстройство – ШАР, шизотипическое расстройство – ШТР и другие РШС, эндогенные депрессии, биполярное аффективное расстройство – БААР) для преодоления терапевтической резистентности к ПФТ, а также для изменения специфической и неспецифической реактивности организма [Гиндин В.И., 2006].

В 2016 году в авторитетном международном журнале опубликован интересный исторический обзор западного автора о пиротерапии, начиная от наблюдений Гиппократов, через маляриотерапию, сульфозинотерапию и применение бактериальных ЛПС, к современным методам, таким, как общее инфракрасное согревание тела или только головы, применение направленного ультразвука или радиочастот для нагревания определённых областей мозга и др. Там же автор представил интересный клинический случай 43-летней женщины с тяжёлым, полирезистентным к применению ПФТ и ЭСТ, психозом в рамках ШАР биполярного типа, вышедшей

в полную клиническую ремиссию после эпизода постинъекционной бактериемии (сепсиса), который протекал с высокой лихорадкой (до 41°C) [Zuschlag Z.D. et al, 2016].

Автор вышеупомянутого обзора сделал вывод, что пиротерапию, как метод лечения психических заболеваний и как метод преодоления резистентности к ПФТ и ЭСТ, рано списывать в архив истории, и что этот метод (включая не только методы с использованием инфракрасных волн, радиоволн или ультразвука, но и применение бактериальных ЛПС, и даже, возможно, сульфозинотерапию) нуждается в возрождении, но уже на новых, современных основаниях, с добровольным информированным согласием пациента, соблюдением его прав, отказом от применения любых форм пиротерапии в карательных и дисциплинирующих целях [Zuschlag Z.D. et al, 2016].

Противопоказания

Согласно А.В. Снежневскому, противопоказаниями к применению пиротерапии с использованием пирогенала или сульфозина в психиатрии, наркологии и неврологии являются [Снежневский А.В., 1985]:

- общее резкое истощение;
- декомпенсированные пороки сердца или хроническая коронарная недостаточность (ишемическая болезнь сердца);
- активные формы туберкулёза лёгких (хронические формы туберкулёза с вялой реактивностью организма не только не являются противопоказаниями, но, напротив, могут рассматриваться как самостоятельное терапевтическое показание к пирогеналу в фтизиатрии);
- злокачественные новообразования;
- тяжёлые заболевания печени и/или почек;
- острые лихорадочные состояния;
- беременность;
- пожилой и старческий возраст.

Схема лечения

Обычно рекомендуемая схема курсового лечения пирогеналом предусматривает внутримышечное введение препарата через день или через два-три дня (то есть 2–3 раза в неделю). На курс лечения обычно до 15–25 инъекций. Рекомендуемая начальная доза пирогенала 25 или 50 мкг (1 ампула по 1 мл препарата с концентрацией 25 мкг/мл или 50 мкг/мл). Если

при введении этой дозы не наблюдается достаточной пирогенной реакции организма (максимальная температура тела после введения не достигает 38°C) или же пирогенная реакция вовсе отсутствует, то при каждом последующем введении дозу препарата увеличивают на 25 или 50 мкг (максимальная доза – не более 1000 мкг – то есть не более 10 мл раствора с концентрацией 100 мкг/мл), до получения адекватной пирогенной реакции (выше 38°C).

Подобранную дозу, вызывающую адекватную пирогенную реакцию организма (выше 38°C) в дальнейшем вводят до исчезновения или притупления пирогенной реакции, после чего дозу вновь повышают до возобновления адекватной пирогенной реакции, и так до конца курса лечения. Появление на фоне повышенной температуры тела сильного озноба, головной боли, сильной тошноты, рвоты, полной анорексии, боли в пояснице, болей в мышцах, костях или суставах является симптомом передозировки пирогенала и требует снижения его дозы. В то же время умеренные, субъективно достаточно терпимые, проявления этого «гриппоподобного синдрома» являются нормальными для действия препарата, связаны с его лечебным действием (в частности, массивным высвобождением воспалительных цитокинов, простагландинов и лейкотриенов, гистамина и серотонина) и снижения дозы препарата не требуют [Снежневский А.В., 1985].

Для улучшения переносимости пирогенала иногда рекомендуют приём на фоне его действия ненаркотических анальгетиков или жаропонижающих средств (парацетамол, метамизол натрия) либо НПВС, а также антигистаминных препаратов. Однако это, наряду со смягчением пирогенной реакции и уменьшением таких проявлений гриппоподобного синдрома, как головная боль, боли в мышцах и суставах, тошнота и анорексия, может привести и к снижению лечебного эффекта пирогенала [Снежневский А.В., 1985].

В настоящее время доступен также пирогенал в свечах в различных дозировках, что делает его курсовое применение ещё более удобным.

Наркология

Как указывает В.И. Гиндин в своём обзоре от 2006 года, пиротерапия с использованием пирогенала или сульфозина широко применяется в наркологии и по сей день в целях преодоления резистентности к ПФТ, дезинтоксикации и изменения общей специфической и неспецифической реактивности организма [Гиндин В.И., 2006].

