



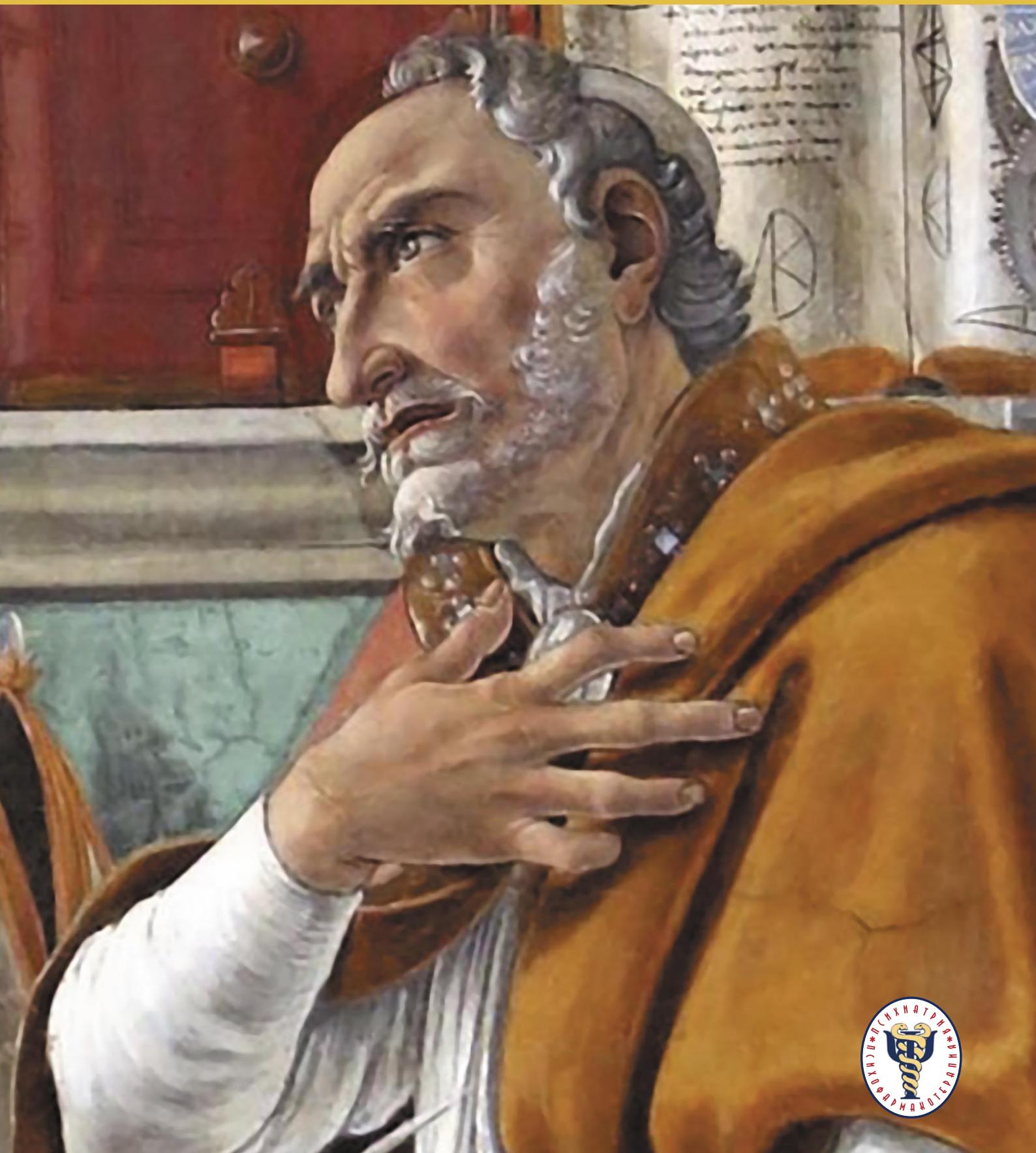
журнал имени

# П.Б.ГАННУШКИНА

№1 | том 27 | 2025

ISSN 2075-1761

ПСИХИАТРИЯ И ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ





РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ

имени Патриса Лумумбы

ФАКУЛЬТЕТ НЕПРЕРЫВНОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ

Медицинский институт

КАФЕДРА ПСИХИАТРИИ, ПСИХОТЕРАПИИ И ПСИХОСОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ



*При поддержке:*

Российское общество психиатров (РОП)

Профессиональное медицинское объединение психотерапевтов, психологов и социальных работников г. Москвы

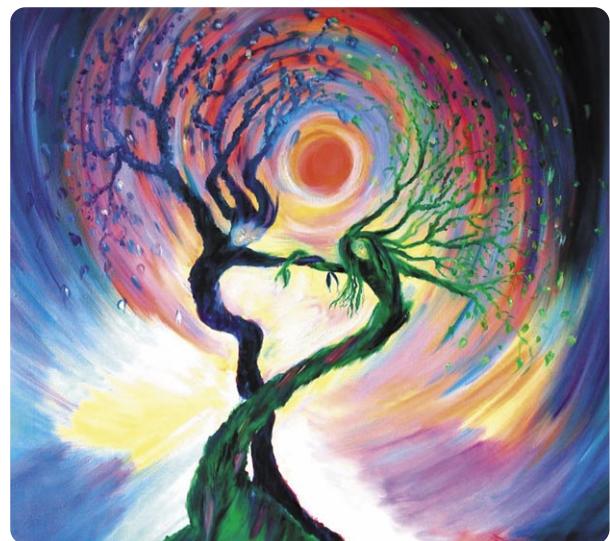
Ассоциация молодых медицинских специалистов (АММС)

Московский областной научно-исследовательский клинический институт (МОНИКИ) им. М.Ф. Владимирского

Международный институт психосоматического здоровья (МИПЗ)

Приглашают Вас 21–22 марта 2025 г.  
принять участие в XI Всероссийской  
межвузовской научно-практической  
конференции

## «ПСИХОСОМАТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА В РОССИИ – 2025: МЕЖДИСЦИПЛИНАРНАЯ СИМФОНИЯ»



### ФОРМАТ:

гибридный – 21 марта онлайн, 22 марта – очно с трансляцией на регионы.

### АУДИТОРИЯ:

врачи психиатры, терапевты, неврологи, ВОП (семейные врачи), кардиологи, гастроэнтерологи, пульмонологи, дерматологи, эндокринологи, психотерапевты, наркологи и др.

### РЕГИСТРАЦИЯ:

предусмотрена предварительная электронная регистрация участников.

### ПОСЕЩЕНИЕ:

свободное.

### АККРЕДИТАЦИЯ:

программа конференции подается на аккредитацию в Координационный совет НМО при МЗ РФ для получения зачетных единиц (кредитов) в рамках Программы по непрерывному медицинскому и фармацевтическому образованию.

### ВЫСТАВКА:

В рамках конференции будет организована выставка и/или видеопрезентация достижений фармацевтической отрасли, медицинских издательств и журналов.

### ИНФОРМАЦИЯ о конференции будет размещена

*На сайтах*

Российского общества психиатров <https://psychiatr.ru/>

Мероприятия <https://www.forum-moscow.com>

Кафедры <https://esystem.rudn.ru/faculty/mi/departments/kafedra-psichiatrii-psihoterapii-i-psihosomaticeskoi-patolog-5d63c93d7514a/21-22032025-xi-vserossiiskaya-mezhvuzovskaya-nauchno-praktic>

*В журналах*

“Психиатрия и психофармакотерапия”

“Современная терапия в психиатрии и неврологии”

“Архивъ внутренней медицины”

“Клинический разбор в общей медицине”

ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР – компания ООО «СИНАПС»

Председатель Организационного комитета – Заведующий кафедрой психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии ФНМО МИ РУДН В.Э. Медведев

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

Том 27, №1, 2025 / Vol. 27, No.1, 2025

**ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА**  
Д.П. Морозов

**EDITOR-IN-CHIEF**  
D.P. Morozov

**РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ**

А.С. Аведисова, д.м.н., проф.

Ю.А. Александровский, чл.-кор. РАН

А.В. Андрющенко, д.м.н.

И.П. Анюхина, акад. РАН

Р.А. Беккер, м.к.н.

А.Е. Бобров, д.м.н., проф.

Н.А. Боян, акад. РАН

Ю.В. Быков, к.м.н.

Д.С. Данилов, д.м.н.

Н.Н. Иванец, чл.-кор. РАН

М.В. Иванов, д.м.н., проф.

С.В. Иванов, д.м.н., проф.

Б.А. Казаковцев, д.м.н., проф.

В.В. Калинин, д.м.н., проф.

М.А. Кинкулькина, чл.-кор. РАН

В.Н. Краснов, д.м.н., проф.

Г.П. Костюк, д.м.н., проф.

Е.Г. Костюкова, к.м.н.

В.И. Крылов, д.м.н., проф.

В.Э. Медведев, к.м.н., доцент

М.А. Морозова, д.м.н., проф.

С.Н. Мосолов, д.м.н., проф.

Н.Г. Незнанов, д.м.н., проф.

С.А. Овсянников, д.м.н., проф.

Н.Ю. Пятницкий, к.м.н.

А.Б. Смулевич, акад. РАН

Н.В. Трушеникова, к.м.н.

Г.М. Усов, д.м.н., проф.

**МЕЖДУНАРОДНЫЙ СОВЕТ**

Председатель – А.Ябленский (Перт)

С.А. Альтынбеков (Алматы)

З.Ш. Ашурров (Ташкент)

Т.И. Галако (Бишкек)

Н.В. Измайловой (Баку)

Н.А. Марута (Харьков)

А.Э. Мелик-Пашаян (Ереван)

О.А. Скугаревский (Минск)

**EDITORIAL COUNCIL**

A.S.Avedisova, prof. Dr. Sci.

Yu.A.Alexandrovsky, prof. Assoc. Member RAS

A.V.Andryushchenko, Dr. Sci.

I.P.Anokhina, prof. Assoc. Member RAS

R.A.Bekker, M. Sc. in computer Science

A.E.Bobrov, prof. Dr. Sci.

N.A.Bohan, prof. Assoc. Member RAS

Yu.V.Bykov, Ph. D.

D.S.Danilov, Dr. Sci.

N.N.Ivanets, prof. Assoc. Member RAS

M.V.Ivanov, prof. Dr. Sci.

S.V.Ivanov, prof. Dr. Sci.

B.A.Kazakovtsev, prof. Dr. Sci.

V.V.Kalinin, prof. Dr. Sci.

M.A.Kinkulkina, prof. Assoc. Member RAS

V.N.Krasnov, prof. Dr. Sci.

G.P.Kostuk, prof. Dr. Sci.

E.G.Kostukova, Ph. D.

V.I.Krylov, prof. Dr. Sci.

V.E.Medvedev, Ph. D., Associate Professor

M.A.Morozova, prof. Dr. Sci.

S.N.Mosolov, prof. Dr. Sci.

N.G.Neznanov, prof. Dr. Sci.

S.A.Ovsiannikov, prof. Dr. Sci.

N.Y.Pyatnitskiy, Ph.D.

A.B.Smulevich, prof. Member RAS

N.V.Treushnikova, Ph. D.

G.M.Usov, prof. Dr. Sci.

**INTERNATIONAL COUNCIL**

Н.И. Ходжаева (Ташкент)

J.Rybakowski (Познань)

C.Soldatos (Афины)

D.Moussaoui (Касабланка)

G.Milavic (Лондон)

J.Sinzelle (Париж)

H-J.Moeller (Мюнхен)

J.Chihai (Кишинев)

**E-mail:** dmr@mentica-pvm.ru, am@mentica-pvm.ru

**Электронная версия:** con-med.ru

**По вопросам рекламы и продвижения:**

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

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

Адрес издателя: 117437 Москва, ул Островитянова дом 9, корпус 4, кв 249

Адрес типографии: 107023, Москва, ул. Электрозаводская, 21

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор). Рег. номер: ПИ № ФС77-73902.

Общий тираж: 30 тыс. экз.

Дата выхода: 28.02.2025

Учредитель: Морозова А.П., Морозов Д.П.

Издание распространяется бесплатно.

Каталог «Пресса России» 29575.

Авторы, присылающие статьи для публикаций, должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов и публичным авторским договором.

Информация на сайте con-med.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала.

Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Все права защищены. 2025 г.

Научное производственно-практическое издание для профессионалов в области здравоохранения. Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск и распространение данного производственно-практического издания допускаются без размещения знака информационной продукции.



Журнал имени П.Б.Ганнушкина  
Gannushkin Journal

## СОДЕРЖАНИЕ

## CONTENT

### В ФОКУСЕ

Об эвфемистичности и истинности диагноза шизотипическое расстройство

В.Д. Менделевич

### IN FOCUS

About euphemisticity and essential diagnosis schizotypal disorder

V.D. Mendelevich

### Гипергидроз и бромгидроз

у психиатрических пациентов: распространенность, патофизиология, методы лечения

(Часть I. Обзор литературы)

Р.А. Беккер, Ю.В. Быков, А.Ю. Быкова

Hyperhidrosis and bromhidrosis in psychiatric patients: prevalence, pathophysiology and treatment methods (Part I. A Literature Review)

R.A. Bekker, Yu.V. Bykov, A.Yu. Bykova

### ИССЛЕДОВАТЕЛЬ – ПРАКТИКЕ

Биометрия речи с использованием искусственного интеллекта для диагностики депрессии

Т.А. Павлова, И.В. Доровских, О.В. Сенько,

В.Я. Чучупал, Л.Д. Сыркин, А.С. Ляпин,

Л.А. Краснослободцева, Ю.В. Сейку

### RESEARCHER – TO THE PRACTICE

Speech biometrics using artificial intelligence to diagnose depression

T.A. Pavlova, I.V. Dorovskikh,

O.V. Senko, V.Y. Chuchupal, L.D. Syrkin,

A.S. Liapin, L.A. Krasnoblodtseva,

Y.V. Seyku

### Антидепрессивная терапия и суицидальное поведение

Р.В. Бисалиев

### Antidepressant therapy and suicidal behavior

R.V. Bisaliev

### Современные методы лечения шизофрении

В.В. Скворцов, Е.М. Скворцова,

Г.Г. Козлов, Е.А. Нешпор,

Ю. А-Т. Хадашев, Д.О. Казачек,

А.А. Азаров, А.И. Лагутина

### Modern methods of treatment of schizophrenia

V.V. Skvortsov, E.M. Skvortsova,

G.G. Kozlov, E.A. Neshpor, Y. A-T. Khadashev,

D.O. Kazachek, A.A. Azarov,

A.I. Lagutina

### ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ

Перспективы изучения и терапии психогенно обусловленного обсессивно-компульсивного расстройства

А.А. Хватков, В.Э. Медведев

### PSYCHOPHARMACOTHERAPY

Prospects for the study and therapy of psychogenically caused obsessive-compulsive disorder

A.A. Khvatkov, V.E. Medvedev

### Зуранолон: новый подход к фармакотерапии послеродовой депрессии

А.Н. Усенирова, А.В. Федорец,

Э.Л. Ниматуллаева, Р.А. Нуразян,

М.И. Назаренко, Е.В. Шамирян,

Р.Л. Заитова, Д.А. Эмирова,

М.Д. Гейнрих

### Zuranolone: a new approach to pharmacotherapy of postpartum depression

A.N. Useinova, A.V. Fedorets,

E.L. Nimatullaeva, R.A. Nurazyan,

M.I. Nazarenko, E.V. Shamiryan,

R.L. Zaitova, D.A. Emirova,

M.D. Heinrich

### КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Ожирение и метаболические нарушения

в психиатрии: проблемы и решения

(Часть III. Представление серии

клинических случаев)

Р.А. Беккер, Ю.В. Быков, А.Ю. Быкова

### CLINICAL OBSERVATIONS

Obesity and metabolic complications in psychiatry:

problems and solutions

(Part III. Case Series Presentation

R.A. Bekker, Yu.V. Bykov, A.Yu. Bykova

### ТОЧКА ЗРЕНИЯ

Эволюционное учение об инстинкте и его «отклонениях»: от Чарлза Дарвина к концепциям

Владимира Александровича Вагнера

Н.Ю. Пятницкий

### POINT OF VIEW

Evolutionary Theory of Instinct and Its "Deviations": From Charles Darwin to the Concepts of Vladimir Aleksandrovich Wagner

N.Yu. Pyatnitskiy

### НЕКРОЛОГ

Памяти

Анатолия Болеславовича Смулевича

(15.04.1931–02.02.2025)

### OBITUARY

In memory of

Anatoly Boleslavovich Smulevitch

(15.04.1931 – 02.02.2025)

**Решением ВАК Минобрнауки России журнал**

**«Психиатрия и психофармакотерапия» им. П.Б. Ганнушкина включен в перечень**

**ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, в которых публикуются**

**основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней**

**доктора и кандидата наук**

# Об эвфемистичности и истинности диагноза шизотипическое расстройство

**В.Д. Менделевич**

Казанский государственный медицинский университет, кафедра психиатрии и медицинской психологии, 420012, Казань, ул. Волкова, 80, e-mail: mendelevich\_vl@mail.ru

**Резюме**

В статье анализируется позиция психиатров в отношении диагноза шизотипическое расстройство. Обращено внимание на то, что русскоязычная версия МКБ-10 однозначно приравнивает шизотипическое расстройство к устаревшему диагнозу «вялотекущая шизофрения». Отмечается, что в русскоязычной психиатрической литературе до настоящего времени продолжает широко применяться термин «вялотекущая шизофрения», а название «шизотипическое расстройство» используется как эвфемизм. Анализируется дискуссионная тема причисления шизотипического расстройства к шизофреническому или личностному спектрум. Делается вывод о том, что клиническая сущность шизотипического расстройства по принципиальным параметрам не схожа с шизофренией, в частности, по критерию динамики и набору характерных симптомов. Отмечается, что диагноз шизотипического расстройства можно рассматривать как «неразвернутую» (но не латентную) шизофрению, которая высоко вероятно и не станет шизофренией.

**Ключевые слова:** шизотипическое расстройство, шизотипическое личностное расстройство, латентная шизофрения, вялотекущая шизофрения, эвфемизмы в диагностике, МКБ-10, DSM-5.

**Для цитирования:** В.Д. Менделевич. Об эвфемистичности и истинности диагноза шизотипическое расстройство. Психиатрия и психофармакотерапия. 2025; 1: 4–8. DOI: 10.62202/2075-1761-2025-27-1-4-8

## About euphemisticity and essential diagnosis schizotypic disorder

**Vladimir D. Mendelevich**

Kazan State Medical University, Department of Psychiatry and Medical Psychology, 420012, Kazan, st. Volkova, 80, e-mail: mendelevich\_vl@mail.ru

**Abstract**

The article analyzes the position of psychiatrists regarding the diagnosis of schizotypal disorder. Attention is drawn to the fact that the Russian version of ICD-10 clearly equates schizotypal disorder with the outdated diagnosis of "sluggish schizophrenia." It is noted that in the Russian-language psychiatric literature the term "sluggish schizophrenia" continues to be widely used to this day, and the name "schizotypal disorder" is used as a euphemism. The controversial topic of classifying schizotypal disorder as a schizophrenic or personality spectrum is analyzed. It is concluded that the clinical essence of schizotypal disorder is not similar in fundamental parameters to schizophrenia, in particular, in terms of dynamics and a set of characteristic symptoms. It is noted that the diagnosis of schizotypal disorder can be considered as "undeveloped (but not latent) schizophrenia," which is highly likely not to become schizophrenia.

**Key words:** schizotypal disorder, schizotypal personality disorder, latent schizophrenia, sluggish schizophrenia, euphemisms in diagnosis, ICD-10, DSM-5.

**For citation:** Vladimir D. Mendelevich. About euphemisticity and essential diagnosis schizotypic disorder. Psychiatry and psychopharmacotherapy. 2025; 1: 4–8. DOI: 10.62202/2075-1761-2025-27-1-4-8

Эвфемистичность речи  
нередко объясняется стремлением автора  
притупить критическую остроту высказывания

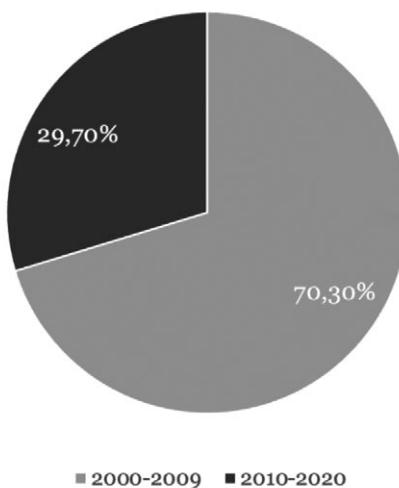
И.Б. Голуб [1]

Диагноз «шизотипическое расстройство» (ШТР), появившийся в 1980 году в DSM-3, до настоящего времени остается дискуссионным. С одной стороны, в психиатрических классификациях он располагается в рубрике расстройств шизофренического спектра, подразумевая сродство с шизофренией и другими первичными психозами, с другой, причисляется к личностным расстройствам из кластера А, наряду с шизоидным и параноидным [2, 3]. В русскоязычной адаптации МКБ-10 в отличие от канонической версии ICD-10 в ШТР включены: латентная шизофрения в виде предпсихотической формы (F21.1), псевдогипервиротической (неврозоподобной) (F21.3), псевдопсихопатической (психопатоподобной) (F21.4), «бедной симптомами» шизофрении (F21.5) и шизотипическое личностное расстройство (F21.8) [3]. Некоторые авторы [4] убеждены, что «шизотипическое расстройство личности» (ШТРЛ) не является разновидностью ШТР *per se*, а представляет собой отдельный клинический феномен. Обратим внимание на то, что русскоязычная версия МКБ-10 однозначно приравнивает ШТР к непсихотической (ла-

тентной) шизофрении, заменяя новым термином вызвавший серьезную критику термин «вялотекущая шизофрения».

Советская психиатрия долгие годы развивалась в отрыве от мировой, разрабатывая и внедряя собственные диагностические традиции и принципы. Одной из основополагающих тенденций являлась расширенная диагностика шизофрении за счет признания шизофреническими косвенных (неявных) клинических проявлений – неврозоподобных, психопатоподобных, сверхценных, обессessивно-компульсивных и неглубоких личностных изменений [3, 5]. Концепция «вялотекущей шизофрении» возникла в советской психиатрии в 60-70-х годах прошлого века. Она опиралась на представление о том, что шизофрения может презентовать себя в форме «бедной симптомами», «шизофрении без шизофрении». Данный гипердиагностический подход в дальнейшем был охарактеризован как когнитивное искажение процесса познания клинической реальности [6]. Основоположник учения А.В. Снежневский считал, что «вялотекущая шизофрения» – это разновидность шизофрении, при которой болезнь *прогрессирует* слабо, отсутствует свойственная для шизофренических психозов продуктивная симптоматика [7, 8], и диагноз правомерно выставлять на основании выявления неадекватного, «чудаковатого», «непонятного», «странныго»

**Рисунок 1. Частота представленности термина «вялотекущая шизофрения» в названиях статей в e-library (2000-2020 гг.)**



поведения пациента. При этом отмечалось, что «вялотекущая шизофрения» отражает процессуальный характер и склонна путь к медленному, но прогрессированию и углублению симптоматики.

С внедрением в практику МКБ-10 (в особенности, в отечественную) тема приобрела новый оттенок. По мнению психиатров постсоветского пространства, шизотипическое расстройство стало аналогом «вялотекущей (малопрогредиентной) шизофрении» – более благозвучным, но не поменявшим сути. Несмотря на то, что использование термина «вялотекущая шизофрения» было признано устаревшим и порочным, в русскоязычных научных психиатрических публикациях данный термин до настоящего времени продолжает широко использоваться (рисунок 1). В e-library обнаруживается 1339 статей, в названии или в указании ключевых слов которых присутствует данный термин, несмотря на то, что с внедрением МКБ-10 в 1994 году он был исключен из классификации. Термин ШТР стал использоваться в русскоязычной литературе чаще – в e-library с указанием на него обнаруживается 4149 статей [9] – но он все же не вытеснил устаревшее название. То есть переименование на практике существенно не изменило диагностическую позицию постсоветских психиатров («говорим шизотипическое расстройство – подразумеваем вялотекущую шизофрению»).

Перенос шизотипического расстройства в DSM-5 в рубрику «личностные расстройства» подразумевал, что оно должно характеризоваться стабильностью и длительностью без склонности к прогрессированию. Современные исследования доказывают, что выраженность симптомов, характерных для шизотипической личности, со временем уменьшается [10] и лишь в некоторых случаях под влиянием стрессовых жизненных событий отдельные симптомы могут усиливаться [11, 12]. По данным Z. Francois, T. Torrico [13], несмотря на клинические проявления в виде сложностей интерперсональных отношений, такие пациенты создавали семейные союзы и имели детей, а женщины вследствие склонности к магическому мышлению чаще увлекались паранормальными явлениями на культуральном уровне, что не приводило к социальной дезадаптации.

Российские исследования выявляют иную тенденцию – регредиентный вариант динамики обнаруживается, по их данным, лишь у трети обследованных (35,5%), тогда как прогредиентный у большинства (61,3%) [14]. Сходные результаты получены А.В. Горюновым [15], обнаружившим редкость регредиентной динамики (13,0%), высокую частоту прогредиентного течения с диагностикой в дальнейшем шизофрении (21,7%) и преобладание случаев малопрогредиентного течения ШТР (65,2%). По мнению А.Б. Смулевича с соавторами [16], «эволюция симптомокомплексов расстройств шизофренического спектра может быть представлена как процесс расслоения свойственных шизотипическому личностному расстройству коморбидных психопатологических образований, когда наблюдается, с одной стороны, постепенная редукция маскирующих эндогенных дименсий, с другой – развертывание выступающих на первый план в клинической картине психопатологических симптомокомплексов второго – базисного – уровня эндогенных расстройств. Свойство этих расстройств в том, что они могут амплифицироваться на рубеже психоза, но все же не пересекают границ латентной шизофрении». С точки зрения Панковой О.Ф. с соавторами [17] «отмечается широкий диапазон частоты перехода шизотипического расстройства в шизофрению (20-40%), что отражает серьезность заболевания».

Данные диагностические расхождения между позицией российских и международных экспертов-психиатров подтверждают тот факт, что диагноз ШТР на постсоветском пространстве используется в качестве эвфемизма, и многие психиатры продолжают существовать в парадигме вялотекущей шизофрении.

В признанных международным психиатрическим сообществом классификациях психических и поведенческих расстройств понятие «вялотекущей шизофрении» отсутствовало и отсутствует. Зарубежные коллеги отвергали советский подход и широкое распространение практики диагностики «вялотекущей шизофрении» в СССР, указывая на то, что «концепция вялотекущей шизофрении является психиатрическим преступлением против человечности... Ее следует признать неприемлемой по причине значительного расширения понятие шизофрении» [18].

Не вызывает сомнений тот факт, что шизофрения, как и любое иное заболевание в ряде случаев может проявляться не в виде явных клинических симптомов, а в форме стертых, ослабленных, аттенуированных феноменов. Однако, новые международные психиатрические классификации подразумевают, что шизофрения – это всегда психоз с набором очевидных психопатологических симптомов, и что непсихотической (тем более латентной) формы шизофрении существовать не может [19]. Расширительное толкование понятия шизофрении не должно становиться рутинной практикой, поскольку до настоящего времени этиопатогенез данного заболевания до конца не ясен. Таков современный научный консенсус по вопросу о том, что признавать шизофренией. В этом отношении ШТР, трактуемое многими специалистами как неразвернутая шизофрения, требует глубинного анализа дилеммы принадлежности к психотическому или непсихотическому регистру [20, 21].

Основными проблемами темы ШТР в настоящее время следует признать избыточно частое его диагностирование и неоднозначность трактовок главенствующей психопатологической симптоматики, приводящей к существенным различиям по параметрам заболеваемости в разных регионах мира. Исследование частоты диагностики ШТР в РФ обнаружило «диагностический перекос» – уменьшение числа пациентов с диагнозом шизофрении и значительное увеличение числа пациентов с диагнозом ШТР [22]. По данным И.А. Мартынихиных [23] в Российской Федерации при регистрируемой тенденции существенного снижения числа диагностирования невротических, личностных, аффективных расстройств и шизофрении (от 9,9% до 28,6%) отмечается рост числа зарегистрированных пациентов с ШТР (на 5% за период с 2005 по 2019 год). Кроме того, статистические данные демонстрируют, что показатели распространенности расстройств, верифицированных как шизотипические (16,67%), близки к показателям диагностировавшейся ранее вялотекущей шизофрении (25% от всех учтенных случаев шизофрении) [24]. Это еще раз подтверждает, что постсоветские психиатры склонны приравнивать шизотипическое расстройство к вялотекущей шизофрении. Выявленная тенденция расходится с общемировым психиатрическим трендом на сужение круга клинических феноменов, относимых к шизофреническому спектру [25].

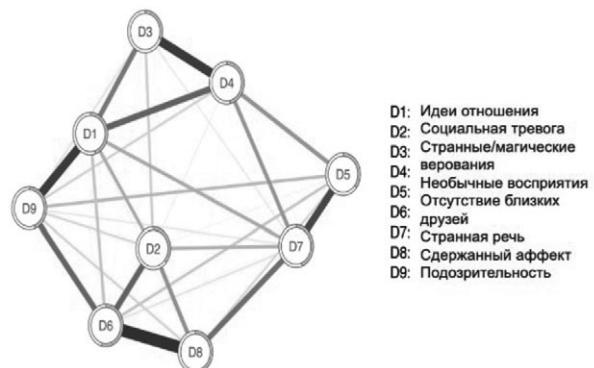
Гипердиагностика ШТР в ряде случаев связана с неприятием новых диагностических подходов, нашедших свое отражение в МКБ-11 и DSM-5. В частности, неоднозначную оценку у традиционалистов получают новые диагнозы (например, «патологический хординг») или новые трактовки известных диагнозов. Обращается внимание на то, что, к примеру, ипохондрическое расстройство, дисморфия и озабоченность собственным запахом, включенные в рубрику обсессивно-компульсивные и сходные расстройства, могут характеризоваться критерием отсутствия критичности. В классической психиатрии не было принято включать в единую «нозологическую» группу не-психотические и психотические расстройства. Наиболее часто ШТР ошибочно диагностируется взамен пограничного расстройства личности, поскольку такие пациенты жалуются на эпизодические «голоса» (вербальные галлюцинации), их поведение носит эксцентричный характер, у них обнаруживается неадекватный аффект и обеднение социальных контактов.

Известно, что к диагностически значимым критериям ШТР относят: 1) неадекватный или суженный аффект; 2) *странные, эксцентричные* или особенности в поведении или внешнем виде; 3) обеднение контактов и тенденцию к социальной аутизации; 4) *странные взгляды* (верования) или магическое мышление, оказывающие влияние на поведение и не согласующиеся с субкультуральными нормами; 5) подозрительность или параноидные идеи; 6) обсессивная жвачка без внутреннего сопротивления, часто с дисморфобическим, сексуальным или агрессивным содержанием; 7) *необычные* феномены восприятия, включая сомато-сенсорные (телесные) или другие иллюзии, деперсонализацию или дереализацию; 8) аморфное, обстоятельное, метафоричное, гипердетализированное и часто стереотипное мышление, проявляющее-

**Таблица 1. Ранжирование характеристик шизотипического расстройства**

Характеристики	Условные баллы
Дезорганизованное мышление	4
Снижение глубины межличностных отношений	4
Девиантная сексуальность	2
Выраженная раздражительность (гневливость)	2
Интерперсональная зависимость	2
Снижение чувствительности	2
Ангедония	2
Поверхностная простота	2
Короткие психотические симптомы	1
Распространенная тревога	1
Разнообразные неврологические симптомы	1
Озабоченность процессом фантазирования	1
Отыгryвающее поведение	1

**Рисунок 2. Корреляции между основными доменами шизотипического расстройства [28].**



ся странной речью или другим образом без выраженной разорванности; 9) редкие транзиторные квазипсихотические эпизоды с интенсивными иллюзиями, слуховыми или другими галлюцинациями и бредоподобными идеями, обычно возникающими без внешней провокации [3]. Обратим внимание на тот факт, что диагностические критерии изобилуют «семантически пустыми» терминами типа «странность», «эксцентричность», «необычность», распознавание и квалификация которых в качестве симптомов носит очевидно субъективный и неверифицируемый характер [26].

Кроме того, критерии диагностики ШТР в классификациях не имеют указания на ранжирование симптомов по значимости, однако, специалисты сходятся во мнении, что к основополагающим диагностическим критериям следует относить не то, что указывалось в качестве обоснования наличия у пациента «вялотекущей шизофрении» (неврозоподобные, психопатоподобные симптомы), а в первую очередь дезорганизацию мышления и отсутствие глубоких межличностных отношений (таблица 1 по K.S. Kendler [27] адаптированный вариант).

По мнению E. Fonseca-Pedrero с соавторами [28] связь между девятью основными доменами ШТР носит нелинейный характер и разные домены связаны с иными различными связями (рисунок 2). Наиболее сильные корре-

ляции отмечаются между идеями отношения, подозрительностью, магическим мышлением и необычными феноменами восприятия.

Дискуссия о том, относить ли шизотипическое расстройство к шизофреническому или личностному спектру имеет как теоретическое, так и практическое значение [29-37]. С одной стороны, она направлена на оценку психогенеза (наследственный, психогенный, личностный), с другой, на анализ степени «процессуальности» (склонности к динамике и углублению психопатологических симптомов), с третьей, на сравнение эффективности психотерапии и психофармакотерапии. В работе L.J. Siever с соавторами [38] проведено сравнение ШТР и шизофрении и сделан вывод о том, что имеются как сходства, так и существенные различия в деятельности головного мозга при этих расстройствах. Как у шизотипических, так и у шизофренических субъектов наблюдаются аномалии объема височных долей, но у шизотипических субъектов, по-видимому, не наблюдается объемного уменьшения лобной коры, которое отмечается у пациентов с шизофренией. Аномалии в ядрах таламуса соответствуют этим данным: pulvinar thalami, который проецируется на височную ассоциацию и сенсорную кору, редуцируется при обоих заболеваниях, но медиодорсальное ядро, которое широко проецируется на лобную кору, редуцируется у пациентов с шизофренией, но не у пациентов с шизотипией. Исследования функциональной визуализации предполагают, что при обоих расстройствах могут иметь место нарушения активации лобных долей, но люди с ШТР могут задействовать альтернативные области для выполнения задач, требующих активации лобных долей, что может помочь в компенсации. Известно, что в DSM-III шизотипическое расстройство личности вошло в результате исследования непсихотических членов семьи пациентов с шизофренией [39]. Наследственность шизотипии оценивается от 30% до 50% [40].

С точки зрения J. Dizinger с соавторами [41] появлению симптомов ШТР способствуют психотравмы (а не наследственность) – физическое, психическое и сексуальное насилие и отвержение в детском возрасте приводят к отклонениям в восприятии, магическому мышлению, физической и социальной ангедонии. На социальные механизмы формирования данного расстройства делает упор A. González Rodríguez с соавторами [42] утверждая, что шизотипические черты личности формируются под влиянием «социального обучения страха».

Перечисленные противоречия позволяют ряду авторов настаивать на существовании двух независимых клинических подтипов ШТР – *истинной шизотипии*, связанной с развитием мозга, базирующейся на генетических, пренатальных и постнатальных факторах, имеющей достаточно стабильную симптоматику, сродство с шизофренией и  *псевдошизотипии* (ШТРЛ), ассоциированной с психосоциальными факторами, с симптомами неустойчивыми во времени, не имеющей отношения к шизофрении [4, 43]. С нашей точки зрения, шизотипическое личностное расстройство (наряду с пограничным) существенно отличается от иных личностных расстройств. Основное отличие заключается в принципиальной значимости наследственных факторов и функционирования структур головного

мозга. Внешние психологические и социальные факторы могут играть патоластиическую, а не патогенетическую роль.

Анализ клинической сущности шизотипического расстройства и его места в психиатрических классификациях показывает, что это расстройство по принципиальным параметрам не схоже с шизофренией. Если обратиться к взглядам основоположника концепции вялотекущей шизофрении А.В. Снежневского, все психические расстройства делятся на “nosos” и “pathos”. Шизофрения в этой системе координат логично причисляется к “nosos” (заболеваниям, имеющим внутренний механизм психогенеза). Как показывают исследования и подтверждает клинический опыт симптомы ШТР не склонны к трансформации, утяжелению или переходу к явным позитивным или негативным расстройствам, т.е. это расстройство ближе по своей сути к “pathos”. Следовательно, диагноз ШТР неправомерно использовать как эвфемизм понятия «вялотекущая шизофрения». Его можно рассматривать как «неразвернувшуюся шизофрению», которая высоко вероятно и не станет шизофренией, но не как «латентную шизофрению». Понятие латентности подразумевает, что болезнь у пациента уже имеется, хотя и не имеет очевидных клинических проявлений, тогда как неразвернувшееся заболевание следует рассматривать в качестве наличия базовых характеристик (наследственных, в частности), формирующих риск заболевания в отсутствии самого болезненного процесса. Много десятилетий назад B.R. Forer в научной статье с громким названием «Латентная форма латентной шизофрении» [44] констатировал, что «латентная шизофрения не может считаться шизофренией». Думается, что эта максима звучит сегодня как никогда актуально.

#### Литература:

- Голуб И.Б. Русский язык и практическая стилистика: учебно-справочное пособие. 3-е изд. Москва: Издательство Юрайт, 2024. – 355 с.
- American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing; 2013. DOI: 10.1176/appi.books.9780890425596
- Международная классификация психических и поведенческих расстройств (МКБ-10). Шизофрения, шизотипические состояния и бредовые расстройства (F20-F29). <https://mkb-10.com/index.php?pid=4160>
- Коцюбинский А.П., Исаенко Ю.В. Диагностика шизотипического расстройства: надёжность категориального или достоверность дименсионального подходов? Неврологический вестник. 2021; №1: С. 71-75. DOI: 10.17816/nb58706
- Смулевич А.Б. К психопатологической характеристике вялотекущей шизофрении. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009. Т. 109. №11. С. 4-15.
- Менделевич В.Д. Гипердиагностика шизофрении как когнитивное исказжение процесса познания клинической реальности. Неврологический вестник. 2023. №1. С. 5–14. DOI: <https://doi.org/10.17816/nb160308>.
- Смулевич А.Б. Вялотекущая шизофрения. Руководство по психиатрии в 2 томах. Под ред. А.С. Тиганова. М: Медицина 1999. С. 437-446.
- Снежневский А.В. Симптоматология и нозология. Шизофрения. Клиника и патогенез. М: Медицина. 1969. С. 5-28.
- Вялотекущая шизофрения. [https://www.elibrary.ru/query\\_results.asp](https://www.elibrary.ru/query_results.asp)
- Geng F., Xu T., Wang Y. et al. Developmental trajectories of schizotypal personality disorder-like behavioural manifestations: a two year longitudinal prospective study of college students. BMC Psychiatry. 2013; vol. 13: Pp. 323.