Каждому практикующему психиатру-наркологу известно, что у химически зависимых пациентов периодически случаются эпизоды обострения патологического влечения к психоактивным веществам (ПАВ), часто сопровождающиеся проявлениями резистентности к ПФТ, предназначенной для купирования этого патологического влечения (например, АД группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина – СИ-ОЗС). В подобных случаях преодолению резистентности к ПФТ может способствовать, в частности, применение пиротерапии с использованием пирогенала. Так, в частности, Н.Б. Гамалеев с соавторами в 2004 году была показана эффективность применения пирогенала для преодоления терапевтически резистентного патологического влечения к ПАВ, а также депрессивных, астенических и диссомнических расстройств у больных с алкоголизмом и с опиоидной зависимостью [Гамалея Н.Б. с соавт., 2004].

Многие ПАВ обладают выраженными иммуносупрессивными свойствами. В частности, выраженная иммуносупрессия отмечается при длительном злоупотреблении алкоголем, опиоидами, ПС амфетаминового ряда, в меньшей степени – при длительном злоупотреблении каннабиноидами. Это предрасполагает химически зависимых больных к различным инфекционным заболеваниям: не только к постинъекционным осложнениям наподобие абсцессов мягких тканей, хронического сепсиса или бактериального эндокардита у инъекционных наркоманов, но и, например, к реактивации латентного туберкулёза или вирусов герпес-группы, хроническим бронхитам, хроническим пневмониям и др. Эти осложнения не зависят от пути введения ПАВ в организм и связаны с общей иммуносупрессией [Гамалея Н.Б. с соавт, 2014 (b)].

В силу вышесказанного, больным с химическими зависимостями (в частности, алкоголизмом), как имеющим осложнения гемотрансмиссивными инфекциями (вирусным гепатитом В и/или С и др.), так и не имеющим подобных осложнений, показано включение в схему терапии иммунокорригирующих средств, с целью восстановления бактерицидной и противовирусной активности фагоцитов. В частности, показано, что введение пирогенала приводит к резкому повышению фагоцитарной активности лейкоцитов, к окислительному взрыву в них и в конечном итоге к снижению вирусной нагрузки у подавляющего большинства (71%) больных с вирусными гепатитами В и С [Гамалея Н.Б. с соавт, 2014 (b)].

Пирогенал также можно использовать для детоксикации и обрыва запойных состояний у больных с алкоголизмом. В этих целях рекомендуется

внутримышечное введение 25-50-100 мкг пирогенала [Минко А.И. с соавт, 2010; Артемчук К.А. с соавт, 2010].

Неврология

В неврологии пирогенал по сей день применяется в комбинации с АБ для той цели, для которой была введена в практику пиротерапия изначально, а именно для лечения нейросифилиса, особенно протекающего с психическими («прогрессивный паралич») или неврологическими («спинная сухотка» – табес) проявлениями [Казиев А.Х., 2010; Кубрин Е.А., 2012]. Кроме того, пирогенал в комбинации с АБ применяется в неврологии также для лечения других бактериальных нейроинфекций, вызванных термолabileными микроорганизмами, например нейроборреллеза, нейроборрелиоза (болезни Лайма) [Казиев А.Х., 2010; Кубрин Е.А., 2012].

Пирогенал также используют в составе комплексной терапии при нейроинфекциях, вызванных нейротропными вирусами герпес-группы (герпетический энцефалит, ЦМВ-энцефалит, ВЭБ-энцефалит), вирусом гриппа (гриппозный энцефалит) и др. [Романцов МГ с соавт, 2013], в восстановительном периоде при различных повреждениях периферических нервов, невритах [Нинель В.Г., 2005], при синдроме хронической усталости [Ведищев С.В. с соавт., 2008], при различных нейродегенеративных заболеваниях ЦНС, таких, как болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз, а также в восстановительном периоде после черепно-мозговых травм, инсультов и других повреждений ЦНС [Литвиненко И.В. с соавт, 2017].

Завершая данный обзор литературы, мы хотим привести два клинических случая из нашей собственной практики, в которых преодоление резистентности к ПФТ стало возможным благодаря курсовому применению пирогенала.

Представление клинических случаев из практики авторов

Клинический пример 1. Пациент С., 1992 года рождения. В детстве рос и развивался нормально, в школьные годы отличался высоким интеллектом, философским складом ума, опережал школьную программу, любил математику и историю, получая высокие оценки по практически всем предметам. В 16-летнем возрасте на фоне пониженного настроения успеваемость стала снижаться, пациент стал высказывать идеи отношения («одноклассники ко мне плохо относятся», «против меня что-то замышляют»), жаловаться на неопределённые покалывания в теле. Однажды утром

пациент просто отказался вставать с постели и идти в школу, что привело к госпитализации. В процессе психиатрического обследования в психиатрической больнице г. Екатеринбург первоначально был поставлен диагноз большого депрессивного эпизода с психотическими симптомами. В последующем, при дальнейшем наблюдении, больному сменили диагноз на шизофрению, депрессивно-параноидный тип. Лечение АП и АД привело к частичному улучшению, однако полной ремиссии никогда достигнуто не было: у пациента сохранялись резидуальный бред (нестойкие и потерявшие эмоциональную яркость идеи отношения, возникающие в основном в людных местах, на улице), апато-абулическая симптоматика, общий депрессивный фон настроения, сенестопатии в виде покалываний в теле. В 24-летнем возрасте пациент обратился за дистанционной консультацией к одному из авторов настоящей статьи.

На момент консультации пациент получал эсциталопрам 10 мг, зуклопентиксола деканоат 200 мг/мес с тригексифенидилем 2 мг утром по необходимости (обычно возникавшей в первые несколько дней после каждой инъекции), клозапин 200 мг на ночь. По словам пациента, предпринималась попытка повышения дозы клозапина до 300 мг на ночь, но от неё отказались из-за сильного ночного слюнотечения и периодически возникавших при этой дозе эпизодов ночного энуреза. Состояние сохранялось прежним, и пациент желал узнать, возможно ли его улучшить. При расспросе пациент рассказал, что после перенесённых ОРЗ обычно чувствует себя лучше до 2-х недель: реже и меньше ощущает покалывания в теле, лучше настроение, менее неуютно чувствует себя на улице, реже беспокоят «голоса в голове». Это натолкнуло одного из авторов статьи на мысль попробовать применить пиротерапию.

Пиротерапия проводилась амбулаторно в виде курса из 20 внутримышечных инъекций пирогенала через день в постепенно возрастающих дозах, обеспечивающих температурную реакцию не ниже 38,5°C после каждого введения. Начальная доза составляла 25 мкг (1 мл раствора с концентрацией 25 мкг/мл), доза в конце курса – 250 мкг (2,5 мл раствора с концентрацией 100 мкг/мл). Лечение привело к становлению полной ремиссии, впервые за 8 лет болезни. Кроме того, после курса пиротерапии у больного улучшилась переносимость клозапина, что позволило повысить его дозу до 300 мг/сут и постепенно отказаться от внутримышечных инъекций зуклопентиксола деканоата. Пациент, ранее никогда не работавший, изъявил желание работать, получил специальность сантехника, в настоящее время работает по ней.

Клинический пример 2. Пациент Л., 1986 года рождения. С подросткового возраста страдает частыми головными болями, установлен диагноз хронической мигрени. Получал различные АД, противосудорожные препараты (топирамат, ламотриджин и др.). Снижение частоты мигренозных приступов на фоне терапии было незначительным, а некоторые из испробованных препаратов (в частности, амитриптилин, топирамат) больной переносил плохо. Помимо жалоб на частые головные боли, с того же возраста у пациента отмечался пониженный фон настроения (дистимического уровня, без явных депрессивных эпизодов), повышенная тревожность, вегетативная неустойчивость с особенно выраженным симптомом потливости ладоней, что доставляло пациенту ряд неудобств при социальных взаимодействиях, рукопожатиях.

С 28 лет присоединилась упорная хроническая бессонница, по словам пациента крайне тяжёлая («либо вообще не сплю, либо сплю 3–4 часа и просыпаюсь разбитым»). С этой жалобой пациент обращался к сомнологам г. Санкт-Петербург, проходил обследование, в результате которого было установлено, что, хотя пациент в действительности спит не менее 6 часов, у него отмечается практически полное отсутствие фазы глубокого сна (фазы 4), а количество и продолжительность REM-фаз, напротив, увеличены. Попытки лечения кветиапином, тразодоном не только не привели к успеху, но, по словам пациента, сделали ещё хуже («от них не мог спать из-за заложенности носа и одышки, а после их отмены сон стал ещё хуже, чем был до того»). В отчаянии пациент обратился за дистанционной консультацией к одному из авторов данной статьи, с жалобой на тяжёлое нарушение сна.

Во время расспроса выяснилось, что ОРЗ у пациента протекают с выраженной сонливостью, и что на время болезни и некоторое время после неё (до недели) пациент чувствует себя лучше и в плане сна, и в плане настроения. Это навело автора на мысль предложить пациенту испытать пиротерапию в комбинации с флувоксамином (который был выбран исходя из его специфического нормализующего влияния на сон и его фазовую структуру) и экзогенными мелатонином и прегненолоном, метаболизм которых флувоксамин значительно тормозит, и которые оба играют важную роль в физиологии сна.

Пиротерапия состояла в применении пирогенала в свечах, 10 введений через день. Флувоксамин был назначен в начальной дозе 50 мг на ночь и быстро доведён до 200 мг/сут в 2 приёма по 100 мг. Мелатонин применялся в форме мелаксена, 1/8 от 3 мг за 5 часов до планируемого времени

отхода ко сну (для «навязывания циркадного ритма») и 3 мг за полчаса до отхода ко сну (для непосредственной индукции засыпания). Прегненолон приобретался больным с iherb.ru, использовался препарат фирмы *Life Extension*, доза составляла 100 мг за полчаса до отхода ко сну.

Предложенная схема лечения привела к становлению стойкой ремиссии как по линии нарушений сна, так и, что особенно примечательно, по линии мигрени. Кроме того, у пациента значительно улучшилось настроение, снизилась тревожность, потливость ладоней, что облегчило ему социальное взаимодействие.