11. Pagano M.E., Skodol A.E., Stout R.L. et al. Stressful life events as predictors of functioning: findings from the collaborative longitudinal personality disorders study. *Acta Psychiatr Scand.* 2004; vol. 110(6): Pp. 421-429.
12. Cohen P., Chen H., Gordon K. et al. Socioeconomic background and the developmental course of schizotypal and borderline personality disorder symptoms. *Dev Psychopathol.* 2008; vol. 20(2): Pp. 633-650.
13. Francois Z., Torrico T.J. Schizotypal Personality Disorder. 2024 May 7. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK603720/>
14. Омельченко М.А. Аттенуированные симптомы шизофрении при юношеских депрессиях (клинико-психопатологические, патогенетические и прогностические аспекты). Дисс. канд. мед. наук. М., 2021: 26 с.
15. Горюнов А.В. Шизотипическое расстройство в детском и подростковом возрасте (психопатологические, катамнестические, патогенетические аспекты). Дисс. докт. мед. наук. 2023.
16. Смулевич А.Б., Лобанова В.М., Борисова П.О., Воронова Е.И. Расстройства шизофренического спектра (аспекты психопатологии и клиническая систематика). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2024;124(7):7-16. <https://doi.org/10.17116/jnevro20241240717>
17. Панкова О.Ф., Радионов Д.С., Иванова С.М., Дорина И.В. Шизофрения и расстройства шизофренического спектра в клинике современной детской психиатрии (анализ госпитализаций в крупнейшую психиатрическую клинику Москвы). *Вопр. псих. здоровья детей и подростков.* 2019;19(4):47-56
18. Гаррабе Ж. История шизофрении / Пер с фр. М.М. Кабанова, Ю.В. Попова. М., СПб., 2000.
19. Сиволап Ю.П., Портнова А.А. Расстройства шизофренического спектра: существует ли непсихотическая шизофрения? // Неврологический вестник. 2024. Т. 56, № 3. С. 240-246. DOI: <https://doi.org/10.17816/nb634695>
20. Менделевич В.Д. Терминологические основы феноменологической диагностики в психиатрии. М.: Городец; 2016. 128 с.
21. Chmielewski M., Bagby R.M., Markon K. et al. Openness to experience, intellect, schizotypal personality disorder, and psychotism: resolving the controversy. *J Pers Disord.* 2014 Aug;28(4):483-99. doi: 10.1521/pedi\_2014\_28\_128
22. Аттаева Л.Ж., Макаров И.В. Региональные особенности частоты и динамики распространенности шизофрении, шизотипического расстройства и аутизма у детей и подростков в России (статистические данные за 2021–2022 гг.). Сибирский научный медицинский журнал. 2024;44(3):191-198. doi: 10.18699/SSMJ20240321
23. Мартынишин И.А. Шизотипическое расстройство: современные представления. М., 2022. [https://psv4.userapi.com/s/v1/d/isQ-ly6NT4apgeWqQx6iq-AePcDTIkewTGFtOFprIuSWZVHaSNttlWbUIP-wrtisNC08q6i7fngm\\_kDK6eG3ew3AfL9fcwCml8bm0boLGF8aN\\_PB2UE3Gg/Shizotipicheskoe\\_rasstroystvo\\_sovremennye\\_predstavleniya.pdf](https://psv4.userapi.com/s/v1/d/isQ-ly6NT4apgeWqQx6iq-AePcDTIkewTGFtOFprIuSWZVHaSNttlWbUIP-wrtisNC08q6i7fngm_kDK6eG3ew3AfL9fcwCml8bm0boLGF8aN_PB2UE3Gg/Shizotipicheskoe_rasstroystvo_sovremennye_predstavleniya.pdf)
24. Усачева Е.Л., Панкова О.Ф., Макаров Р.О., Чумак М.А. Эпидемиология расстройств шизотипического спектра и некоторые показатели качества жизни больных. *Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина.* 2013; 6: 38-41.
25. Tandon R., Nasrallah H.A., Keshavan M.S. Schizophrenia, "just the facts" 4. Clinical features and conceptualization. *Schizophr Res.* 2009 May;110(1-3):1-23. doi: 10.1016/j.schres.2009.03.005
26. Менделевич В.Д. «Семантическая пустота» ряда психиатрических терминов, используемых в диагностике шизофрении. *Неврологический вестник.* 2023. Т. LV. Вып. 2. С. 5-11. DOI: <https://doi.org/10.17816/nb397614>.
27. Kendler K.S. Diagnostic Approaches to Schizotypal Personality Disorder: A Historical Perspective. *Schizophrenia Bulletin.* 1985;11(4):538-553. <https://doi.org/10.1093/schbul/11.4.538>
28. Fonseca-Pedrero E., Ortuno J., Debbane M. The Network Structure of Schizotypal Personality Traits *Schizophrenia Bulletin* doi:10.1093/schbul/sby044
29. Torgersen S., Edvardsen J., Oien P.A. et al. Schizotypal personality disorder inside and outside the schizophrenic spectrum. *Schizophr Res.* 2002 Mar 1;54(1-2):33-8. doi: 10.1016/s0920-9964(01)00349-8
30. Leppla I., Fishman D., Kalra I., Oldham MA. Clinical Approach to Personality Change Due to Another Medical Condition. *J Acad Consult Liaison Psychiatry.* 2021 Jan-Feb;62(1):14-21.
31. Takayanagi Y., Sasabayashi D., Takahashi T., Furuchi A., Kido M., Nishikawa Y., Nakamura M., Noguchi K., Suzuki M. Reduced Cortical Thickness in Schizophrenia and Schizotypal Disorder. *Schizophr Bull.* 2020 Feb 26;46(2):387-394.
32. Kwapis TR, Barrantes-Vidal N. Schizotypal personality disorder in the alternative model for personality disorders. *Personal Disord.* 2022 Jul;13(4):392-396.
33. Denovan A., Dagnall N., Drinkwater K., Parker A. Latent Profile Analysis of Schizotypy and Paranormal Belief: Associations with Probabilistic Reasoning Performance. *Front Psychol.* 2018;9:35.
34. Meisner M.W., Lenzenweger M.F., Storebo O.J. et al. Co-occurrence of borderline and schizotypal personality disorders: a scoping review. *Nordic Journal of Psychiatry* 2023; 78(1):1-13. DOI: 10.1080/08039488.2023.2254299
35. Kwapis T.R., Barrantes-Vidal N. Schizotypal personality disorder: An integrative review. In T. A. Widiger (Ed.), *The Oxford handbook of personality disorders.* 2012: 437-477. Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/oxfordhb/9780199735013.013.0021>
36. Hummelen B., Pedersen G., Karterud S. Some suggestions for the DSM-5 schizotypal personality disorder construct *Comprehensive Psychiatry* 2012; 53 (4):341-349. <https://doi.org/10.1016/j.comppsych.2011.05.009>
37. Kendler K.S., Ohlsson H., Sundquist J. et al. The genetic epidemiology of schizotypal personality disorder. *Psychol Med.* 2024 Jul;54(9):2144-2151. doi: 10.1017/S0033291724000230.
38. Siever L.J., Koenigsberg H.W., Harvey P. et al. Cognitive and brain function in schizotypal personality disorder. *Schizophr Res.* 2002 Mar 1;54(1-2):157-67. doi: 10.1016/s0920-9964(01)00363-2
39. Rosell D.R., Futterman S.E., McMaster A., Siever L.J. Schizotypal personality disorder: a current review. *Curr Psychiatry Rep.* 2014 Jul;16(7):452. doi: 10.1007/s11920-014-0452-1
40. Walter E.E., Fernandez F., Snelling M., Barkus E. Genetic Consideration of Schizotypal Traits: A Review. *Front Psychol.* 2016 Nov 15;7:1769. doi: 10.3389/fpsyg.2016.01769
41. Dizinger J.M.B., Doll C.M., Rosen M. et al. Does childhood trauma predict schizotypal traits? A path modelling approach in a cohort of help seeking subjects. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* (2022) 272:909-922 <https://doi.org/10.1007/s00406-021-01373-6>
42. Gonzalez Rodriguez A., Garcia Perez A., Godoy Gimenez M. et al. Schizotypal personality traits and the social learning of fear. *Scientific Reports.* 2021; 11:23048. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-02336-6>
43. Raine A. Schizotypal personality: neurodevelopmental and psychosocial trajectories. *Ann. Rev. Clin. Psychol.* 2006; 2: 291-326
44. Forer B.R. The Latency of Latent Schizophrenia. *Journal of Projective Techniques.* 1950; 14(3):297-302. DOI: <https://doi.org/10.1080/08853126.1950.10380331>

*Дата поступления: 18.12.2024**Received: 18.12.2024**Принята к печати: 2.02.2025**Accepted: 02.02.2025**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**The authors declare no conflicts of interest.*

# Гипергидроз и бромгидроз у психиатрических пациентов: распространенность, патофизиология, методы лечения (Часть I. Обзор литературы)

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

<sup>1</sup> Независимый исследователь в области психофармакологии, Израиль, Азур 5801726, ул. Бен-Гурион 26/7;

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет», Российская Федерация, г. Ставрополь, 355017, ул. Мира, 310.

## Резюме

В данной статье подробно рассматриваются возможные причины и механизмы развития гипергидроза и бромгидроза у психиатрических пациентов. Среди них – такие, как повышенная симпто-адреналовая активность при тревожных расстройствах (ТР), нарушения терморегуляции при большом депрессивном расстройстве (БДР), при фебрильной кататонии, при злокачественном нейролептическом синдроме (ЗНС), серотониновом синдроме (СС), при различных синдромах отмены (СО), побочные эффекты (ПЭ) от психофармакотерапии (ПФТ), наличие у пациента некоторых коморбидных неврологических, эндокринных и/или соматических патологий и т.п. Затем представлены различные методы устранения, смягчения или маскирования гипергидроза и бромгидроза – как немедикаментозные (например, использование дезодорантов и антиперспирантов, более частое принятие гигиенического душа или ванны и т.п.), так и фармакологические, а в наиболее тяжелых случаях – и хирургические (торакальная симпатэктомия).

**Ключевые слова:** гипергидроз, бромгидроз, депрессии, тревожные расстройства, побочные эффекты психофармакотерапии, антидепрессанты, антипсихотики, бензодиазепины, антиперспиранты, М-холиноблокаторы, альфа-1 адrenomблокаторы, альфа-2 адrenomостимуляторы, бета-адreno-блокаторы, ботулотоксин А, торакальная симпатэктомия

**Для цитирования:** Беккер Р.А., Быков Ю.В., Быкова А.Ю. Гипергидроз и бромгидроз у психиатрических пациентов: распространенность, патофизиология, методы лечения (Часть I. Обзор литературы). Психиатрия и психофармакотерапия. 2025; 1: 9–26. DOI: 10.62202/2075-1761-2025-27-1-9-26

## Hyperhidrosis and bromhidrosis in psychiatric patients: prevalence, pathophysiology and treatment methods (Part I. A Literature Review)

Р.А. Bekker<sup>1</sup>, Yu.V. Bykov<sup>2</sup>, A.Yu. Bykova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Independent researcher in the field of psychopharmacology, Israel, Azur 5801726, str. Ben-Gurion 26/7

<sup>2</sup> Stavropol State Medical University, Ministry of Health, Russian Federation, Stavropol, str. Mira, 310, PO 355017.

## Abstract

This article examines in detail the various possible causes and mechanisms of hyperhidrosis and bromhidrosis development in psychiatric patients. Among them are increased sympatho-adrenal activity in anxiety disorders, thermoregulation derangements in major depressive disorder, in febrile catatonia, in neuroleptic malignant syndrome, serotonin syndrome, various withdrawal syndromes etc, side effects from some psychopharmacotherapeutic drugs, or the presence of certain comorbid neurological, endocrine and/or somatic pathologies in the patient. Then we present and thoroughly describe various methods of eliminating, mitigating or masking hyperhidrosis and bromhidrosis – both non-medication (for example, the use of deodorants and antiperspirants, more frequent hygienic showers or baths, etc.) and pharmacological. In the most severe cases – even surgical (thoracic sympathectomy).

**Keywords:** hyperhidrosis, bromhidrosis, major depressive disorder, anxiety disorders, psychopharmacotherapy side effects, antidepressants, antipsychotics, benzodiazepines, antiperspirants, anticholinergics, alpha-1 adrenergic blockers, alpha-2 adrenergic stimulants, beta-blockers, botulinum toxin A, thoracic sympathectomy

**For citation:** Bekker R.A., Bykov Yu.V., Bykova A.Yu. Hyperhidrosis and bromhidrosis in psychiatric patients: prevalence, pathophysiology and treatment methods (Part I. A Literature Review). Psychiatry and psychopharmacotherapy. 2025; 1: 9–26. DOI: 10.62202/2075-1761-2025-27-1-9-26

## Введение

Часть врачей-психиатров недостаточно хорошо осведомлены о возможных причинах повышенного потоотделения у психиатрических пациентов – в том числе о гипергидрозе как о побочном эффекте (ПЭ) психофармакотерапии (ПФТ). Или же о гипергидрозе как об одном из симптомов самого по себе психического расстройства – например, большого депрессивного расстройства (БДР), или какого-либо тревожного расстройства (ТР). Или же о гипергидрозе как об одном из проявлений некоего коморбидного неврологического, эндокринного и/или общесоматического заболевания.

Недостаточной является осведомленность коллег и о доступных в наше время методах как немедикаментозной, так и фармакологической коррекции различных форм гипергидроза у психиатрических пациентов. Стремление повысить осведомленность коллег во всех этих вопросах – как раз и стало мотивацией для написания нами данной статьи.

В пределах необходимого для лучшего понимания этой темы, мы кратко поговорим также об анатомии и физиологии потовых желез, об их иннервации и рецепторном аппарате, об их нервной и эндокринной регуляции, о разнице между экзокринными и апокринными потовыми железами, а также о разнице между пятью основными функциональными видами потоотделения – эмоционально-стрессовым (*emotional sweating, stress-induced sweating*), «смазочным» (*grip sweating*), терморегуляторным (*thermoregulatory sweating*), экскреторно-детоксикационным (*excretory/detox sweating*) и густаторным (*gustatory sweating*).

## Краткая справка об анатомии потовых желез и о физиологии регуляции их работы

Для того, чтобы понимать, как именно мы можем фармакологически воздействовать на гипергидроз, – нужно хорошо представлять себе анатомию потовых желез человека и физиологические регуляторные механизмы, управляющие потоотделением. Это даст нам представление о

том, какие рецепторные мишени имеются как в самих потовых железах, так и в нервном и эндокринном аппаратах, управляющих их работой [Lindsay S.L. et al, 2008; Ouyang Z. et al, 2018; Hu Y. et al, 2018].

Потовые железы в некотором смысле уникальны, потому что получают иннервацию от так называемых «симпатических холинергических волокон» – ответвлений нервных волокон, которые по своей природе являются симпатическими и берут свое начало в корешках соответствующих сегментов спинного мозга. Но при этом медиатором в синаптическом терминале, непосредственно связывающем постганглионарную нервную клетку с главной (светлой) секреторной клеткой потовой железы, – является все же не норадреналин (как можно было бы ожидать для окончания симпатического нерва), а ацетилхолин [Ouyang Z. et al, 2018].

Эта анатомо-физиологическая информация имеет важное клиническое значение. Во-первых, она позволяет предположить, что для лечения локального гипергидроза (например, ладонного или аксиального) – может быть эффективной симпатэктомия на соответствующем уровне спинного мозга. И это действительно так. Данный хирургический метод действительно применяется при резистентном к фармакологическим методам лечения изолированном локальном гипергидрозе [Ouyang Z. et al, 2018].

Во-вторых, эта информация позволяет предположить, что в уменьшении гипергидроза могут быть эффективны ганглиоблокаторы (Н-холиноблокаторы), прерывающие поток симпатических импульсов от спинного мозга к потовым железам на уровне периферических симпатических ганглиев, или М-холиноблокаторы, устраняющие непосредственно стимуляцию выделяющимися в синаптическом терминале ацетилхолином главной секреторной клетки потовой железы, или симпатолитики (например, клонидин, гуанфацин), уменьшающие поток симпатических импульсов от ЦНС к периферии, в том числе и к потовым железам [Ouyang Z. et al, 2018].

Более детальное изучение того набора рецепторов и ферментов, который экспрессируется главной секреторной клеткой экзокринной потовой железы, – наводит на дополнительные мысли относительно возможных методов фармакологического воздействия на гипергидроз. А именно – показано, что эта клетка, наряду с  $M_1$  мускариновыми холинергическими рецепторами, экспрессирует также адренергические  $\alpha_{1A}$ ,  $\beta_2$  и  $\beta_3$  рецепторы, гистаминовые  $H_1$  рецепторы, серотониновые 5-HT<sub>2A</sub> рецепторы. Среди гормональных рецепторов привлекают внимание рецепторы к кортизолу (GR) и рецепторы к пролактину (PRLR). Стимуляция любого рецептора из этого набора приводит к увеличению секреции пота [Bovell D.L. et al, 2011; Cao M. et al, 2023].

Главная секреторная клетка потовой железы также экспрессирует карбоангидразу типа II и кальциевые каналы T-типа (являющиеся мишенью для связывания дилтиазема). Нормальная работа обеих этих молекулярных мишеней критически необходима для осуществления данной клеткой своей секреторной функции [Bovell D.L. et al, 2011; Cao M. et al, 2023].

Отсюда вытекают некоторые идеи по фармакологическому воздействию на проявления гипергидроза. В част-

ности, можно априорно предположить, что, наряду с упоминавшимися выше ганглиоблокаторами, М-холиноблокаторами и центральными симпатолитиками, могут также оказаться эффективными не-кардиоселективные  $\beta$ -адреноблокаторы, способные блокировать  $\beta_2$  и  $\beta_3$  подтипы адренорецепторов (а не только присутствующие преимущественно в сердечной мышце  $\beta_1$  адренорецепторы) – например, пропранолол. Также можно априорно предположить эффективность  $\alpha_{1A}$  адреноблокаторов – например, теразозина. Или эффективность средств и мер, уменьшающих гиперкортизолемию и/или блокирующих рецепторы к кортизолу (например, антагониста GR рецепторов мифепристона, или антагониста вазопрессиновых рецепторов толваптана) и/или уменьшающих гиперпролактинемию (например, арипипразола, метформина). Или эффективность дилтиазема, ингибиторов карбоангидразы типа II (топирамат, зонисамид) [Bovell D.L. et al, 2011; Cao M. et al, 2023].

Профиль экспрессии рецепторов у секреторных клеток апокринных потовых желез, присутствующих у человека только в подмышках и в паху и способных секретировать феромоны (химические сигналы, свидетельствующие, например, об эмоциональном состоянии индивидуума) – отличается от такового профиля у экзокринных потовых желез. В частности, в них присутствуют рецепторы к тестостерону. А экспрессия рецепторов к стрессовым гормонам (кортизолу и пролактину) в них намного выше, чем в экзокринных потовых железах [Bovell D.L. et al, 2011; Cao M. et al, 2023].

Ингибиторы 5 $\alpha$ -редуктазы (финастерида, дутастерида) при длительном приеме не только уменьшают общую секрецию пота (за счет угнетения размножения клеток потовых желез – у мужчин их в коже больше, чем у женщин), но и уменьшают специфический «мужской», мускусный запах пота, опосредуемый апокринными железами в подмышках и паху. Средства, снижающие уровень кортизола в крови (АД, АЛ, или, например, упоминавшийся выше толваптан) и/или блокирующие GR рецепторы (мифепристон) – уменьшают «стрессовый» запах пота и его отличие от запаха пота, выделяемого в других ситуациях [Bovell D.L. et al, 2011; Cao M. et al, 2023].

Как мы покажем ниже при разборе методов фармакологического воздействия на гипергидроз, все вышеупомянутые средства действительно изучались в данном контексте, и показали свою эффективность.

Мы также знаем, что первичный пот, изначально выделяемый главной (светлой) секреторной клеткой потовой железы, – изоосмолярен и изоионен плазме крови и имеет сходный с ней слабо щелочной pH (7,35–7,45). Однако потом, благодаря работе ряда реабсорбирующих ионных насосов, имеющихся в эпителиальных клетках, выстилающих внутреннюю поверхность протока потовой железы – пот становится, во-первых, гипоосмолярным (содержит почти одну воду, потерянную электролитов уменьшаются по сравнению с первичным потом), а во-вторых, гораздо более кислым – с pH, приближающимся к нормальному pH поверхности кожи, т.е. около 5,5 [Clunes M.T. et al, 2004].

Основную роль в этом «подкислении» пота играют так называемая «протонная помпа вакуолярного типа» (АТФ-зависимый Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> контр-транспортёр), а также карбоангидраза типа II [Clunes M.T. et al, 2004].

И это – клинически важная в контексте гипергидроза информация. Дело в том, что ингибиторы протонной помпы (ИПП) «желудочного типа» (АТФ-зависимого  $K^+/H^+$  контратранспортера) – заодно ингибируют и протонную помпу вакуолярного типа [Clunes M.T. et al, 2004].

Это приводит к повышению рН не только желудочного сока, но и пота. Это, в свою очередь, приводит к тому, что на фоне более щелочного рН пота – большая часть выделяемых с потом летучих органических кислот, таких, как уксусная, пропионовая, масляная – оказываются не в свободной форме, а в форме натриевых солей, которые не летучи. Таким образом, терапия ИПП может не только снизить кислотность в желудке при гиперацидном гастрите или избавить пациента от желудочно-пищеводного рефлюкса и изжоги, но и помочь уменьшить неприятный запах пота (бромгидроз) [Clunes M.T. et al, 2004].

Что же касается имеющейся в потовых железах карбоангидразы типа II, то все клинически доступные ингибиторы карбоангидразы – диуретик ацетазоламид, некоторые противоэпилептические препараты (ПЭП), такие, как топирамат и зонисамид – не только способствуют «подщечливанию» пота и уменьшению его неприятного запаха, но и количественно снижают секрецию пота, порой вплоть до выраженного гипогидроза и даже полного антигидроза с риском перегревания в жаркую погоду [Clunes M.T. et al, 2004; Cheshire W.P., Fealey R.D., 2008; Liu Y. et al, 2023].

Это свойство ингибиторов карбоангидразы типа II, и прежде всего – наиболее активного среди них топирамата – уже находит клиническое применение как в лечении разных форм гипергидроза (например, ладонно-подошвенного, краиниофациального), так и в уменьшении или купировании связанной с гипергидрозом социальной тревожности [Owen D.B., Meffert J.J., 2003; Hoehn-Saric R., 2006; Liu Y. et al, 2023].

Длительный прием топирамата приводит к снижению экспрессии белка аквапорина-5 (транспортера воды) в главных секреторных клетках потовых желез и, соответственно, к снижению секреции воды и общего объема выделяемого пота [Ma L. et al, 2007].

### **Эмоционально-стрессовое потоотделение и химический SOS-сигналинг**

Специалисты в области эволюционной психиатрии уже давно задавались вопросом о том, почему те аллелы некоторых генов, которые задают повышенную предрасположенность к развитию униполярных депрессивных расстройств и/или биполярного аффективного расстройства (БАР), – не были элиминированы естественным отбором еще у наших предков-гоминидов, как явно вредные для приспособляемости и выживаемости индивида [Rybakowski J., Rybakowski F., 2023; Ezawa I.D. et al, 2024].

Более того, межвидовой анализ и сопоставление показывают, что эти генетические полиморфизмы – очень эволюционно консервативны. Они сохраняются в популяциях и у человека, и у наших ближайших родственников по эволюционному древу – высших приматов [Sall S. et al, 2021].

Одна из эволюционно-биологических гипотез, пытающихся как-то объяснить этот факт – гласит, что, возмож-

но, проявления депрессии в каких-то обстоятельствах могут быть эволюционно полезны для выживания и последующего размножения индивидуума. Идея в том, что эти проявления могут сигнализировать для других членов сообщества приматов, что данный индивидуум находится в стрессе и/или столкнулся с некоей жизненной проблемой, которую он самостоятельно разрешить не в состоянии – и поэтому нуждается во внешней помощи [Rybakowski J., Rybakowski F., 2023; Ezawa I.D. et al, 2024].

Помимо вербальных знаков депрессии (того, что в явном виде говорит или пишет страдающий от нее человек) – существует и ряд невербальных ее признаков, хорошо заметных окружающим и в норме вызывающих у них сочувствие или сострадание, проявления эмпатии, стремление помочь и поддержать – например, тихий печальный голос, согбенная поза, печальное выражение лица, двигательная, когнитивная и речевая заторможенность, потухшие, глубоко запавшие глаза, изменения аппетита, массы тела и сна и т.п. [Gupta R.K., 2009].

Некоторые из этих признаков даже предложены в качестве объективных, легко верифицируемых симптомов депрессии, позволяющих отличить ее от кратковременных и преходящих конверсионных или психогенных депрессивно-подобных реакций («истерической дисфории»). Среди объективных физиальных симптомов депрессии Р.К. Гупта называет, в частности, такие признаки периферической симпато-адреналовой гиперактивности, как симметричный мидриаз, синусовая тахикардия с наклонностью к синусовым экстрасистолам, запоры (известная «триада Протопопова»), колебания артериального давления с наклонностью к его повышению и большой пульсовой разницей, трепор, гипертонус скелетных мышц, наклонность к субфебрилитету и, что особенно интересно в контексте данной статьи – повышенную потливость [Gupta R.K., 2009].

Важно, что повышенная потливость у депрессивных пациентов – это не просто «еще один симптом депрессии», а один из выработанных миллионами лет эволюции приматов способ невербального донесения информации о том, что индивидууму плохо и он нуждается в помощи, до окружающих. Несмотря на то, что вомероназальный орган у человека либоrudиментарный и не соединен с мозгом (у примерно 15% популяции), либо вообще отсутствует (у остальных 85% популяции) – наша основная обонятельная луковица способна детектировать феромоны, выделяемые апокринными потовыми железами в подмышках и в паху, и обнаруживать различия в химическом составе пота, связанные с психоэмоциональным состоянием индивидуума [Wunder A. et al, 2023].

Исследования показывают, что люди способны отличать «запах стрессового пота» от запаха пота, выделяющегося у людей в нейтральном или положительном психоэмоциональном состоянии. Предъявление «запаха стресса» вызывает проявления эмпатии, стремления помочь другому – у индивидуума, ощащающего этот запах. Интересно отметить, что депрессивные пациенты, сами страдающие от стресса, – более чувствительны к этому запаху и сильнее проявляют эмпатию к другим или сожаление от невозможности или своего бессилия помочь [Wunder A. et al, 2023].

Вместе с тем некоторыми людьми «запах стресса» подсознательно воспринимается не как вызывающий эмпа-

тию и желание помочь, а как провокатор стресса, тревоги, беспокойства и негативных эмоций у них самих. Поэтому он может служить источником раздражения и даже агрессии в адрес индивидуума, от которого исходит такой запах. Это, в свою очередь, может усиливать стигматизацию и социальную изоляцию пациентов с симптомами депрессии и тревоги – которые и без того имеют место быть [Wunder A. et al, 2023].

Отсюда, между прочим, вытекает, что не следует списывать на «заниженную самооценку», «самостигматизацию», «недостаток личной гигиены вследствие апатии», или даже на «депрессивный бред самообвинения» – нередко встречающиеся у депрессивных больных утверждения о том, что-де «от них плохо пахнет» и что «другие люди избегают общения с ними из-за запаха их тела». Эти утверждения могут отражать объективную биохимическую реальность – а именно подсознательную реакцию некоторых людей на «запах стресса», исходящий от пациентов с депрессией [Wunder A. et al, 2023].

Из понимания этого механизма вытекают и другие важные для клинической практики следствия. А именно – то, что эффективное лечение депрессии и тревоги, эффективное снятие или уменьшение стресса – само по себе может способствовать уменьшению гипергидроза. Оно снимает саму необходимость в передаче химического сигнала SOS от пациента к окружению [Wunder A. et al, 2023].

Другой важный для клинической практики вывод – заключается в том, что уменьшение периферической симпато-адреналовой гиперактивности, связанной с депрессией и/или тревогой, стрессом (например, с помощью применения  $\alpha_{1A}$  и/или  $\beta$ -адреноблокаторов и/или центральных  $\alpha_2$ -адреностимуляторов типа клонидина) – может помочь уменьшить и тахикардию, и трепор, и мидриаз, и интересующую нас в рамках данной статьи повышенную потливость, и колебания артериального давления, и т.п. [Gupta R.K., 2009].

### **Терморегуляторное потоотделение**

Одной из важных составляющих эволюционного успеха наших далеких предков-гоминидов – наряду с использованием для охоты все более и более дальнобойного оружия (сначала палок и камней, позднее – копий, а затем – луков и стрел) – была их хорошая выносливость к длительным физическим нагрузкам аэробного типа, их способность коллективно (стаяй), очень долго и упорно преследовать гораздо более крупную, чем сам человек, жертву – например, мамонта, оленя или буйвола [Hora M. et al, 2022; Best A.W. et al, 2023; Notley S.R. et al, 2024].

Наши предки не могли бегать так же быстро, как лошадь, не говоря уже о соревновании в скорости с такими чемпионами быстрого бега, как крупные кошки. Зато они могли делать это очень долго и упорно. А это потребовало от эволюции гоминидов создать очень эффективную систему терморегуляции, способную выдержать длительные, многочасовые аэробные нагрузки типа бега по пересеченной местности под палящим солнцем [Hora M. et al, 2022; Best A.W. et al, 2023; Notley S.R. et al, 2024].

Принято считать, что именно по этой причине (ради более эффективного отвода тепла при беге) наши предки-гоминиды утратили большую часть волосяного покрова на

теле, зато обрели большое количество высокоэффективных и быстродействующих экзокринных потовых желез [Hora M. et al, 2022; Best A.W. et al, 2023; Notley S.R. et al, 2024].

Подавляющее большинство млекопитающих, кроме, пожалуй, лошади – не может потеть так же быстро и эффективно, как человек, в пересчете на единицу площади поверхности тела. Например, собака или волк охлаждается преимущественно не за счет испарения пота с поверхности тела, а за счет учащенного дыхания и испарения влаги с поверхности языка [Hora M. et al, 2022; Best A.W. et al, 2023; Notley S.R. et al, 2024].

Таким образом, одной из основных функций экзокринных потовых желез, безусловно, является терморегуляторная [Hora M. et al, 2022; Best A.W. et al, 2023; Notley S.R. et al, 2024].

Управляется эта функция центром терморегуляции гипоталамуса. Этот центр получает информацию как от термосенсоров на поверхности кожи (отражающих температуру внешней среды), так и от термосенсоров внутренних органов (отражающих температуру ядра тела), и непосредственно (через измерение температуры омывающей гипоталамус крови). При этом к температуре непосредственно омывающей гипоталамус крови – его центр терморегуляции наиболее чувствителен (триггер на охлаждение или, наоборот, согревание тела может запуститься при изменении локальной температуры мозга в области соответствующих ядер гипоталамуса всего на 0,1 °C). Во вторую очередь для центра терморегуляции гипоталамуса имеет значение информация, получаемая от термосенсоров внутренних органов (т.е. температура ядра тела). И только в третью очередь – информация о температуре внешней среды [Hora M. et al, 2022; Best A.W. et al, 2023; Notley S.R. et al, 2024].

Запомним этот факт – он будет иметь значение при обсуждении нарушений терморегуляции и терморегуляторного потоотделения при депрессиях, и причин повышенной потливости у депрессивных больных [Hora M. et al, 2022; Best A.W. et al, 2023; Notley S.R. et al, 2024].

В центре терморегуляции гипоталамуса имеются несколько групп нервных клеток с разным набором функциональных обязанностей. Так, одна из подгрупп нейронов центра терморегуляции – при повышении температуры ядра тела и/или температуры омывающей гипоталамус крови и достижении ею некоего «порогового значения» – запускает реакцию охлаждения тела (*thermoregulatory cooling*) [Hora M. et al, 2022; Best A.W. et al, 2023; Notley S.R. et al, 2024].

Эта реакция включает в себя как команды уменьшения теплопродукции – например, за счет уменьшения несократительного термогенеза в бурой жировой ткани, развития чувства жара, расслабления скелетных мышц, снижения физической активности, развития «болезненного поведения» (*sickness behavior*) с анорексией, стремлением к лежачему положению тела и т.д., так и команды увеличения теплоотдачи – как за счет кожной вазоплегии и увеличения потерь тепла излучением с поверхности кожи, так и за счет увеличения секреции пота и потерь тепла путем его испарения (*thermoregulatory sweating*) – что нас особенно интересует в контексте данной статьи [Hora M. et al, 2022; Best A.W. et al, 2023; Notley S.R. et al, 2024].

Другая же группа нейронов центра терморегуляции, на-против, при снижении температуры омывающей гипоталамус крови и/или снижении температуры ядра тела ниже некоторого «порогового триггерного значения» – включает реакцию согревания тела (*thermoregulatory heating*) [Hora M. et al, 2022; Best A.W. et al, 2023; Notley S.R. et al, 2024].

Эта реакция тоже включает в себя и команды увеличения теплопродукции – например, за счет усиления метаболизма и термогенеза в бурой жировой ткани, развития чувства озноса, гипертонуса скелетных мышц, «холодового» тремора и мышечных подергиваний (миоклоний), и команды уменьшения теплоотдачи – включающие в себя, например, кожную и периферическую вазоконстрикцию, централизацию кровообращения, пилоэрекцию («реакцию гусиной кожи») и др. [Hora M. et al, 2022; Best A.W. et al, 2023; Notley S.R. et al, 2024].

Поскольку эти две группы нейронов центра терморегуляции гипоталамуса действуют независимо друг от друга и могут иметь очень близкие «пороги срабатывания» (особенно сильно сближающиеся при некоторых патологических состояниях) – то в клинической практике нередко встречаются ситуации, когда у одного и того же пациента одновременно наблюдаются симптомы и «тепловой», и «холодовой» терморегуляторных реакций. Например, у пациента могут одновременно наблюдаться и повышенное потоотделение, и пилоэрекция или тремор. Такая ситуация особенно часто встречается при гиперсимпатикотонии той или иной природы (например, в рамках депрессий, тревожных состояний, при тиреотоксикозе, феохромоцитоме и т.п.) [Hora M. et al, 2022; Best A.W. et al, 2023; Notley S.R. et al, 2024].

Что касается депрессий, то для них характерны очень специфические, и в некотором роде даже патогномоничные именно для них нарушения терморегуляции. А именно – кроме общей гиперсимпатикотонии и наклонности к субфебрилиту, для депрессий очень характерно нарушение циркадных ритмов регуляции температуры ядра тела (core body temperature), отсутствие или запаздывание снижения температуры ядра тела к вечеру, и одновременно – патологически усиленное ночное потоотделение. Некоторых депрессивных больных будят среди ночи не кошмарные сновидения, а именно обильный ночной пот [Aver D.H. et al, 1999; Persaud R., 2000; Lack L.C. et al, 2008].

В то же время при депрессиях отмечается гипометаболизм и снижение локального кровотока во многих областях мозга, включая как раз гипоталамус (детектируется при позитронно-эмиссионной томографии с 18-фтордезоксиглюкозой, или при магнитно-резонансной ангиографии мозга). Соответственно этому, наблюдается также слегка пониженная локальная температура этих областей мозга при инфракрасной спектрографии («температурном картировании» мозга). Это приводит к тому, что центр терморегуляции гипоталамуса, несмотря на имеющийся субфебрилит ядра тела, ошибочно полагает, что телу слишком холодно – и либо не предпринимает никаких мер по устранению субфебрилита ядра тела, либо даже предписывает телу дальнейшее, более активное, согревание [Salerian A.J. et al, 2008].

Это хорошо объясняет, почему многие депрессивные больные предпочитают устанавливать более высокую тем-

пературу кондиционера в помещениях, жалуются на субъективное ощущение холода и т.п., несмотря на имеющиеся у них субфебрилит ядра тела и гипергидроз (признак «охлаждающей», а не «согревающей», терморегуляторной реакции гипоталамуса) [Tyler M.P. et al, 2024].

Интересно отметить, что все без исключения эффективные АД, а также другие эффективные меры лечения депрессий (например, тиреоидные гормоны, электросудорожная терапия (ЭСТ), транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС)) – усиливают локальный кровоток и метаболизм в тех областях мозга, где он при депрессиях патологически снижен, и повышают или нормализуют сниженную в этих областях локальную температуру мозга. Возможно, что повышенная потливость, имеющая место быть при применении АД, тиреоидных гормонов и т.п. – это не столько их ПЭ, сколько реакция центра терморегуляции гипоталамуса на локальное усиление кровотока и локальное повышение температуры [Salerian A.J. et al, 2008].

И наоборот, большинство, если не все, из эффективных антиманиакальных средств (например, АП, литий, валпроаты, карбамазепин) – способствуют не только и даже не столько снижению температуры ядра тела (которая нередко повышается в состоянии мании / гипомании и вообще при любом психомоторном возбуждении), сколько замедлению метаболизма в ЦНС и снижению локальной температуры мозга [Salerian A.J. et al, 2008].

На этом основании Салериан с соавторами в 2008 году выдвинули гипотезу, что непосредственная манипуляция температурой определенных участков мозга (например, с помощью нагревания их сфокусированным ультразвуком, или фотобиомодуляции низкоинтенсивным инфракрасным лазером) – может не только быть эффективной в лечении депрессий как таковых, но и устраниять свойственные депрессиям нарушения терморегуляции, повышенную потливость, субфебрилит [Salerian A.J. et al, 2008].

Как мы покажем ниже, в разделе, посвященном методам немедикаментозной коррекции гипергидроза, – гипотеза Салериана оказалась во многом верной.

### «Смазочное» потоотделение

«Смазочное» потоотделение (*grip sweating*) – это эволюционный артефакт, который достался нам в виде некоегоrudimenta от наших далеких предков-приматов, живших на деревьях и нуждавшихся в хорошем ладонно-подошвенном хвате для быстрого и безопасного перемещения между ветвями деревьев [Wohlrab J. et al, 2023].

Для того, чтобы это было возможным, на ладонях и подошвах примата должно выделяться в качестве смазки некоторое оптимальное количество пота, которое бы обеспечивало адекватный коэффициент трения скольжения. Количество выделяющегося при этом пота не должно быть ни слишком малым (при чрезмерно сухой коже ладоней и подошв крепкий хват ветки будет для животного затрудненным или болезненным), ни слишком большим (при чрезмерно влажной коже этих зон – хват будет проскальзывать) [Wohlrab J. et al, 2023].

Предрасположенность к изолированному ладонно-подошвенному «смазочному» гипергидрозу – отчасти зада-

ется генетически. Это может вызывать у пациента с такой проблемой неудобства при рукопожатии, при взятии в руки каких-либо предметов, при ношении закрытой обуви и т.п. В свою очередь, психологические неудобства при влажном рукопожатии у пациента с ладонно-подошвенным гипергидрозом – могут быть причиной развития у него вторичного социального тревожного расстройства (СТР) [Wohlrab J. et al, 2023].

Изолированный ладонно-подошвенный гипергидроз «смазочной» природы (генетически обусловленный) – не следует путать со стресс-индуцированным ладонно-подошвенным гипергидрозом (например, у пациентов с первичным СТР или с другими ТР), который часто сопровождается усилением потоотделения и в других местах тела [Wohlrab J. et al, 2023].

Сделать с генетически обусловленным изолированным ладонно-подошвенным гипергидрозом что-либо – достаточно трудно. Местные средства, такие как мази и кремы с антихолинергическими препаратами (например, глико-пирролатом или оксибутинином), присыпки на основе талька, впитывающие пот, антиперспиранты на основе препаратов алюминия, механически блокирующие выводные протоки потовых желез, – часто оказываются недостаточно эффективны [Wohlrab J. et al, 2023].