Заключение

Как видно из приведённых нами данных литературы и описания клинических случаев, пиротерапия вообще, и применение пирогенала в частности, и в настоящее время остаётся важным методом преодоления резистентности при лечении различных психических, неврологических и наркологических расстройств: депрессивных, тревожных состояний, психозов, алкоголизма, наркоманий, нейросифилиса, нейробруцеллёза, нейроборрелиоза, вирусных энцефалитов, последствий черепно-мозговых травм, инсультов, повреждений периферических нервов, нейродегенеративных заболеваний и др.

Механизмы лечебного действия пирогенала при этих состояниях многообразны и включают в себя не только повышение проницаемости ГЭБ для ПФТ, но и влияние на обмен нейромедиаторов, и нормализующее воздействие на работу оси ГГН, мозгового слоя надпочечников, щитовидной железы, симпатического отдела нервной системы, и нормализующее влияние на баланс цитокинов и иммунологический профиль крови, и активацию неспецифических защитных сил организма, и влияние на электролитный баланс в нейронах, и непосредственное угнетающее воздействие высокой температуры на репликацию вирусов герпес-группы и на жизнедеятельность таких термолабильных микроорганизмов, как бледная трепонема, бруцелла, боррелия Лайма.

Важными преимуществами пирогенала перед сульфозином является его широкая доступность в готовом виде в розничной аптечной сети, наличие форм выпуска как в инъекциях, так и в свечах, отсутствие необходимости в специализированной аптеке с возможностью приготовления стерильного раствора сульфозина *ex tempore*, меньшая местная болезненность при внутримышечном введении, отсутствие риска образования масляных инфильтратов (олеом) и меньший риск образования абсцессов при

внутримышечном введении и полное отсутствие болезненности и риска абсцедирования при использовании свечей, возможность амбулаторного применения.

Преимуществом пирогенала перед некоторыми другими современными методами физической пиротерапии, такими, как общее инфракрасное согревание тела, инфракрасная сауна, инфракрасное или ультразвуковое нагревание мозга, является отсутствие необходимости в специализированном оборудовании. В то же время, как показано в нашей предыдущей статье о пиротерапии, посвящённой применению в психиатрии, наркологии и неврологии сульфозина, в силу разницы механизмов пирогенного действия сульфозина, физических методов и пирогенала, один из этих методов (например, сульфозинотерапия) может оказаться эффективен у конкретного больного при неэффективности другого (например, пирогенала) и наоборот.

Список литературы

1. Артемчук К.А. и др. Сравнительный анализ результатов трёхмесячной сенсибилизирующей терапии дисульфирамом и цианамидом (Колме) // Український вісник психоневрології. 2010. №. 18, вип. 2. С. 81–91.
2. Беккер Р.А., Быков Ю.В. История психиатрии: Юлиус Вагнер-Яурегг: две стороны нобелевской награды // Дневник психиатра. 2016. №. 4. С. 22–24.
3. Беккер Р.А., Быков Ю.В. Сульфозин продукт психиатрической школы СССР: терапевтический агент или средство карательной психиатрии? // В мире научных открытий. 2017. Т. 9. №. 2. С. 214–242.
4. Быков Ю.В., Беккер Р.А., Резников М.К. Депрессии и резистентность (практическое руководство). М.: ИНФРА-М. 2013. 374 с.
5. Ведищев С.В. и др. Способ лечения синдрома хронической усталости // Патент РФ. 2008. №. 2362590.
6. Гамалея Н.Б. и др. Влияние пирогенала на иммунный статус и патологическое влечение к алкоголю у больных алкоголизмом // Вопросы наркологии. 2004. №. 3. С. 47–56.
7. Гамалея Н.Б. и др. Показатели иммунитета у больных алкоголизмом, осложнённым и не осложнённым вирусными гепатитами В и С, и влияние на них иммуномодулятора пирогенала // Вопросы наркологии. 2004. №. 4. С. 57–74.
8. Гиндин В.П. Психиатрия. Мифы и реальность. Монография. 2012. 400 с.
9. Долгушин И.И. и др. Влияние препарата «Пирогенал» на функциональную активность нейтрофильных гранулоцитов в системе In Vitro // Микробиология в современной медицине. Материалы Всероссийской заочной на-