Часто приходится прибегать к блокаде потоотделения ладоней и ступней при помощи местного введения ботулотоксина А, или даже к хирургической симпатэктомии нервных узлов (симпатических ганглиев), иннервирующих потовые железы в ладонях и подошвах [Wohlrab J. et al, 2023].

### **Экскреторно-детоксикационное потоотделение**

Экскреторно-детоксикационное потоотделение (*excretory/detox sweating*) – это редкий патологический вид потоотделения, который развивается как компенсаторная реакция организма на накопление токсичных конечных продуктов обмена веществ или подлежащих выведению ионов (например, креатинина, мочевины и аммиака, калия, кетоновых тел) при тяжелой хронической почечной недостаточности (ХПН) с уремией, реже – при тяжелой хронической печеночной недостаточности (ХПн), при декомпенсированном СД с кетоацидозом и т.п. [Вотчал Б.Е., 1965; Diskin C.J. et al, 2008].

При этом виде патологического гипергидроза потовые железы пациента своеобразно пытаются частично как бы «взять на себя» выпавшую или нарушенную экскреторно-детоксикационную функцию почек и/или печени [Вотчал Б.Е., 1965; Diskin C.J. et al, 2008].

Это – то явление, которое врачами прошлого описывалось как «порой достаточно войти в комнату больного с терминальной стадией ХПН или с тяжелым кетоацидозом, чтобы с порога почувствовать запах аммиака или ацетона, выделяющихся с потом. А на коже такого больного нередко можно увидеть кристаллы мочевины и солей, образующиеся при высыхании пота и провоцирующие кожный зуд» [Вотчал Б.Е., 1965; Diskin C.J. et al, 2008].

По существу, единственным адекватным лечением для этого вида патологического гипергидроза является устранение интоксикации – заместительная почечная терапия (гемодиализ, перitoneальный диализ) или транспланта-

ция почки при ХПН, трансплантация печени при ХПн, энергичная инсулинотерапия при диабетическом кетоацидозе и т.п. [Вотчал Б.Е., 1965; Diskin C.J. et al, 2008].

### **Густаторное потоотделение**

Густаторное потоотделение (*gustatory sweating*) – это усиление потоотделения, которое наступает в процессе употребления (жевания или глотания) еды, или еще до начала самого процесса еды – от ее вида и/или запаха [Iwabuchi T. et al, 1966].

Густаторное потоотделение активируется преимущественно в области головы, лица и шеи. В определенных пределах оно является нормальной физиологической реакцией на прием пищи, на ее вид и/или запах. Оно отражает общую парасимпатическую, ваго-инсулярную активацию при приеме пищи или при подготовке организма к ее приему – выражаясь, в частности, в параллельном повышении секреции слюны, желудочного, панкреатического и кишечного соков, желчи, в активации перистальтики ЖКТ и т.п. [Iwabuchi T. et al, 1966].

Физиологическое значение нормального густаторного потоотделения – заключается в том, что оно способствует снижению температуры тела за счет испарения выделившегося пота, замедлению метаболизма и переключению организма из симпато-адреналового режима добывания пищи «бей или беги» (*fight or flight mode*) в ваго-инсулярный режим переваривания добытой пищи, в режим отдыха, клеточного роста и восстановления (*rest, digest and grow mode*) [Iwabuchi T. et al, 1966].

Однако у некоторых людей густаторное потоотделение патологически усилено (густаторный гипергидроз). Это может сильно мешать, например, при совместном с другими людьми посещении заведений общественного питания. Это даже может послужить причиной развития у такого пациента вторичного СТР [Iwabuchi T. et al, 1966].

В своей наиболее жесткой форме густаторный гипергидроз носит название «синдрома Фрея». При этой форме, кроме усиленного потоотделения в области головы, лица и/или шеи в ответ на прием пищи или на ее вид, запах – наблюдается также выраженное покраснение или побагровение и полнокровие соответствующих анатомических зон, чувство жара в них [Fiedler L.S., Burk F., 2024].

Причины густаторного гипергидроза могут быть разными у разных пациентов. Это может быть, например, врожденная анатомическая особенность, при которой веточки вкусового и тройничного или лицевого нерва срастаются в определенных местах, и поэтому раздражение вкусового нерва вызывает сильное потоотделение. Или это может быть результатом неправильного срастания нервных стволов после хирургического вмешательства в области головы, лица или шеи, например, на слюнных железах [Huang T.R., Lee J.C., 2024].

Или же причиной может быть патологическое, чрезмерно гедонистическое пищевое поведение, привычное или компульсивное переедание [Iwabuchi T. et al, 1966]. Или общая гиперактивность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Или нарушения ее работы при, например, сахарном диабете (СД) [Klarskov C.K. et al, 2021].

Густаторный гипергидроз часто оказывается особенно сильным в ответ на употребление острой, пряной, перче-

ной (капсаицин-содержащей) пищи, или в ответ на нечто очень кислое (например, лимон) или очень соленое (например, селедку или соленые орешки). У некоторых пациентов с наклонностью к демпинг-синдрому или с пост-прандиальной гипергликемией – густаторный гипергидроз особенно сильно провоцируется приемом легкоусвояемых углеводов [Iwabuchi T. et al, 1966].

Лечение густаторного гипергидроза зависит от его первопричины. Например, при анатомических особенностях, вызывающих усиление потоотделения в области лица и шеи при раздражении вкусового нерва – может быть предпринята операция. При СД терапевтические усилия могут быть направлены на достижение более адекватной компенсации постпрандиальной гипергликемии, на недопущение или торможение развития периферической диабетическойнейропатии и вегетопатии. При патологическом или компульсивном переедании, при чрезмерно гедонистическом пищевом поведении – могут оказаться полезными препараты, снижающие аппетит или уменьшающие гедонистическое влечение к пище (топирамат, налтрексон и т.п.) [Iwabuchi T. et al, 1966; Klarskov C.K. et al, 2021].

Густаторный гипергидроз может также наблюдаться при тяжелых степенях хронической почечной недостаточности (ХПН), сопровождающихся уремией и уремической полинейропатией. Описан клинический случай женщины с ХПН, у которой тяжелый густаторный гипергидроз наблюдался в те периоды, когда она находилась на домашнем перitoneальномodialизе, ремиттировал в те периоды, когда она ездила в клинику получать аппаратный гемодиализ, и полностью купировался после успешной трансплантации почки [Diskin C.J. et al, 2008].

Полезной будет также рекомендация есть небольшими порциями, есть медленно, избегать употребления в пищу именно тех продуктов, которые вызывают у данного конкретного пациента особенно сильный густаторный гипергидроз (например, острого, перченого, резко соленого или резко кислого, или легкоусвояемых углеводов) [Iwabuchi T. et al, 1966; Klarskov C.K. et al, 2021].

Применяются и симптоматические средства – например, нанесение местно на лицо и шею антиперспирантов на базе соединений алюминия, механически блокирующих выводные протоки потовых желез [Tanner J. et al, 2021], местное применение или прием внутрь М-холиноблокатора гликопирролата [Edick C.M., 2005; Lund N.S. et al, 2011], прием внутрь клонидина [Diskin C.J. et al, 2008], блокада потоотделения в области лица и шеи с помощью ботулотоксина A [Fiedler L.S., Burk F., 2024].

### **Некоторые эндокринные предпосылки для развития гипергидроза**

Гипергидроз часто встречается при таких эндокринопатиях, как мужской или женский климакс (андропауза или менопауза, соответственно), тиреотоксикоз или гипертреоз, феохромоцитома или параганглиома, гигантизм, акромегалия, СД, гипогликемические состояния различной природы, инсулинома, глюкагонома, випома, карциноидный синдром, болезнь или синдром Кушинга, гиперпролактинемия, ожирение [Bronstein M.D., 2018].

В каждом из этих случаев механизмы развития гипергидроза различны. Так, при гигантизме и при акромегалии

играет роль повышенное размножение в коже стволовых клеток, из которых затем образуются потовые железы. У пациентов с гигантизмом и/или акромегалией потовых желез на единицу поверхности кожи – больше, чем у пациентов без этой эндокринной патологии. Поэтому даже после успешного лечения гигантизма или акромегалии (медикаментозного или хирургического, с помощью операции на гипофизе) – гипергидроз лишь уменьшается, но не проходит полностью [Bronstein M.D., 2018].

А, например, в патогенезе гипергидроза на фоне гипергликемии или инсулиномы – играет роль активация симпато-адреналовой системы в ответ на гипогликемию. В патогенезе гипергидроза на фоне феохромоцитомы или параганглиомы – гиперсекреция катехоламинов опухолью. А при тиреотоксикозе, при болезни и синдроме Кушинга – повышение чувствительности периферических адренореактивных структур (в том числе  $\alpha_1$  и  $\beta_2/\beta_3$  адренорецепторов потовых желез) к катехоламинам на фоне избытка тиреоидных гормонов или глюкокортикоидов, соответственно [Bronstein M.D., 2018].

При карциноидном синдроме избыточная потливость вызывается прямой стимуляцией серотониновых 5-HT<sub>2A</sub> рецепторов потовых желез выделяемым опухолью серотонином. А при ожирении – она связана просто с тем, что избыточная белая жировая масса обеспечивает более эффективную теплоизоляцию внутренних органов (что способствует повышению температуры ядра тела). Избыток бурого жира усиливает несократительный термогенез. Кроме того, избыточная масса тела сама по себе создает дополнительную физическую нагрузку при любом движении, при дыхании, при работе сердца – что приводит к увеличению теплопродукции и в покое, и при физической нагрузке. А это требует соответствующего увеличения теплоотдачи, в том числе и путем потоотделения [Bronstein M.D., 2018].

Очень интересен (и, заметим, важен именно в контексте психиатрии) – патомеханизм развития гипергидроза на фоне гиперпролактинемии. Выясняется, что молочные железы млекопитающих – это видоизмененные в ходе эволюции потовые железы [Blackburn D.G., 1991]. Несмотря на миллионы лет, прошедшие с того времени, как молочные железы выделились в самостоятельные анатомические структуры, – гормональная регуляция выделения молозива и выделения пота до сих пор частично пересекается [Blackburn D.G., 1991].

Главная секреторная клетка потовой железы имеет PRL рецептор. Она реагирует на повышение уровня пролактина с усилением секреции первичного пота [Blackburn D.G., 1991; Bronstein M.D., 2018].

Отсюда вытекают некоторые важные для повседневной клинической практики в психиатрии следствия. В частности, отсюда вытекает, что для эффективной борьбы с гипергидрозом у психиатрических пациентов, страдающих ожирением или избыточным весом – важно бороться не только с гипергидрозом, но и с проблемой избыточной массы тела. Важно также предпринимать меры для снижения уровня пролактина в крови, если он повышен [Bronstein M.D., 2018].

Интересно отметить также, что при такой обычно сопровождающейся чрезмерной сухостью кожи, понижен-

ной секрецией пота эндокринной патологии, как гипотиреоз, – иногда тоже встречается парадоксальный гипергидроз (который обычно более свойствен противоположному состоянию, тиреотоксикозу). Предполагаемый патомеханизм этого явления – компенсаторное повышение содержания катехоламинов в крови на фоне гипотиреоза и связанного с ним снижения чувствительности адренореактивных структур [Manhem P. et al, 1992; Bronstein M.D., 2018].

Отсюда вытекает, что для эффективного лечения гипергидроза важно добиваться эутиреоидного состояния. Как гипер-, так и гипофункция щитовидной железы могут ассоциироваться с проявлением гипергидроза, но по разным причинам. В случае тиреотоксикоза это происходит из-за гиперчувствительности адренорецепторов потовых желез, а в случае гипотиреоза – из-за компенсаторной гиперсекреции катехоламинов на фоне пониженной чувствительности адренергических структур [Manhem P. et al, 1992; Bronstein M.D., 2018].

Похожее явление описано и при болезни Аддисона (гипокортицизме). Несмотря на то, что обычно с повышенной потливостью ассоциируется противоположная эндокринная патология – гиперкортицизм, болезнь или синдром Кушинга – гипергидроз может наблюдаться и при болезни Аддисона. Предположительно – тоже вследствие компенсаторного усиления секреции катехоламинов сравнительно неповрежденным мозговым слоем надпочечников на фоне глюко- и/или минералокортикоидной недостаточности и связанного с ней снижения чувствительности адренергических структур [Fries E., 2008; Bronstein M.D., 2018].

### **Гипергидроз и/или бромгидroz как побочный эффект некоторых лекарств (психотропных и не только)**

Среди психотропных средств наиболее часто вызывают гипергидроз психостимуляторы (ПС) – амфетамин, метилфенидат, кофеин и др. На втором месте после них по частоте вызывания гипергидроза – антидепрессанты (АД) различных групп, в том числе селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) – циталопрам и эсциталопрам, сертралин, флуоксамин, флуоксетин, пакрексетин, селективные ингибиторы обратного захвата норадреналина (СИОЗН) – ребоксетин, атомоксетин, селективный ингибитор обратного захвата норадреналина и дофамина (СИОЗНиД) – бупропион, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСиН) – венлафаксин и десвенлафаксин, дулоксетин, милнаципран и левомилнаципран, а также различные трициклические антидепрессанты (ТЦА), ингибиторы моноаминооксидазы (ИМОА), атипичные антидепрессанты (ААД) и мультимодальные антидепрессанты (МАД) – в эту группу относят препараты типа тразодона, мirtазапина, миансерина, вортиоксетина, вилазодона и др. [Cheshire W.P., Fealey R.D., 2008].

У разных АД вероятность вызывания гипергидроза существенно различна. Она во многом зависит от рецепторного профиля препарата. Так, например, СИОЗН и СИОЗСиН вызывают гипергидроз значительно чаще, чем СИОЗС. А среди ТЦА – обладающие сильной серотони-

нергической и сравнительно слабой М-холиноблокирующей и Н<sub>1</sub> гистаминоблокирующей (седативной) активностью кломипрамин и имипрамин, имеющие к тому же мощные норадренергические метаболиты (N-дезметилкломипрамин и дезипрамин, соответственно) – вызывают гипергидроз значительно чаще, чем мощные М-холиноблокаторы и Н<sub>1</sub> гистаминоблокаторы амитриптилин и доксепин (которые могут даже, напротив, снизить секрецию пота) [Cheshire W.P., Fealey R.D., 2008].

На третьем месте по частоте вызывания гипергидроза, после ПС и АД, среди всех психотропных препаратов – находятся антидементные препараты из группы центральных ингибиторов ацетилхолинэстеразы (ИАХЭ) – донепезил, ривастигмин, галантамин, ипидакрин, а также новейший антипсихотик (АП) ксаномелин, являющийся по своему механизму действия преференциальным M<sub>1</sub> и M<sub>4</sub> центральным мускариновым холинергическим агонистом [Cheshire W.P., Fealey R.D., 2008; Vasiliu O. et al, 2024].

Вызывать гипергидроз могут и другие АП (вовсе не только ксаномелин). Причины и механизмы вызывания АП гипергидроза могут быть разными. Это может иметь место, например, вследствие вызываемых ими нарушений терморегуляции и вегетативной регуляции (гипергидроз – частый симптом злокачественного нейролептического синдрома (ЗНС)), или вследствие жаропоникающего действия АП, кожной вазоплегии (расширения кожных сосудов). Или вследствие преобладания центральных холинергических влияний над центральными дофаминергическими (по тому же механизму, по которому АП вызывают слюнотечение и повышенную сальность кожи на фоне лекарственного паркинсонизма), или вследствие симпатоадреналовой вегетативной реакции на ортостатическую гипотензию и тахикардию, или вследствие повышенной физической активности при акатизии, или вследствие ваготонической реакции на тошноту (как у арипипразола), или вследствие гиперпролактинемии и стимуляции PRL рецепторов потовых желез, и т.п. [Cheshire W.P., Fealey R.D., 2008].

Что касается конкретно ксаномелина, то в его случае периферические М-холинергические ПЭ – в том числе гипергидроз и гиперсаливация, тошнота, диарея и др. – оказались настолько выраженным, что достижение его эффективных антипсихотических доз и поддержание комплаентности к его приему стало возможным только при его сочетании в одной капсуле с периферическим М-холиноблокатором тропикумом (который не преодолевает ГЭБ и не мешает осуществлению центральных эффектов ксаномелина) [Vasiliu O. et al, 2024].

Гипергидроз на фоне приема клозапина – это то, чего клиницисты обычно ожидают меньше всего, учитывая сильную М-холиноблокирующую, Н<sub>1</sub> гистаминоблокирующую и α<sub>1</sub> адреноблокирующую активность этого АП. Однако на самом деле клозапин довольно часто вызывает гипергидроз, особенно по ночам [Richardson C. et al, 2001; Kenton E.M. et al, 2023].

Вероятная причина вызываемого клозапином гипергидроза – сильный парциальный М3 агонизм его основного активного метаболита – норклозапина. Это же рецепторное свойство норклозапина часто обуславливает гиперсаливацию (слюнотечение) на фоне приема клозапина. Но

оно же, как полагают, может придавать клозапину уникальную высокую эффективность в лечении ТРШ, особенно когнитивной и негативной симптоматики ее [Richardson C. et al, 2001; Kenton E.M. et al, 2023].

Парадоксальный гипергидроз иногда наблюдается и при лечении такими препаратами, обычно снижающими секрецию пота, как бензодиазепиновые транквилизаторы (БДТ) или габапентиноиды. Предполагается, что причиной этого парадоксального явления может быть преобладание жаропонижающего действия БДТ или габапентиноида (снижения порога включения терморегуляторной охлаждающей реакции в гипоталамусе) над его анксиолитическим и косвенным симпатолитическим действием у конкретного пациента [Cheshire W.P., Fealey R.D., 2008].

Наконец, не следует забывать и о том, что гипергидроз – частый спутник различных синдромов отмены (СО) и абстинентных синдромов (АС) – например, опиоидного абстинентного синдрома (ОАС), алкогольного абстинентного синдрома (AAC), СО глюкокортикоидов, барбитуратов, БДТ, габапентиноидов, клонидина, α- или β-блокаторов, Z-лекарств, М-холиноблокаторов и т.п. [Cheshire W.P., Fealey R.D., 2008].

Эндогенный мелатонин и мелатонинергические агонисты (например, рамелтеон, тазимелтеон, агомелатин) – также часто служат причиной развития лекарственно индуцированного ночного гипергидроза. Дело в том, что эндогенный мелатонин оказывает сильное жаропонижающее действие. Он делает это двумя способами: одновременно уменьшает теплопродукцию, переводя внутренние органы в режим отдыха, покоя и экономии энергии, и снижает температуру «точки включения» реакции охлаждения в центре терморегуляции гипоталамуса – ту температуру омывающей гипоталамус крови, при которой запускается вазоплегия поверхностных сосудов кожи и усиленное потоотделение. Именно благодаря действию эндогенного мелатонина в середине ночи ощутимо снижается температура ядра тела и наступает усиленное потоотделение (в это время многие люди рефлекторно раскрываются, сбрасывают одеяло) [Duman O. et al, 2010].

Некоторые пациенты с бессонницей не могут засыпать и спать с помощью мелатониновых агонистов именно из-за вызываемого ими усиления физиологического ночного гипергидроза («просыпаются из-за мокрой постели и чувства жара») [Duman O. et al, 2010].

В литературе описан также любопытный случай эпизодической спонтанной гиперсекреции эндогенного мелатонина у 6-летней девочки с врожденной гиперплазией шишковидной железы. Это проявлялось у нее внезапными обмороками, кратковременными коматозными состояниями или неожиданными приступами сонливости с резкой гипотермией (до 34 °C), сильной потливостью, гипотензией, гипогликемией, спутанностью сознания, нарушениями речи и миорелаксацией на входе и выходе из комы или приступа внезапного засыпания. После частичного удаления гиперплазированной ткани шишковидной железы наступила ремиссия [Duman O. et al, 2010].

Среди не-психотропных средств гипергидроз наиболее часто вызывают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС, особенно салицилаты) и ненаркотические анальгетики (парацетамол, метамизол натрия), для

которых расширение поверхностных сосудов кожи и усиление потоотделения, т.е. увеличение теплоотдачи, является закономерной частью их жаропонижающего действия, а также инсулин, производные сульфонилмочевины и другие сахароснижающие препараты (пропорционально частоте вызывания ими гипогликемии), глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны (при их передозировке, ятрогенном тиреотоксикозе), периферические ИАХЭ (например, прозерин), периферические М-холиномиметики (например, ацеклидин), α1 адреномиметики (мидодрин, фенилэфрин и др.), β2/β3 адреномиметики (например, кленбутерол, сальбутамол), непрямые симпатомиметики (эфедрин, псевдоэфедрин, йохимбин и др.), антигонисты рецепторов половых гормонов или агонисты/антагонисты GnRH, способные вызвать ятрогенные климакс-подобные явления (тамоксифен, торемифен, кломифен-цитрат, флутамид, бикалутамид, никутамид, леупролид, бусерелин / госерелин и др.) [Cheshire W.P., Fealey R.D., 2008].

При длительном приеме экзогенного гормона роста и развитии ятрогенной акромегалии – тоже можно ожидать значительного усиления потливости, причем патологический гипергидроз может не пройти после прекращения введения гормона роста. Аналогичное необратимое явление, связанное с увеличением количества потовых желез на единицу площади кожи, описано у спортсменов и спортсменок, принимающих андрогенные анаболические стeroиды (AAC). При этом не только увеличивается общая секреция пота, но и изменяется его запах (профиль секреции феромонов) – у спортсменок, принимающих AAC, он приближается к мужскому [Cheshire W.P., Fealey R.D., 2008].

Часто вызывают явления гипергидроза также противоопухолевые химиопрепараты и ионизирующая радиация. Это может быть связано с несколькими причинами: с массивным высвобождением воспалительных цитокинов в кровь на фоне разрушения цитостатиками или радиацией клеток опухоли и непосредственной стимуляцией рецепторов ФНО-α в секреторных клетках потовых желез, с присоединением вторичных инфекций и/или с развитием гипертермии на фоне иммуносупрессии, с общей вегетативной реакцией организма на тошноту и рвоту (тошноте или акту рвоты часто предшествует усиленное пото- и/или слюноотделение) и др. [Cheshire W.P., Fealey R.D., 2008].

Одними из частых виновников лекарственно-индуцированного гипергидроза являются также опиаты и опиоиды. Это связано с несколькими факторами – в частности, с либерацией опиоидами гистамина и прямой стимуляцией H1 гистаминовых рецепторов секреторных клеток потовых желез, с общим ваготоническим сдвигом (стимуляцией блуждающего нерва) на фоне действия опиоидов, с вызываемой опиоидами тошнотой и рвотой и предшествующей ей вегетативной реакцией, которая может включать в себя усиление пото- и слюноотделения, с вазоплегией поверхностных сосудов кожи и с жаропонижающим действием опиоидов (снижением температуры «точки включения» в центре терморегуляции гипоталамуса для запуска охлаждающей реакции – для усиления потоотделения и теплоотдачи испарением) [Shah S., 2006; Hong J. et al, 2017; McCormack L. et al, 2021].

Соответственно, помочь при вызванном опиоидами гипергидрозе могут разные методы – ротация опиоидов с заменой одного препарата на другой (в одном из описанных случаев помогла замена пластиря фентанила на капсулы перорального пролонгированного морфина) [Shah S., 2006], добавление к ним М-холиноблокаторов (например, оксибутинина, гликопирролата, атропина) или Н<sub>1</sub> гистаминоблокаторов (например, дифенгидрамина, хлоропиралина, дипразина), добавление к ним клонидина и т.п. [Hong J. et al, 2017; McCormack L. et al, 2021].

### **Немедикаментозные методы устранения или маскировки гипергидроза и/или бромгидроза**

Простейшими и наиболее известными из немедикаментозных методов устранения или маскировки гипергидроза и/или бромгидроза, безусловно, является применение дезодорантов и антиперспирантов, а также более частое принятие гигиенических душа или ванны, использование влажных гигиенических салфеток для удаления пота с кожи, ношение более просторной и лучше вентилируемой (лучше пропускающей воздух и влагу) одежды, предпочтение одежды более темных цветов, на которой менее заметны пятна пота, предпочтительное нахождение в хорошо вентилируемых и/или хорошо кондиционируемых помещениях, установка термостата кондиционера на более низкую, в пределах разумного, температуру и т.п. [Vary J.C., 2015; Lenefsky M., Rice Z.P., 2018].

Многие пациенты, страдающие гипергидрозом и/или бромгидрозом той или иной природы, – приходят к использованию этих методов самостоятельно, еще до получения соответствующих рекомендаций от врачей [Vary J.C., 2015; Lenefsky M., Rice Z.P., 2018].

Для пациентов, страдающих эмоциональным, стресс-индуцированным гипергидрозом (например, на фоне депрессии или какого-либо ТР, чаще всего СТР), – важной частью общего плана немедикаментозного лечения гипергидроза является психотерапия (в частности, обучение пациента более адекватно реагировать на стресс и лучше справляться с ним, меньше придавать значения собственным вегетативным реакциям на стресс, включая и судомоторную реакцию), а также минимизация воздействия стрессовых факторов (например, смена рода занятий на менее стрессогенный, развод с нелюбимой женой и т.п.) [James W.D. et al, 1987; Vary J.C., 2015; Lenefsky M., Rice Z.P., 2018].

Интересным методом немедикаментозного лечения гипергидроза, связанного с депрессией, является применение терапевтической гипертермии (ТГТ) с помощью нагревания всего тела пациента ближним инфракрасным светом (так называемым Infrared A) в специальной камере [Mac Giollabhu N. et al, 2024; Mason A.E. et al, 2024].

Показано, что, хотя сами процедуры ТГТ закономерно сопровождаются обильным терморегулятором потоотделением – вне сеансов ТГТ проявления гипергидроза у депрессивных пациентов уменьшаются. Предполагается, что это связано с уменьшением секреции таких воспалительных цитокинов, как интерлейкин-6 (ИЛ-6), а также со своеобразным «ресеттингом» точки включения судомоторной реакции в центре терморегуляции гипоталамуса, устранием свойственных депрессии терморегулятор-

ных нарушений [Mac Giollabhu N. et al, 2024; Mason A.E. et al, 2024].

Сходным с ТГТ действием – как общим антидепрессивным, так и непосредственно устраняющим или уменьшающим свойственные депрессии нарушения центральной терморегуляции, и за счет этого способствующим уменьшению или купированию связанного с депрессией гипергидроза – обладают также различные методы низкоинтенсивного локального нагревания определенных участков мозга – например, фотобиомодуляция (ФБМ) с помощью транскраниального воздействия инфракрасными или красными лазерами, смонтированными в специальном шлеме [Weerasekera A. et al, 2024; Hao W. et al, 2024], или транскраниальная фокусированная ультразвуковая терапия (ТФУТ) [Oh J. et al, 2024; Fan J.M. et al, 2024].

В некотором смысле одним из методов локального нагревания определенных участков мозга является также транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) – хотя ее терапевтический эффект, безусловно, связан вовсе не только с этим. Показано, что ТМС способствует нормализации «температурной карты мозга», получаемой при инфракрасной спектроскопии, у детей с расстройствами аутистического спектра (PAC) и коморбидной депрессией или тревогой. Параллельно с этим у детей нормализовалась фазовая структура сна, прекратились ночные поты, уменьшились вегетативные проявления депрессии, включая дневной гипергидроз и нарушения терморегуляции (наклонность к субфебрилитету) [Yan J. et al, 2024].

Аналогичное положительное влияние не только на саму депрессию, но и на связанные с депрессией терморегуляторные нарушения и гипергидроз – показано для еще одного метода локального нагревания мозга – транскраниальной стимуляции слабыми постоянными или переменными токами (tDCS или tACS) [Lee S.H., Kim Y.K., 2024].

Интересно отметить, что и противоположно направленные температурные воздействия – криостимуляция всего тела (1–3-минутное пребывание в специальной криокамере при температуре жидкого азота) или обычное закаливание, регулярное принятие холодного душа или холодные обливания – тоже способствуют не только «лечению депрессии вообще», но и устранению свойственных депрессии терморегуляторных нарушений, «ресеттингу» точки включения судомоторной реакции гипоталамуса, уменьшению или купированию связанного с депрессией гипергидроза [Shevchuk N.A., 2008; Tabisz H. et al, 2023; Alito A. et al, 2024].

Невозможно отрицать, что связанные с наличием гипергидроза и/или бромгидроза, а также с необходимостью использования некоторых из вышеупомянутых немедикаментозных методов его устранения или маскировки, ограничения в жизни (например, необходимость постоянно носить с собой запас влажных гигиенических салфеток, упаковку дезодоранта или антиперспиранта, принимать душ или ванну несколько раз в день, невозможность надеть когда-то любимую одежду в обтяжку или одежду светлых тонов, на которой слишком хорошо заметны пятна пота, и т.п.) – оказывают сильное негативное влияние на общее качество жизни пациентов, на их самооценку и самоощущение [Vary J.C., 2015; Lenefsky M., Rice Z.P., 2018].

Именно это и вызывает нередкое возникновение у таких пациентов необходимости в применении фармакологических методов коррекции гипергидроза и/или бромгидроза, о которых пойдет речь ниже.

## **Фармакологические методы коррекции гипергидроза и/или бромгидроза**

### **Некоторые антидепрессанты**

Показано, что пароксетин – вероятно, вследствие присущего ему дополнительного М-холиноблокирующего эффекта – может быть эффективным и безопасным в лечении ладонно-подошвенного гипергидроза [Prahraj S.K., Arora M., 2006].

В другом интересном клиническом случае – перевод на прием рацемического циталопрама (1:1 смеси S- и R-энантиомеров циталопрама) – оказался эффективным в купировании гипергидроза, вызванного приемом эсциталопрама (чистого S-энантиомера). Авторы предположили, что это может быть связано с H<sub>1</sub> гистаминоблокирующими свойствами R-энантиомера циталопрама, а также с потенциально более высокой седативной и неспецифической анксиолитической активностью рацемата циталопрама, по сравнению с эсциталопрамом [Kolli V., Rainville C.T., 2017].

Флуоксамин, среди всех СИОЗС, реже всех ассоциируется с развитием гипергидроза. Возможно, это как-то связано с его сильной сигма-1 агонистической активностью и/или с его способностью тормозить катаболизм мелатонина и аллопрегнанолона в печени и повышать их концентрацию в плазме крови. Это придает ему дополнительные анксиолитические свойства [Beyer C. et al, 2017].

Исходя из этого, перевод на флуоксамин может оказаться эффективным решением проблемы гипергидроза, вызванной приемом каких-либо других СИОЗС или других АД вообще – при условии, конечно, что флуоксамин будет эффективен у конкретного пациента в отношении его психической патологии [Beyer C. et al, 2017].

Среди прочих АД способность вызывать гипергидроз сильнее коррелирует с их аффинитетом к дофаминовому транспортеру (белку DAT) и/или к норадреналиновому транспортеру (белку NET), чем с аффинитетом к серотониновому транспортеру (белку SERT). Отсюда вытекает, что перевод с СИОЗСиН или ТЦА на СИОЗС – может быть решением проблемы гипергидроза, вызванного приемом СИОЗСиН или ТЦА (но ценой возможного снижения силы антидепрессивного эффекта) [Beyer C. et al, 2017].

Амитриптилин, как обладающий самым выраженным среди всех ТЦА М-холиноблокирующим эффектом, может быть эффективен в устраниении гипергидроза, вызванного разными причинами – приемом других АД (при добавлении его к СИОЗС или СИОЗСиН в малых дозах в качестве корректора гипергидроза), синдромом Шапиро, нарушениями терморегуляции или вегетативной регуляции и т.п. [Low P.A., Opfer-Gehrking T.L., 1992; Zincir S.B. et al, 2014; Beyer C. et al, 2017].

Стоит отметить, что в малых дозах (25–50 мг/сут) амитриптилин значительно сильнее блокирует M<sub>3</sub> подтип мускариновых холинергических рецепторов, чем M<sub>1</sub> или M<sub>2</sub> подтипы их. Благодаря этому фармакологическому свойству, амитриптилин в малых дозах может эффективно

блокировать гиперсаливацию (гиперсекрецию слюны) и гипергидроз, не вызывая при этом выраженного мидриаза, тахикардии, запоров или задержки мочи у сравнительно молодых пациентов и т.п. Малые его дозы хорошо переносятся, по крайней мере у пациентов молодого и среднего возраста [Low P.A., Opfer-Gehrking T.L., 1992].

Доксепин (отсутствует в РФ, но есть в некоторых других республиках бывшего СССР) – тоже обладает достаточной для подавления гипергидроза М-холиноблокирующей активностью. Он имеет преимущество перед амитриптилином в отношении влияния на архитектонику (фазовую структуру) сна [Arnold S.E. et al, 1981].

В то же время ТЦА второго поколения, обладающие сравнительно слабой М-холиноблокирующей и сильной норадренергической активностью (нортриптилин, дезипримин, протриптилин), – не только неэффективны в устраниении гипергидроза, но и могут его сами вызывать или усугублять [Arnold S.E. et al, 1981].

### **Некоторые антипсихотики**

Описан ряд клинических случаев эффективности добавления арипипразола к АД в устраниении гипергидроза, вызванного приемом АД [Lu B.Y. et al, 2008], или же эффективности перевода на монотерапию арипипразолом при возникновении гипергидроза на фоне комбинации двух АП (галоперидола и зотепина) [Huang W.L., Chang L.R., 2012].

Механизм такого действия арипипразола на гипергидроз, вызванный другими препаратами, пока не известен. Однако возможно, что он имеет какое-то отношение к снижению концентрации пролактина в крови на фоне приема арипипразола [Lu B.Y. et al, 2008; Chang L.R., 2012].

Вместе с тем известно и то, что сам арипипразол тоже может вызвать гипергидроз [Vohra A., 2017].

Кветиапин в небольшой дозе (150 мг/сут) оказался эффективен в устраниении аксилярного (подмышечного) гипергидроза и связанного с ним СТР – вероятно, вследствие своего сильного α<sub>1A</sub> адреноблокирующего, 5-HT<sub>2A/C</sub> антисеротонинового и H<sub>1</sub> гистаминоблокирующего действия, а также небольшой М-холиноблокирующей активности его основного метаболита – норкветиапина [Dickmann L.M., Dickmann J.M., 2010].

Оланzapин в дозе всего 5, затем 10 мг/сут (5 мг x 2 раза в сутки) – оказался эффективен в купировании невынослимого гипергидроза у пациентки с запущенным раком молочной железы, получавшей пероральный пролонгированный морфин. При этом ранее у данной пациентки оказались неэффективными в устраниении гипергидроза такие меры, как ротация опиоидов (замена на фентанил в пластыре или на пероральный оксикодон), добавление антихолинергиков (гликопирролата, оксибутинина, гиосцина), добавление нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), медроксипрогестерона ацетата, эстроген-ной ГЗТ, применение тиоридазина в малых дозах (10 мг x 3 раза в сутки) [Zylicz Z., Krajnik M., 2003].

Авторы, описавшие этот клинический случай, связывают эффективность оланzapина в устраниении гипергидроза у данной пациентки с его уникальным полирецепторным профилем, включающим в себя α<sub>1A</sub> адреноблокирующее, 5-HT<sub>2A/C</sub> антисеротониновое, H1 гистаминоблоки-

рующее и M-холиноблокирующие свойства [Zylicz Z., Kranik M., 2003].

Что же касается упомянутого нами выше тиоридазина, то он тоже может быть эффективен в подавлении гипергидроза, благодаря своим сильным M-холиноблокирующими, антигистаминным, антисеротониновым и антиадренергическим свойствам. Ранее, до появления менее кардиотоксичных, не влияющих на интервал QT, альтернатив – тиоридазин в малых дозах (10–25 мг до 2–3 раз в сутки) довольно часто использовали для лечения гипергидроза в разных клинических ситуациях, в том числе у паллиативных пациентов [Abbas S.Q., 2004].

### **Бензодиазепиновые транквилизаторы**

Бензодиазепиновые транквилизаторы (БДТ) в контексте гипергидроза – обычно обсуждаются в литературе в основном в контексте подавления эмоционального или стресс-индуцированного гипергидроза, связанного с тревогой, страхом, напряжением или волнением – например, у пациентов с СТР или другими ТР [Davidson J.T., 2006].

Однако БДТ могут иногда быть эффективны и при гипергидрозе другой этиологии [Glaser D.A., Glaser K., 2015].

Так, описан клинический случай унилатерального гипергидроза (повышенной потливости одной стороны тела) у пациента, перенесшего черепно-мозговую травму (ЧМТ), где клоназепам оказался эффективным в подавлении гипергидроза [Takase Y. et al, 1992].

### **M-холиноблокаторы**

Периферические M-холиноблокаторы, такие как гликопирролат, оксибутинин, метацин, троспиум и др., – высокоэффективны в устраниении гипергидроза различной этиологии. Они обычно рассматриваются как средства первой линии в его лечении [Cheshire W.P., Fealey R.D., 2008; Liu Y. et al, 2023].

Они применяются для лечения гипергидроза как внутрь (системно), так и местно (в виде лосьонов и кремов с гликопирролатом, оксибутинином, троспилем и др.). Однако местное применение M-холиноблокаторов имеет тот недостаток, что при успешной блокаде потоотделения в одном месте тела (например, в подмышках или на ладонных поверхностях) – может компенсаторно усиливаться потоотделение в других местах тела, куда M-холиноблокатор не наносился (например, на груди, спине, лице, лбу и т.п.) [Cheshire W.P., Fealey R.D., 2008; Liu Y. et al, 2023].

Что касается конкретно троспиума и его применения в психиатрическом контексте, то он входит в состав комбинированных таблеток с новейшим АП ксаномелином (преференциальным M<sub>1</sub> / M<sub>4</sub> мускариновым холинергическим агонистом), и уменьшает вызываемые ксаномелином периферические холинергические ПЭ – тошноту, диарею, брадикардию, гипергидроз и др. [Liu Y. et al, 2023].

Эффективность разных периферических M-холиноблокаторов в отношении подавления гипергидроза у разных пациентов различна. Так, в литературе описаны случаи эффективности оксибутинина при гипергидрозе, устойчивом к гликопирролату, и наоборот [Cheshire W.P., Fealey R.D., 2008; Liu Y. et al, 2023].

В ряде случаев при недостаточной эффективности «сугубо периферических» M-холиноблокаторов в подавлении

гипергидроза – оказывались эффективны M-холиноблокаторы, способные преодолевать ГЭБ и иметь центральные эффекты – например, атропин, пластырь скополамина, бипериден, тригексифенидил, бенэтропин и др. Однако при этом нужно помнить о возможности соответствующих центральных M-холиноблокирующих ПЭ (холинолитическое опьянение, эйфория, когнитивные нарушения и нарушения памяти, и даже холинолитический делирий при передозировке) [Richardson C. et al, 2001; Cheshire W.P., Fealey R.D., 2008; Liu Y. et al, 2023].

### **H-холиноблокаторы (гангиоблокаторы)**

Описан клинический случай густаторного гипергидроза, сопровождавшегося сильной болезненностью в тех же анатомических областях, где выделялся пот, у 22-летней девушки без предсуществующих психических или неврологических патологий, а также без перенесенных операций или травм в области лица и шеи (что необычно для данной патологии) [Goldstein D.S. et al, 2004].

У этой пациентки гипергидроз и болезненность в области лица и за ушами не снимались обычными мерами, такими как гликопирролат или оксибутинин внутрь или местно, клонидин внутрь и т.д. В то же время шейная ваго-симпатическая блокада – дала ей временное облегчение. Такой же эффект дало медленное внутривенное введение ганглиоблокатора триметафана (Арфонада). Напротив, введение ганглиостимулятора эдрофония – резко усиливало у нее и секрецию пота на лице и за ушами, и болезненность в этой области [Goldstein D.S. et al, 2004].

Это послужило основанием для наблюдавших девушку врачей назначить ей для длительного приема ганглиоблокатор с большим T<sub>1/2</sub>, доступный для перорального применения – бензогексоний. Это привело к ремиссии густаторного гипергидроза и к исчезновению болезненности лица во время выделения пота. Попутно пациентка отметила и общее уменьшение секреции пота при приеме бензогексония – хотя на генерализованный гипергидроз она изначально жалоб не предъявляла [Goldstein D.S. et al, 2004].

### **Альфа-2 адреностимуляторы**

Сильный и неселективный в отношении разных подтипов α<sub>2</sub> адренорецепторов центральный α<sub>2</sub> адреностимулятор – клонидин – высокоэффективен в лечении гипергидроза различной этиологии, в частности, первичного идиопатического гипергидроза [Albadrani A., 2017], синдрома Шапиро [Aubignat M. et al, 2021], гипергидроза на фоне флэшбэков или кошмаров при ПТСР [Khalid S. et al, 2024], гипергидроза в рамках опиоидного абстинентного синдрома (OAC) [Gripshover J., Kosten T., 2022], в рамках алкогольного абстинентного синдрома (AAC) [Johnson M. et al, 2024] и др.

В подавлении избыточной потливости клонидин не уступает по эффективности или даже несколько превосходит M-холиноблокаторы, такие как гликопирролат [Walling H.W., 2012], и α1 адреноблокаторы, такие как доксазозин [Khalid S. et al, 2024].

Другой центральный α2 адреностимулятор – гуанфацин – тоже может быть эффективным в подавлении гипергидроза, попутно уменьшая тревожность и вегетативные нарушения [de Cássia R. et al, 2024].

Преимуществом использования именно гуанфацина перед клонидином в этом контексте является то, что гуанфацин, вследствие своей более высокой селективности к  $\alpha_{2A}$  подтипу адренорецепторов, чем к  $\alpha_{2B}$  и  $\alpha_{2C}$  подтипам их – вызывает меньше сонливости, седации, головокружения, сухости во рту, гипотензии, запоров и т.п., и в целом лучше переносится, чем клонидин [de Cássia R. et al, 2024].

Кроме того, есть и юридический аспект. Поскольку гуанфацин, в отличие от клонидина или, например, ветеринарного  $\alpha_2$  адреностимулятора ксилазина (ставшего не так давно очень популярным в США), непопулярен у наркотпотребителей для усиления действия героина, фентанила и других опиоидов – то он, в отличие от клонидина, не является в РФ учетным препаратом. Выписывать его легче, а применять – проще.

### *Альфа-1 адреноблокаторы*

Во всех найденных нами клинических исследованиях, посвященных изучению эффективности и безопасности  $\alpha_1$  адреноблокаторов именно в устранении вызванного приемом АД гипергидроза – в качестве  $\alpha_1$  адреноблокатора использовался отсутствующий в РФ теразозин. Он преимущественно блокирует  $\alpha_{1A}$  подтип адренорецепторов, сравнительно мало влияя на  $\alpha_{1B}$  и  $\alpha_{1D}$  подтипы их. Это потенциально уменьшает вероятность развития при его приеме таких нежелательных ПЭ, как ортостатическая гипотензия (ОГ), головокружения, слабость, сонливость и седация, снижение скорости психомоторных реакций, ухудшение концентрации внимания [Mago R. et al, 2013; Ghaleiha A. et al, 2013].

Теразозин также может быть попутно эффективен и безопасен в устраниении ночных кошмаров и фляшбэков, связанных с ПТСР, – в том числе и у тех пациентов, которые плохо переносят или не дали положительного ответа на применение празозина либо доксазозина, считающихся ныне стандартными средствами устраниния ночных кошмаров и фляшбэков при ПТСР [Salviati M. et al, 2013; Nir-malani-Gandhy A. et al, 2015].

Вместе с тем есть основания полагать, что менее селективный в отношении  $\alpha 1A$  подтипа адренорецепторов доксазозин (есть в РФ), или совсем неселективный к разным подтипам  $\alpha 1$  адренорецепторов празозин (нет в РФ) – тоже могут быть эффективны в устраниении вызванного АД гипергидроза, хотя и с более высоким риском развития вышеупомянутых ПЭ [Back S.E. et al, 2023; Soh K.C., Tay Y.H., 2024].

Зато дополнительным преимуществом применения именно доксазозина или празозина для устраниния, вызванного АД, гипергидроза – может стать их потенциальность более высокая, чем у теразозина, эффективность в попутном устраниении ночных кошмаров и фляшбэков на фоне ПТСР и/или в снижении патологического влечения к спиртному. Это связано именно с меньшей селективностью данных двух препаратов по отношению к  $\alpha 1A$  подтипу адренорецепторов, по сравнению с теразозином, а также с их более высокой липофильностью и лучшим проникновением в ЦНС [Richards A. et al, 2018; Calegaro V.C. et al, 2019; Back S.E. et al, 2023; Soh K.C., Tay Y.H., 2024].

Следует отметить, что, поскольку действие празозина и доксазозина достаточно короткое ( $T_{1/2}$  – всего около 2–3

часов для празозина, чуть больше для доксазозина) – то для эффективного подавления дневных фляшбэков и дневного гипергидроза (а не только ночных кошмаров и/или ночной повышенной потливости) – их необходимо назначать не только на ночь, как это обычно делается при лечении нарушений мочеиспускания у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, а постепенно доводить дозу до 3–4 раз в сутки дробно, или же использовать их пролонгированные формы [Richardson C. et al, 2022; Tucker K.J. et al, 2024].

### *Бета-адреноблокаторы*

Среди  $\beta$ -адреноблокаторов в подавлении гипергидроза эффективны только те из них, которые не обладают кардиоселективностью (т.е. воздействуют не только на  $\beta_1$ -адренорецепторы миокарда, но и на  $\beta_2/\beta_3$  адренорецепторы, экскрессирующиеся в других тканях, в том числе – в потовых железах). Наиболее эффективен из них пропранолол [Cheshire W.P., Fealey R.D., 2008; Liu Y. et al, 2023].

Эта группа препаратов эффективна также в подавлении редкого явления – гемогидроза (появления гемоглобина или форменных элементов крови в отделяемом из потовых желез) или ксантолидоза (появления желтоватой окраски пота из-за выделения продуктов распада гемоглобина) – вероятно, вследствие вызываемой неселективными  $\beta$ -адреноблокаторами вазоконстрикции кожных сосудов и уменьшения их проницаемости [Cheshire W.P., Fealey R.D., 2008; Liu Y. et al, 2023].

### *Блокатор медленных кальциевых каналов дилтиазем*

Для начала выделения пота главной (светлой) секреторной клеткой экзокринной потовой железы, после получения ею нервным и/или гуморальным путем стимулирующего холинергического и/или адренергического сигнала – необходима активация в ней кальциевого канала, который относится к T-типу [James W.D. et al, 1987; Kenton E.M. et al, 2023].

Этот тип кальциевых каналов эффективно ингибитируется, среди всех блокаторов медленных кальциевых каналов (БМКК), только дилтиаземом, но не верапамилом и не дигидропиридиновыми производными. Они более селективны в отношении L-типа кальциевых каналов (верапамил – в сердце, в кровеносных сосудах и в гладких мышцах внутренних органов, дигидропиридины в обычных терапевтических дозах – только в кровеносных сосудах и в гладких мышцах внутренних органов, но не в сердце) [James W.D. et al, 1987; Kenton E.M. et al, 2023].

Знание этого важного факта из физиологии секреции пота – дало двум разным группам авторов в разное время основание с успехом применить именно дилтиазем для лечения гипергидроза, вызванного различными причинами [James W.D. et al, 1987; Kenton E.M. et al, 2023].

В одном случае, опубликованном в 1987 году, – дилтиазем был эффективно применен для лечения семейной (наследственно обусловленной) формы провоцируемого эмоциональными триггерами ладонно-подошвенного гипергидроза у двух членов одной семьи [James W.D. et al, 1987].

В другом же случае, опубликованном в 2023 году, дилтиазем в пролонгированной форме, с постепенным доведением дозы до 180 мг/сут – оказался эффективен в купи-

ровании ночного гипергидроза, вызванного приемом клозапина 400 мг/сут, у пациентки с терапевтически резистентной шизофренией (ТРШ). Следует отметить, что до этого попытки уменьшить клозапиновый гипергидроз у этой пациентки с помощью более стандартных мер, таких, как применение М-холиноблокаторов (биперицина, оксабутинина, бензтропина) или  $\alpha_1$  адреноблокатора теразозина (до 6 мг/сут) – провалились [Kenton E.M. et al, 2023].

### *Ингибиторы карбоангидразы типа II*

Ингибиторы карбоангидразы типа II (топирамат, зонисамид, в меньшей мере – ацетазоламид и его аналоги) – при длительном (много недель или месяцев) приеме значительно снижают секрецию пота, иногда до степени, способной нарушить терморегуляцию в жаркую погоду. Это используется в лечении гипергидроза, а также в лечении вторичного СТР, связанного с наличием гипергидроза [Cheshire W.P., Fealey R.D., 2008; Liu Y. et al, 2023].

Кроме того, ингибиторы карбоангидразы 2-го типа также способствуют сдвигу pH выделяемого пота в более щелочную сторону. Это уменьшает летучесть выделяющихся с потом органических кислот (так как они при более щелочном pH находятся в поту преимущественно в виде натриевых солей, а не в свободной, летучей форме). А это, в свою очередь, способствует уменьшению неприятного кислого запаха пота [Cheshire W.P., Fealey R.D., 2008; Liu Y. et al, 2023].

### *Метформин*

Метформин устраниет инсулинерезистентность тканей (в том числе кожи и ее придатков, включая сальные и потовые железы), уменьшает сальность кожи и образование угрей [Szeffler L. et al, 2024], снижает компенсаторную гиперсекрецию инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы у пациентов с инсулинерезистентностью и/или СД 2-го типа [Shivaprakash P. et al, 2024], способствует снижению секреции пролактина гипофизом [Zhu C. et al, 2022; Krysiak R. et al, 2023], угнетает аппетит и способствует снижению массы тела у пациентов с ожирением или с избыточной массой тела, препятствует набору массы тела при приеме потенциально орексигенной и/или адипогенной ПФТ [Shokrgozar S. et al, 2024; Yu O. et al, 2024], снижает патологически повышенную концентрацию андрогенов и эстрогенов в крови у женщин с гиперандрогенией, гиперэстрогенией и/или СПКЯ [Kelly F.A. et al, 2024].

Неизвестно, какой именно из этих фармакологических эффектов метформина – ответственен за наблюдаемое при его длительном приеме снижение секреции пота, уменьшение или купирование гипергидроза [Maudar V. et al, 2009; Liu Y. et al, 2023].

Помимо своего влияния на секрецию пота, метформин также стабилизирует работу вегетативной нервной системы, уменьшает частоту и выраженность приливов жара – как идиопатических (причина которых неизвестна), так и связанных с мужским или женским климаксом (андропаузой или менопаузой, соответственно), синдромом предменструального напряжения, СПКЯ, лечением антиэстрогенами или антиандрогенами и т.п. [Maudar V. et al, 2009].

Все это дает основания для применения метформина в составе комплексной терапии гипергидроза, особенно у

тех пациентов, у которых есть дополнительные показания к его приему (например, прибавка массы тела или гиперпролактинемия на фоне ПФТ, климакс, коморбидный СД 2-го типа, ожирение, СПКЯ и т.п.) [Maudar V. et al, 2009; Liu Y. et al, 2023].

### *Антагонисты вазопрессиновых рецепторов (ватпаны)*

В 2022 году был описан интересный клинический случай, где назначение 28-летнему мужчине с наследственным поликистозом почек аутосомно-доминантного типа толвалптанта (антагониста вазопрессиновых  $V_2$  рецепторов почек) с целью торможения прогрессирования этой болезни – неожиданно и для врача, и для самого пациента привело заодно к ремиссии многолетнего, резистентного ко множеству ранее испробованных лекарств (М-холиноблокаторов,  $\alpha$ - и  $\beta$ -адреноблокаторов, АД и АЛ и т.п.) ладонно-подошвенного гипергидроза, а также коморбидных СТР и депрессии [Cuka E. et al, 2022].

Авторы, описавшие этот клинический случай, предположили, что это может быть связано с тем, что вазопрессиновые  $V_2$  рецепторы экспрессируются не только в почках, но и в гипotalамусе и гипофизе (хотя там большую роль играют  $V_{1a}$  и  $V_{1b}$  подтипы вазопрессиновых рецепторов). Стимуляция вазопрессиновых рецепторов любого из этих трех подтипов вызывает повышение секреции кортико-трокрин-рилизинг-фактора (КРФ), адренокортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола [Cuka E. et al, 2022].

А толвалптан, соответственно, снижает уровни этих гормонов. А это может иметь положительный эффект и на тревогу, и на депрессию, и на гипергидроз (причем как косвенно, за счет снижения уровня тревоги и депрессии и купирования гиперсимпатикотонии, так и напрямую – через глюкокортикоидные GR рецепторы секреторных клеток потовых желез) [Cuka E. et al, 2022].

### *Индометацин и другие нестероидные противовоспалительные препараты*

Большинство НПВС – сами по себе провоцируют проявления гипергидроза, поскольку усиление теплоотдачи, расширение кожных сосудов и увеличение потоотделения является закономерной частью их жаропонижающего действия [Tkach J.R., 1982; Goldyne M.E., 1982].

Однако индометацин в этом плане отличается от большинства других НПВС. Он не повышает, а снижает секрецию пота. В литературе описано несколько клинических случаев эффективности индометацина в устранении генерализованного (по всему телу) или ладонно-подошвенного гипергидроза, причем у пациентов, у которых до этого оказались неэффективными М-холиноблокаторы (гликопиролат, оксибутинин) [Tkach J.R., 1982; Goldyne M.E., 1982].

Показано, что при применении индометацина снижается содержание простагландинов  $E_2$ , гистамина и серотонина в секрете потовых желез. Между тем, как мы помним из краткой справки по анатомии и физиологии потовых желез, приведенной выше, – главная секреторная клетка потовой железы имеет рецепторы к простагландинам, Н1 гистаминовые и 5-HT<sub>2A</sub> серотониновые рецепторы. Стимуляция любого из этих рецепторов в данной клетке приводит к усилиению секреции пота [Tkach J.R., 1982; Goldyne M.E., 1982].

Индометацин, в отличие от прочих НПВС, блокирует не только циклооксигеназу (фермент, производящий простагландин), но и гистидин-декарбоксилазу (фермент биосинтеза гистамина) и 5-триптофан-декарбоксилазу (ключевой фермент в биосинтезе серотонина). Возможно, именно эта фармакологическая особенность индометацина, отличающая его от прочих НПВС, лежит в основе его эффективности в лечении гипергидроза [Tkach J.R., 1982; Goldyne M.E., 1982].

По некоторым данным, местное применение НПВС или селективных ингибиторов циклооксигеназы типа 2 (СИЦОГ-2) – например, в виде мази индометацина или геля диклофенака, геля пироксикама – тоже может способствовать уменьшению потливости, и при этом без свойственных системному применению НПВС гастроинтестинальных и почечных ПЭ или свойственного СИЦОГ-2 повышения риска тромбозов [Fujii N. et al, 2017; 2018].

### *Талидомид и другие ингибиторы секреции фактора некроза опухолей-альфа*

Некоторые воспалительные цитокины, помимо непрямых влияний на секрецию пота (например, через возбуждение центра терморегуляции гипоталамуса, или через активацию оси ГГН, или через усиление выделения норадреналина в симпатических нервных окончаниях) – оказывают также и непосредственное стимулирующее влияние на секреторную активность главной клетки потовой железы – через ее рецепторный аппарат [Deaner P.B., 1998; 2000].

Основным воспалительным цитокином, способным непосредственно вызывать усиление секреции пота, является так называемый «фактор некроза опухолей-альфа» (ФНО- $\alpha$ ). Рецепторы именно к этому цитокину обильно экспрессируются на поверхности секреторных клеток потовых желез [Deaner P.B., 1998; 2000].

Талидомид ныне применяется в основном как противоопухолевое средство (ингибитор ангиогенеза) при множественной миеломе и некоторых других злокачественных новообразованиях (ЗНО), и как иммуномодулятор при некоторых резистентных к стандартной терапии аутоиммунных заболеваниях [Deaner P.B., 1998; 2000].

В число фармакологических свойств талидомида входит способность сильно ингибировать секрецию ФНО- $\alpha$ . Показано, что применение талидомида способно купировать ночной гипергидроз у пациентов с ЗНО, в том числе – в поздних стадиях заболевания, на стадии раковой кахексии [Deaner P.B., 1998; 2000].

Предположительно полезными в устраниении ночного гипергидроза, особенно на фоне онкологических, воспалительных или аутоиммунных заболеваний – и при этом более дешевыми и доступными в наше время, и имеющими меньше ограничений по применению, чем талидомид, в связи с отсутствием выраженной тератогенности – могут оказаться и другие ингибиторы секреции ФНО- $\alpha$ . Например, сульфасалазин, пентоксифиллин, хлорохин / гидроксихлорохин. Или прямые антагонисты соответствующих цитокинов – например, инфликсимаб, этанерцепт [Mold J.W. et al, 2012].

Необходимы дополнительные исследования эффективности и безопасности такого подхода к устраниению гипергидроза [Mold J.W. et al, 2012].

### *Некоторые слабые опиоиды*

Мы уже упоминали выше, что в целом опиоиды (например, морфин, фентанил, бупренорфин, метадон, трамадол, тапентадол и др.) – обычно ассоциируются с проявлением или усилением гипергидроза [Shah S., 2006; Hong J. et al, 2017; McCormack L. et al, 2021].

На этом фоне интересно отметить, что некоторые слабые опиоиды – например, снятый ныне с производства из-за гепатотоксичности и риска сердечных аритмий декстропропоксифена напсилат (обладающий попутно свойствами местного анестетика, т.е. блокатора натриевых каналов, и неконкурентного антагониста никотиновых холинорецепторов  $\alpha 3\beta 4$  подтипа, т.е. ганглиоблокатора) – наоборот, с успехом использовались для лечения не поддававшегося другим методам терапии гипергидроза ниже места поражения спинного мозга, связанного с перенесенной спинальной травмой [Tashjian E.A., Richter K.J., 1985; Andersen L.S. et al, 1992].

### *Ботулотоксический токсин*

Ботоксная блокада потоотделения – является эффективным решением проблемы локального гипергидроза (например, ладонно-подошвенного, аксиального или лицевого). Однако следует иметь в виду, что при этом может компенсаторно усиливаться потоотделение в других, не затронутых ботоксной блокадой, участках тела [Fiedler L.S., Burk F., 2024].

### *Хирургические методы коррекции гипергидроза*

При тяжелых формах изолированного локального гипергидроза (например, ладонного или аксиального), не поддающихся или плохо поддающихся медикаментозной коррекции и причиняющих пациенту значительный дискомфорт, иногда прибегают к двусторонней торакоскопической симпатэктомии на соответствующем уровне позвоночника [Стебунов С.С., Родионов М.М., 2006].

Другой вариант хирургического решения проблемы тяжелого локального гипергидроза – это микроигольчатая ультразвуковая, радиочастотная или лазерная абляция самих потовых желез [Наени Ф.Ф. с соавт., 2015].

Однако при использовании обоих методов, как и при ботоксной блокаде локального потоотделения – можно столкнуться с компенсаторным увеличением секреции пота теми участками кожи, где потовые железы не были физически удалены, разрушены или подвергнуты хирургической денервации через симпатэктомию. В то же время удаление, разрушение или денервация потовых желез на большой поверхности тела – не только непрактично, но и опасно в силу высокого риска нарушения терморегуляции в жаркую погоду [Стебунов С.С., Родионов М.М., 2006; Наени Ф.Ф. с соавт., 2015].

### *Заключение*

Мы надеемся, что после прочтения данной статьи у коллег сложилось более четкое представление и о распространенности проблемы гипергидроза среди психиатрических пациентов, и о причинах и механизмах развития разных вариантов гипергидроза, и о доступных методах его как немедикаментозной, так и фармакологической и, в тяжелых случаях, даже хирургической коррекции.

**Список литературы**

1. Вотчал Б.Е. Очерки клинической фармакологии //М.: Медицина. – 1965.
2. Наенин Ф.Ф., Пуразизи М., Абтаки-Наенин Б. с соавт. Новый метод лечения подмышечного гипергидроза: фракционная микроигольчатая RF-терапия //Аппаратная косметология. – 2015. – № 4. – С. 94–97. – EDN VDTVF.
3. Стебунов С.С., Родионов М.М. Двусторонняя торакоскопическая симпатэктомия как метод лечения первичного локального гипергидроза //Эндоскопическая хирургия. – 2006. – Т. 12. – № 2. – С. 131а–131. – EDN HTVNFI.
4. Abbas S.Q. Use of thioridazine in palliative care patients with troublesome sweating //J Pain Symptom Manage. – 2004. – Vol. 27. – No. 3. – P. 194–195. – DOI: 10.1016/j.jpainsympman.2003.12.008.
5. Albadrani A. Clonidine is effective for the treatment of primary idiopathic hyperhidrosis and hot flushes: A case report //J Med Case Rep. – 2017. – Vol. 11. – P. 1–4. – DOI: 10.1186/s13256-016-1174-2.
6. Alito A., Verme F., Mercati G.P. et al. Whole Body Cryostimulation: A New Adjuvant Treatment in Central Sensitization Syndromes? An Expert Opinion //Healthcare. – Vol. 12. – No. 5. – P. 546. – DOI: 10.3390/healthcare12050546.
7. Andersen L.S., Biering-Sørensen F., Müller P.G. et al. The prevalence of hyperhidrosis in patients with spinal cord injuries and an evaluation of the effect of dextropropoxyphene hydrochloride in therapy //Spinal Cord. – 1992. – Vol. 30. – No. 3. – P. 184–191. – DOI: 10.1038/sc.1992.53.
8. Arnold S.E., Kahn R.J., Fal detta L.L. et al. Tricyclic antidepressants and peripheral anticholinergic activity //Psychopharmacology. – 1981. – Vol. 74. – P. 325–328. – DOI: 10.1007/BF00432740.
9. Aubignat M., Tir M., Krystkowiak P., Andriuta D. Episodic headache with spontaneous hypothermia reveal Shapiro's syndrome variant with effectiveness of clonidine therapy //J Headache Pain. – 2021. – Vol. 22. – No. 1. – P. 30. – DOI: 10.1186/s10194-021-01245-3.
10. Aver D.H., Shah S.H., Eder D.N., Wildschiodtz G. Nocturnal sweating and temperature in depression //Acta Psychiatr Scand. – 1999. – Vol. 100. – No. 4. – P. 295–301. – DOI: 10.1111/j.1600-0447.1999.tb10864.x.
11. Back S.E., Flanagan J.C., Mintz J. et al. A double-blind randomized controlled trial of doxazosin for co-occurring PTSD and alcohol use disorder in veterans //J Clin Psychiatry. – 2023. – Vol. 84. – No. 2. – P. 46081. – DOI: 10.4088/JCP.21m14367.
12. Best A.W., Lieberman D.E., Gerson A.R., Holt B.M., Kamlar J.M. Variation in human functional eccrine gland density and its implications for the evolution of human sweating //Am J Biol Anthropol. – 2023. – Vol. 181. – No. 3. – P. 379–391. – DOI: 10.1002/ajpa.24723.
13. Beyer C., Cappetta K., Johnson J.A., Bloch M.H. Meta-analysis: risk of hyperhidrosis with second-generation antidepressants //Depress Anxiety. – 2017. – Vol. 34. – No. 12. – P. 1134–1146. – DOI: 10.1002/da.22680.
14. Blackburn D.G. Evolutionary origins of the mammary gland //Mammal Review. – 1991. – Vol. 21. – No. 2. – P. 81–96. – DOI: 10.1111/j.1365-2907.1991.tb00290.x.
15. Bovell D.L., MacDonald A., Meyer B.A. et al. The secretory clear cell of the eccrine sweat gland as the probable source of excess sweat production in hyperhidrosis //Exp Dermatol. – 2011. – Vol. 20. – No. 12. – P. 1017–1020. – DOI: 10.1111/j.1600-0625.2011.01361.x.
16. Bronstein M.D. Secondary Hyperhidrosis: Endocrinopathies and Hyperhidrosis //Hyperhidrosis: A Complete Guide to Diagnosis and Management. – 2018. – P. 13–17.
17. Calegaro V.C., Mosele P.C., Duarte e Souza I., da Silva E.M., Trindade J.P. Treating nightmares in PTSD with doxazosin: a report of three cases //Brazilian Journal of Psychiatry. – 2019. – Vol. 41. – No. 2. – P. 189–190. – DOI: 10.1590/1516-4446-2018-0292.
18. Cao M., Zhang L., Chen J. et al. Differential antigen expression between human apocrine sweat glands and eccrine sweat glands //Eur J Histochem. – 2023. – Vol. 67. – No. 1. – P. 3559. – DOI: 10.4081/ejh.2023.3559.
19. Cheshire W.P., Fealey R.D. Drug-induced hyperhidrosis and hypohidrosis: incidence, prevention and management //Drug Saf. – 2008. – Vol. 31. – No. 2. – P. 109–126. – DOI: 10.2165/00002018-200831020-00002.
20. Clunes M.T., Lindsay S.L., Roussa E., Quinton P.M., Bovell D.L. Localisation of the vacuolar proton pump (V-H<sup>+</sup>-ATPase) and carbonic anhydrase II in the human eccrine sweat gland //J Mol Histol. – 2004. – Vol. 35. – No. 4. – P. 339–345. – DOI: 10.1023/b:jiho.0000039837.45595.a6.
21. Cuka E., Vespa M., Joli G., Manunta P., Alibrandi S.M. Tolvaptan-induced remission of primary palmar hyperhidrosis in a patient with ADPKD: A serendipitous finding //J Nephrol. – 2022. – Vol. 35. – No. 2. – P. 671–674. – DOI: 10.1007/s40620-021-00973-8.
22. Davidson J.T. Pharmacotherapy of social anxiety disorder: what does the evidence tell us? //J Clin Psychiatry. – 2006. – Vol. 67. – P. 20–26.
23. de Cássia R., Lammens M., Blevins C. et al. Anxiety and dysautonomia symptoms in patients with a NaV1.7 mutation and the potential benefits of low-dose short-acting guanafacine //Clin Auton Res. – 2024. – Vol. 34. – No. 1. – P. 191–201. – DOI: 10.1007/s10286-023-01004-1.
24. Deane P. Thalidomide for distressing night sweats in advanced malignant disease //Palliat Med. – 1998. – Vol. 12. – No. 3. – P. 208–209. – DOI: 10.1177/026921639801200312.
25. Deane P.B. The use of thalidomide in the management of severe sweating in patients with advanced malignancy: trial report //Palliat Med. – 2000. – Vol. 14. – No. 5. – P. 429–431. – DOI: 10.1191/026921600701536110.
26. Dickmann L.M., Dickmann J.M. Quetiapine in the treatment of hyperhidrosis axillaris //Br J Dermatol. – 2010. – Vol. 163. – No. 5. – P. 1126–1127. – DOI: 10.1111/j.1365-2133.2010.09969.x.
27. Diskin C.J., Stokes T.J., Dansby L.M., Radcliff L., Carter T.B. Gustatory sweating recurring on peritoneal dialysis but resolving during periods of hemodialysis //Hemodial Int. – 2008. – Vol. 12. – No. 2. – P. 230–232. – DOI: 10.1111/j.1542-4758.2008.00258.x.
28. Duman O., Durmaz E., Akcurin S. et al. Spontaneous endogenous hypermelatoninemia: a new disease? //Horm Res Paediatr. – 2010. – Vol. 74. – No. 6. – P. 444–448. – DOI: 10.1159/000315477.
29. Edick C.M. Oral glycopyrrolate for the treatment of diabetic gustatory sweating //Ann Pharmacother. – 2005. – Vol. 39. – No. 10. – P. 1760. – DOI: 10.1345/aph.1G136.
30. Ezawa I.D., Robinson N., Hollon S.D. Prevalence Increases as Treatments Improve: An Evolutionary Perspective on the Treatment–Prevalence Paradox in Depression //Annu Rev Clin Psychol. – 2024. – Vol. 20. – No. 1. – P. 201–228. – DOI: 10.1146/annurev-clinpsy-080822-040442.
31. Fan J.M., Woodworth K., Murphy K.R. et al. Thalamic transcranial ultrasound stimulation in treatment resistant depression //Brain Stimul. – 2024. – Vol. 17. – No. 5. – P. 1001–1004. – DOI: 10.1016/j.brs.2024.08.006.
32. Fiedler L.S., Burk F. Treatment of Frey Syndrome with Botulinum Toxin-A: A Practical Approach from Minor's Test to Injection //J Maxillofac Oral Surg. – 2024. – Vol. 23. – No. 2. – P. 337–339. – DOI: 10.1007/s12663-023-02029-9.
33. Fries E. Hypocortisolemic disorders //Hellhammer DH, Hellhammer J. Stress. Basel: Karger Publishers. – 2008. – P. 60–77.
34. Fujii N., McNeely B.D., Kenny G.P. Nitric oxide synthase and cyclooxygenase modulate β-adrenergic cutaneous vasodilatation and sweating in young men //J Physiol. – 2017. – Vol. 595. – No. 4. – P. 1173–1184. – DOI: 10.1113/JP273502.
35. Fujii N., Pastore O.L., McGarr G.W. et al. Cyclooxygenase-1 and -2 modulate sweating but not cutaneous vasodilation during exercise in the heat in young men //Physiol Rep. – 2018. – Vol. 6. – No. 17. – P. e13844. – DOI: 10.1481/phy2.13844.
36. Ghaleiba A., Shahidi K.M., Afzali S., Matinnia N. Effect of terazosin on sweating in patients with major depressive disorder receiving sertraline: a randomized controlled trial //Int J Psychiatry Clin Pract. – 2013. – Vol. 17. – No. 1. – P. 44–47. – DOI: 10.3109/13651501.2012.687449.
37. Glaser D.A., Glaser K. Use of systemic therapies to manage focal hyperhidrosis //Mo Med. – 2015. – Vol. 112. – No. 4. – P. 287–291.
38. Goldstein D.S., Pechnik S., Moak J., Eldadah B. Painful sweating //Neurology. – 2004. – Vol. 63. – No. 8. – P. 1471–1475. – DOI: 10.1212/01.wnl.0000142037.06255.a8.
39. Goldyne M.E. Indometacin and hyperhidrosis //J Am Acad Dermatol. – 1982. – Vol. 7. – No. 6. – P. 800–801. – DOI: 10.1016/s0190-9622(82)80162-x.
40. Gripshover J., Kosten T. Managing opioid withdrawal in an outpatient setting with lofexidine or clonidine //Cureus. – 2022. – Vol. 14. – No. 8. – P. e27639. – DOI: 10.7759/cureus.27639.
41. Gupta R.K. Major depression: an illness with objective physical signs //World J Biol Psychiatry. – 2009. – Vol. 10. – No. 3. – P. 196–201. – DOI: 10.1080/15622970902812072.
42. Hao W., Dai X., Wei M. et al. Efficacy of transcranial photobiomodulation in the treatment for major depressive disorder: A TMS-EEG and pilot study //Photodermat Photoimmunol Photomed. – 2024. – Vol. 40. – No. 2. – P. e12957. – DOI: 10.1111/phpp.12957.
43. Hoehn-Saric R. Facial hyperhidrosis-induced social fear alleviated with topiramate //J Clin Psychiatry. – 2006. – Vol. 67. – No. 7. – P. 1157. – DOI: 10.4088/jcp.v67n0721c.
44. Hong J., Lee J., Totouom-Tangho H. et al. Methadone-induced hyperhidrosis treated with oxybutynin //J Addict Med. – 2017. – Vol. 11. – No. 3. – P. 237–238. – DOI: 10.1097/ADM.0000000000000300.

45. Hora M., Pontzer H., Struška M., Entin P., Sládek, V. Comparing walking and running in persistence hunting // *J Hum Evol.* – 2022. – Vol. 172. – P. 103247. – doi: 10.1016/j.jhevol.2022.103247.
46. Hu Y., Converse C., Lyons M.C., Hsu W.H. Neural control of sweat secretion: a review // *Br J Dermatol.* – 2018. – Vol. 178. – No. 6. – P. 1246–1256. – DOI: 10.1111/bjd.15808.
47. Huang T.R., Lee J.C. Gustatory Hyperhidrosis after Parotid Surgery // *N Engl J Med.* – 2024. – Vol. 391. – No. 10. – P. e21. – DOI: 10.1056/NEJMcm2404232.
48. Huang W.L., Chang L.R. Hyperhidrosis under combination of zotepine and haloperidol alleviated by aripiprazole // *Psychiatry Clin Neurosci.* – 2012. – T. 66. – №. 3. – P. 245. – DOI: 10.1111/j.1440-1819.2012.02328.x.
49. Iwabuchi T., Sato S.S., Goto Y., Ohi T. Gustatory sweating with special references to its mechanism // *J Invest Dermatol.* – 1966. – Vol. 47. – P. 49–54. – DOI: 10.1038/jid.1966.101.
50. James W.D., Schoomaker E.B., Rodman O.G. Emotional eccrine sweating: a heritable disorder // *Arch Dermatol.* – 1987. – Vol. 123. – No. 7. – P. 925–929.
51. Johnson M., Cosentino D., Fuehrlein B. A detox dilemma beyond benzodiazepines; clonidine's quandary in alcohol withdrawal management // *Am J Addict.* – 2024. – DOI: 10.1111/ajad.13640. – Online ahead of print.
52. Kelly F.A., de Oliveira A., Cardoso J.O., de Moraes F.A. Comparison of metformin with inositol versus metformin alone in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Endocrine.* – 2024. – P. 1–11. – DOI: 10.1007/s12020-024-04052-3. – Online ahead of print.
53. Kenton E.M., Zoellner S.M., Nelson L.A. Diltiazem for clozapine-induced generalized hyperhidrosis // *Ment Health Clin.* – 2023. – Vol. 13. – No. 4. – P. 193–195. – DOI: 10.9740/mhc.2023.08.193.
54. Khalid S., Mitchell S., Al-Mateen C. Comparison of alpha-2 agonist versus alpha-1 antagonist for post-traumatic stress disorder-associated nightmares in pediatric patients // *Ment Health Clin.* – 2024. – Vol. 14. – No. 3. – P. 199–203. – DOI: 10.9740/mhc.2024.06.199.
55. Klarskov C.K., Von Rohden E., Thorsteinsson B., Tarnow L., Lommer Kristensen P. Gustatory sweating in people with type 1 and type 2 diabetes mellitus: Prevalence and risk factors // *Endocrinol Diabetes Metab.* – 2021. – Vol. 4. – No. 4. – P. e00290. – DOI: 10.1002/edm2.290.
56. Kolli V., Rainville C.T. Improvement of escitalopram-induced sweating with citalopram // *Prim Care Companion CNS Disord.* – 2017. – Vol. 19. – No. 2. – P. 26820. – DOI: 10.4088/PCC.16l02018.
57. Krysiak R., Basiak M., Szkróbka W., Okopień B. Myo-Inositol Potentiates the Inhibitory Effect of Metformin on Prolactin Levels // *Pharmacology.* – 2023. – Vol. 108. – No. 3. – P. 238–244. – DOI: 10.1159/000528542.
58. Lack L.C., Gradiran M., Van Someren E.W., Wright H.R., Lushington K. The relationship between insomnia and body temperatures // *Sleep Med Rev.* – 2008. – Vol. 12. – No. 4. – P. 307–317. – DOI: 10.1016/j.smrv.2008.02.003.
59. Lee S.H., Kim Y.K. Application of Transcranial Direct and Alternating Current Stimulation (tDCS and tACS) on Major Depressive Disorder // *Adv Exp Med Biol.* – 2024. – Vol. 1456. – P. 129–143. – DOI: 10.1007/978-981-97-4402-2\_7.
60. Lenefsky M., Rice Z.P. Hyperhidrosis and its impact on those living with it // *Am J Manag Care.* – 2018. – Vol. 24. – No. 23 Suppl. – P. S491–S495. – PMID: 30589248.
61. Lindsay S.L., Holmes S., Corbett A.D., Harker M., Bovell D.L. Innervation and receptor profiles of the human apocrine (epitrichial) sweat gland: routes for intervention in bromhidrosis // *Br J Dermatol.* – 2008. – Vol. 159. – No. 3. – P. 653–660. – DOI: 10.1111/j.1365-2133.2008.08740.x.
62. Liu Y., Liu Y., Fan R. et al. Pharmacovigilance-based drug repurposing: searching for putative drugs with hypohidrosis or anhidrosis adverse events for use against hyperhidrosis // *Eur J Med Res.* – 2023. – Vol. 28. – No. 1. – P. 95. – DOI: 10.1186/s40001-023-01048-z.
63. Low P.A., Opfer-Gehrking T.L. Differential effects of amitriptyline on sudomotor, cardiovagal, and adrenergic function in human subjects // *Muscle Nerve.* – 1992. – Vol. 15. – No. 12. – P. 1340–1344.
64. Lu B.Y., Cullen C.E., Eide C.E., Williams C.C., Apfeldorf W.J. Antidepressant-induced sweating alleviated by aripiprazole // *J Clin Psychopharmacol.* – 2008. – Vol. 28. – No. 6. – P. 710–711. – DOI: 10.1097/JCP.0b013e31818d6b67.
65. Lund N.S., Maxel T., Rungby J. Successful treatment of diabetic gustatory hyperhidrosis with topical glycopyrrolate // *Ugeskrift for Laeger.* – 2011. – Vol. 173. – No. 36. – P. 2200–2201.
66. Ma L., Huang Y.G., Deng Y.C. et al. Topiramate reduced sweat secretion and aquaporin-5 expression in sweat glands of mice // *Life Sci.* – 2007. – Vol. 80. – No. 26. – P. 2461–2468. – DOI: 10.1016/j.lfs.2007.04.018.
67. Mac Giollabhui N., Lowry C.A., Nyer M. et al. The antidepressant effect of whole-body hyperthermia is associated with the classical interleukin-6 signaling pathway // *Brain Behav Immun.* – 2024. – Vol. 119. – P. 801–806. – DOI: 10.1016/j.bbi.2024.04.040.
68. Mago R., Thase M.E., Rovner B.W. Antidepressant-induced excessive sweating: clinical features and treatment with terazosin // *Ann Clin Psychiatry.* – 2013. – Vol. 25. – No. 3. – P. 186–192.
69. Manhem P., Bramnert M., Hallengren B., Lecero H., Werner R. Increased arterial and venous plasma noradrenaline levels in patients with primary hypothyroidism during hypothyroid as compared to euthyroid state // *J Endocrinol Invest.* – 1992. – Vol. 15. – P. 763–765. – DOI: 10.1007/BF03347648.
70. Mason A.E., Chowdhary A., Hartogensis W. et al. Feasibility and acceptability of an integrated mind-body intervention for depression: whole-body hyperthermia (WBH) and cognitive behavioral therapy (CBT) // *Int J Hyperthermia.* – 2024. – Vol. 41. – No. 1. – P. 2351459. – DOI: 10.1080/02656736.2024.2351459.
71. Maudar V., Winters S.J., Villafuerte B. C. Hot flashes and fatigue relieved by metformin // *Endocrine Practice.* – 2009. – Vol. 15. – No. 1. – P. 30–34. – DOI: 10.4158/EP.15.1.30.
72. McCormack L., Ponce J., Chatterjee A., Tan J.K. Oxybutynin treatment for buprenorphine-naloxone-induced hyperhidrosis // *JAAD Case Rep.* – 2021. – Vol. 10. – P. 22–24. – DOI: 10.1016/j.jdcr.2020.12.031.
73. Mold J.W., Holtzclaw B.J., McCarthy L. Night sweats: a systematic review of the literature // *J Am Board Fam Med.* – 2012. – Vol. 25. – No. 6. – P. 878–893. – DOI: 10.3122/jabfm.2012.06.120033.
74. Nirmalani-Gandhy A., Sanchez D., Catalano G. Terazosin for the treatment of trauma-related nightmares: a report of 4 cases // *Clin Neuropharmacol.* – 2015. – Vol. 38. – No. 3. – P. 109–111. – DOI: 10.1097/WNF.0000000000000077.
75. Notley S.R., Mitchell D., Taylor N.S. A century of exercise physiology: concepts that ignited the study of human thermoregulation. Part 4: evolution, thermal adaptation and unsupported theories of thermoregulation // *Eur J Appl Physiol.* – 2024. – Vol. 124. – No. 1. – P. 147–218. – DOI: 10.1007/s00421-023-05262-9.
76. Oh J., Ryu J.S., Kim J. et al. Effect of low-intensity transcranial focused ultrasound stimulation in patients with major depressive disorder: a randomized, double-blind, sham-controlled clinical trial // *Psychiatry Investig.* – 2024. – Vol. 21. – No. 8. – P. 885. – DOI: 10.30773/pi.2024.0016.
77. Ouyang Z., Li H.H., Zhang M.J., Xie S.T. Differential innervation of secretory coils and ducts in human eccrine sweat glands // *Chin Med J (Engl).* – 2018. – Vol. 131. – No. 16. – P. 1964–1968. – DOI: 10.4103/0366-6999.238142.
78. Owen D.B., Meffert J.J. The suppression of primary palmar–plantar hyperhidrosis by topiramate // *Br J Dermatol.* – 2003. – Vol. 148. – No. 4. – P. 826–827. – DOI: 10.1046/j.1365-2133.2003.05237.x.
79. Persaud R. Nocturnal sweating and temperature in depression // *Acta Psychiatr Scand.* – 2000. – Vol. 101. – No. 3. – P. 251.
80. Praharaj S.K., Arora M. Paroxetine Useful for Palmar–Plantar Hyperhidrosis // *Ann Pharmacother.* – 2006. – Vol. 40. – No. 10. – P. 1884–1886. – DOI: 10.1345/aph.1H208.
81. Richards A., Inslicht S., Ruoff L.M. et al. An open-label study of doxazosin extended-release for PTSD: findings and recommendations for future research on doxazosin // *Focus (Am Psychiatr Publ).* – 2018. – Vol. 16. – No. 1. – P. 67–73. – doi: 10.1176/appi.focus.20170031.
82. Richardson C., Kelly D.L., Conley R.R. Biperiden for excessive sweating from clozapine // *Am J Psychiatry.* – 2001. – Vol. 158. – No. 8. – P. 1329–1330. – DOI: 10.1176/appi.ajp.158.8.1329-a.
83. Richardson C., Swartz A., Forsberg M. Prazosin dosed 3 times a day to treat flashbacks related to PTSD: A case report // *Ment Health Clinician.* – 2022. – Vol. 12. – No. 4. – P. 267–269. – DOI: 10.9740/mhc.2022.08.267.
84. Rybakowski J., Rybakowski F. Evolutionary aspects of bipolar affective illness // *Psychiatr Pol.* – 2023. – Vol. 57. – No. 5. – P. 941–953. – DOI: 10.12740/PP/159424.
85. Salerian A.J., Saleri N.G., Salerian J.A. Brain temperature may influence mood: a hypothesis // *Med Hypotheses.* – 2008. – Vol. 70. – No. 3. – P. 497–500. – DOI: 10.1016/j.mehy.2007.06.032.
86. Sall S., Thompson W., Santos A., Dwyer D.S. Analysis of major depression risk genes reveals evolutionary conservation, shared phenotypes, and extensive genetic interactions // *Front Psychiatry.* – 2021. – Vol. 12. – P. 698029. – DOI: 10.3389/fpsyg.2021.698029.
87. Salvati M., Pallagrosi M., Valeriani G. et al. On the role of noradrenergic system in PTSD and related sleep disturbances. The use of terazosin in PTSD related nightmares: a case report // *Clin Ter.* – 2013. – Vol. 164. – No. 2. – P. 133–137. – DOI: 10.7417/CT.2013.1532.