- учно-практической конференции с международным участием. Казанский государственный медицинский университет. 2013. С. 24–26.
10. Должко Д.В. Пиротерапия: патогенетическое обоснование использования липополисахаридов в медицине // Международный студенческий научный вестник. 2016. №. 4–3. С. 411. <https://www.eduherald.ru/ru/article/view?id=16334>
 11. Казиев А.Х. Комплексная диагностика и терапия нейросифилиса (нейрофизиологические и иммунологические аспекты): дис. М. : автореф. дис.... д. м. н, 2010.
 12. Кравченко Е.Н. Клинико-иммунологические особенности хронического неспецифического сальпингоофорита и комплексное его лечение с применением препарата Пирогенал // Эффективная фармакотерапия. 2010. №. 2. С. 32–34.
 13. Крайцеров Б.В. От терапии раздражением (reiztherapie) до шоковых (стрессовых) методов воздействия на реактивность организма // Независимый психиатрический журнал. 2005. №. 3. С. 34–37.
 14. Кубрин Е.А. Совершенствование подходов к диагностике нейросифилиса среди больных неврологического и психиатрического профиля.: дис. М.: автореф. дис.... к. м. н, 2012.
 15. Литвиненко И.В. и др. Современная концепция патогенеза нейродегенеративных заболеваний и стратегия терапии // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2017. Т. 117. №. 6. С. 3–10.
 16. Минко А.И. и др. Цитофлавин в детоксикации зависимых от алкоголя больных // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013. Т. 113. №. 6. С. 35–40.
 17. Нинель В.Г. и др. Способ лечения повреждения периферического нерва // Патент РФ. 2005. №. 2254884.
 18. Обухов С.Г. Психиатрия: учебное пособие / Под ред. Ю.А. Александровского. М., ГЭОТАР-Медиа. 2007. 323 с.
 19. Павленко В.В. К истории разработки способов лечения резистентных психозов на основе искусственного обострения симптоматики // История украинской психиатрии: Сборник научных работ Украинского НИИ клинической и экспериментальной неврологии и психиатрии и Харьковской городской клинической психиатрической больницы № 15 (Сабуровой дачи) / Под общ. ред. И.И. Кутько, П.Т. Петрюка. Харьков, 1994. Т. 1. С. 110–112.
 20. Романцов М.Г. и др. Лечение вирусных инфекций посредством применения в комплексной терапии индукторов интерферона // Антибиотики и химиотерапия. 2013. Т. 58. №. 5–6. С. 49–54.

21. Самохвалов В.П. Психиатрия: Учебное пособие для студентов медицинских вузов. Ростов н/Д.: Феникс. 2002. 316 с.
22. Снежневский А.В. и др. Справочник по психиатрии (под ред. А. В. Снежневского). Москва. «Медицина». 1985. 416 с.
23. Юрьев Е.Б. Если это депрессия... Днепропетровск: Полиграфист. 2002. 100 с.
24. Bauer J. et al. Induction of cytokine synthesis and fever suppresses REM sleep and improves mood in patients with major depression // *Biological psychiatry*. 1995. T. 38. №. 9. С. 611–621.
25. Canli T. Reconceptualizing major depressive disorder as an infectious disease // *Biology of mood & anxiety disorders*. 2014. T. 4. №. 1. С. 10.
26. Chen Z. et al. 2, 3, 5, 4'-Tetrahydroxystilbene-2-O- β -D-glucoside prevention of lipopolysaccharide-induced depressive-like behaviors in mice involves neuroinflammation and oxido-nitrosative stress inhibition // *Behavioural pharmacology*. 2017. T. 28. №. 5. С. 365–374.
27. Dinarello C.A. Infection, fever, and exogenous and endogenous pyrogens: some concepts have changed // *Journal of endotoxin research*. 2004. T. 10. №. 4. С. 201–222.
28. Feldberg W., Saxena P.N. Mechanism of action of pyrogen // *The Journal of physiology*. 1970. T. 211. №. 1. С. 245–261.
29. Ford D.M., Klugman K.P. Contrasting roles of 5-hydroxytryptamine and noradrenaline in fever in rats // *The Journal of physiology*. 1980. T. 304. №. 1. С. 51–57.
30. Freitas D.R.C., Santos J.B., Castro C.N. Healing with malaria: a brief historical review of malariotherapy for neurosyphilis, mental disorders and other infectious diseases // *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2014. T. 47. №. 2. С. 260–261.
31. Hamblin M.R. Shining light on the head: photobiomodulation for brain disorders // *BBA clinical*. 2016. T. 6. С. 113–124.
32. Hanusch K.U. et al. Whole-body hyperthermia for the treatment of major depression: associations with thermoregulatory cooling // *American Journal of Psychiatry*. 2013. T. 170. №. 7. С. 802–804.
33. Henderson T.A., Morries L.D. Multi-Watt near-infrared Phototherapy for the Treatment of comorbid Depression: an Open-label single-arm study // *Frontiers in psychiatry*. 2017. T. 8. С. 187.
34. Huibers M.J.H. et al. Does the weather make us sad? Meteorological determinants of mood and depression in the general population // *Psychiatry research*. 2010. T. 180. №. 2. С. 143–146.