88. Shah S. Resolution of sweating after switching from transdermal fentanyl to oral morphine sulphate //Palliat Med. – 2006. – Vol. 20. – No. 3. – P. 222. – DOI: 10.1191/0269216306pm1123xx.
89. Shevchuk N.A. Adapted cold shower as a potential treatment for depression //Med Hypotheses. – 2008. – Vol. 70. – No. 5. – P. 995–1001. – DOI: 10.1016/j.mehy.2007.04.052.
90. Shivaprakash P., Beeraka N.M., Madhunapantula S.V. et al. Metformin Effects on SHIP2, AMPKs and Gut Microbiota: Recent Updates on Pharmacology //Curr Med Chem. – 2024. – DOI: 10.2174/0109298673289342240213040144. – Online ahead of print.
91. Shokrgozar S., Momeni F., Zarabi H. et al. Efficacy of metformin on the body mass index of patients under treatment with SSRI drugs referred to psychiatry clinics of Rasht //Heliyon. – 2024. – Vol. 10. – No. 15. – P.e34320. – DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e34320.
92. Soh K.C., Tay Y.H. Prazosin for trauma-related nightmares in civilians at a Singapore hospital: A case series //East Asian Arch Psychiatry. – 2024. – Vol. 34. – No. 1. – P. 14–17. – DOI: 10.12809/eaap2344.
93. Szeffler L., Szybiak-Skora W., Sadowska-Przytocka A. et al. Metformin Therapy for Acne Vulgaris: A Meta-Analysis //Pharmaceuticals. – 2024. – Vol. 17. – No. 6. – P. 728. – DOI: 10.3390/ph17060728.
94. Tabisz H., Modlinska A., Kujawski S. et al. Whole-body cryotherapy as a treatment for chronic medical conditions? //Br Med Bull. – 2023. – Vol. 146. – No. 1. – P. 43–72. – DOI: 10.1093/bmb/ldad007.
95. Takase Y., Tsushima K., Yamamoto K., Fukusako T., Morimatsu M. Unilateral localized hyperhidrosis responding to treatment with clonazepam //Br J Dermatol. – 1992. – Vol. 126. – No. 4. – P. 416. – DOI: 10.1111/j.1365-2133.1992.tb00695.x.
96. Tanner J., Tinker D., Glaser D. Control of Diabetic Gustatory Hyperhidrosis With Topical 20% Aluminum Chloride Hexahydrate //J Drugs Dermatol. – 2021. – Vol. 20. – No. 12. – P. 1359–1360. – doi: 10.36849/jdd.5755.
97. Tashjian E.A., Richter K.J. The value of propoxyphene hydrochloride (Darvon)\* for the treatment of hyperhidrosis in the spinal cord injured patient: an anecdotal experience and case reports //Spinal Cord. – 1985. – Vol. 23. – No. 6. – P. 349–353. – DOI: 10.1038/sc.1985.55.
98. Tkach J.R. Indomethacin treatment of generalized hyperhidrosis //J Am Acad Dermatol. – 1982. – Vol. 6. – No. 4 Pt 1. – P. 545. – DOI: 10.1016/s0190-9622(82)80371-x.
99. Tucker K.J., Villanueva T.T., Fletcher M., Putnam K., Herink M.C. A 3-Times-Daily Dosing Scheme of Prazosin to Treat Posttraumatic Stress Disorder-Induced Psychological Distress in the Hospital //Prim Care Companion CNS Disord. – 2024. – Vol. 26. – No. 3. – P. 55704. – DOI: 10.4088/PCC.23cr03696.
100. Tyler M.P., Wright B.J., Raison C.L. et al. Greater severity of depressive symptoms is associated with changes to perceived sweating, preferred ambient temperature, and warmth-seeking behavior //Temperature. – 2024. – Vol. 11. – No. 3. – P. 266–279. – DOI: 10.1080/23328940.2024.2374097.
101. Vary J.C. Selected disorders of skin appendages – acne, alopecia, hyperhidrosis //Med Clin North Am. – 2015. – Vol. 99. – No. 6. – P. 1195–1211. – DOI: 10.1016/j.mcna.2015.07.003.
102. Vasiliu O., Budeanu B., Cătănescu M.Ş. The New Horizon of Antipsychotics beyond the Classic Dopaminergic Hypothesis – The Case of the Xanomeline–Trospium Combination: A Systematic Review //Pharmaceuticals. – 2024. – Vol. 17. – No. 5. – P. 610. – DOI: 10.3390/ph17050610.
103. Vohra A. Aripiprazole-Induced Hyperhidrosis: Two Case Reports //Turkish journal of psychiatry. – 2017. – Vol. 28. – No. 2. – P. 132–134.
104. Walling H.W. Systemic therapy for primary hyperhidrosis: a retrospective study of 59 patients treated with glycopyrrolate or clonidine //J Am Acad Dermatol. – 2012. – Vol. 66. – No. 3. – P. 387–392. – DOI: 10.1016/j.jaad.2011.01.023.
105. Weerasekera A., Coelho D.A., Ratai E.M. et al. Dose-dependent effects of transcranial photobiomodulation on brain temperature in patients with major depressive disorder: a spectroscopy study //Lasers Med Sci. – 2024. – Vol. 39. – No. 1. – P. 249. – DOI: 10.1007/s10103-024-04198-6.
106. Wohlrab J., Bechara F.G., Schick C., Naumann M. Hyperhidrosis: A central nervous dysfunction of sweat secretion //Dermatol Ther (Heidelberg). – 2023. – Vol. 13. – No. 2. – P. 453–463. – DOI: 10.1007/s13555-022-00885-w.
107. Wunder A., Ludwig J., Haertl T. et al. Can you smell my stress? Influence of stress chemosignals on empathy and emotion recognition in depressed individuals and healthy controls //Physiol Behav. – 2023. – Vol. 270. – P. 114309. – DOI: 10.1016/j.physbeh.2023.114309.
108. Yan J., Zhang Y., Wang J., Zhu G., Fang K. Effects of transcranial magnetic stimulation on sleep structure and quality in children with autism //Front Psychiatry. – 2024. – Vol. 15. – P. 1413961. – DOI: 10.3389/fpsyg.2024.1413961.
109. Yu O., Lu M., Lai T.K. et al. Metformin co-commencement at time of antipsychotic initiation for attenuation of weight gain: a systematic review and meta-analysis //Ther Adv Psychopharmacol. – 2024. – Vol. 14. – P. 20451253241255476. – DOI: 10.1177/20451253241255476.
110. Zhu C., Li R., Ju M. et al. Metformin in the treatment of amisulpride-induced hyperprolactinemia: a clinical trial //Front Mol Neurosci. – 2022. – Vol. 15. – P. 892477. – DOI: 10.3389/fnmol.2022.892477.
111. Zincir S.B., Zincir S., Kabak S.G. Remission of episodic sweating attacks and comorbid depression in Shapiro syndrome: case report //Nöro Psikiyatri Arşivi. – 2014. – Vol. 51. – No. 4. – P. 405. – DOI: 10.5152/npa.2014.6996.
112. Zyllicz Z., Krajnik M. Flushing and sweating in an advanced breast cancer patient relieved by olanzapine //Pain Symptom Manage. – 2003. – Vol. 25. – No. 6. – P. 494–495. – DOI: 10.1016/s0885-3924(03)00141-6.

Дата поступления: 09.11.2024

Received: 09.11.2024

Принята к печати: 13.01.2025

Accepted: 13.01.2025

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

# Биометрия речи с использованием искусственного интеллекта для диагностики депрессии

Т.А. Павлова<sup>1</sup>, И.В. Доровских<sup>2</sup>, О.В. Сенько<sup>3</sup>, В.Я. Чучупал<sup>3</sup>, Л.Д. Сыркин<sup>4</sup>, А.С. Ляпин<sup>5</sup>, Л.А. Краснослободцева<sup>2</sup>, Ю.В. Сейку<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Медицинский центр «Сити Клиник», Российская Федерация, г. Москва, 115054, ул. Новокузнецкая, 36/2с1

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Российская Федерация, г. Москва, 117513, ул. Островитянова, д. 1

<sup>3</sup> Федеральный исследовательский центр «Информатика и управление» Российской Академии наук, Российской Федерацией, г. Москва, 119333, ул. Вавилова, д. 44, корп. 2.

<sup>4</sup> ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Российской Федерацией, г. Москва, 119048, ул. Трубецкая, д. 8, с. 2.

<sup>5</sup> ГОУ ВО МО Государственный социально-гуманитарный университет, Российской Федерацией, Московская обл., г. Коломна, 140411, ул. Зеленая, д. 30. Pava-6@yandex.ru

## Резюме

В настоящей статье приведен обзор российских и зарубежных исследований, посвященных анализу речи у пациентов с депрессивным расстройством при помощи методов машинного обучения и искусственного интеллекта. Показано, что речь пациентов с депрессией является важным биометрическим маркером расстройства. Создание программы для распознавания различных особенностей депрессивной речи может стать удобным диагностическим инструментом для практического использования.

**Ключевые слова:** депрессивное расстройство, речь, голосовая биометрия, искусственный интеллект, машинное обучение.

**Для цитирования:** Павлова Т.А., Доровских И.В., Сенько О.В., Чучупал В.Я., Сыркин Л.Д., Ляпин А.С., Краснослободцева Л.А., Сейку Ю.В. Биометрия речи с использованием искусственного интеллекта для диагностики депрессии. Психиатрия и психофармакотерапия. 2025; 1: 27–32.

DOI: 10.62202/2075-1761-2025-27-1-27-32

## Speech biometrics using artificial intelligence to diagnose depression

Т.А. Pavlova<sup>1</sup>, И.В. Dorovskikh<sup>2</sup>, О.В. Senko<sup>3</sup>, В.Я. Chuchupal<sup>3</sup>, Л.Д. Syrkin<sup>4</sup>, А.С. Liapin<sup>5</sup>, Л.А. Krasnoblodtseva<sup>2</sup>, Ю.В. Seyku<sup>2</sup>

<sup>1</sup> City Clinic Medical Center, Russian Federation, Moscow, 115054, Novokuznetsk str., 36/2c1,

<sup>2</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, 117513, Moscow, Ostrovityanova str., 1

<sup>3</sup> Federal Research Center "Informatics and Management" of the Russian Academy of Sciences, Russian Federation, 119333, Moscow, Vavilova str., 44, building 2

<sup>4</sup> I.M. Sechenov First Moscow State University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Russian Federation, 119048, Moscow, Trubetskaya str., 8, p. 2

<sup>5</sup> State University of Social Sciences and Humanities, Kolomna, 140411, Zelenaya str., Russian Federation, Moscow Region.

## Abstract

This article provides an overview of Russian and foreign studies on speech analysis in patients with depressive disorder using machine learning and artificial intelligence methods. It has been shown that the speech of patients with depression is an important biometric marker of the disorder. Creating a program for recognizing various features of depressive speech can become a convenient diagnostic tool for practical use.

**Keywords:** depressive disorder, speech, voice biometrics, artificial intelligence, machine learning.

**For citation:** Pavlova T.A., Dorovskikh I.V., Senko O.V., Chuchupal V.Y., Syrkin L.D. Liapin A.S., Krasnoblodtseva L.A., Seyku Y.V. Speech biometrics using artificial intelligence to diagnose depression. Psychiatry and psychopharmacotherapy. 2025; 1: 27–32. DOI: 10.62202/2075-1761-2025-27-1-27-32

## Введение

В настоящее время депрессией страдает более чем 264 миллионов человек во всем мире из разных возрастных групп, треть из них имеет терапевтическую резистентность [2]. Клиническая депрессия является одной из основных причин инвалидности во многих странах. По зарубежным данным, в 2020 году у 8,4% взрослого населения США диагностирован по крайней мере один тяжелый депрессивный эпизод, распространенность заболевания в течение жизни составляет 17% у мужчин и 30% у женщин [46], а частота встречаемости симптомов депрессии заметно возросла во время пандемии COVID-19 [16].

Процесс диагностики и мониторинга психических заболеваний, включая депрессивное расстройство, до настоящего времени остаются актуальной потребностью. Эта проблема диктует необходимость разработки и апробации мультимодальной, масштабируемой, простой в использовании и эффективной технологии автоматической оценки индивидуальных особенностей психического здоровья пациентов в естественной для пользователя среде информационных технологий [26].

В современном мире, в том числе в области медицины, все большее место занимает искусственный интеллект (ИИ), который применительно к медицине можно определить как совокупность методов создания компьютерных алгоритмов, решающих задачи диагностики, прогнозирования, распознавания для конкретных случаев заболевания по объективной информации, полученной в результате обследования пациента. Алгоритмы для решения каждой поставленной задачи генерируются по представительным базам данных, включающих результаты обследований пациентов с помощью разнообразных применяемых в медицине методов, а также информацию о пациентах, которую в дальнейшем предполагается предсказывать, включая, например, установленный диагноз или исход заболевания. Во время пандемии COVID-19 в разы возрос спрос на технологии, поддерживаемые ИИ, и многие из них были созданы именно в этот период [10].

Очевидно, что при депрессии меняются речевые особенности пациентов [18, 20, 21], а также их мимика [31, 35] – сигналы, которые потенциально могут являться объективными маркерами и подлежат автоматическому ана-

лизу с помощью обработки речи и компьютерного зрения. Учитывая актуальность данного вопроса, нами представлен обзор зарубежных и российских научных исследований по теме использования ИИ и методов машинного обучения для распознавания изменений речи у пациентов с депрессивными расстройствами.

## Обзор

Эмиль Крепелин описывал голоса пациентов с депрессией следующим образом: «пациенты говорят тихим голосом, медленно, нерешительно, монотонно, иногда заикаясь, шепча, останавливаясь несколько раз, прежде чем произнести слово, замолкая на середине предложения» [22]. Голос пациента с суициальными мыслями и намерениями описывается как звучащий глухо и невыразительно, в то время как монотонность, тускость, снижение речевой активности уже давно ассоциируются с депрессией. Речь – это чувствительная система воспроизведения информации, и даже незначительные физиологические и когнитивные нарушения потенциально могут вызвать заметные акустические изменения [45].

Депрессия влечет за собой как когнитивные, так и физиологические изменения, которые влияют на процесс воспроизведения речи, изменения ее акустические качества, воспроизводимые способом, который поддается измерению и объективной оценке. Процесс воспроизведения речи включает в себя одновременное когнитивное планирование и сложные моторно-мышечные действия. С когнитивной точки зрения создание речи включает в себя формирование сообщения, которое говорящий желает передать, с последующим формированием фонетической и просодической информации, связанной с этим предполагаемым сообщением. Эта информация затем недолго сохраняется в рабочей памяти – кратковременной памяти, необходимой для фиксирования информации, выполнения сложных когнитивных задач, включая анализ визуальной информации и понимание языка [9]. Элементы в кратковременной памяти преобразуются в фонетические представления, говорящий затем выполняет серию нервно-мышечных команд, чтобы инициировать двигательные действия, необходимые для воспроизведения речи. Голосовой тракт действует как фильтр, усиливающий и ослабляющий различные частоты, придавая голосовому сигналу спектральную форму. Расположение артикуляторов формирует речевой тракт для воспроизведения различных фонем. Говорящий человек постоянно отслеживает и контролирует свою собственную речь с помощью двух контуров обратной связи: проприоцептивного контура, который контролирует движение и форму мышц, а также слухового канала, в котором говорящий использует свою собственную речь в качестве обратной связи [40]. Когнитивные нарушения, развивающиеся при депрессии, влияют на кратковременную память больного человека [34]. Ключевым компонентом кратковременной памяти является фонологический контур, который помогает управлять артикуляционной системой и сохранять речевую информацию, как правило, в течение нескольких секунд. По данным исследований, уровень серотонина и BD-NF-фактора (нейротрофический фактор мозга) находились в прямой корреляционной связи с улучшением крат-

ковременной памяти [11, 15]. В исследовании Christopher G., MacDonald J. (2005) авторы выявили, что депрессия влияет на фонологический цикл, вызывая фонетические и артикуляционные ошибки [13]. Сообщалось также о нарушениях кратковременной памяти у пациентов с высоким суициальным риском [42]. Снижение когнитивных способностей и нарушения памяти влияют на планирование речи [27], нарушают нервно-мышечную координацию движений и изменяют проприоцептивную петлю обратной связи, влияющую на положение артикулятора [23]. Результаты различных исследований подтверждают наличие значимой корреляции между тяжестью депрессии и показателями, связанными с паузами в речи, эти работы также показывают, что пациенты в депрессии испытывают трудности с подбором слов [8, 33].

Нарушения в работе симпатической и парасимпатической вегетативной нервной системы вызывают изменения мышечного напряжения [45] и частоты дыхания [24]. Изменения в мышечном напряжении и контроле влияют на фонетику и качество произносимой речи, на движение голосовых связок, в то время как изменения в дыхательных мышцах оказывают влияние на подглоточное давление. Как просодические, так и исходные характеристики речи зависят от степени выраженности депрессии говорящего [32, 41, 44, 47] и риска суицида [39, 44]. На свойства голосового тракта влияет как увеличение мышечного напряжения, так и изменения в слюноотделении и секреции слизи, контролируемые реакцией парасимпатической нервной системы. Показано, что снижение секреции слюны влияет на речь пациентов с депрессией [19, 41, 48].

По мнению этого ряда авторов, наиболее полезные признаки для выявления депрессии или склонности к суициду должны:

1. Фиксировать часто встречающиеся при депрессии и легко измеряемые вокальные признаки;
2. Сильно отличаться для групп из здоровых и больных пациентов и наоборот, мало отличаться внутри каждой из групп;
3. Быть индивидуализированы и способны предсказывать изменения психического состояния субъекта;
4. Фиксировать эффекты, характерные для депрессии, и не являться маркером других симптомов, таких как астения или тревога;
5. Позволять прогнозировать возникновение депрессивного состояния и оставаться стабильными с течением времени.
6. Кроме того, если эти признаки будут использоваться в автоматическом процессе диагностики, они должны быть помехоустойчивыми.

Для автоматической классификации речи пациентов с депрессией был опробован широкий спектр признаков. В литературе используются такие математические методы, как метод опорных векторов (SVM) и модель гауссовских смесей (GMM). Популярность обоих методов отчасти объясняется их способностью эффективно обрабатывать небольшие выборки данных, относительной дешевизной вычислений и наличием общедоступных программ.

Moore E. et al. (2008), Low L.S.A. et al. (2011), Ooi K.E.B. et al. (2013) исследовали способность формировать классификационную систему из комбинаций – просодические,

паралингвистические, спектральные и артикуляторные признаки [30, 32, 38]. Moore E. et al. использовали статистические методы (ANOVA для попарного сравнения) при построении классификатора, основанного на квадратичном дискриминантном анализе, и получили максимальную точность в 91% (чувствительность 0,89, специфичность 0,93) для мужчин и 96% (чувствительность 0,98, специфичность 0,94) для женщин с помощью метода кроссвалидации. Этот анализ выявил пригодность артикуляторных признаков для дифференциации людей, страдающих депрессией и здоровых людей из контрольной группы. Однако авторы признают, что из-за небольшого размера выборки эти результаты не могут быть применены для более обширных групп [32].

Аналогичный подход был использован в работе Low L.S.A. et al., в которой сообщалось о точности классификации в диапазоне от 50% до 75% для бинарного классификатора GMM, вне зависимости от пола пациентов [30]. Результаты обоих приведенных исследований подтверждают ранее обсуждавшуюся гипотезу о том, что влияние депрессии на уровень мышечного напряжения и контроль горлани приводят к более турбулентному голосовому потоку [30, 32].

Ooi K.E.B. et al. также использовали многофункциональный подход, но вместо методов объединения признаковых пространств, использованных предыдущими авторами, а окончательное классифицирующее решение принималось с использованием взвешенной суммы взаимосвязанных промежуточных решений, генерируемых отдельными классификаторами GMM, которые обучались с использованием соответствующих признаковых пространств. Используя этот подход, авторы сообщили, что бинарная классификация составляет 73% (чувствительность 0,79, специфичность 0,67) при анализе речи подростков, подверженных риску развития депрессии и 1661 человека, не относящихся к группе риска [38].

Среди широкого спектра артикуляторных и спектральных характеристик, протестированных с использованием технологии GMM, низкочастотные коэффициенты MFCC (77%) и речевые форманты (74%), а также сочетание того и другого (79%) показали наиболее высокую точность при диагностике депрессии с помощью методов автоматической классификации [14]. Аналогичные результаты также получены в работах Alghowinem S. et al. (2012, 2013), в которых исследователи провели эксперименты по сравнению эффективность ряда существующих технологий и пришли к выводу, что методы GMM и SVM являются лучшими для диагностики депрессии [6, 7].

Helfer B.S. et al. (2013) также сообщают о более высокой эффективности SVM по сравнению с классификаторами, использующими модель распределения параметров GMM при классификации тяжести депрессии [19]. В исследовании Neumann M. et al. (2023) авторами проведено сравнение лингвистических характеристик групп пациентов с разной степенью тяжести депрессии друг с другом и вне зависимости от приема лекарств. Оценивалась эффективность удаленного сбора речевых данных, позволяющих отличить легкую депрессию от тяжелой. Для этой цели авторы использовали PHQ-9 – шкалу симптомов депрессии, сравнивали пациентов без депрессии (показатель шкалы

PHQ-8 ниже 5 баллов), пациентов с легкими (оценка PHQ-8  $\geq 5$ ), умеренными (PHQ-8  $\geq 10$ ) и тяжелыми симптомами (PHQ-8  $\geq 15$ ) депрессии. Из-за небольшого количества выборки пациентов, у которых диагностирован тяжелый депрессивный эпизод (PHQ-8  $\geq 20$ , n=25), эта группа не была включена в отдельную когорту и оценивалась вместе с группой умеренной депрессии. Статистическая значимость различий между группами по каждому отдельному показателю оценивалась с помощью непараметрического теста Крускала-Уоллиса. Для признаков со значимыми различиями величины эффекта оценивались с помощью дельты Гласса. Учет поправок на множественное тестирование проводился с помощью метода Бенджамина-Хохберга. Наиболее значимыми были различия в кинематических характеристиках губы и челюсти, таких как средняя и максимальная скорость движения, которые указывают на более медленное движение в группе умеренной и тяжелой депрессии. Среди наиболее важных акустических характеристик выделили следующие: темп речи, количество слогов и продолжительность произнесения прочитанных предложений. Когнитивные показатели, такие как разброс цифр и задачи по немедленному запоминанию слов, указывают на различия между группами. Лингвистические особенности, связанные с соотношением в речи существительных, местоимений, содержательных слов и соотношений существительное/местоимение и существительное/глагол, дают основания для некоторых сравнений [36].

Liu Z. et al. (2017) также обнаружили, что время речевых пауз отражает лечение антидепрессантами, у пациентов, получающих терапию, количество пауз значительно снижалось [29]. Abbas A., Sauder C. et al. (2021) обнаружили, что с началом терапии антидепрессантом пациентов с депрессивным расстройством происходило значительное увеличение множества цифровых маркеров, включая выразительность лица и объем речи [5].

В исследовании Fara S. et al. (2024) авторы применили байесовскую сеть (вероятностная модель, описывающая стохастическую взаимосвязь переменных с использованием теоремы Байеса) для определения взаимосвязей между различными симптомами депрессии и особенностями, полученными из данных речи, мимики и когнитивных функций. Доказана эффективность Байесовской сети как надежного инструмента прогнозирования большого депрессивного расстройства на основе анализа речи. Однако авторы подчеркнули, что ограничением данной модели является небольшой набор используемых переменных, и будущие исследования должны в более широкий спектр переменных, таких как жизненные события, которые могут повлиять на настроение (психогенные и экстремальные ситуации) или проблемы со здоровьем, которые могут повлиять на голос (например, простуда) [17].

В работе Niu M. et al. (2024) исследователи количественно оценивали несоответствие между эмоциями, выраженными через язык и речь, как промежуточный шаг для идентификации депрессивного настроения. Данное несоответствие получило название Эмоциональный Дисбаланс (ЭДБ). Использовался динамический по времени набор данных, собранный у людей с депрессивным эпизодом биполярного аффективного расстройства, и выявлено, что

для эпизодов снижения настроения характерны значительно более специфичные изменения речи по сравнению с эйтимическими периодами. Авторы разработали метод идентификации депрессивного состояния на основе анализа результатов автоматического распознавания речи и эмоций пациента [37].

Модель на базе оценки ЭДБ, хотя и меньше по размеру, превосходит по точности базовую модель, основанную только на анализе языка, и последовательно обеспечивает улучшение диагностической функции в выявлении депрессии в сочетании с анализом языка. Предложен набор функций ЭДБ, количественно определяющих соответствие между текстовым и речевым (акустическим) выражением эмоций. Модель ЭДБ превосходит существующие базовые модели, основанные только на анализе языка или только эмоций, а также может использоваться вместе с существующими моделями для дальнейшего усовершенствования диагностики депрессии. Эти результаты подтверждают, что математические модели распознавания настроения улучшаются от изучения вариаций эмоций в качестве промежуточного шага и может быть полезен мультиmodalный анализ [37].

В исследовании ирландских ученых Campbell E.L., Dineley J., Conde P. et al. 2023 года представлена новая экспериментальная база данных для оценки симптомов тяжести депрессивного расстройства с использованием речи. Этот набор данных содержит собранные за многие годы образцы речи из клинической базы пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством. Авторы использовали этот набор данных, чтобы подчеркнуть преимущества персонализации при прогнозировании тяжести симптомов депрессивного расстройства, исходя из оценки речи. Самая эффективная настройка модели использовала функции самоконтролируемого обучения, сверточной нейронной сети (CNN) и рекуррентной нейросети с долговременной краткосрочной памятью (LSTM). Примененные модели прогнозирования продемонстрировали более высокое качество прогноза. При этом eGeMAPS и SVM хорошо работали и с меньшими наборами признаков [12].

Li Q. et al. (2023) указывают, что в большинстве проводимых исследований не учитывался факт того, что выбор частотных признаков и временных интервалов для их вычисления влияет на качество обнаружения депрессии. Для получения более значимых и отличительных особенностей они предложили эффективный модуль внимания частота-время (FTA) для CNN, который основан на операциях сжатия и расширения и может определить временные интервалы и частотные диапазоны, связанные с депрессией. В этой работе предложили частотно-временную сеть с вниманием – FTA, которая способна выбирать наиболее полезные для идентификации депрессии частотно-временные области [28].

Российские ученые указывают на все большее развитие так называемых аффективных вычислений – области ИИ, изучающей машинные методы, системы и устройства для анализа аффективных состояний человека при взаимодействии с другими людьми или компьютером. Имеющиеся машинные методы для аффективных вычислений являются ограниченными по размеру и количеству доступных данных. Существующие на русском языке корпуса

значительно уступают базам данных на иностранном языке, что влечет за собой необходимость в рассмотрении широкого спектра дополнительных методов и алгоритмов решения задачи автоматического распознавания в условиях ограниченного объема доступных данных и, в том числе, в разработке новых подходов к увеличению данных, переносу обучения и адаптации ресурсов на иностранных языках [3].

С другой стороны, рядом российских исследователей разработаны программы анализа речи для распознавания различных состояний аффекта человека. Так, в работе Величко А.Н. (2023) исследован комплекс методов анализа речевого сигнала для выявления ведущих к деструкции неязыковых явлений в разговорной речи, включающий в себя метод определения депрессии в разговорной речи SBC-Depression. Он основан на одном компьютерном классификаторе с использованием нескольких наборов акустических признаков. В данном методе вычисляются и объединяются несколько наборов акустических признаков: eGeMAPS (включает 88 признаков) и DenseNet (включает 1024 признаков). Далее признаки подвергаются нормализации, а затем уменьшению размерности признакового пространства. Таким образом, отличием метода является то, что формируется оригинальный набор акустических признаков, который затем поступает в классификатор. Метод определения депрессивного состояния по речи имеет точность и полноту равную 64,0% [1].

Лебедева С.А. (2024) изучала связи между изменениями психофизиологического состояния человека-оператора и физическими параметрами его произвольной устной речи под воздействием моделируемых факторов космического полета. Комплексный анализ акустических характеристик речи, когнитивной работоспособности и ситуативной тревожности человека в заданных условиях позволяет уточнить динамику развития острого периода адаптации к моделируемым факторам космического полета. Показано, что наиболее значимую роль в определении начала и окончания острого периода адаптации играют частота основного тона ( $p<0,05$ ) и процент пауз ( $p<0,05$ ) в речи испытуемых [4].

## Заключение

На сегодняшний день клиническая депрессия является одним из наиболее распространенных психических расстройств, что делает необходимость разработок технологий дистанционной оценки и диагностики данного заболевания крайне актуальной проблемой. Очевидно, что при депрессивных расстройствах изменения претерпевают когнитивные функции, мимика и речь пациентов. Компьютерные технологии могут помочь в анализе данных характеристик, что важно не только с диагностической целью, но может помочь в оценке тяжести расстройства, выявлении суициального риска и мониторинге результатов терапии. Приведенный обзор исследований в этой области демонстрирует, что для этих целей необходимо использовать программную платформу, которая, с одной стороны, позволит оценить большое количество речевых характеристик пациента, а с другой, может быть удобна в использовании и стать основой для создания программы для применения в практике врачами-психиатрами с помо-

щью простых гаджетов – смартфона или планшета. Результаты уже проведенных исследований показывают статистически значимые различия лингвистических характеристик между группами здоровых людей и пациентов с депрессией, между пациентами с легкой и тяжелой выраженностью расстройства, пациентами перед лечением и в процессе терапии. Однако в приведенных работах, как правило, речь шла о небольших выборках пациентов, не рассматривались различия между депрессивными эпизодами при рекуррентном депрессивном и биполярном аффективном расстройствах, а также психогенными депрессиями. Опубликованные результаты являются предварительными, поскольку получены на очень малых и, видимо, недостаточно представительных данных, их сложно сравнить между собой, поскольку эти данные различны для каждой работы. Дальнейшие научные разработки в этой области представляют собой перспективное направление – смежное для современной психиатрии и компьютерных технологий.

#### Список литературы

1. Величко А.Н. Методы и программная система интегрального анализа деструктивных парадигмических явлений в разговорной речи. Автореферат дисс. канд. тех. наук. – Санкт-Петербург. – 2023. – 24 с.
2. ВОЗ. Депрессивное расстройство. – [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression> (дата обращения: 15.07.2024).
3. Двойникова А.А., Маркитанов М.В., Рюмина Е.В. и др. Анализ информационного и математического обеспечения для распознавания аффективных состояний человека // Информатика и автоматизация. – 2022. – Т. 6. – Вып. 21. – С. 1097–1144.
4. Лебедева С.А. Оценка психофизиологического статуса оператора с использованием акустических характеристик речи. Автореферат дисс. канд. тех. наук. – Москва. – 2024. – 22 с.
5. Abbas A., Sauder C. et al. Remote digital measurement of facial and vocal markers of major depressive disorder severity and treatment response: a pilot study // Frontiers in digital health. – 2021. – Vol. 3. – P.610006.
6. Alghowinem S., Goecke R., Wagner M. et al. From joyous to clinically depressed: mood detection using spontaneous speech // In: Twenty-Fifth International FLAIRS Conference. Marco Island, Florida. – 2012. – P. 141–146.
7. Alghowinem, S., Goecke R., Wagner M. et al. Detecting depression: a comparison between spontaneous and read speech // In: Proceedings of ICASSP. Vancouver, Canada. – 2013. – P. 7547–7551.
8. Alpert M., Pouget E.R., Silva R.R., 2001. Reflections of depression in acoustic measures of the patient's speech // J. Affect. Disord. – 2001. – Vol. 66. – P. 59–69.
9. Baddeley A. Working memory and language: an overview // J. Commun. Disord. – 2003. – Vol.36. – P.189–208.
10. Bindra S., Jain R. Artificial intelligence in medical science: a review // Ir J Med Sci. – 2024. – Vol.193. – N. 3. – P.1419-1429. – DOI: 10.1007/s11845-023-03570-9.
11. Brooks S.J., Nilsson E.K., Jacobsson, J.A. et al. BDNF polymorphisms are linked to poorer working memory performance, reduced cerebellar and hippocampal volumes and differences in prefrontal cortex in a Swedish elderly population // PLoS One. – 2014. – Vol.9. – Pe82707.
12. Campbell E.L., Dineley J., Conde P. et al. Classifying depression symptom severity: assessment of speech representations in personalized and generalized machine learning models. – Conference: Interspeech. – 2023. – DOI:10.21437/Interspeech.2023-1721.
13. Christopher G., MacDonald J. The impact of clinical depression on working memory // Cognit. Neuropsych. – 2005. – Vol.10. – P.379–399.
14. Cummins N., Epps J., Breakspeare M. et al. An investigation of depressed speech detection: features and normalization // Proceedings of Interspeech. ISCA, Florence, Italy. – 2011. – P. 2997–3000.
15. Enge S., Fleischhauer M., Lesch, K.-P. et al. Serotonergic modulation in executive functioning: linking genetic variations to working memory performance // Neuropsychologia. – 2011. – Vol.49. – P.3776–3785.
16. Ettman C.K., Abdalla S.M. et al. Prevalence of depression symptoms in us adults before and during the covid-19 pandemic // JAMA. – 2020. – Vol. 3. – N. 9. – P. e2 019 686–e2 019 686.
17. Fara S., Hickey O., Georgescu A., Goria S. et al. Bayesian Networks for the robust and unbiased prediction of depression and its symptoms utilizing speech and multimodal data // Conference: Interspeech. – 2023. – DOI:10.21437/Interspeech.2023-1709.
18. France D.J., Shiavi R.G. et al. Acoustical properties of speech as indicators of depression and suicidal risk // IEEE transactions on Biomedical Engineering. – Vol. 47. – N. 7. – P. 829–837.
19. Helfer B.S., Quatieri T.F., Williamson J.R. et al. Classification of depression state based on articulatory precision // Proceedings of Interspeech. ISCA, Lyon, France. – 2013. – P. 2172–2176.
20. Jain V., Crowley G.L. et al. Depression estimation using audiovisual features and fisher vector encoding // In Proceedings of the 4th International Workshop on Audio/Visual Emotion Challenge. – 2014. – P. 87–91.
21. Kaya H., Eyben F. et al. Cca based feature selection with application to continuous depression recognition from acoustic speech features // In 2014 IEEE International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing (ICASSP). IEEE. – 2014. – P. 3729–3733.
22. Kraepelin, E. Manic depressive insanity and paranoia // J. Nerv. Ment. Dis. – 1921. – Vol.53. – P.350.
23. Krajewski J., Schnieder S., Sommer D. et al. Applying multiple classifiers and non-linear dynamics features for detecting sleepiness from speech // Neurocomputing. – 2012. – Vol. 84. – P. 65–75.
24. Kreibig S.D. Autonomic nervous system activity in emotion: a review // Biol. Psychol. – 2010. – Vol. 84. – P. 394–421.
25. Kroenke K., Spitzer R.I. The phq-9: a new depression diagnostic and severity measure // Psychiatric annals. – 2002. – Vol. 32. – N. 9. – P. 509–515.
26. Kumar S., Nilsen W. et al. Mobile health: Revolutionizing healthcare through transdisciplinary research // Computer. – 2012. – Vol. 46. – N. 1. – P. 28–35.
27. Levelt W.J., Roelofs A., Meyer A.S. A theory of lexical access in speech production // Behav. Brain Sci. – 1999. – Vol 22. – P. 1–38 (discussion 38–75).
28. Li Q., Wang D., Ren Y. et al. FTA-net: A frequency and time attention network for speech depression detection. – Conference: Interspeech. – 2023. – DOI:10.21437/Interspeech.2023-296.
29. Liu Z., Kang H. et al. Speech pause time: A potential biomarker for depression detection // In 2017 IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedicine (BIBM). IEEE. – 2017. – P. 2020–2025.
30. Low L.S.A., Maddage M.C., Lech, M. et al. Detection of clinical depression in adolescents; speech during family interactions // IEEE Trans. Biomed. Eng. – 2011. – Vol. 58. – P. 574–586.
31. Meng H., Huang D. et al. Depression recognition based on dynamic facial and vocal expression features using partial least square regression // In Proceedings of the 3rd ACM international workshop on Audio/visual emotion challenge. – 2013. – P. 21–30.
32. Moore E., Clements M.A., Peifer J.W. et al. Critical analysis of the impact of glottal features in the classification of clinical depression in speech // IEEE Trans. Biomed. Eng. – 2008. – Vol. 55. – P. 96–107.
33. Mundt J.C., Vogel A.P., Feltner D.E. et al. Vocal acoustic biomarkers of depression severity and treatment response // Biol. Psych. – 2012. – Vol. 72.– P. 580–587.
34. Murphy F.C., Sahakian B.J., Rubinsztein, J.S. et al. Emotional bias and inhibitory control processes in mania and depression // Psychol. Med. –1999. Vol.29. – P.1307–1321.

35. Nasir M., Jati A. et al. Multimodal and multiresolution depression detection from speech and facial landmark features // In Proceedings of the 6th International Workshop on Audio/Visual Emotion Challenge. – 2016. – P. 43–50.
36. Neumann M., Kothare H., Habberstad D. et al. Multimodal investigation of speech, text, cognitive and facial video features for characterizing depression with and without medication // Interspeech. – Dublin, Ireland. – 2023.
37. Niu M., Romana A., Jaiswal M. et al.. Capturing Mismatch between textual and acoustic emotion expressions for mood identification in bipolar disorder. – Conference: Interspeech. – 2023. – DOI:10.21437/Interspeech.2023-1990
38. Ooi K.E.B., Lech M., Allen N.B. Multichannel weighted speech classification system for prediction of major depression in adolescents // IEEE Trans. Biomed. Eng. – 2013. – Vol. 60. – P. 497–506.
39. Ozdas A., Shiavi R.G., Silverman S.E. et al. Investigation of vocal jitter and glottal flow spectrum as possible cues for depression and near-term suicidal risk // IEEE Trans. Bio-Eng. – 2004. – Vol. 51. – P. 1530–1540.
40. Postma, A. Detection of errors during speech production: a review of speech monitoring models // Cognition. – 2000. – Vol.77. – P. 97–132.
41. Quatieri T.F., Malyska N. Vocal-source biomarkers for depression: a link to psychomotor activity // Proceedings of Interspeech. ICSA, Portland, USA. – 2012. – P. 1059–1062.
42. Raust A., Slama F., Mathieu F. et al. Prefrontal cortex dysfunction in patients with suicidal behavior // Psychol. Med. – 2007. – Vol.37. – P. 411–419.
43. Scherer S., Pestian J., Morency L.P. Investigating the speech characteristics of suicidal adolescents // In: IEEE (Ed.), Proceedings of ICASSP. Vancouver, Canada. – 2013. – P. 709–713.
44. Scherer S., Stratou G., Gratch J. et al. Investigating voice quality as a speaker-independent indicator of depression and PTSD // Proceedings of Inter-speech. ISCA, Lyon, France. – 2013. – P. 847–851.
45. Scherer, K.R. Vocal affect expressions – a review and a model for future-research // Psychol. Bull. – 1986. – Vol.99. – P.143–165.
46. Simon G.E., Moise N., Mohr D.C. Management of Depression in Adults: A Review // JAMA. – 2024. – Vol.332. – N.2. – P. 141–152. – DOI: 10.1001/jama.2024.5756.
47. Trevino A., Quatieri T., Malyska N. Phonologically-based biomarkers for major depressive disorder // EURASIP J. Adv. Signal Process. – 2011. – Vol. 1. – P. 1–18.
48. Williamson J.R., Quatieri T.F., Helfer B.S. et al. Vocal biomarkers of depression based on motor incoordination // In: Proceedings of the 3rd ACM International Workshop on Audio/Visual Emotion Challenge. – Barcelona, Spain. – 2013. – P. 41–48.

*Дата поступления: 02.12.2024**Received: 02.12.2024**Принята к печати: 27.01.2025**Accepted: 27.01.2025**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**The authors declare no conflicts of interest.*

# Антидепрессивная терапия и суицидальное поведение

**P.В. Бисалиев**

Образовательное частное учреждение высшего образования «Московская международная академия», Россия  
rafaelbisaliev@gmail.com

## Резюме

**Цель** заключалась в проведении теоретического анализа отечественных и зарубежных работ по проблеме суицидального поведения при антидепрессивной терапии.

**Методология исследования.** Проведен анализ источников отечественных и зарубежных авторов. Использовались методы теоретического анализа: аналитическое сравнение, систематизация и обобщение работ по проблеме суицидального поведения.

**Результаты.** Определены слабые и сильные стороны использования антидепрессантов в лечении депрессии, ассоциированной суицидальным поведением.

**Заключение.** Анализ работ иллюстрирует основные стратегии, направления и перспективы по разработке и реализации как лечебно-реабилитационных, профилактических мероприятий, так и эпидемиологических и научно-практических исследований суицидального поведения у пациентов, участвующих в антидепрессивной терапии.

**Ключевые слова:** суицид, самоповреждения, депрессивные расстройства, антидепрессанты, терапия, профилактика.

**Для цитирования:** Бисалиев Р.В. Антидепрессивная терапия и суицидальное поведение. Психиатрия и психофармакотерапия. 2025; 1: 33–39.

DOI: 10.62202/2075-1761-2025-27-1-33-39

## Antidepressant therapy and suicidal behavior

**R.V. Bisaliev**

Private educational institution of higher education «Moscow international academy», Moscow, Russia

## Abstract

**The aim** was to conduct a theoretical analysis of Russian and foreign articles on the problem of suicidal behavior in antidepressant therapy. Research methodology. The analysis of the sources of Russian and foreign authors is carried out.

**The methods of theoretical analysis** were used: analytical comparison, systematization and generalization of works on the problem of suicidal behavior.

**Results.** The disadvantages and advantages of the use of antidepressants in the treatment of depression associated with suicidal behavior have been identified.

**Conclusion.** The analysis of the articles illustrates the main strategies, directions and prospects for the development and implementation of both therapeutic and rehabilitation, preventive measures, and epidemiological and scientific-practical studies of suicidal behavior in patients participating in antidepressant therapy.

**Keywords:** suicide, self-harm, depressive disorders, antidepressants, therapy, prevention.

**For citation:** Bisaliev R.V. Antidepressant therapy and suicidal behavior. Psychiatry and psychopharmacotherapy. 2025; 1: 33–39. DOI: 10.62202/2075-1761-2025-27-1-33-39

## Введение

Согласно данным официальной международной статистики, 330 миллионов человек страдают депрессией. При этом смертность достигает 18%, а смертность у больных депрессией по причине суицида – до 30%, в целом в мире за последние 45 лет уровень самоубийств вырос на 60% [4, 10]. Это несмотря на высокий уровень доступности первичной специализированной медицинской помощи лицам с зарегистрированным преднамеренным самоповреждением среди взрослого населения (78,6%) и среди детей и подростков (79,7%) [2]. При всей очевидности назначения антидепрессантов для лечения депрессивных расстройств, а следовательно, и снижения суицидальной готовности, возникает ряд неоднозначных, порою противоречивых мнений по этой проблеме. В частности указывалось, что при лечении депрессивных расстройств 60-70% пациентов не испытывали ремиссии, вместе с тем 30-40% не иллюстрировали значительного ответа [8, 49]. С одной стороны, риск самоубийства, связанный с нелеченой депрессией, намного выше, чем этот риск, связанный с лечением антидепрессантами, и снижение риска суицида подтверждалось на эпидемиологическом уровне. С другой стороны, высказано мнение об отсутствии доказательств, что анти-

депрессанты предотвращают самоубийства и суициальные попытки или увеличивают их риск [11]. Например, сообщалось об имеющихся прямых доказательств увеличения суицидальных мыслей и риска самоубийства у молодых людей от применения антидепрессантов в краткосрочной перспективе. А доказательства того, что антидепрессанты снижают риск самоубийства, оказались косвенными (низкого качества) [5]. Не исключается неспецифическое стимулирующее влияние препаратов и усиление латентной суицидальной активности при использовании антидепрессантов на начальном этапе лечения, особенно тяжелой депрессии с заторможенностью. Вместе с тем для получения достоверных результатов требуется проведение тщательного клинико-психопатологического анализа. Так как повышенный риск самоубийства изначально присутствует у небольшого числа нелеченых пациентов [14, 18]. Показательно то, что за последние пять лет среди граждан молодого трудоспособного возраста (доля больных в возрасте 16-30 лет выросла с 25% до 48,6%, а лиц 60 лет и старше снизилась с 25% до 16%) зафиксирован рост числа острых отравлений антидепрессантами, особенно препаратами группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС): флуоксамина в 1,3 раза,

флуоксетина – в 1,6 раза, сертралина – в 8 раз. Наибольшее количество отравлений произошло с суицидальной целью (72–77%), отравления с целью самолечения составили не более 10% [1]. Тревожная статистика приводится английскими исследователями. В одном ретроспективном когортном исследовании более 61 000 пациентов из 570 общих врачебных практик было установлено, что абсолютные риски в течение одного года воздействия СИОЗС проявлялись в 5,7% случаев – падения, 2,6% – инсульт, 0,5% – кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта, 0,38% – судороги и 0,44% – гипонатриемия. При этом абсолютные риски смертности от всех причин в течение одного года составили 7,04% для пациентов, не принимающих антидепрессанты, и 8,12% для пациентов, которые принимали трициклические антидепрессанты, 10,61% для СИОЗС и 11,43% для антидепрессантов других групп [26]. В защиту применения антидепрессантов можно отметить их дополнительные преимущества. Например, в период пандемии коронавирусной инфекции во Франции потребность в антидепрессантах возросла на 18%. Прием антидепрессантов помимо нивелирования депрессивной симптоматики также снижал риск неблагоприятного течения болезни (смерти или необходимости искусственной вентиляции легких). Так, например, применение антидепрессантов у пациентов с соматическими заболеваниями снижало риск развития депрессии на 57% [28]. Было высказано предположение о наличии у антидепрессантов противовоспалительного и, вероятно, противовирусного эффектов [13].

Следует отметить, что проводятся значительные усилия в повышении эффективности антидепрессивной терапии, создаются и внедряются новые виды антидепрессантов. Имеются публикации по разработке нового антидепрессанта аркетамина, подтверждающего высокую эффективность по снижению уровня суицидальных тенденций, особенно у пациентов с резистентностью к лечению с большим депрессивным расстройством или биполярным аффективным расстройством [50]. Однако неоднозначность мнений в отношении антисуицидальной роли антидепрессантов побудила автора настоящего исследования к проведению теоретического анализа этой проблемы.

**Цель исследования** – проведение теоретического анализа отечественных и зарубежных работ по проблеме суицидального поведения при антидепрессивной терапии.

## Методология исследования

Для определения методологии исследования нами был проведен поиск публикаций, в которых излагается принцип написания научных обзоров. Выбор пал на расширенный протокол «Предпочтительные сообщения для систематических обзоров и метаанализов» (PRISMA) для литературных обзоров [37]. На наш взгляд, там отражены ключевые моменты и рекомендации, базирующиеся на следующих положениях: непредвзятость, объективность и полнота представленных результатов других авторов. Помимо четкого формулирования проблемы, требуется описание всех источников информации (например, базы данных с датами охвата). Всесторонность охвата исследования иллюстрируется описанием процесса отбора исследований и характеристик, по которым были извлечены дан-

ные (например, объем исследования, период наблюдения), цитирование или ссылки на источники. Следуя рекомендациям, мы отразили источники финансирования обзора и другую поддержку (например, предоставление данных) и роль спонсоров систематического обзора (если таковые имеются).

В результате проведен анализ 50 источников отечественных и зарубежных авторов. Мы исключили дублирующие материалы (19 источников) во время обработки данных после прочтения названия и аннотации каждой статьи. Поиск осуществлялся в специальных медицинских ресурсах, а именно: RusMed, PubMed и Google Scholar. Кроме того, были задействованы электронные библиотеки, такие как elibrary.ru и КиберЛенинка.

Поиск проводился с помощью следующих ключевых слов: «суицид», «антидепрессанты» и «депрессия», отражающих полноту и направленность изучаемой проблемы. В дальнейшем были добавлены другие слова: «антидепрессивная терапия и суицид», «суицидальные мысли», «попытка самоубийства», «психические расстройства», «профилактика», используемые при написании аннотации исследования. Мы не ограничивали поиск по базам данных датой публикации, хотя акцент был на публикациях за последние пять лет, то есть с 2020 года (за исключением публикации по написанию обзоров от 2009 года).

Отбор материала осуществлялся по следующим критериям:

- Статьи, которые, согласно их аннотации, касались главным образом взаимосвязи суицидального поведения и антидепрессивной терапии. Мы определили основные составляющие материалов: распространность суицидальных форм поведения и депрессивных расстройств, клинико-психопатологические проявления расстройств настроения, эффективность антидепрессантов, стадия суицидального процесса (идея самоубийства, попытка самоубийства, завершенное самоубийство, риск самоповреждения и самоубийства; факторы риска суицидов в структуре депрессии, намеренность суицидальных действий).
- Статьи, тезисы которых были доступны в любой базе данных.

Нами использовались методы теоретического анализа: аналитическое сравнение, систематизация и обобщение научно-исследовательских и научно-методических отечественных и зарубежных работ по проблеме суицидального поведения при использовании антидепрессантов. Нелишним будет отметить, что данная работа не требует этического одобрения, так как концепция и изложение материала были основаны на опубликованных в рецензируемых журналах исследованиях.

## Обсуждение

Ежегодная тенденция к увеличению случаев назначения антидепрессантов (АД) аналогичным образом прослеживается во всем мире. Назначение АД в Великобритании с 2000 г. увеличилось на 170%, и около 16% взрослого населения Англии (7 млн человек) препараты были назначены лишь за один год. В России с конца августа 2022 г. продажи АД выросли на 76% по сравнению с аналогичным перио-

дом 2021 года, тогда как с начала 2022 г. – на 89% [16]. Высокая распространенность использования антидепрессантов объясняется широким спектром показаний к назначению данного класса препаратов, таких как депрессивные расстройства различной психопатологической структуры (эндогенные, психогенные, реактивные, инволюционные, невротические). Помимо этого, они нашли свое применение при обсессивно-компульсивном расстройстве, дистимии, тревожных расстройствах, расстройствах пищевого поведения, бессоннице, хроническом болевом синдроме и других нарушениях [12]. Целесообразно применение антидепрессантов в терапии неврологических заболеваний. Имеет место их использование при инсульте, болезни Альцгеймера, когнитивных нарушениях, болезни Паркинсона, рассеянном склерозе, хронической боли в спине и мигренозных головных болях [9]. Вероятно, с этим обстоятельством связаны нередкие случаи неоправданного и/или длительного использования антидепрессантов в отсутствие показаний и в рамках терапевтического воздействия.

Следует отметить, что в качестве антидепрессантов наиболее часто и широко используются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) – пароксетин, сертралин, флуоксамин, флуоксетин, циталопрам, эсциталопрам. Вместе с тем именно данная группа препаратов подвергается серьезной критике со стороны клиницистов. В частности, утверждается о способности АД увеличивать частоту суицидов. С одной стороны, вероятность возрастания суициdalного риска при приеме антидепрессантов у лиц с психическими расстройствами после начала не отрицается. С другой стороны, трактовка наличия однозначной причинно-следственной взаимосвязи приема антидепрессантов (в первую очередь, СИОЗС) с повышенным суициdalным риском является не совсем корректной, так как феномен суициdalного поведения имеет основой в своем развитии не только биологическую (фармакологическую) почву, а также в его (суициде) формировании задействованы социальные факторы, психологические и психопатологические механизмы [3, 6, 15]. Упреки в агрессивном продвижении антидепрессантов фармацевтической индустрией также не имеют однозначного понимания. Установлено, что 10-процентное увеличение рекламы антидепрессантов приводит к 0,3-процентному (32 миллиона долларов) увеличению новых рецептов. Такое явление сопровождается сокращением прогулов на рабочем месте на сумму около 770 миллионов долларов. Иными словами, не обнаружено никакого влияния рекламы на цены, проникновение дженериков, переключение препаратов. Рост количества побочных эффектов обусловлен показателями несоблюдения режима лечения или нерегулярными визитами к терапевту [42]. В то же время потребление антидепрессантов в аптечных различных точках возросло даже в условиях экономического кризиса, что может быть отражением как бремени болезней, так и высокой коммерческой заинтересованностью фармацевтических компаний в распространении антидепрессантов [36].

В разрешении споров о влиянии антидепрессантов на риск самоубийства у взрослых с депрессией и другими показаниями к лечению, было проведено крупное метаана-

литическое исследование с включением 27 исследований, из которых 19 были по депрессиям и 8 по различным неуказанным показаниям ( $n = 1,45$  миллиона субъектов). На его основе авторы пришли к заключению, что воздействие антидепрессантов нового поколения сопряжено с более высоким риском самоубийства у взрослых пациентов с депрессией и другими показаниями к лечению, получающих рутинную помощь. Более того, наблюдалась систематическая недооценка риска в опубликованных работах по этой проблематике [24]. В другом проведенном метаанализе (17 исследований по самоубийствам или попыткам самоубийства у детей и молодых людей в возрасте 5-25 лет, принимавших антидепрессанты) получены аналогичные данные. Согласно полученным результатам, использование антидепрессантов, особенно группы СИОЗС, увеличивало риск суициdalного поведения по сравнению с теми, кто не получал антидепрессивное лечение. Выдвинуто предположение, что механизмы повышенного суициdalного риска СИОЗС обусловлены их анксиогенным воздействием [32]. К этим результатам следует относиться весьма осторожно, так как эти гипотезы основываются на экспериментах на животных. В популяционных исследованиях долгосрочных тенденций самоубийств в Италии, Австрии и Швейцарии не обнаружено убедительных доказательств по введению первых антидепрессантов в клиническую практику около 1960 года и СИОЗС в 1990 году и значительному снижению показателей самоубийств [19]. В Австралии установлена закономерность, иллюстрирующая рост потребления антидепрессантов и с увеличением числа передозировок этих препаратов. Однако причинно-следственные связи между этими явлениями не могут быть признаны ввиду необходимости улучшения качества научных наблюдений [46]. В шведском популяционном исследовании 538 577 человек, начавших лечение СИОЗС, обнаружены интересные закономерности. Самый высокий риск самоубийства был в месяц, непосредственно предшествующий первому зарегистрированному началу приема СИОЗС. В дальнейшем после начала лечения суициdalный риск оставался низким по сравнению с месяцем, предшествующим началу приема СИОЗС. И с течением времени риск постепенно снижался. В то же время риск на протяжении года терапии антидепрессантами оставался повышенным, по сравнению с периодом без лечения за год до начала лечения. Авторами приводились некоторые предостережения, что результаты не являются доказательствами причинно-следственной связи приема СИОЗС и актуализации суициdalного поведения из-за возможных погрешностей в исследовании и влияния других факторов (доступность помощи, нахождение в стационаре и ограничения доступа к средствам, с помощью которых можно осуществить суициdalное поведение) [31]. В обзорной критической статье зарубежных авторов прямо указывается, что: 1. фармацевтической промышленностью происходит недооценка вреда, связанного с антидепрессантами, включая суициdalное поведение; 2. работы, иллюстрирующие связь между снижением количества выписанных рецептов на антидепрессанты и ростом показателей попыток самоубийства или завершенных самоубийств среди молодежи, не являются доказательными в виду методологически слабой организации исследования; повы-

шенный риск суицидальных попыток и завершенных самоубийств среди молодежи, принимающей антидепрессанты, даже после учета некоторых соответствующих факторов исследования, подтвердились исследованиями случай-контроль [45]. В Англии рост в назначении антидепрессантов составляет примерно на 3-4 миллиона рецептов каждый год. При этом установлен повышенный уровень суицидального поведения, особенно СИОЗС. Иными словами, на основе метаанализа 100 000 пациентов, использующих АД, специалисты сформулировали вывод о том, что риск самоубийства удвоился у детей и подростков, у взрослых аналогичного увеличения риска не наблюдалось [41]. Отмечено, что положительной связи между назначением антидепрессантов и смертями от самоубийств не обнаружено. А суицидальное поведение возникает в течение нескольких недель после начала приема АД примерно у 4% подростков, что вдвое превышает частоту, наблюдаемую у тех, кто принимал плацебо [23]. При назначении антидепрессантов риск появления суицидальных идей был связан с возрастными характеристиками пациентов: его максимальное проявление отмечено до 18 лет, снижение у пациентов 18-24 лет и практически риск сводился к минимуму в возрасте 25-64 лет [17]. Тогда как в другом исследовании высокий риск самоубийства (мысли, попытки) обнаружен у лиц в возрасте 24 лет или моложе, использующих трициклические антидепрессанты (амитриптилин, амоксапин, доксепин, дезипрамин, нортриптилин, протриптилин, имипрамин, тримипрамин). Данная возрастная когорта пациентов, получающая лечение трициклическими антидепрессантами, должна тщательно контролироваться на предмет любых суицидальных мыслей и поведения [38]. Стратифицированным по препаратам анализом было выявлено, что медиана до появления суицидальных мыслей была самой короткой для эсциталопрама (7,5 дней), в то время как самой длинной для флуоксетина (19 дней). Медианное время до начала действия до первого появления суицидальных попыток было самое короткое для сертрапамина (25 дней) и самое длинное для флуоксетина (37 дней) и циталопрама (37 дней). В анамнезе суицидальные мысли (14,8%) были наиболее распространены среди сообщений об эсциталопраме, а предыдущие попытки самоубийства – среди сообщений о циталопраме (14,1%) и эсциталопраме (13,1%). В зафиксированных 52 случаях суицидальных попыток со смертельным исходом (14,3%), попытки суицида с летальным исходом чаще отмечались при приеме флуоксетина (17,4%) и циталопрама (17,2%), чем при приеме других СИОЗС [22]. Сообщалось о высоком суицидальном риске (63%) у пациентов с расстройством аутистического спектра [21]. Однако у них же наблюдалась депрессивная симптоматика и алекситимия, которые также являлись факторами риска суицидальной активности. Думается, что для однозначного соотнесения связь приема антидепрессантов с суицидальным поведением требуется более тщательное глубокое исследование. В исследование не были включены другие, например, биологические или социально-психологические составляющие, они также могут выступать предикторами суицидального поведения у пациентов психиатрического профиля. Давно доказанным считается факт наличия психического расстройства у лиц

с суицидальным поведением, а в некоторых работах, хотя и ставится под сомнение данный устоявшийся тезис, тем не менее не отрицается, что суицидальное поведение является отдельным клиническим феноменом, сопровождающий весь континуум «норма – психическая патология» [7].

Отдельного внимания заслуживают работы, содержащие как нейтральные, так и диаметрально противоположные точки зрения. В частности, все доказательства в отношении антисуицидальной роли антидепрессантов не являются окончательными, требуется проведение тщательного мониторинга перед началом, изменением дозы или прекращением приема назначенных антидепрессантов [30]. В сравнительном исследовании лечения депрессивных состояний с суицидальными мыслями с применением когнитивной терапии и без нее, суицидальные мысли нивелировались быстрее при применении совокупности психотерапии и психофармакотерапии. Однако суицидальные мысли в целом снижались от применения антидепрессантов с/без когнитивно-поведенческой терапии [27]. Метааналитическими работами показана антисуицидальная эффективность антидепрессантов, как в детской, так и во взрослой популяции населения. Подчеркивалось, что метаанализ является более надежным, чем индивидуальный рандомизированный контролируемый подход. Так как исследование феномена самоубийства у пациентов, использующих антидепрессанты, требует большого охвата выборки [35]. На неоднозначность понимания роли антидепрессантов в генезе суицидального поведения указывают и другие авторы. То есть существуют работы, иллюстрирующие отсутствие прямой пользы антидепрессантов, и которые могут вызывать или ухудшать суицидальность у молодых пациентов. Вместе с тем эпидемиологические исследования отражают иную картину, включающую благоприятную роль антидепрессантов в снижении суицидального поведения [47]. С одной стороны, некоторые пациенты с генетическими недостатками могут развить чрезмерную реакцию на антидепрессанты с актуализацией аутоагрессивных тенденций. С другой стороны, данный феномен самоубийства выявляется у небольшого числа пациентов, принимающих антидепрессанты. Для большинства пациентов антидепрессанты являются безопасными [33]. Показательно то, что существенная задержка (часто 4-6 недель) между началом приема антидепрессанта в лечении депрессии влечет за собой риск прекращения приема лекарств, самоповреждения/самоубийства и продолжающегося «повреждения» мозга, вызванного болезнью [34]. Аналогичные выводы получены шведскими исследователями, так как установлен наибольший вклад в увеличение изменения уровня самоубийств пациентами, не получавшими АД. Однако не исключается роль других факторов, влияющих на самоубийства, таких как социальные факторы и другие сопутствующие расстройства [25]. Так как антидепрессанты эффективны в снижении суицидальных мыслей, хотя у части пациентов суицидальные мысли могут сохраняться в течение нескольких недель [40]. Согласно данным стратифицированных исследований по возрасту групп пациентов, выбор конкретного антидепрессанта, его доза или показания к применению не влияли на риск появления суицидальных идей [17]. В

США был создан документ, предупреждающий специалистов по острожному применению селективных ингибиторов обратного захвата серотонина из-за повышенного риска суицидальности и передозировок антидепрессантами (циталопрам и венлафаксин) среди подростков и молодых людей в первые месяцы после начала терапии. С учетом указанных рисков, одновременно представлены данные, подтверждающие необходимость использования антидепрессантов для снижения общего количества суицидальных мыслей и попыток самоубийства [39]. Отрицательная связь была выявлена между уровнем самоубийств и назначением антидепрессантов. Данные связи обнаружены у селективных ингибиторов обратного захвата серотонина, ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина, трициклических антидепрессантов [48]. Высокая эффективность по нивелированию состояния безнадежности и суицидальных мыслей была достигнута в комбинированном лечении (сертралин и позитивная психотерапия) пациентов с большим депрессивным расстройством [43]. При сравнении шестинедельного периода непосредственно до и после начала приема СИОЗС для пациентов (365 человек с первичной депрессией, тревожностью или обсессивно-компульсивным расстройством) с широко определяемой суицидальностью снизилась (38,5% против 24,2%,  $p<0,001$ ). Без изменений осталось количество пациентов с попытками самоубийства (2,8% против 2,8%,  $p=1,000$ ). В то же время удельный вес пациентов с несуицидальными самоповреждениями статистически незначимо снизился (12,4% против 8,4%,  $p=0,067$ ) [44]. Иными словами, исследованиями иллюстрирована антисуицидальная психофармакологическая составляющая селективных ингибиторов обратного захвата серотонина.

Определенный оптимизм в назначении антидепрессантов вносят данные метаанализов, по результатам которых не было выявлено значительного риска завершенного самоубийства. Хотя некоторые из них, в частности венлафаксин у детей/подростков с депрессией и пароксетин у лиц с расстройствами аутистического спектра, связаны со значительно повышенным риском суицидальных мыслей/поведения. Сертралин был связан со сниженным риском у молодых людей с тревогой. В этом контексте предупреждения в официальных документах, что антидепрессанты могут повышать риск суицидального поведения и мыслей, носят спорный, дискуссионный характер, по крайней мере, к избранному числу антидепрессантов [20]. Кроме того, целесообразным и оправданным считается назначение антидепрессантов не только с психиатрической (купирование депрессии и снижение риска суицида), но и с неврологической точки зрения (снижение риска осложнений неврологической патологии и предупреждение вследствие этой патологии преждевременной смертности) [29].

## Заключение

Таким образом, понимание роли антидепрессантов в купировании суицидального поведения является неоднозначным. Подавляющее количество работ преимущественно зарубежных исследователей придерживаются направления, иллюстрирующего либо отсутствие или низкую эффективность антидепрессантов в лечении депрес-

сивных расстройств и нивелировании суицидальности, либо усиление суицидальных тенденций вследствие приема антидепрессантов (чаще группы СИОЗС).

Другая точка зрения, которой в большей мере придерживаются отечественные авторы, подразумевает существенную роль антидепрессантов в купировании депрессивной симптоматики и дезактуализации любых форм суицидального поведения.

На настоящий момент антидепрессанты являются основными препаратами в лечении депрессии и снижении риска суицидального поведения. И, безусловно, имеющиеся в специальной литературе предположения в отношении суицидальной/антисуицидальной роли антидепрессантов при лечении депрессивных расстройств являются обоснованными и правомерными. Так как данный теоретический анализ проводился по работам, прошедшим полноценную рецензионную проверку, а сами клинические наблюдения чаще охватывали длительные и многоэтапные периоды работы. Однако неоднозначность точек зрения по этой проблематике объясняется нами малоизученностью биологических (психофармакологических) механизмов антидепрессантов, отсутствием единого методологических подходов в проведении эпидемиологических, клинических и научных исследований, недооценкой влияния иных факторов, влияющих на прием препаратов и соблюдение режима лечения и на формирование и актуализацию суицидальных тенденций. И, наконец, имеются существенные пробелы в организации и доступности оказания первой и специализированной медицинской помощи лицам с суицидальным поведением.

Вышеизложенное иллюстрирует основные стратегии, направления и перспективы по разработке и реализации как лечебно-реабилитационных, профилактических мероприятий, так и эпидемиологических, научно-практических исследований суицидального поведения у пациентов, участвующих в антидепрессивной терапии.

## Литература:

- Белова М.В., Симонова А.Ю., Салтыкова О.В., Ильяшенко К.К. Структура острых отравлений антидепрессантами за 2018–2022 годы в Москве // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(86):424-425.
- Боев О.И., Бычкова О.Г. Мониторинг преднамеренных самоповреждений как перспективное направление профилактики суицидов // Общественное здоровье. 2022;2(1):35-46. DOI: 10.21045/ 2782-1676-2021-2-1-35-46
- Дёмин-Илиади Ю.А. Маркеры суицидального риска: обзор исследований, анализ результатов теста Сонди и новые гипотезы // Российский психиатрический журнал. 2023;2:58-68.
- Козимжонова И.Ф., Аграновский М.Л., Асрсанов С.А., Муминов Р.К. Суицидальные попытки и незавершенные суициды: терапия, профилактика повторных суицидальных действий // Экономика и социум. 2021;(5-1(84)):982-986.
- Козлов В.А., Голенков А.В., Булыгина И.Е. Способы и средства медикаментозной профилактики суицидов // Суицидология. 2023;14(2):36-58. DOI: doi.org/10.32878/suiciderus.23-14-02(51):36-58.
- Менделевич В.Д., Королева П.В., Нестерина М.К. Суицидальное и самоповреждающее поведение в результате приема антидепрессантов: факты и интерпретации // Современная терапия психических расстройств. 2024;3:70–76. DOI: 10.21265/PSYPH.2024.87.39.007

7. Меринов А.В., Шишкова И.М., Емец Н.А., Новичкова А.С., Косырева А.В. Суицид и психиатрия: суицидент скорее болен или скорее здоров. Размышления о психиатрической квалификации самоубийств, осознанности действий и истинности намерений // Суицидология. 2024;15(1):105-142. DOI: 10.32878/suiciderus.24-15-01(54)-105-142
8. Мосолов С.Н., Парфенов В.А., Амелин А.В. и др. Депрессивные расстройства и их фармакотерапия в рутинной клинической практике // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(5):54–64. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-5-54-64
9. Парфенов В.А. Применение антидепрессантов в неврологической практике // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2023;15(2):4 - 9. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-2-4-9
10. Петрова Н.Н. Депрессия, антидепрессивная терапия и суицидальное поведение // Вестник Московской международной академии. 2021;2:77-79.
11. Петрова Н.Н. Проблема суицида при депрессии в современном мире // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2022;122(6 2):43-48.
12. Платова А.И., Баймееева Н.В., Кузьмин И.И. Антидепрессанты: состояние и перспективы // Тенденции развития науки и образования. 2022;92(13):59-66. DOI: 10.18411/trnio-12-2022-607
13. Розенова М.И. и др. Страх как кризис психического здоровья в условиях глобальных рисков и перемен // Современная зарубежная психология. 2021;10(1):17–26. DOI: <https://doi.org/10.17759/jmpf.2021100102>
14. Сиволап Ю.П., Портнова А.А. Чистые и грязные способы снижения суицидальности // Неврологический вестник. 2021;53(2):18–25. DOI: 10.17816/nb71327
15. Суботич М.И. Клинико-психологические и социodemографические факторы суицидального поведения и риска его хронификации: обзор исследований // Консультативная психология и психотерапия. 2023;31(1):9–30. DOI: 10.17759/cpp.2023310101
16. Хасанова А.К., Мосолов С.Н. Синдромом отмены приема антидепрессантов (алгоритм профилактики и коррекции) // Современная терапия психических расстройств. 2023;2:37–47. DOI: 10.21265/PSYRH.2023.15.79.005
17. Эбзеева Е.Ю., Остроумова О.Д., Батюкина С.В. и др. Лекарственно-индивидуированная (лекарственная) депрессия в неврологической практике // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021;13(2):104 - 110. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-2-104-110
18. Эргашева Ю.Й. Суицидального поведения вмешательства и профилактика (обзор) // Barqarorlik va Yetakchi Tadqiqotlar Onlayn Ilmiy Jurnalı. 2023;3(9):1-6.
19. Amendola S., Plöderl M., Hengartner M.P. Did the introduction and increased prescribing of antidepressants lead to changes in long-term trends of suicide rates? // European Journal of Public Health. 2021;31(2):291-297. <https://doi.org/10.1093/eurpub/ckaa204>
20. Boaden K., Tomlinson A., Cortese S., Cipriani A. Antidepressants in children and adolescents: meta-review of efficacy, tolerability and suicidality in acute treatment // Frontiers in Psychiatry. 2020;11:717. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.00717>
21. Costa A.P., Loor C., Steffgen G. Suicidality in adults with autism spectrum disorder: the role of depressive symptomatology, alexithymia, and antidepressants // Journal of Autism and Developmental Disorders. 2020;50(10):3585-3597. DOI: 10.1007/s10803-020-04433-3
22. Dubrall D., Fekete S., Leitzen S. et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and suicidality in children and young adults: analyses of pharmacovigilance databases // BMC Pharmacology and Toxicology. 2023;24(1):22.
23. Hazell P. Antidepressants in adolescence // Australian prescriber. 2022;45(2):49-52. DOI: 10.18773/austprescr.2022.011
24. Hedna K., Fastbom J., Erlangsen A., Waern M. Antidepressant use and suicide rates in adults aged 75 and above: a swedish nationwide cohort study // Frontiers in Public Health. 2021;9:611559.
25. Hengartner M.P., Amendola S., Kaminski J.A., Kindler S., Bschor T., Plöderl M. Suicide risk with selective serotonin reuptake inhibitors and other new-generation antidepressants in adults: a systematic review and meta-analysis of observational studies // Journal of Epidemiology and Community Health. 2021;75(6):523-530.
26. Kendrick T. Strategies to reduce use of antidepressants // British Journal of Clinical Pharmacology. 2021;87(1):23-33. <https://doi.org/10.1111/bcp.14475>
27. Khazanov G.K., Xu C., Hollon S.D., DeRubeis R.J., Thase M.E. Adding cognitive therapy to antidepressant medications decreases suicidal ideation // Journal of Affective Disorders. 2021;281:183-191.
28. Köhler-Forsberg O., Stiglbauer V., Brasanac J. et al. Efficacy and safety of antidepressants in patients with comorbid depression and medical diseases: an umbrella systematic review and meta-analysis // JAMA Psychiatry. 2023;80(12):1196-207. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2023.2983
29. Konyushok M. Why Neurologists Should Remember About Antidepressants // European Journal of Medical and Health Sciences. 2020;2(4). URL: <https://www.ejmed.org.ejce.org/index.php/ejmed/article/view/448> (accessed on: 04.11.2024).
30. Laflamme L., Vaez M., Lundin K., Sengelge M. Prevention of suicidal behavior in older people: a systematic review of reviews. PLoS One. 2022;17(1): Available at: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0262889> (accessed on: 27.10.2024). DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0262889>
31. Lagerberg T., Fazel S., Sjölander A., Hellner C., Lichtenstein P., Chang Z. Selective serotonin reuptake inhibitors and suicidal behaviour: a population-based cohort study // Neuropsychopharmacology. 2022;47(4):817-823.
32. Li K., Zhou G., Xiao Y. et al. Risk of suicidal behaviors and antidepressant exposure among children and adolescents: a meta-analysis of observational studies // Frontiers in Psychiatry. 2022;13:880496.
33. Lu D.Y., Wu H.Y., Cao S., Che J.Y. Historical analysis of suicide // Journal of Translational Genetics and Genomics. 2020;4(3):203-209.
34. Malhi G.S., Morris G., Bell E., Hamilton A. A new paradigm for achieving a rapid antidepressant response // Drugs. 2020;80(8):755-764. <https://doi.org/10.1007/s40265-020-01303-1>
35. Mann J.J., Michel C.A., Auerbach R.P. Improving suicide prevention through evidence-based strategies: a systematic review // American Journal of Psychiatry. 2021;178(7):611-624.
36. Mattos L.T., Osorio-de-Castro C.G., Santos-Pinto C.D., Wettermark B., Tavares de Andrade C.L. Consumption of antidepressants and economic austerity in Brazil // Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research. 2022;22(8):1221-1229.
37. Moher D., Liberati A., Tetzlaff J., et al. The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA Statement // Open Medicine. 2009;3(3):123 - 130. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2009.06.005
38. Moraczewski J., Awosika A.O., Aedma K.K. Tricyclic antidepressants // In-StatPearls. 2023;17. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557791/?report=reader> (accessed on: 03.11.2024).
39. Norris D.R., Clark M.S. The suicidal patient: Evaluation and management // American Family Physician. 2021;103(7):417-421.
40. Olgiati P., Serretti A. Persistence of suicidal ideation within acute phase treatment of major depressive disorder: analysis of clinical predictors // International Clinical Psychopharmacology. 2022;37(5):193-200. DOI: 10.1097/YIC.0000000000000416
41. Rabeea S.A., Merchant H.A., Khan M.U., Kow C.S., Hasan S.S. Surging trends in prescriptions and costs of antidepressants in England amid COVID-19 // DARU Journal of Pharmaceutical Sciences. 2021;29:217-221.