35. Karamanakos P.N. The possibility of serotonin syndrome brought about by the use of metronidazole // *Minerva anesthesiologica*. 2008. T. 74. №. 11. С. 679.
36. Keck Jr P.E., Caroff S.N., McElroy S.L. Neuroleptic malignant syndrome and malignant hyperthermia: end of a controversy? // *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 1995. T. 7. №. 2. С. 135–144.
37. Malin D.I. The place of pyrogen therapy in the modern treatment of schizophrenia patients // *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii imeni SS Korsakova (Moscow, Russia: 1952)*. 1992. T. 92. №. 3. С. 81–85.
38. Mintzopoulos D. et al. Effects of Near-Infrared Light on Cerebral Bioenergetics Measured with Phosphorus Magnetic Resonance Spectroscopy // *Photomedicine and Laser Surgery*. 2017.
39. Moreira M.B. Mechanism of action of pyretotherapy of neurosyphilis & of its eventual use in leprosy; preliminary note // *Revista brasileira de medicina*. 1958. T. 15. №. 9. С. 624–628.
40. Sadock B.J., Sadock V.A. (ed.). *Kaplan and Sadock's pocket handbook of clinical psychiatry*. Lippincott Williams & Wilkins, 2010. 5th Ed. 576 p.
41. Sager O. et al. The role of the central nervous system in pyretotherapy for syphilitic meningo-encephalitis; the action of malaric fever and of fever produced by typho-paratyphic vaccine // *Rumanian medical review*. 1957. T. 1. №. 2. С. 47–49.
42. Schiffer F. et al. Psychological benefits 2 and 4 weeks after a single treatment with near infrared light to the forehead: a pilot study of 10 patients with major depression and anxiety // *Behavioral and Brain Functions*. 2009. T. 5. №. 1. С. 46.
43. Singh K. et al. Sulforaphane treatment of autism spectrum disorder (ASD) // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2014. T. 111. №. 43. С. 15550–15555.
44. Tsai S.J. Transcranial focused ultrasound as a possible treatment for major depression // *Medical hypotheses*. 2015. T. 84. №. 4. С. 381–383.
45. Tsiouris J.A. Metabolic depression in hibernation and major depression: an explanatory theory and an animal model of depression // *Medical hypotheses*. 2005. T. 65. №. 5. С. 829–840.
46. Zuschlag Z.D. et al. Pyrotherapy for the Treatment of Psychosis in the 21st Century: A Case Report and Literature Review // *Journal of Psychiatric Practice®*. 2016. T. 22. №. 5. С. 410–415.

References

1. Artemchuk K.A. et al. Sravnitel'nyy analiz rezul'tatov trekhmesyachnoy sensibiliziruyushchey terapii disul'firamom i tsianamidom (Kolme) [A comparative

- analysis of the results of a three-month sensitizing therapy with disulfiram and cyanamide (Kolme)]. *Ukrains'kiy visnik psikhonevrologii*. 2010. № 18, issue 2, pp. 81–91.
2. Bekker R.A., Bykov Yu.V. Istoriya psikhiiatrii: Yulius Vagner-Yauregg: dve storony nobelevskoy nagrody [The history of psychiatry: Julius Wagner-Jauregg: two sides of the Nobel prize]. *Dnevnik psikhiatra* [Diary of a psychiatrist]. 2016. No. 4, pp. 22–24.
 3. Bekker R.A., Bykov Yu.V. Sul'fozin produkt psikhiiatricheskoy shkoly SSSR: terapevticheskiy agent ili sredstvo karatel'noy psikhiiatrii? Sulfosin product of the psychiatric school of the USSR: a therapeutic agent or a means of punitive psychiatry?]. *V mire nauchnykh otkrytiy* [In the world of scientific discoveries]. 2017. V. 9. №. 2, pp. 214–242.
 4. Bykov Yu.V., Bekker R.A., Reznikov M. K. *Depressii i rezistentnost' (prakticheskoe rukovodstvo)* [Depression and resistance (practical guidance)]. M.: IN-FRA-M. 2013. 374 p.
 5. Vedishchev S.V. et al. Sposob lecheniya sindroma khronicheskoy ustalosti [A method for treating chronic fatigue syndrome], *Patent of the Russian Federation*. 2008. №. 2362590.
 6. Gamaleyа N.B. et al. Vliyanie pirogenala na immunnyy status i patologicheskoe vlechenie k alkogolyu u bol'nykh alkogolizmom [Influence of Pyrogenal on Immune Status and Pathological Attraction to Alcohol in Alcoholics]. *Voprosy narkologii* [Questions of Narcology]. 2004. №. 3, pp. 47–56.
 7. Gamaleyа N.B. et al. Pokazateli immuniteta u bol'nykh alkogolizmom, oslozhnennym i ne oslozhnennym virusnymi gepatitami B i C, i vliyanie na nikh immunomodulyatora pirogenala [Immunity indices in patients with alcoholism complicated and not complicated by viral hepatitis B and C, and the influence of the immunomodulator pyrogenal on them]. *Voprosy narkologii* [Questions of Narcology]. 2004. №. 4, pp. 57–74.
 8. Gindin V.P. *Psikhiiatriya. Mify i real'nost'* [Psychiatry. Myths and reality]. Monograph. 2012. 400 p.
 9. Dolgushin I.I. et al. Vliyanie preparata «Pirogenal» na funktsional'nyuy aktivnost' neytrofil'nykh granulotsitov v sisteme In Vitro [Influence of the preparation “Pyrogenal” on the functional activity of neutrophilic granulocytes in the In Vitro system]. *Mikrobiologiya v sovremennoy meditsine. Materialy Vserossiyskoy zaachnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiem* [Microbiology in modern medicine. Materials of the All-Russian Correspondence Scientific and Practical Conference with International Participation]. Kazan State Medical University. 2013, pp. 24–26.

10. Dolzhko D.V. Piroterapiya: patogeneticheskoe obosnovanie ispol'zovaniya lipopolisakharidov v meditsine [Pyrotherapy: a pathogenetic basis for the use of lipopolysaccharides in medicine]. *Mezhdunarodnyy studentcheskiy nauchnyy vestnik* [International Student Scientific Bulletin]. 2016. No. 4-3. P. 411. <https://www.eduherald.ru/en/article/view?id=16334>
11. Kaziev A.Kh. *Kompleksnaya diagnostika i terapiya neyrosifilisa (neyrofiziologicheskie i immunologicheskie aspekty)* [Complex diagnostics and therapy of neurosyphilis (neurophysiological and immunological aspects)]. 2010.
12. Kravchenko E.N. Kliniko-immunologicheskie osobennosti khronicheskogo nespetsificheskogo sal'pingooforita i kompleksnoe ego lechenie s primeneniem preparata Pirogenal [Clinical and immunological features of chronic nonspecific salpingo-ophoritis and its complex treatment with the use of the preparation Pyrogenal]. *Effektivnaya farmakoterapiya* [Effective pharmacotherapy]. 2010. №. 2, pp. 32–34.
13. Kraytserov B.V. Ot terapii razdrazheniem (reizterapije) do shokovykh (stressovykh) metodov vozdeystviya na reaktivnost' organizma [From the therapy of irritation (reiztherapie) to shock (stress) methods of influence on the reactivity of the organism]. *Nezavisimyy psikhiatricheskyy zhurnal* [Independent psychiatric journal]. 2005. №. 3, pp. 34–37.
14. Kubrin E.A. *Sovershenstvovanie podkhodov k diagnostike neyrosifilisa sredi bol'nykh nevrologicheskogo i psikhiatricheskogo profilya* [Perfection of approaches to the diagnosis of neurosyphilis among patients with neurological and psychiatric profile], 2012.
15. Litvinenko I.V. et al. Sovremennaya kontseptsiya patogeneza neyrodegenerativnykh zabolevaniy i strategiya terapii [A modern conception of the pathogenesis of neurodegenerative diseases and the strategy of therapy]. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S. S. Korsakova* [Journal of Neurology and Psychiatry]. Special releases. 2017. Vol. 117. No. 6, pp. 3–10.
16. Minko A.I. et al. Tsitoflavin v detoksikatsii zavisimykh ot alkogolya bol'nykh Cytoflavin in the detoxification of alcohol-dependent patients. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova* [Journal of Neurology and Psychiatry]. 2013. Vol. 113. No. 6, pp. 35–40.
17. Ninel' V.G. et al. Sposob lecheniya povrezhdeniya perifericheskogo nerva [A method for treating peripheral nerve damage]. *Patent of the Russian Federation*. 2005. №. 2254884.
18. Obukhov S.G. *Psikhiatriya* [Psychiatry]: a textbook / Ed. A.A. Aleksandrovsky. M., GEOTAR-Media. 2007. 323 p.

19. Pavlenko V.V. K istorii razrabotki sposobov lecheniya rezistentnykh psikhozov na osnove iskusstvennogo obostreniya simptomatiki [To the history of the development of methods for the treatment of resistant psychoses on the basis of artificial exacerbation of symptoms]. *Istoriya ukrainskoy psikhiiatrii: Sbornik nauchnykh rabot Ukrainskogo NII klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii i psikhiiatrii i Khar'kovskoy gorodskoy klinicheskoy psikhiiatricheskoy bol'nitsy № 15 (Saburovoy dachi)* [History of Ukrainian psychiatry: Collection of scientific works of the Ukrainian Research Institute of Clinical and Experimental Neurology and Psychiatry and Kharkiv City Clinical Psychiatric Hospital No. 15 (Saburova dacha)] / Under Society. Ed. I.I. Kutko, P.T. Petryuk. Kharkov, 1994. V. 1, pp. 110–112.
20. Romantsov M.G. et al. Lechenie virusnykh infektsiy posredstvom primeneniya v kompleksnoy terapii induktorov interferona [Treatment of viral infections through the use of interferon inducers in complex therapy]. *Antibiotiki i khimioterapiya* [Antibiotics and chemotherapy]. 2013. Vol. 58. No. 5–6, pp. 49–54.
21. Samokhvalov V. P. *Psikhiiatriya* [Psychiatry]: A manual for students of medical schools]. Rostov n/D: Feniks, 2002. 316 p.
22. Snezhnevskiy A.V. et al. *Spravochnik po psikhiiatrii* [A handbook on psychiatry] / ed. A.V. Snezhnevsky. Moscow. “Medicine”. 1985. 416 p.
23. Yur'ev E.B. *Esli eto depressiya...* [If this is depression ...]. Dnepropetrovsk: Polygraphist. 2002. 100 p.
24. Bauer J. et al. Induction of cytokine synthesis and fever suppresses REM sleep and improves mood in patients with major depression. *Biological psychiatry*. 1995. V. 38. №. 9, pp. 611–621.
25. Canli T. Reconceptualizing major depressive disorder as an infectious disease. *Biology of mood & anxiety disorders*. 2014. V. 4. No. 1. P. 10.
26. Chen Z. et al. 2, 3, 5, 4'-Tetrahydroxystilbene-2-O-β-D-glucoside prevention of lipopolysaccharide-induced depressive-like behaviors in mice involves neuroinflammation and oxido-nitrosive stress inhibition. *Behavioral pharmacology*. 2017. V. 28. №. 5, pp. 365–374.
27. Dinarello C.A. Infection, fever, and exogenous and endogenous pyrogens. *Journal of endotoxin research*. 2004. V. 10. №. 4, pp. 201–222.
28. Feldberg W., Saxena P.N. Mechanism of action of pyrogen. *The Journal of physiology*. 1970. Vol. 211. No. 1, pp. 245–261.
29. Ford D.M., Klugman K.P. Contrasting roles of 5-hydroxytryptamine and noradrenaline in fever in rats. *The Journal of physiology*. 1980. V. 304. №. 1, pp. 51–57.
30. Freitas D.R.C., Santos J.B., Castro C.N. Healing with malaria: a brief historical review of malariotherapy for neurosyphilis, mental disorders and other infec-