42. Shapiro B.T. Promoting wellness or waste? evidence from antidepressant advertising // American Economic Journal: Microeconomics. 2022;14(2): 439-477.
43. Shaygan M., Sheybani Negad S., & Motazedian S. The effect of combined sertraline and positive psychotherapy on hopelessness and suicidal ideation among patients with major depressive disorder: a randomized controlled trial // The Journal of Positive Psychology. 2022;17(5):655-664.
44. Sørensen J.Ø, Rasmussen A., Roesbjerg T., Verhulst F.C., Pagsberg A.K. Suicidality and self-injury with selective serotonin reuptake inhibitors in youth: Occurrence, predictors and timing // Acta Psychiatrica Scandinavica. 2022;145(2):209-222.
45. Spielmans G.I., Spence-Sing T., Parry P. Duty to warn: antidepressant black box suicidality warning is empirically justified // Frontiers in Psychiatry. 2020;11:18.
46. Whitley M., Raven M., Jureidini J. Antidepressant prescribing and suicide/self-harm by young Australians: regulatory warnings, contradictory advice, and long-term trends // Frontiers in Psychiatry. 2020;11:478.
47. Weissman C.R., Hadas I., Yu D. et al. Predictors of change in suicidal ideation across treatment phases of major depressive disorder: analysis of the STAR D // Neuropsychopharmacology. 2021;46(7):1293-1299. <https://doi.org/10.1038/s41386-020-00953-9>
48. Xin Q., Paudel D., Li L., Zhang B., Yin H. Relationship between suicide rate and antidepressant prescription: An ecological study in the People's Republic of China // Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental. 2021;36(1):1-9.
49. Yuan Ziqi, Zhenlei Chen, Maoqiang Xue, Jie Zhang, and Lige Leng. "Application of antidepressants in depression: a systematic review and meta-analysis // Journal of Clinical Neuroscience. 2020;80:169-181.
50. Zhang J.C., Yao W., Hashimoto K. Arketamine, a new rapid-acting antidepressant: a historical review and future directions // Neuropharmacology. 2022;218:109219.

*Автор, ответственный за переписку: Бисалиев Рафаэль Валерьевич, доктор медицинских наук, доцент кафедры «Общая и клиническая психология», Образовательное частное учреждение высшего образования «Московская международная академия», 129075, г. Москва, ул. Новомосковская, 15А, стр. 1*

*E-mail: rafaelbisaliev@gmail.com*

*<https://orcid.org/0000-0002-9590-5341>*

*SPIN- код:9113-7836;*

*Re-searcher ID: GOJ-7574-2022;*

*Author ID: 508375.*

#### Contact information

*Corresponding author: Rafael V. Bisaliev, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of General and Clinical Psychology, Private educational institution of higher education «Moscow international academy», Moscow, Russia. 129075 Moscow, 5A Novomoskovskaya str, building 1.*

*E-mail: rafaelbisaliev@gmail.com*

*<https://orcid.org/0000-0002-9590-5341>*

*SPIN- код:9113-7836;*

*Re-searcher ID: GOJ-7574-2022;*

*Author ID: 508375.*

*Дата поступления: 09.11.2024*

*Received: 09.11.2024*

*Принята к печати: 13.01.2025*

*Accepted: 13.01.2025*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

*The authors declare no conflicts of interest.*

# Современные методы лечения шизофрении

**В.В. Скворцов, Е.М. Скворцова, Г.Г. Козлов, Е.А. Нешпор, Ю. А-Т. Хадашев, Д.О. Казачек, А.А. Азаров, А.И. Лагутина**  
ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ

## Резюме

На сегодняшний день остро стоит проблема лечения шизофрении, что обосновано ее хроническим течением, нарастающими негативными симптомами, нейропсихическим дефицитом и социальной дезадаптацией молодых и активных пациентов. Шизофрения является полиэтиологическим заболеванием и требует комплексного подхода к лечению. Комплексный подход к терапии шизофрении учитывает индивидуальные особенности каждого пациента и позволяет создать оптимальный план лечения, направленный на достижение лучших результатов. К основным методам лечения шизофрении относятся антипсихотические препараты, психотерапия, социальная поддержка и реабилитация. Антипсихотики, хоть и являются основным классом препаратов, имеют много побочных эффектов, что ограничивает их применение. Психотерапия играет важную роль в процессе лечения шизофрении, помогая пациентам лучше понимать свои мысли, эмоции и поведение, а также развивать способы борьбы с симптомами заболевания. Социальная поддержка и реабилитация направлены на интеграцию пациентов в общество, обучение навыкам самоуправления, трудоустройство и социальную адаптацию. Несмотря на большое количество методов лечения шизофрении, до сих пор нет способа полностью излечить пациентов с этим заболеванием. Именно поэтому постоянное исследование новых методов лечения и реабилитации шизофрении остается ключевым вопросом для современной психиатрии. В данной статье рассматриваются современные методы лечения шизофрении.

**Ключевые слова:** шизофрения, клиника, диагностика, лечение, фармакотерапия, психотерапия, социальная поддержка, реабилитация.

**Для цитирования:** Скворцов В.В., Скворцова Е.М., Козлов Г.Г., Нешпор Е.А., Хадашев Ю. А-Т., Казачек Д.О., Азаров А.А., Лагутина А.И. Современные методы лечения шизофрении. Психиатрия и психофармакотерапия. 2025; 1: 40–46. DOI: 10.62202/2075-1761-2025-27-1-40-46

## Modern methods of treatment of schizophrenia

**V.V. Skvortsov, E.M. Skvortsova, G.G. Kozlov, E.A. Neshpor, Y. A-T. Khadashev, D.O. Kazachev, A.A. Azarov, A.I. Lagutina**  
Volgograd State Medical University

### Abstract

Today, the problem of treating schizophrenia is acute, which is justified by its chronic course, increasing negative symptoms, neuropsychiatric deficit and social maladjustment of young and active patients. Schizophrenia is a polyetiological disease and requires an integrated approach to treatment. An integrated approach to the treatment of schizophrenia takes into account the individual characteristics of each patient and allows you to create an optimal treatment plan aimed at achieving the best results. The main methods of treating schizophrenia include antipsychotic drugs, psychotherapy, social support and rehabilitation. Antipsychotics, although they are the main class of drugs, have many side effects, which limits their use. Psychotherapy plays an important role in the treatment of schizophrenia, helping patients better understand their thoughts, emotions and behavior, as well as develop ways to combat the symptoms of the disease. Social support and rehabilitation are aimed at integrating patients into society, teaching self-management skills, employment and social adaptation. Despite the large number of methods for treating schizophrenia, there is still no way to completely cure patients with this disease. That is why the constant research of new methods of treatment and rehabilitation of schizophrenia remains a key issue for modern psychiatry. This article examines modern methods of treatment of schizophrenia.

**Keywords:** schizophrenia, clinical picture, diagnostics, treatment, pharmacotherapy, psychotherapy, social support, rehabilitation.

**For citation:** Skvortsov V.V., Skvortsova E.M., Kozlov G.G., Neshpor E.A., Khadashev Y. A-T., Kazachev D.O., Azarov A.A., Lagutina A.I. Modern methods of treatment of schizophrenia. Psychiatry and psychopharmacotherapy. 2025; 1: 40–46. DOI: 10.62202/2075-1761-2025-27-1-40-46

### Введение

Шизофрения – это тяжелое психическое расстройство, которое характеризуется нарушением взаимосвязи между мышлением, эмоциями и поведением. Оно относится к группе психозов, проявляющихся бредом и галлюцинациями и сопровождающихся серьезными нарушениями восприятия реальности. Это отличает шизофрению от невротических расстройств, где преобладают тревога и депрессия и не нарушается связь с реальным миром. Но такие проявления, как бред и галлюцинации, не являются обязательными для диагностики шизофрении. Расстройство может проявляться и через негативные симптомы, такие как апатия, безразличие, эмоциональная бедность, бедность речи и другие [1].

Шизофрения является глобальной проблемой и встречается во всех странах и социально-экономических слоях общества. Около 1% населения во всем мире страдает от этого расстройства. Хотя шизофрения не является самым распространенным психическим расстройством (самыми распространенными являются тревожные расстройства), в обществе сложилось негативное мнение касательно этого заболевания. Однако пациенты с шизофренией не более склонны к совершению преступлений и не более агрессив-

ны, чем люди, не страдающие от психических расстройств. В последние годы предпринимаются усилия для преодоления стигматизации психических расстройств и повышения осведомленности о шизофрении в обществе [2].

Шизофрения представляет собой гетерогенное состояние, которое объединяет различные формы и проявления с множеством этиологических факторов и патофизиологических механизмов. Заболевание может значительно нарушить образ жизни человека, приводя к инвалидизации. Риск развития шизофрении немного выше у мужчин, а возраст начала заболевания может варьироваться [3].

Экономические последствия шизофрении для общества действительно огромны. Расходы связаны с непосредственными затратами на лечение и реабилитацию пациентов, включая стационарное лечение при обострениях заболевания, которое может продолжаться несколько месяцев. Большие затраты также связаны с высоким уровнем сопутствующих заболеваний, инвалидности из-за потери работоспособности. Очень важными являются психологический стресс и дистресс, с которыми сталкиваются больные и их семьи из-за дискриминации и стигматизации. Это может потребовать дополнительной психологической поддержки и помощи. Поэтому эффективные меры

для смягчения этих экономических последствий включают в себя не только улучшение доступности и качества медицинской помощи, но также обеспечение социальной поддержки и психологической помощи [3].

## Этиология

Было проведено множество исследований, пытающихся выяснить этиологию развития шизофрении, однако на данный момент единой этиологии выявлено не было. Основным фактором риска развития шизофрении принято считать изменения в генетическом коде.

Так, в исследовании, проведенном группой ученых, было выделено около тысячи генов и более ста локусов, которые участвуют в развитии шизофрении, активируя патофизиологические механизмы. Однако каждый из них в отдельности вносит лишь незначительный вклад в развитие заболевания. Именно поэтому среди этих генов нет таких, которые бы однозначно определяли появление шизофрении. Это подчеркивает выраженную генетическую гетерогенность этого расстройства [4].

В другом же исследовании было доказано, что чаще всего шизофрения развивалась при мутации в генах 1q21.1 del/dup, 3q29 del, 7q11.23 dup, 15q11.2 dup, 15q13.3 del/dup, 16p13.11 dup, 16p11.2 del/dup, 17q12 del и 22q11.2 del/dup. Однако эти гены также ассоциируются и с другими психическими расстройствами, что затрудняет их идентификацию в качестве явных детерминант шизофрении. В этом исследовании также было подчеркнуто, что генетически обусловленные патогенетические механизмы проявляются только под воздействием экзогенных факторов. В некоторых случаях наблюдается спорадическая форма шизофрении, не имеющая наследственной предрасположенности [5].

Повышенный риск развития заболевания также связывают с геном PLXNA2 в локусе rs752016, который регулирует семафорины мозга. Эти молекулы играют важную роль в формировании аксона, модуляции нейропластичности и регенерации нейронов. Интерес также вызывает ген ANK3 на 10-й хромосоме, кодирующий белок анкирина 3, который отвечает за координацию работы аксона и поддержание потенциала действия; у пациентов с шизофренией наблюдается снижение его экспрессии [6].

Для объяснения разнообразия поведенческих нарушений в рамках спектра шизофрении, Нэнси Андреасен и ее коллегами была предложена теория «когнитивной дисметрии». Они предположили, что дисфункция мозжечково-таламо-кортикальных связей является наиболее фундаментальным нейробиологическим изменением, лежащим в основе множества наблюдаемых клинических симптомов у пациентов с шизофренией. Такое изменение в дальнейшем приводит к трудностям в синхронизации и интеграции нейронных вычислений и обработки информации для формирования упорядоченного и осмысленного поведения [7].

## Патогенетические аспекты шизофрении

В исследованиях патогенеза также отсутствует единство в понимании механизмов развития и протекания болезни.

Ведущее место занимают биохимические гипотезы. Катехоламиновые гипотезы рассматривают роль дисфункци-

ции дофамина и норадреналина в нарушениях нейробиологических процессов в головном мозге у пациентов с шизофренией. Было выявлено три дофаминергических пути. Нигростриарный путь берет начало в черной субстанции и заканчивается в хвостатом ядре. Считается, что низкие уровни дофамина в этом пути влияют на экстрапирамидную систему, что приводит к двигательным симптомам. Мезолимбический путь, простирающийся отентральной области покрышки до лимбических областей, может играть роль в позитивных симптомах шизофрении при наличии избытка дофамина. Мезокортинальный путь простирается отентральной области покрышки до коры. Считается, что негативные симптомы и когнитивные нарушения при шизофрении вызваны низкими уровнями мезокортинального дофамина [8].

Следующая группа – индоламиновые гипотезы, в основе которых лежит участие серотонина и его метаболитов в расстройствах психических функций с развитием симптомов шизофрении. Эта гипотеза развития шизофрении возникла после открытия диэтиламида лизергиновой кислоты (ЛСД), усиливающей действие серотонина в мозге. Последующие исследования привели к разработке лекарственных соединений, которые блокировали как дофаминовые, так и серотониновые рецепторы, в отличие от предыдущих препаратов, которые влияли только на дофаминовые рецепторы. Было обнаружено, что новые препараты эффективны в облегчении позитивных и негативных симптомов шизофрении [8].

Другая теория симптомов шизофрении связана с активностью глутамата, основного возбуждающего нейротрансмиттера в мозге. Эта теория возникла после открытия действия фенилциклидина и кетамина, которые вызывают симптомы, похожие на шизофрению. Это, в свою очередь, предполагало, что рецепторы NMDA неактивны в нормальной регуляции мезокортинальных, дофаминовых нейронов, и указывало на возможное объяснение того, почему у пациентов с шизофренией проявляются негативные, аффективные и когнитивные симптомы [7].

Данные гипотезы связаны с нарушением функции энзиматических систем, которые участвуют в обмене биогенных аминов. Прежде всего заслуживают внимания такие ферменты, как катехоламинтрансфераза, дофамин-Р-гидроксилаза, МАО [9].

В последнее время вектор изучения патогенеза шизофрении изменился на изучение рецепторов нервных клеток. Некоторые исследования выявили гиперчувствительность дофаминовых и некоторых других рецепторов посмертно взятого мозга больных шизофренией по сравнению с контрольным материалом [10].

Ряд ученых считают, что развитие шизофрении связано с окислительным стрессом, который способствует фенотипической реализации. Предполагается, что на молекуллярном уровне эти механизмы включают генетические причины, которые повышают восприимчивость людей к окислительному стрессу и приводят к нарушению регуляции экспрессии генов, вызванных аномальной регуляцией чувствительных к окислительно-восстановительным процессам факторов транскрипции, некодирующих РНК и эпигенетических механизмов, которым способствуют неблагоприятные факторы окружающей среды. Эти измене-

ния формируют основу прооксидантного состояния и приводят к изменению редокс-сигнализации, связанной с дефицитом глутатиона, и нарушению экспрессии и функции редокс-чувствительных транскрипционных факторов. На клеточном уровне эти изменения приводят к митохондриальной дисфункции и метаболическим нарушениям, которые способствуют аберрантному развитию нейронов, аномальной миелинизации, аномалиям нейромедиаторов и дисфункции парвальбумин-позитивных интернейронов. Иммунная дисфункция также способствует окислительно-восстановительному дисбалансу. На уровне всего организма все эти механизмы в конечном итоге способствуют проявлению и развитию шизофрении [11].

Изучают также иммунологические гипотезы, а именно аутоиммунные процессы в развитии шизофрении. В этом случае развитие болезни связано с выработкой в организме антител к нервной системе больного [12]. Растущее количество доказательств связи между иммунной системой и регуляцией метаболизма делает возможным, что иммунные и метаболические изменения при шизофрении связаны общими путями, которые являются центральными в патогенезе шизофрении [13].

Исследования показывают, что у людей с шизофренией наблюдается хроническое, слабо выраженное повышение иммунных маркеров. Данные многочисленных исследований неоднократно доказывали, что главный комплекс гистосовместимости (МНС), который часто связывают с аутоиммунными заболеваниями, связан с шизофренией [13].

Сама мозговая ткань, по-видимому, претерпевает физические изменения у пациентов с шизофренией. Например, в дополнение к увеличению размера третьего и боковых желудочков, люди с высоким риском шизофренического эпизода имеют меньшую медиальную височную долю [7].

Иммунные и метаболические изменения, лежащие в основе шизофрении, представляют собой важный компонент заболевания, который часто предшествует клиническому диагнозу. Предполагается, что патогенез шизофрении приводит к компенсаторным иммунологическим и метаболическим изменениям, которые представляют собой попытку организма восстановить гомеостаз. Некоторые иммунные нарушения, присущие шизофрении, нормализуются с помощью антипсихотических препаратов, в то время как другие – нет [13].

Следовательно, более глубокое изучение иммунометаболических нарушений при шизофрении позволит по-новому взглянуть на патогенез шизофрении, что необходимо для разработки новых терапевтических стратегий, направленных на устранение первопричин заболевания [13].

## Клиника

Шизофрения является распространенным функциональным психотическим расстройством, которое имеет различные проявления. Вопреки изображениям болезни в СМИ, шизофрения не связана с «раздвоением личности». Скорее, это хроническое психотическое расстройство, которое нарушает мысли и эмоции пациента. Болезнь обычно мешает пациенту участвовать в социальных мероприятиях и развивать значимые отношения [7].

Социальная изоляция обычно предшествует первому психотическому эпизоду человека [7]. Психотический

эпизод характеризуется специфическими для пациента признаками и симптомами, которые отражают «ложную реальность», созданную в сознании пациента [7].

Симптомы шизофрении классифицируются как позитивные, негативные и когнитивные. Каждый симптом жизненно важен, поскольку клиницист пытается отличить шизофрению от других психотических расстройств, таких как шизоаффективное расстройство, депрессивное расстройство с психотическими чертами и биполярное расстройство с психотическими чертами [14].

Позитивные симптомы наиболее легко идентифицируются и могут быть классифицированы как «психотическое поведение, не наблюдаемое у здоровых людей». Такие симптомы включают бред, галлюцинации и ненормальное двигательное поведение различной степени тяжести [14].

Негативные симптомы сложнее диагностировать, однако именно они нарушают эмоции и поведение пациента [14]. Наиболее распространенными негативными симптомами являются снижение эмоциональной экспрессии и абулия (снижение инициации целенаправленного поведения). Пациенты также могут испытывать алогию и ангедонию. Важно понимать, что негативные симптомы могут быть как первичными по отношению к диагнозу шизофрении, так и вторичными по отношению к сопутствующему психотическому диагнозу, приему лекарств или фактору окружающей среды [4, 14].

Когнитивные симптомы – новейшая группа симптомов шизофрении. Эти симптомы неспецифичны; поэтому они должны быть достаточно выражены, чтобы другой человек мог их заметить. Когнитивные симптомы включают дезорганизованную речь, расстройства мышления и/или внимания, что в конечном итоге нарушает способность человека общаться в социуме [4, 14].

Пациенты с симптомами шизофрении могут испытывать дополнительные ограничения и негативные состояния. Чаще всего у таких пациентов встречаются расстройства, связанные со злоупотреблением психоактивными веществами: алкоголем, табаком и рецептурными препаратами. Тревога, депрессия, паника и обсессивно-компульсивное расстройство также выражены у пациентов с шизофренией и могут усугубить симптомы их расстройства [4, 14]. У этих пациентов также наблюдается общее отсутствие осознания своей болезни. Такое мышление связано с высокими показателями несоблюдения режима лечения, рецидивов, плохой психосоциальной функции, плохой гигиены и худшими исходами заболевания [7, 14].

Первичные симптомы и сопутствующие заболевания, связанные с шизофренией, могут в конечном итоге привести к социальной и профессиональной дисфункции. Пациенты с шизофренией обычно развиваются мало социальных отношений и нуждаются в ежедневной поддержке для управления рецидивами и повторяющимися симптомами [4, 14].

Прогноз для пациентов с шизофренией, как правило, не предсказуем. Только 20% пациентов сообщают о благоприятных результатах лечения. Остальные пациенты испытывают многочисленные психотические эпизоды, хронические симптомы и плохую реакцию на антипсихотики [4, 14].

## Современные методы лечения шизофрении

Шизофрения – это опасное психическое расстройство, требующее комплексного подхода в лечении.

Целями лечения шизофрении являются фокус на симптомы, предотвращение рецидивов и повышение адаптивного функционирования. Фармакотерапия является основой лечения шизофрении, но остаточные симптомы могут сохраняться. По этой причине используются нефармакологические методы лечения, такие как психотерапия [7].

### Психотерапия

Психотерапия – это лечение с применением психологических методов, направленное на повышение уровня функционирования человека в социуме [7]. Современная психотерапия шизофрении включает: когнитивно-поведенческую терапию, обучение социальным навыкам и семейные психотерапевтические вмешательства.

Когнитивно-поведенческая терапия – представляет собой наиболее часто используемую и научно обоснованную практику. Она направлена на установление связи между мыслями, чувствами и действиями по отношению к различным ситуациям. Помимо этого, когнитивно-поведенческая терапия направлена на изменение деструктивных паттернов, оказывающих негативное влияние на поведение и эмоции. В ряде исследований показано, что индивидуальная психотерапевтическая работа гораздо более эффективна, чем групповая [15].

Семейные психотерапевтические вмешательства в настоящее время играют важную роль в лечении шизофрении. Благодаря семейным психотерапевтическим вмешательствам проводится обучение навыкам эффективного межличностного взаимодействия, преодоление коммуникативной отгороженности, решаются психообразовательные задачи, подвергаются анализу внутрисемейные отношения больного, решение проблем взаимодействия между членами семьи, обучение антикризисному поведению. При данном виде терапии под словом «семья» подразумевают не только родственников, но и людей, которые имеют значительную эмоциональную связь с больными шизофренией [16]. Множество исследований отразили уменьшение числа обострений и повторных госпитализаций больных шизофренией, улучшение социального функционирования и качества жизни пациентов и близкого окружения после проведения семейных психотерапевтических вмешательств [17].

Обучение социальным навыкам представляет собой структурированное индивидуальное или групповое вмешательство, направленное на повышение социальной адаптации путем детальной оценки и анализа поведения пациента, постановки цели, моделирования и формирования социальных навыков путем позитивного подкрепления. Данный вид терапии помогает больным выработать наиболее адекватные поведенческие паттерны в различных социальных ситуациях, справляться с повседневными задачами, обрести уверенность в себе, улучшить качество социального функционирования в целом [18].

Немедикаментозные методы лечения не только заполняют пробелы в фармакологическом лечении; они могут помочь гарантировать, что пациенты будут продолжать соблюдать режим приема лекарств [19]. Показатели несо-

блюдения режима приема лекарств при шизофрении варьируются от 37% до 74%. Лица с психическими расстройствами, как правило, менее привержены лечению по нескольким причинам. Они могут отрицать свою болезнь; они могут испытывать побочные эффекты, которые отговаривают их от приема большего количества лекарств; они могут не осознавать свою потребность в лекарствах; или у них может быть паранойя [7].

Пациенты с шизофренией, которые прекращают принимать лекарства, подвергаются повышенному риску рецидива, что может привести к госпитализации [19]. Поэтому важно информировать пациентов об их заболевании, а также о рисках и эффективности лечения [20]. Некоторые виды психотерапии могут помочь информировать пациентов о важности приема лекарств. К таким инициативам относятся когнитивно-поведенческая терапия (КПТ), личная терапия и терапия соответствия [21].

Помимо концентрации на пациенте, программы лечения, поощряющие поддержку семьи, показали снижение повторных госпитализаций и улучшение социального функционирования [7]. Членов семьи можно научить, как следить за пациентом и когда сообщать врачу о побочных эффектах лечения [20].

### Фармакотерапия

Среди лекарственных средств, использующихся для лечения шизофрении, выделяют антипсихотические препараты или нейролептики. Это основной класс препаратов для управления позитивными симптомами шизофрении, такими как: галлюцинации, бред и мыслительные нарушения [22].

Антипсихотические препараты делятся на две основные группы: типичные и атипичные антипсихотики. Как правило, практикующий врач выбирает атипичный нейролептик, который относится к категории нейролептиков второго поколения. Из-за потенциальных побочных эффектов, которые могут серьезно затруднить физическую активность, обычные или типичные нейролептики, также известные как нейролептики первого поколения, не являются средством первой линии лечения шизофрении. Однако тем, кто не реагирует на атипичные нейролептики, могут назначаться нейролептики первого поколения.

Типичные антипсихотики, такие как хлорпромазин и галоперидол, были разработаны в середине 20 века. Они действуют преимущественно как антагонисты дофаминовых рецепторов, особенно D2. Эти препараты эффективны в снижении позитивных симптомов шизофрении, таких как галлюцинации и бред. Однако у них есть значительные побочные эффекты, включая экстрапирамидные симптомы (ЭПС), акатизию и дискинезию [22].

Атипичные антипсихотики (второе поколение), такие как клозапин, оланzapин, рисперидон и кветиапин, имеют более широкий механизм действия. Они не только блокируют дофаминовые рецепторы, но также влияют на серотониновые рецепторы (например, 5-HT2A). Это позволяет больным лучше контролировать как позитивные, так и негативные симптомы шизофрении. Атипичные антипсихотики обычно имеют меньший риск ЭПС, но могут вызывать другие побочные эффекты, такие как увеличение массы тела и метаболические расстройства [22]. Важно прово-

дить регулярный мониторинг состояния пациента для своевременного выявления и коррекции побочных эффектов.

Современная фармакотерапия шизофрении стремится к персонализации лечения. Это включает в себя:

1. Генетическое тестирование: определение генетических предрасположенностей может помочь выбрать наиболее эффективный препарат с минимальными побочными эффектами. Лечение антипсихотическими препаратами, подобранными с учетом фармакогеномики, значительно улучшает клинические результаты с точки зрения эффективности препаратов и побочных эффектов. Мультигеномное фармакогеномное тестирование может быть эффективным инструментом для подбора лечения шизофрении [23].

2. Мониторинг эффективности: регулярная оценка состояния пациента позволяет корректировать дозировки и менять препараты при необходимости.

3. Комбинированная терапия: в некоторых случаях может быть полезно сочетание различных антипсихотиков или добавление других классов препаратов (например, антидепрессантов).

Научные исследования в области фармакотерапии шизофрении продолжают развиваться. Основные направления включают:

1. Разработку новых препаратов: исследуются молекулы с новыми механизмами действия, которые могут предложить более эффективное лечение с меньшими побочными эффектами.

2. Нейромодуляцию: изучение методов нейромодуляции (например, транскраниальной магнитной стимуляции) как дополнение к медикаментозной терапии.

3. Психосоциальные вмешательства: комбинирование фармакотерапии с психосоциальными методами для повышения общей эффективности лечения.

Безопасность и эффективность выбора и дозировки антипсихотических препаратов различаются у мужчин и женщин. Женщины демонстрируют в целом лучшую реакцию на антипсихотическое лечение по сравнению с мужчинами, однако у них развивается больше побочных эффектов. Одним из побочных эффектов нейролептиков, который чаще встречается у женщин, чем у мужчин, является желудочковая тахикардия по типу «пирами», связанная с удлинением интервала QT на ЭКГ [24].

В настоящее время антипсихотические препараты остаются рекомендуемым стандартом лечения психотических симптомов шизофрении. Хотя эти препараты могут вызывать нарушения обмена веществ, в конечном итоге они улучшают клинические психиатрические показатели и качество жизни, благодаря чему польза от лечения АПП перевешивает риски в долгосрочной перспективе. Тем не менее необходимы дальнейшие исследования новых методов лечения, которые могут привести к появлению нового стандарта лечения [13].

Для лечения сопутствующих заболеваний, таких как депрессия, тревожность или беспокойство, используются антидепрессанты и транквилизаторы [25].

При лечении шизофрении антипсихотическими препаратами могут возникать побочные реакции. Так, напри-

мер, группой ученых было проведено исследование, изучающее риск развития рака молочной железы, связанный с приемом нейролептиков. Они обнаружили прямую зависимость между приемом нейролептиков первого поколения и раком молочной железы у женщин с шизофренией и биполярным расстройством. Один из способов защиты от рака молочной железы – назначение женщинам с шизофренией антипсихотических препаратов, снижающих уровень пролактина, при этом поддерживая максимально низкие дозы [26]. Препаратором выбора является арипипразол, который рассматривается для снижения концентрации пролактина у пациентов с шизофренией и гиперпролактинемией [27].

Инновационные методы фармакотерапии при лечении шизофрении включают в себя использование новых групп антипсихотических препаратов, разработку более точных и персонализированных схем лечения, а также применение новых технологий и методов для улучшения эффективности и безопасности лечения [25].

### **Инновационные методы лечения шизофрении**

Исследования нейровизуализации доказывают, что существует определенная взаимосвязь между лобной корой и мозжечком, которая отвечает за негативные симптомы при шизофрении [28]. Согласно проведенным исследованиям с помощью неинвазивной стимуляции мозга, происходит восстановление правильного взаимодействия между лобной корой и мозжечком [28]. Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) мозжечка в XXI веке внесла значительный вклад в изучение участия мозжечка в двигательных, когнитивных и эмоциональных процессах, а также в изучение клинических преимуществ стимуляции при шизофрении. Было доказано, что ТМС мозжечка уменьшает негативные и эмоциональные когнитивные симптомы у пациентов с шизофренией [29].

Положительный эффект от использования ТМС подтверждает еще одно проведенное исследование, в котором этот метод применялся курсом в течение 5 дней по 4 часа в день. Результатом стало усиление связей между мозжечком и префронтальной корой, степень которого значительно коррелировала с уменьшением выраженности негативных симптомов. Примечательно, что более 60% общей дисперсии изменений симптомов можно объяснить изменением связей между мозжечком и префронтальной корой [30]. Современные методы стимуляции мозжечка хорошо переносятся людьми с шизофренией [31].

Все эти исследования отражают потенциал неинвазивной стимуляции в борьбе с негативными симптомами шизофрении, которые являются наиболее тяжелыми и устойчивыми к лекарственным препаратам. Однако ТМС, воздействующая на мозжечок, является не единственным инновационным методом лечения [28].

В настоящее время проводятся новые исследования, касающиеся активаторов рецепторов 1 и 5, связанных со следовыми аминородственными рецепторами 1 и 5-рецепторами гидрокситриптамина-ht1. Было показано, что активация рецепторов TAAR1 эффективна в борьбе с негативными симптомами. В результате такого лечения не возникло существенных неврологических или метаболических побочных эффектов [15, 16, 19].

Также изучается разработка ряда других препаратов. Согласно некоторым исследованиям, развитие шизофрении связано с нарушением баланса возбуждения и торможения в гиппокампе. Было обнаружено, что компенсация потери интернейронов может быть одним из эффективных способов устранения нарушений в гиппокампе и облегчения симптомов шизофрении [32].

Учитывая данные о вовлечении окислительного стресса в молекулярные механизмы патогенеза шизофрении, коррекция окислительно-восстановительных процессов в сочетании с антипсихотической терапией является перспективной терапевтической стратегией [11].

Результаты клинических испытаний показывают, что дополнительная антиоксидантная терапия оказывает благоприятное воздействие, в том числе у пациентов с шизофренией, резистентных к лечению. Однако сдвиг окислительно-восстановительного баланса в сторону увеличения восстановительного потенциала приводит к восстановительному стрессу и парадоксальному увеличению продукции АФК. Следовательно, назначение антиоксидантной терапии должно строго контролироваться. Ермаков Е.А. с коллегами предполагает, что не только классические антиоксиданты, но и препараты, воздействующие на факторы транскрипции, могут быть эффективны при лечении шизофрении. Поскольку дисрегуляция чувствительных к окислительно-восстановительным процессам факторов транскрипции может играть важную роль в развитии шизофрении, модуляторы активности этих факторов могут способствовать нормализации окислительно-восстановительного баланса [11].

Иновационные стратегии, такие как молекулярная полипрагмазия и новые методы доставки лекарств, направлены на повышение эффективности лечения при минимизации побочных эффектов. Кроме того, фармакокинетические механизмы позволяют адаптировать действие лекарств к индивидуальным особенностям каждого пациента [33].

В качестве дополнительных методов лечения у людей с шизофренией могут использоваться физические упражнения. Было доказано, что занятие спортом благотворно влияет на состояние пациентов с шизофренией [34]. Аэробные тренировки на выносливость и тренировки на гибкость, силу и равновесие оказывают положительное влияние на клинические симптомы и когнитивные функции в стабильной фазе заболевания. В своем исследовании Isabel Maurus и ее коллеги наблюдали значительное улучшение положительных, общих и суммарных симптомов, уровня функционирования и когнитивных показателей. Более высокая частота тренировок дополнительно улучшала память [35].

## **Заключение**

Постоянное стремление к более глубокому пониманию молекулярных основ шизофрении и разработка инновационных методов лечения дают надежду на улучшение результатов и повышение качества жизни людей, страдающих этим сложным заболеванием.

Современные методы лечения шизофрении представляют собой комплексный и многоуровневый подход, объединяющий фармакотерапию, психотерапию, социальную

поддержку и реабилитацию. Использование новейших антипсихотических препаратов второго поколения позволяет более эффективно справляться с симптомами и улучшать качество жизни пациентов.

Однако важно отметить, что успешное лечение шизофрении требует не только медикаментозного вмешательства, но и психосоциальной поддержки, обучения навыкам самоуправления и социальной адаптации. Комплексный подход учитывает индивидуальные потребности каждого пациента и способствует достижению устойчивой ремиссии и улучшению качества жизни.

Таким образом, современные методы лечения шизофрении направлены не только на снижение симптомов заболевания, но и на обеспечение всесторонней поддержки и реабилитации пациентов, с учетом их индивидуальных потребностей и особенностей.

## **Литература**

1. Клиническая психология / В. А. Абабков [и др.]; под ред. Б. Д. Каравацкого. Санкт-Петербург: Питер; Питер Принт, 2006.
2. Хоменко, Н. В. Генетические и средовые факторы в развитии шизофрении / Н. В. Хоменко // Медицинский журнал. 2012. N 2(40). C.15-18.
3. Шизофрения: учебно-методическое пособие / М. М. Скугаревская. – Минск: БГМУ, 2021.
4. Lehman, A. F., Lieberman, J. A., Dixon, L. B., McGlashan, T. H., Miller, A. L., Perkins, D. O., Kreyenbuhl, J., American Psychiatric Association, & Steering Committee on Practice Guidelines (2004). Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. The American journal of psychiatry, 161(2 Suppl), 1–56.
5. Hooley J. M., "Expressed emotion and relapse of psychopathology," Annual review of clinical psychology 3, 329–352 (2007).
6. Fiszon, J. M. and Reddy, L. F., "Review of social cognitive treatments for psychosis," Clinical psychology review 32, 724–740 (2012).
7. Crisman L, Argo TR, Buckley PF. Schizophrenia. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, et al, eds. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach. 9th ed. New York, New York: McGraw-Hill; 2014:1019–1046.
8. Stahl SM, Morrisette DA, Citrome L, et al. "Meta-guidelines" for the management of patients with schizophrenia. CNS Spectr 2013;18(3):150–162.
9. Циркин В. И., Багаев В. И., Бейн Б. Н. Роль дофамина в деятельности мозга (обзор литературы) // Вятский медицинский вестник. 2010. №1.
10. Петрова Наталия Николаевна, Воинкова Елена Евгеньевна, Дорофеевская Мария Владимировна Динамика и роль маркеров повреждения головного мозга в шизофреническом процессе (аналитический обзор) // Российский психиатрический журнал. 2014.
11. Ermakov, E. A., Dmitrieva, E. M., Parshukova, D. A., Kazantseva, D. V., Vasilieva, A. R., & Smirnova, L. P. (2021). Oxidative Stress-Related Mechanisms in Schizophrenia Pathogenesis and New Treatment Perspectives. Oxidative medicine and cellular longevity, 2021, 8881770. <https://doi.org/10.1155/2021/8881770>
12. Lavretsky H. History of Schizophrenia as a Psychiatric Disorder. In: Mueser KT, Jeste DV. Clinical Handbook of Schizophrenia. New York, New York: Guilford Press; 2008:3–12.
13. Prestwood, T. R., Asgariroozbehani, R., Wu, S., Agarwal, S. M., Logan, R. W., Ballon, J. S., Hahn, M. K., & Freyberg, Z. (2021). Roles of inflammation in intrinsic pathophysiology and antipsychotic drug-induced metabolic disturbances of schizophrenia. Behavioural brain research, 402, 113101. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2020.113101>
14. American Psychiatric Association. Schizophrenia and other psychotic disorders. In: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Washington, D.C.; American Psychiatric Association; 2013:89–122

15. Klingberg S., Wolwer W., Engel C., Wittorf A., Herrlich J., Meisner C. et al. Negative Symptoms of Schizophrenia as Primary Target of Cognitive Behavioral Therapy: Results of the Randomized Clinical TONES Study. *Schizophrenia bulletin*. 2011. Vol. 37. N 2. P. 98–110.
16. Brown G.W., Birley J.L., Wing J.K. Influence of family life on the course of schizophrenic disorders: a replication. *British Journal of Psychiatry*. 1972. Vol. 121. N562. P. 241–258.
17. McFarlane W.R., Dixon L., Lukens E., Lucksted A., Family psychoeducation and schizophrenia: a review of the literature. *Journal of marital and family therapy*. 2003. Vol. 29. N 2. P. 223–245.
18. Turner D.T., van der Gaag M., Karyotaki E., Cuijpers P. Psychological interventions for psychosis: a meta-analysis of comparative outcome studies. *American Journal of Psychiatry*. 2014. Vol. 171. N 5. P. 523–538.
19. Lindenmayer JP, Liu-Seifert H, Kulkarni PM, et al. Medication nonadherence and treatment outcomes in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder with suboptimal prior response. *J Clin Psychiatry* 2009;70(7):990–996.
20. Rummel-Kluge C, Kissling W. Psychoeducation for patients with schizophrenia and their families. *Exp Rev Neurother* 2008;8(7):1067–1077.
21. Dickerson FB, Lehman AF. Evidence-based psychotherapy for schizophrenia: 2011 update. *J Nerv Ment Dis* 2011;199(8):520–526.
22. Sommer, I. E., Brand, B. A., Gangadin, S., Tanskanen, A., Tiihonen, J., & Taipale, H. (2023). Women with Schizophrenia-Spectrum Disorders After Menopause: A Vulnerable Group for Relapse. *Schizophrenia bulletin*, 49(1), 136–143. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbac139>
23. Kang, Z., Qin, Y., Sun, Y., Lu, Z., Sun, Y., Chen, H., Feng, X., Zhang, Y., Guo, H., Yan, H., & Yue, W. (2023). Multigenetic Pharmacogenomics-Guided Treatment vs Treatment As Usual Among Hospitalized Men With Schizophrenia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA network open*, 6(10), e2335518. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.35518>
24. Natividad, M., Seeman, M. V., Paolini, J. P., Balagué, A., Román, E., Bagué, N., Izquierdo, E., Salvador, M., Vallet, A., Pérez, A., Monreal, J. A., & González-Rodríguez, A. (2023). Monitoring the Effectiveness of Treatment in Women with Schizophrenia: New Specialized Cooperative Approaches. *Brain sciences*, 13(9), 1238. <https://doi.org/10.3390/brainsci13091238>
25. Стал, С. М. Основы психофармакологии. Теория и практика / С. М. Стал ; пер. с англ. ; под ред. Д. Криницкого. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020
26. Taipale H, Solmi M, Lähteenvirta M, Tanskanen A, Correll CU, Tiihonen J. Antipsychotic use and risk of breast cancer in women with schizophrenia: a nationwide nested case-control study in Finland. *Lancet Psychiatry*. 2021 Oct;8(10):883-891. doi: 10.1016/S2215-0366(21)00241-8. Epub 2021 Aug 30. PMID: 34474013.
27. Labad J, Montalvo I, González-Rodríguez A, García-Rizo C, Crespo-Facorro B, Monreal JA, Palao D. Pharmacological treatment strategies for lowering prolactin in people with a psychotic disorder and hyperprolactinaemia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res*. 2020 Aug;222:88-96. doi: 10.1016/j.schres.2020.04.031. Epub 2020 Jun 2. PMID: 32507371.
28. Brady, R. O., Jr, Gonsalvez, I., Lee, I., Öngür, D., Seidman, L. J., Schmahmann, J. D., Eack, S. M., Keshavan, M. S., Pascual-Leone, A., & Halko, M. A. (2019). Cerebellar-Prefrontal Network Connectivity and Negative Symptoms in Schizophrenia. *The American journal of psychiatry*, 176(7), 512–520. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.18040429>
29. Ponce, G. V., Klaus, J., & Schutter, D. J. L. G. (2022). A Brief History of Cerebellar Neurostimulation. *Cerebellum* (London, England), 21(4), 715–730. <https://doi.org/10.1007/s12311-021-01310-2>
30. Cao, H., & Cannon, T. D. (2019). Cerebellar Dysfunction and Schizophrenia: From "Cognitive Dysmetria" to a Potential Therapeutic Target. *The American journal of psychiatry*, 176(7), 498–500. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19050480>
31. Hua, J. P. Y., Abram, S. V., & Ford, J. M. (2022). Cerebellar stimulation in schizophrenia: A systematic review of the evidence and an overview of the methods. *Frontiers in psychiatry*, 13, 1069488. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.1069488>
32. Drake R.J., Husain N., Marshall M. et al. Effect of delaying treatment of first-episode psychosis on symptoms and social outcomes: a longitudinal analysis and modelling study. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(7):602-610.
33. Correll, C. U., Tusconi, M., Carta, M. G., & Dursun, S. M. (2024). What Remains to Be Discovered in Schizophrenia Therapeutics: Contributions by Advancing the Molecular Mechanisms of Drugs for Psychosis and Schizophrenia. *Biomolecules*, 14(8), 906. <https://doi.org/10.3390/biom14080906>
34. Falkai P, Schwaiger R, Schmitt A, Röll L, Maurus I. Sports Therapy for Schizophrenia Psychoses: from the Idea to the Guideline. *Gesundheitswesen*. 2023 Sep;85(S 03):S212-S217. English, German. doi: 10.1055/a-2129-7421. Epub 2023 Sep 26. PMID: 37751760.
35. Maurus I, Roell L, Lembeck M, Papazova I, Greska D, Muenz S, Wagner E, Campana M, Schwaiger R, Schneider-Axmann T, Rosenberger K, Hellmich M, Sykorova E, Thieme CE, Vogel BO, Harder C, Mohnke S, Huppertz C, Roeh A, Keller-Varady K, Malchow B, Walter H, Wolfarth B, Wölwer W, Henkel K, Hirjak D, Schmitt A, Hasan A, Meyer-Lindenberg A, Falkai P. Exercise as an add-on treatment in individuals with schizophrenia: Results from a large multicenter randomized controlled trial. *Psychiatry Res*. 2023 Oct;328:115480. doi: 10.1016/j.psychres.2023.115480. Epub 2023 Sep 10. PMID: 37716320.