- tious diseases. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2014. V. 47. №. 2, pp. 260–261.
31. Hamblin M.R. Shining light on the head: photobiomodulation for brain disorders. *BBA clinical*. 2016. V. 6, pp. 113–124.
 32. Hanusch K.U. et al. Whole-body hyperthermia for the treatment of major depression: associations with thermoregulatory cooling. *American Journal of Psychiatry*. 2013. V. 170. №. 7, pp. 802–804.
 33. Henderson T.A., Morries L.D. Multi-Watt near-infrared Phototherapy for the Treatment of comorbid Depression: an Open-label single-arm study. *Frontiers in psychiatry*. 2017. V. 8. P. 187.
 34. Huibers M.J.H. et al. Does the weather make us sad? Meteorological determinants of mood and depression in the general population. *Psychiatry research*. 2010. V. 180. №. 2, pp. 143–146.
 35. Karamanakos P. N. The possibility of serotonin syndrome brought about by the use of metronidazole. *Minerva anesthesiologica*. 2008. V. 74. №. 11. P. 679.
 36. Keck Jr P.E., Caroff S.N., McElroy S.L. Neuroleptic malignant syndrome and malignant hyperthermia: end of a controversy? *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*. 1995. V. 7. №. 2, pp. 135–144.
 37. Malin D.I. The place of pyrogen therapy in the modern treatment of schizophrenia patients. *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii imeni SS Korsakova* (Moscow, Russia: 1952). 1992. V. 92. №. 3, pp. 81–85.
 38. Mintzopoulos D. et al. Effects of Near-Infrared Light on Cerebral Bioenergetics Measured with Phosphorus Magnetic Resonance Spectroscopy. *Photomedicine and Laser Surgery*. 2017.
 39. Moreira M.B. Mechanism of action of pyrethotherapy of neurosyphilis & of its eventual use in leprosy; preliminary note. *Revista brasileira de medicina*. 1958. V. 15. №. 9, pp. 624–628.
 40. Sadock B.J., Sadock V.A. (ed.). Kaplan and Sadock's pocket handbook of clinical psychiatry. Lippincott Williams & Wilkins, 2010. 5th Ed. 576 p.
 41. Sager O. et al. The role of the central nervous system in pyrethotherapy for syphilitic meningo-encephalitis; the action of malaric fever and of fever produced by typho-paratyphic vaccine. *Rumanian medical review*. 1957. V. 1. №. 2, pp. 47–49.
 42. Schiffer F. et al. Psychological benefits 2 and 4 weeks after a single treatment with near infrared light to the forehead: a pilot study of 10 patients with major depression and anxiety. *Behavioral and Brain Functions*. 2009. V. 5. №. 1. P. 46.
 43. Singh K. et al. Sulforaphane treatment of autism spectrum disorder (ASD). *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2014. V. 111. №. 43, pp. 15550–15555.

44. Tsai S.J. Transcranial focused ultrasound as a possible treatment for major depression. *Medical hypotheses*. 2015. V. 84. №. 4, pp. 381–383.
45. Tsiouris J.A. Metabolic depression in hibernation and major depression: an explanatory theory and an animal model of depression. *Medical hypotheses*. 2005. V. 65. №. 5, pp. 829–840.
46. Zuschlag Z.D. et al. Pyrotherapy for the Treatment of Psychosis in the 21st Century: A Case Report and Literature Review. *Journal of Psychiatric Practice®*. 2016. V. 22. №. 5, pp. 410–415.

ДАННЫЕ ОБ АВТОРАХ

Быков Юрий Витальевич, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи
Ставропольский Государственный Медицинский Университет
ул. Мира, 310, г. Ставрополь, Ставропольский край, Российская Федерация
yubykov@gmail.com

Беккер Роман Александрович, магистр в области компьютерных наук, исследователь в области психофармакотерапии
Университет им. Давида Бен-Гуриона в Негеве
а/я 653, Беер-Шева, 8410501, Израиль
rbekker1@gmail.com

DATA ABOUT THE AUTHORS

Bykov Yuriy Vitalevich, PhD, Assistant of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medical Care
Stavropol State Medical University
310, Mira Str., Stavropol, Russian Federation
yubykov@gmail.com
ORCID: 0000-0003-4705-3823
ResearcherID: K-1888-2016

Bekker Roman Aleksandrovich, M.Sc., Researcher
Ben-Gurion University of the Negev
P.O.B. 653, Beer-Sheva, 8410501, Israel
rbekker1@gmail.com
ORCID: 0000-0002-0773-3405
ResearcherID: J-7724-2016