**Сведения об авторах:**

**Скворцов Всеволод Владимирович** - д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ, vskvortsov1@ya.ru, <http://orcid.org/0000-0002-2164-3537>. (контактное лицо)

**Скворцова Екатерина Михайловна** – врач общей практики, клиника «Медси-Диалайн», Волгоград, ассистент кафедры теоретической биохимии с курсом клинической биохимии ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ, kat.sqo@gmail.com, [https://orcid.org/0000-0002-8309-7244](http://orcid.org/0000-0002-8309-7244).

**Козлов Глеб Геннадьевич** - студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ, kozlov.gleb256@yandex.ru, [https://orcid.org/0009-0005-4121-2477](http://orcid.org/0009-0005-4121-2477)

**Нешипор Егор Алексеевич** - студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ, e.netpor@yandex.ru, [https://orcid.org/0009-0009-3456-5580](http://orcid.org/0009-0009-3456-5580)

**Казачок Даниил Олегович** - студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ, daniil.kazachek2001@mail.ru, [https://orcid.org/0009-0005-5780-4741](http://orcid.org/0009-0005-5780-4741)

**Азаров Александр Анатольевич** - студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ, azarov73.azarov@yandex.ru, [https://orcid.org/0009-0009-1283-2940](http://orcid.org/0009-0009-1283-2940)

**Хадасhev Юнаид Абдул-Халикович** - студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ, unadikhadashev@gmail.com, [https://orcid.org/0009-0004-9171-8145](http://orcid.org/0009-0004-9171-8145)

**Лагутина Анна Игоревна** - студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ, ann.lagutina2001@yandex.ru, [https://orcid.org/0009-0006-4099-4291](http://orcid.org/0009-0006-4099-4291).

**Дата поступления:** 18.11.2024

**Received:** 18.11.2024

**Принята к печати:** 13.01.2025

**Accepted:** 13.01.2025

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

**The authors declare no conflicts of interest.**

# Перспективы изучения и терапии психогенно обусловленного обсессивно-компульсивного расстройства

**А.А. Хватков<sup>1</sup>, В.Э. Медведев<sup>1-3</sup>**

<sup>1</sup> Кафедра психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии ФНМО МИ РУДН им. Патриса Лумумбы, Москва

<sup>2</sup> МОНИКИ им. М.Ф. Владимиরского, Москва

<sup>3</sup> ФГБУ «Клиническая больница №1» УДП РФ, Москва

## Резюме

Обсессивно-компульсивное расстройство (OKR) наносит существенный ущерб образованию, работе и качеству жизни пациентов. В статье обсуждается проблема выявления факторов риска психогенно обусловленных OKR (органический субстрат, патофизиология, психотравма, личностные и психические расстройства) и их возможного влияния на клинические и динамические характеристики и методы терапии (психотерапия, психо-фармакотерапия, комбинированная) OKR.

**Ключевые слова:** психогенез, обсессивно-компульсивное расстройство, коморбидность, терапия

**Для цитирования:** А.А. Хватков, В.Э. Медведев. Перспективы изучения и терапии, психогенно обусловленного обсессивно-компульсивного расстройства. Психиатрия и психофармакотерапия. 2025; 1: 47–54. DOI: 10.62202/2075-1761-2025-27-1-47-54

## Prospects for the study and therapy of psychogenically caused obsessive-compulsive disorder

**A.A. Khvatkov<sup>1</sup>, V.E. Medvedev<sup>1-3</sup>**

<sup>1</sup> Department of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatic Pathology of the Russian National Academy of Medical Sciences. Patrice Lumumba, Moscow

<sup>2</sup> MONIKI named after M.F. Vladimirsy, Moscow

<sup>3</sup> Federal State Budgetary Institution "Clinical Hospital No. 1" of the UDP of the Russian Federation, Moscow

## Abstract

Obsessive-compulsive disorder (OCD) causes significant damage to patients' education, work, and quality of life. The article discusses the problem of identifying risk factors for psychogenically caused OCD (organic substrate, pathophysiology, psychotrauma, personality and mental disorders) and their possible impact on the clinical and dynamic characteristics and methods of therapy (psychotherapy, psychopharmacotherapy, combined) OCD.

**Keywords:** psychogeny, obsessive-compulsive disorder, comorbidity, therapy.

**For citation:** A.A. Khvatkov, V.E. Medvedev. Prospects for the study and therapy of psychogenically caused obsessive-compulsive disorder. Psychiatry and psychopharmacotherapy. 2025; 1: 47–54. DOI: 10.62202/2075-1761-2025-27-1-47-54

Обсессивно-компульсивное расстройство (OKR) – распространенное психическое заболевание, характеризующееся наличием обсессий и/или компульсий, вызывающих дистресс и негативно влияющих на жизнь пациента [1].

OKR страдают 1-3% населения во всем мире, а обсессивно-компульсивные симптомы в течение жизни на субпогрому уровне присутствуют, по меньшей мере, у 28% населения [2].

OKR наносит существенный ущерб образованию, работе и качеству жизни: у пациентов с OKR чаще, чем в популяции, наблюдаются периоды отпуска по болезни ≥90 дней (10,4% против 1,6% соответственно) и периоды безработицы ≥180 дней (4,0% против 2,2% соответственно) в течение последнего года, чаще, по сравнению с лицами без OKR, диагностируются другие психические расстройства в течение 5 лет (44,9% против 3,4% соответственно) [3]. У больных OKR риск получения пенсии по инвалидности в 17 раз выше, чем у лиц без этого расстройства [3].

Несмотря на то, что OKR может передаваться по наследству (риск развития OKR у ребенка тем выше, чем ближе родство и меньше возраст, когда появились симптомы), до настоящего времени «гена OKR» не обнаружено, но выделены определенные аллели генов, которые могут сигнализировать о большей уязвимости к развитию OKR [4].

## Коморбидность OKR

В литературе широко представлены данные о высокой частоте коморбидности OKR с другими психическими расстройствами: депрессивными, тревожными, включая паническое, социальное и специфические фобии, а также посттравматическим стрессовым расстройством.

В сравнительном анализе 8580 пациентов с изолированным OKR, OKR с другими невротическими расстройствами и группой сравнения без OKR, у 62% обследованных установлена коморбидность OKR с сопутствующими психическими расстройствами: депрессивным эпизодом (37%), генерализованным тревожным расстройством (ГТР, 31%), агорафобией и/или паническим расстройством (22%), социальной (17%) и специфическими фобиями (15%) [5].

OKR и посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) часто являются коморбидными расстройствами и имеют общие клинические симптомы и черты (например, интрузивные представления и избегающее поведение). У пациентов с OKR и ПТСР в течение жизни отмечаются большая тяжесть симптомов OKR, более частое наличие сопутствующих расстройств настроения и употребления психоактивных веществ и более низкое качество жизни, чем у пациентов с изолированным OKR [6]. Например, группа ученых во главе с С.М. Pinciotti (2022) провели ис-

следование типичных проявлений ОКР и ПТСР у лиц с коморбидными ОКР и ПТСР. Клиническая выборка составляла 1014 пациента с диагнозом ОКР ( $n = 928$ ), ПТСР ( $n = 40$ ) и ОКР+ПТСР ( $n = 46$ ). Пациенты группы ОКР+ПТСР сообщали о более тяжелых симптомах ОКР и не демонстрировали уникального фенотипического проявления. Симптомы в группе ОКР+ПТСР были более гетерогенны, чем в группах изолированных ОКР и ПТСР [7].

Более 30% взрослых с ОКР диагностируется ГТР в течение жизни [8]. М.А. Grados с соавт. (2006) провели исследование, в котором выявили совпадение между ГТР и ОКР, основанное на феноменологических, а также возможных патофизиологических общностях. Общими клиническими особенностями двух расстройств авторы назвали повторяющиеся когниции (навязчивые мысли, руминации), негативные эмоции и снижение психического контроля (критичности) [9].

В то же время отмечены и клинические различия между ГТР и ОКР: предметом тревоги при ГТР являются реальные проблемы человека, например с работой, со здоровьем, семьей, финансами и т.д., в то время как при ОКР фобии зачастую паралогичны, бессмысленны и даже аморальны (контрастные обсессии сексуального, агрессивного, религиозного содержания и др.) [10]. Пациенты отличаются и по степени критичности к навязчивым идеям. По мнению D. Berle и V. Starcevic (2005), при ОКР «навязчивая мысль или образ провоцируют переживание чувства, которое приравнивается к действительно происходящему пугающему событию». Таким образом, навязчивая идея вызывает цепь процессов, которая включает в себя интерпретацию навязчивого содержания, связанный с ним страх и поведенческие последствия, такие как компульсивное поведение (например, мытье рук из-за страха заражения). Пациенты же с ГТР не верят, что их мысли могут влиять на события, в отличие от пациентов с ОКР [11].

Кроме того, пациенты с ГТР проявляют беспокойство или тревожные опасения, которые могут сопровождаться телесными жалобами [12]. Они в большей степени, чем при ОКР, сосредоточены на соматических проблемах и не считают чувство чрезмерной тревоги основной жалобой. Пациенты же с ОКР обращаются к врачам общего профиля с необычными жалобами, такими как сухость рук из-за чрезмерного мытья, кровоточивость десен из-за чрезмерной чистки зубов или неспособность сосредоточиться или уснуть из-за тревожных навязчивых идей [13].

Чрезвычайно высока (13-56%) коморбидность между ОКР и паническим расстройством (ПР) [14]. Между симптомами ОКР и ПР также обнаруживается ряд сходств, таких как ипохондрическая поляризация и избыток оценки рисков [15].

Социальная фобия (СФ) также является частым сопутствующим тревожным расстройством при ОКР. По данным L. Tibi и соавт. [16], которые проанализировали данные 382 пациентов с ОКР, СФ присутствовала почти у 20%. Среди пациентов с ОКР социофобия имела значительно более раннее начало по сравнению с больными СФ без ОКР. В отличие от ОКР социофобия представляет монотематический сильный, иррациональный страх ситуации, определенного объекта или деятельности; тревога напрямую связана с фобическими стимулами; триггеры фобий

специфичны для объекта или ситуаций, вызывающих страх, и являются внешними, связанными с определенной реальной ситуацией; реакция обычно заключается в избегании триггеров [16].

ОКР также коморбидно с депрессией [17-19]. У страдающих депрессией ОКР развивается в более раннем возрасте, обсессии и компульсии более тяжелые, чем у страдающих ОКР без депрессии [20].

Ch. Canavera с соавт. (2010) провели исследование детей и подростков путем изучения клинических коррелятов, связанных с сопутствующими депрессивными расстройствами в клинической выборке молодежи с ОКР. Одна группа состояла из 28 детей (в возрасте 10-17 лет), которые соответствовали диагностическим критериям ОКР без депрессивных расстройств. Вторая группа, соответствующая первой по возрасту и полу, состояла из 28 детей, страдающих ОКР и депрессией. Результаты показали, что сопутствующая депрессия и ОКР связаны с более серьезными проблемами интернализации, более обширной обсессивно-компульсивной симптоматикой и большим количеством социальных проблем. Молодежь с коморбидной депрессией и ОКР также имела более высокий уровень семейных конфликтов [21].

Помимо общности таких симптомов, как безрадостность (ангедония), чрезмерная нерешительность, чувство безнадежности, беспомощности и вины, описана параллель между навязчивыми идеями и негативными моделями мышления, характерными для депрессии. Навязчивые идеи по поводу «табуированных» тем (например, насилия, секса, религии) часто сочетаются с негативной самооценкой (например, «я – плохой человек из-за таких мыслей»). Эти мысли могут поддерживать и/или усиливать депрессивные симптомы. И наоборот, возможно, что депрессивные симптомы обеспечивают контекст, который формирует содержание навязчивых идей и компульсий [22].

Кроме того, описаны влияния тяжести депрессии, сопутствующей ОКР, на вероятность самоубийства [23]. В исследованиях депрессии и риска самоубийства у пациентов с ОКР 52% пациентов испытывали суицидальные мысли. У всех пациентов с тяжелой и очень тяжелой депрессией, связанной с ОКР, обнаруживались суицидальные мысли, при умеренной депрессии – 87,5%, а при легкой депрессии – только 35% [24-28].

### Психогенные ОКР

Несмотря на широкое освещение в научной литературе вопросов коморбидности ОКР, авторами практически не обсуждается вопрос о роли стрессогенных (психотравмирующих) воздействий и гетерогенных психических расстройств в качестве факторов риска развития психогенных ОКР. Можно констатировать недостаточное количество исследований факторов риска и динамики симптомов психогенно обусловленных ОКР [29-30].

В отдельных работах, имеющих ряд методологических ограничений, предполагается, что на развитие и течение ОКР влияет взаимодействие между жизненными событиями и особенностями врожденной структуры нервной системы [31-32].

Некоторые исследования демонстрируют временную связь между стрессовыми жизненными событиями и раз-

витием ОКР у лиц, не имеющих семейного анамнеза этого заболевания [33]. G. Rosso с соавт. обнаружили, что примерно у 60% из 329 участников целенаправленного исследования ОКР развивается после переживания стрессовых жизненных событий [34]. В другом исследовании сообщается, что около 50% пациентов с ОКР пережили по крайней мере одно психотравмирующее событие [32]. В этих исследованиях психотравмирующие события включают, но не ограничиваются, межличностными конфликтами, потерей личного имущества, виктимизацией, критикой или насмешками, болезнью, потерей доверия, смертью близкого человека, войной, стихийными бедствиями, автомобильными авариями, разводом и/или разлукой с близкими.

Специалисты отделения нейропсихиатрии Высшей школы медицинских наук Университета Кюсю [35] провели ряд исследований, в которых изучили условия возникновения ОКР у 281 пациента и сравнили клинические характеристики среди групп со стрессовыми жизненными событиями. В результате оказывается, что 172 (61,2%) пациента пережили различные психотравмирующие события, а 98 (34%) – имели травматический опыт до начала ОКР. Больные, у которых были стрессовые жизненные события, демонстрировали больше симптомов страха заражения по сравнению с теми, у кого таких жизненных событий не было. Кроме того, пациенты, у которых были специфические травматические переживания, демонстрировали тенденцию к накоплению гетерогенных навязчивых идей.

В других работах переживания жестокого обращения, сексуального надругательства и распада семьи обнаруживают корреляцию с тяжестью формирующихся обессивно-компульсивных симптомов [36]. L. Destree с соавт. (2020), оценивая в большой многоцентровой выборке значение трех различных типов стрессовых жизненных событий – так называемых потерь (смерть близкого человека, прекращение романтических отношений и тяжелая болезнь) для тяжести конкретных симптомов и скорости прогрессирования от субклинического к клиническому ОКР, обнаруживают, что прекращение отношений связано с более быстрой скоростью прогрессирования от подпрогрессивного состояния до клинического ОКР, смерть близкого человека связана с увеличением тяжести симптомов патологического накопительства (хординг) [37]. В других исследованиях связь между травматическими факторами и острым началом ОКР, а также «содержание» психотравмы с конкретными аспектами ОКР, предполагают более быстрое прогрессирование заболевания. Например, смерть близкого человека усиливает тяжесть симптомов с содержанием агрессии и насилия, а прекращение отношений может быть связано с увеличением тяжести симптомов сексуального/религиозного аспекта [38-39].

Обобщая представленные выше данные, можно сделать вывод о том, что психотравма и психические расстройства (тревожные, депрессивные, ПТСР), предшествующие или развивающиеся на фоне ОКР, могут служить маркером для выявления людей с риском развития клинического ОКР [40], а также способствовать манифестиации/обострению обессивно-компульсивной симптоматики [41]. В тоже время необходимо признать, что на текущий момент

отсутствуют убедительные данные о клинических особенностях и вариантах динамики психогенных ОКР, как на фоне, так и после разрешения психогенного фактора.

Несмотря на проводимые исследования, патофизиологическая связь между психической травмой и ОКР также остается недостаточно и противоречиво изученной. Неясно, является ли психотравма независимой причиной ОКР или неспецифическим пусковым фактором, взаимодействующим с ранее существовавшим заболеванием иющим лишь усугубить ОКР [32].

Патофизиологические доклинические исследования демонстрируют, что психическая травма оказывает заметное воздействие на кортикострарные и лимбические цепи. В частности, стрессовые события могут приводить к атрофии нейронов в лобной коре (особенно в медиальной префронтальной коре), дорсомедиальном полосатом теле (хвостатом) и гиппокампе, к гипертрофии нейронов в дорсолатеральном полосатом теле (скорлупе) и миндалевидном теле. Эти нейробиологические эффекты отражают зарегистрированные нейронные аномалии, способствующие дисбалансу между целенаправленным и привычным поведением при ОКР. Модуляция кортикострарных и лимбических цепей под воздействием психотравмы и возникающий в результате дисбаланс между привычками и целенаправленным обучением и поведением, возможно, обусловливают то, что психотравмирующие события может вызвать или усугубить симптоматику ОКР [42].

Некоторые исследования показывают связь ОКР с функциональными нарушениями нервной системы. Так, C. Raposo-Lima и P. Morgado (2020) указывают, что у пациентов с ОКР ими выявлены дисфункция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и нарушение реакции на стресс [43]. A. Aycicegi с соавт. (2003) проводят нейропсихологическое тестирование пациентов с ОКР, выявляют нарушения, затрагивающие орбитофронтальную область головного мозга, и фиксируют дефицит показателей исполнительной функции. Пациенты с ОКР также демонстрируют снижение производительности в тестах на зрительную/пространственную и вербальную память. Кроме того, они получают значительно более высокие баллы по показателям расторможенности, импульсивности и височно-лимбических симптомов, указывающих на вовлеченность в развитие ОКР дисфункции орбитофронтально-лимбической сети [44].

M.W. Otto (1992) предлагает два возможных объяснения нейропсихологических нарушений при ОКР: во-первых, навязчивые идеи и компульсии могут возникнуть вследствие лежащих в их основе нейропсихологических нарушений; во-вторых, симптомы ОКР могут сами по себе являться причиной нарушения нервных механизмов, что приводит к нарушению психического функционирования и, следовательно, к нейропсихологическим дефицитам [45].

M. Biria с соавт. (2023) в своем исследовании используют протонную магнитно-резонансную спектроскопию для оценки баланса возбуждающей и тормозной нейротрансмиссии путем измерения уровней глутамата и ГАМК в передней поясной извилине и дополнительной двигательной области головного мозга у здоровых добровольцев и па-

циентов с обсессиями. Результаты показывают, что у пациентов с ОКР существует дисбаланс между глутаматом и ГАМК в обеих изучаемых областях мозга. Исследователи также обнаруживают, что у людей, не страдающих ОКР, но склонных к ритуальному и компульсивному поведению, уровень глутамата в одной из этих областей мозга также повышен [46]. Кроме того, тяжесть симптомов ОКР, а также склонность к ритуальному и компульсивному поведению оказываются связанными с более высоким уровнем глутамата в дополнительной моторной области. Таким образом, повышенный уровень глутамата может оказаться биомаркером ОКР.

Российский психолог В.В. Любарский (2007) высказывает мнение о том, что у пациентов, которые страдают ОКР, есть достаточно ярко выраженная интолерантность к такому явлению, как неопределенность [47]. Одновременно с этим у них отмечается довольно существенная потребность «по-особому относиться к своему окружающему пространству». Они особым образом его структурируют, приводят в порядок, совершая определенные действия. Для них подобные манипуляции являются смыслообразующими, выступают в качестве основного мотива в общей системе мотивационных потребностей, которые выстроены у такого человека в своей собственной иерархии. Как результат такого мышления, даже относительно небольшая неопределенность относительно результатов в той или иной ситуации вызывает тревогу и негативные прогнозы.

У многих пациентов с ОКР обнаруживаются ошибочные убеждения и установки, включая следующие:

- Утрированное чувство собственной ответственности за предстоящие события и склонность преувеличивать негативные последствия неудач;
- Перфекционизм и неспособность переносить неопределенность («низкая толерантность к неопределенности»);
- Переоценка роли и важности мыслей (вера в то, что наличие «плохих, запрещенных» мыслей так же плохо, как и реальные действия);
- Убеждение в возможности преодолеть навязчивое мышление [27, 48].

Другими словами, возникновению и сохранению навязчивых состояний благоприятствует несколько типов убеждений: преувеличение чувство ответственности; гиперболизация важности и значения определенных мыслей; озабоченность по поводу необходимости контролировать мысли; переоценка опасности тех или иных ситуаций [53].

В статье О.А. Сагалаковой и др. (2020) указывается на предположения некоторых исследователей по поводу патологического механизма ОКР, который заключается не только в содержании мыслительного компонента психической деятельности, сколько в том, в какой форме она протекает: именно своеобразная форма организации и интеграции переживаний, особенности схемы построения умозаключений – ведущий механизм развития ОКР [49].

Несмотря на проводимые исследования личности, общепризнанных данных о том, какие патопсихологические или патохарактерологические факторы оказывают влияние на развитие психогенных ОКР, нет [50, 51].

## Лечение ОКР

Лечение ОКР как у взрослых, так и у детей и подростков основывается на психофармакотерапии, когнитивно-поведенческой терапии (КПТ) и психообразовании. Как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), так и КПТ систематически исследованы, и их эффективность подтверждена эмпирически [52]. Большая часть пациентов с ОКР положительно реагирует на один из этих методов лечения или их комбинацию, однако у 40-60% пациентов сохраняются резидуальные (остаточные) симптомы даже после адекватных по продолжительности и интенсивности (дозированию) курсов лечения [53].

В качестве лекарственных средств первого выбора рекомендуются антидепрессанты, с выраженным ингибированием механизма реаптейка серотонина, в первую очередь СИОЗС. Есть много информации об их эффективности как на купирующим (остром), так и на поддерживающем (профилактическом) этапах лечения [54].

Общеизвестным фактом является необходимость использования для терапии ОКР более высоких доз СИОЗС по сравнению с таковыми при депрессиях и тревожных расстройствах [55]. В связи с этим у большинства пациентов рекомендована постепенная титрация дозировок СИОЗС к верхней границе. Также существуют ограниченные данные об эффективности супратерапевтических доз СИОЗС (например, до 450 мг/сут флуоксамина (Рокона)) [56], однако данный подход используется ограниченно как в связи с нарушением требований инструкции к применению препарата.

В обзорных работах по сравнению эффективности различных СИОЗС российские авторы констатируют, что флуоксамин достоверно эффективен при лечении коморбидных ОКР и тревожных, соматизированных и соматовегетативных расстройств [57, 58].

Выводы авторов находят подтверждение в РКИ. В частности, в 6-недельном открытом проспективном неконтролируемом исследовании терапевтической эффективности и переносимости флуоксамина (50-300 мг/сут, средняя доза 125 мг/сут) при лечении пациентов с дисморфией (относимой сегодня в МКБ-11 к расстройствам обсессивно-компульсивного спектра [59]) в рамках депрессивного и тревожно-ипохондрического синдрома к моменту завершения наблюдения клинически значимое улучшение (пациенты, квалифицированные как респондеры по принятым в исследовании критериям) фиксируется у 71% больных [60].

К похожим выводам приходят К. Phillips и соавт. (2004), доказывая, что при лечении дисморфии, осложненной присоединением тревоги и депрессии, применение флуоксамина приводит не только к редукции или купированию проявлений собственно дисморфии, но и к нивелированию коморбидных депрессивных, тревожных и диссомических расстройств [61].

Важно отметить, что, по мнению разных авторов, флуоксамин (Рокона и др.) также эффективен при гетерогенных психогенно-провоцированных расстройствах: депрессии [62-65] и постковидной тревоге [65-66], у молодых (18-20 лет) пациентов с расстройством адаптации с выраженным тревожными и вегетативными нарушениями [67]. Результаты назначения препарата убедительно

# РОКОНА®

ингибитор  
обратного захвата  
серотонина

флуvoxамин 50 и 100 мг

свидетельствуют, что флуvoxамин (Рокона) эффективен при разных клинических формах психогенных расстройств. Тимолептический и анксиолитический эффекты флуvoxамина наступают уже на 2-3-й неделе терапии и характеризуются гармоничной редукцией как депрессивной, так и тревожной (включая ипохондрическую) и фобической симптоматики. Дальнейшая положительная динамика сохраняется в течение длительного времени.

Полученные результаты соотносятся с оценкой эффективности флуvoxамина при лечении больных с ПТСР [68]. В трех 10- и 14-недельных открытых несравнительных исследованиях флуvoxамина (100-300 мг/сут) у ветеранов войн улучшения самочувствия пациентов касаются устранения и профилактики симптомов чрезмерного возбуждения, наряду с уменьшением беспокойства и нормализацией сна [69-71].

Таким образом, флуvoxамин (Рокона) потенциально является препаратом выбора для лечения психогенных ОКР.

Также для лечения ОКР используют трициклические антидепрессанты (кломипрамин). Исследования кломипрамина показали эффективность в отношении купирования обсессий, ритуалов и фобической симптоматики [72].

В спектре действия анксиолитиков (гидроксизин, бензодиазепины и др.) отсутствует антиобсессивный эффект, но, тем не менее, комплексное применение с антидепрессантами помогает уменьшить тревожный компонент обсессий. Особенно эффективны транквилизаторы при сочетании симптоматики ОКР с другими тревожными расстройствами [73].

При отсутствии эффекта от антидепрессивной терапии, а также при хронических формах ОКР, рефрактерном течении ОКР с преобладанием компульсивного поведения рекомендовано применение сочетания атипичных антипсихотиков (арипипразол (Ралотекс), рисперидон, кветиапин и др.) с СИОЗС [74-77].

Стоит отметить, что, несмотря на наличие определенных схем терапии классического ОКР, лечение психогенного ОКР недостаточно изучено. Исходя из анализа литературы, можно предположить, что для психогенного ОКР в приоритете может оказаться именно психотерапия, в отличие от классического ОКР, где предпочтение отдается фармпрепаратам, а психотерапия является дополнительным лечением.

Для достижения большего эффекта от психотерапии при ОКР объединяют бихевиоральные и когнитивные подходы. Программа терапии сочетает в себе техники внешнего воздействия, предупреждения реакций и когнитивное реструктурирование. По данным метаанализа, средняя величина эффекта КПТ при психогенных ОКР составляет до 1,45 (доверительный интервал 0,68-2,22) [78]. Благодаря когнитивному реструктурированию пациенты могут осознать влияние их мыслей и убеждений на поведение (ритуалы и избегания), выявить функциональную взаимосвязь между обсессиями и ритуалами и овладеть стратегиями ихнейтрализации. Бихевиоральная модель предполагает применение техник внешнего воздействия и предупреждения реакций, направленных на взаимосвязь между обсессиями и компульсиями, с целью ослабления этой взаимосвязи и вызванного ими дистресса. Пациент



не бойся, я с тобой

- **Терапия депрессий различного генеза и обсессивно-компульсивных расстройств<sup>1</sup>**
- **Оказывает противотревожное действие за счет агонизма к сигма-1 рецепторам<sup>1,2</sup>**
- **Нормализует качество сна<sup>3</sup>**
- **Производство по стандартам GMP из европейской субстанции<sup>4</sup>**



РУ ЛП-№(000588)-(РГ-RU) от 18.02.2022

1. Общая характеристика лекарственного препарата Рокона®. 2. Westenberg H, Sandner C. Tolerance and safety of fluvoxamine and other antidepressants. Int J Clin Pract, april 2006, 60, 4, 482-491. 3. Hao Y, Hu Y, Wang H, et al. The Effect Of Fluvoxamine On Sleep Architecture Of Depressed Patients With Insomnia: An 8-Week, Open-Label, Baseline-Controlled Study. Nat Sci Sleep. 2019 Nov 4;11:291-300. 4. По данным государственного реестра лекарственных средств <https://grls.rosminzdrav.ru/default.aspx>.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

сознательно сталкивается с предметами, людьми или ситуациями, которые вызывают у него страх, и пытается предотвратить компульсии, что постепенно приводит к снижению уровня тревоги [73].

Другой эффективной техникой когнитивной терапии, которая может снизить выраженность навязчивых состояний, является запись повторяющихся мыслей с последующим обсуждением в рамках общих принципов терапии навязчивостей [79].

Цель психотерапевтического воздействия при когнитивной терапии ОКР – изменение когнитивных убеждений, искаженных и завышенных оценок, ригидности, категоричности. Важную роль в процессе когнитивной терапии играют так называемые «поведенческие эксперименты». Суть таких экспериментов заключается в том, что пациент на практике убеждается в ошибочности своих убеждений, их ненаадежности. Особенно значимы подобные эксперименты для опровержения мыслей, касающихся необходимости и возможности абсолютного контроля за какой-либо опасностью. Для большинства пациентов с навязчивыми состояниями типична переоценка опасности, угрозы от того или иного события или пребывания в той ситуации, реальная опасность которой невысока. Задача когнитивной терапии – коррекция подобных убеждений [79, 80].

### **Заключение**

Таким образом, ОКР согласно историческим предпосылкам выделено в отдельную группу заболеваний. Улучшения в методологии, включая использование групп сравнения, современных методов исследований и диагностики, структурирования полученных данных и стандартных диагностических критериев, способствуют расширению понимания ОКР, однако мало затрагивают вопросы патогенеза и клинической дифференциации психогенных ОКР. Тема изучения психогенных ОКР актуальна из-за их распространенности среди населения практически во всех странах, независимо от уровня жизни, географического положения, возраста пациентов. ОКР оказывает влияние на трудовую деятельность и социальную адаптацию пациентов, снижая их качество жизни. Стressовые жизненные события способны ускорить переход от субклинического к клиническому ОКР, а также повлиять на выраженность отдельных аспектов ОКР. При этом недостаточно изучены личностные факторы риска развития заболевания. Также недостаточно изучена зависимость типа и динамики ОКР от вида, продолжительности и завершенности психогенной травмы. В вопросе терапии нет дифференцированного лечения различных видов ОКР. Очевидно, что тема исследований психогенных ОКР остается открытой к дальнейшему изучению. Новая информация может принести пользу клиницистам при анализе взаимосвязей и функциональных пересечений между конкретными травматическими событиями и симптомами, которые с большей вероятностью могут возникнуть в результате этих событий или усугубиться ими [32].

### **Список литературы**

1. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th Edition, Text Revision (DSM-IV-TR). American Psychiatric Association, 2000; 915 ISBN 9780890420621
2. Kessler R.C., Chiu W.T., Demler O., Walters E.E. Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. Archives of General Psychiatry. 2005; Vol. 62(6): 617-627.
3. de la Cruz L.F., Helgesson M., Mittendorfer-Rutz E., Pérez-Vigil A. Labour market marginalisation in obsessive-compulsive disorder: a nationwide register-based sibling control study. Psychological Medicine. 2018 ; Vol. 49(6): 1-10.
4. Burton Ch.L., Lemire M., Xiao B. et al. Genome-wide association study of pediatric obsessive-compulsive traits: shared genetic risk between traits and disorder. Transl. Psychiatry. 2021; Vol. 11(1): 91.
5. Torres A.R., Prince M.J. et al. Obsessive-compulsive disorder: prevalence, comorbidity, impact, and help-seeking in the British National Psychiatric Morbidity Survey of 2000. American Journal of Psychiatry. 2006; Vol. 163(11): 1978-1985.
6. Pinciotti C.M., Chad W.T., Riemann B.C. Symptom severity and presentation in comorbid OCD and PTSD: A clinical replication. Bull Menninger Clin. 2022; Vol. 86(3): 183-203.
7. Pinciotti C.M., Fontenelle L.F., Van Kirk N., Riemann B.C. Co-Occurring Obsessive-Compulsive and Posttraumatic Stress Disorder: A Review of Conceptualization, Assessment, and Cognitive Behavioral Treatment. J Cogn Psychother. 2022; 36(3):207-225. doi: 10.1891/jcp-2021-0007.
8. Andrews G., Stewart G., Morris-Yates A., Holt P., Henderson S. Evidence for a general neurotic syndrome. Br. J. Psychiatry. 1990; Vol. 157: 6-12.
9. Grados M., Leung D., Ahmed Kh., Aneja A.. Obsessive-Compulsive Disorder and Generalized Anxiety Disorder: A Common Diagnostic Dilemma. Primary Psychiatry. 2006; Vol. 12(3): 40-46.
10. Barlow D.H. Anxiety and Its Disorders: The Nature and Treatment of Anxiety and Panic. // 2nd editionThe Guilford Press. – New-York. 2002.
11. Berle D., Starcevic V. Thought-action fusion: review of the literature and future directions. Clin. Psychol. Rev. 2005; Vol. 25(3): 84.
12. Zadeh H.Kh., Bahari H., Rezaei E. Comparing of Thought-Action Fusion (TAF) and Worry between Patients with GAD, OCD diagnosis and Normal group. Journal of Applied Science and Agriculture Received. 2014; Vol. 9(6): 2649-2653.
13. Abramowitz J.S., Foa E.B. Worries and obsessions in individuals with obsessive-compulsive disorder with and without comorbid generalized anxiety disorder. Behav. Res. Ther. 1998; Vol. 36(7-8): 695-700.
14. Pallanti S., Grassi G., Sarrecchia E.D. et al. Obsessive-compulsive disorder comorbidity: clinical assessment and therapeutic implications. Front. Psychiatry. 2011; Vol. 2: 70.
15. Insel T.R., Hamilton J.A., Guttmacher L.B., Murphy D.L. D-amphetamine in obsessive-compulsive disorder. Psychopharmacology. 1983; Vol. 8: 231-235.
16. Tibi L., Asher S., van Oppen P. et al. The correlates of social phobia in OCD: Findings from a large clinical sample. Br J Clin Psychol. 2021; Vol. 60(3): 312-332.
17. Андрющенко А.В. Проблема синдромальной коморбидности депрессивных и обсессивно-фобических расстройств: (Типология, клиника, лечение) Автореф. дис. на соиск. учен. степ. к.м.н., Спец. 14.00.18. – М. 1994. – 23 с.
18. Hong J.P., Samuels J., Bienvenu O.J. et al. Clinical correlates of recurrent major depression in obsessive-compulsive disorder. Depress Anxiety. 2004; Vol. 20(2): 86-91.
19. Cervin M., Lázaro L., Martínez-González A.E. et al. Obsessive-compulsive symptoms and their links to depression and anxiety in clinic - and community-based pediatric samples: A network analysis. J Affect Disord. 2020; Vol. 271: 9-18.
20. Хватков А.А., Медведев В.Э. Особенности клиники и диагностики обсессивно-компульсивного расстройства у детей и подростков. Справ-

- вочник врача общей практики. 2024;8:34-40. DOI:10.33920/med-10-2408-05
21. Canavera Ch., Ollendick Th., Ehrenreich J., Pincus D.B. Clinical correlates of comorbid obsessive-compulsive disorder and depression in youth. *Child Psychiatry and Human Development.* 2010; Vol. 41(6): 94.
  22. Buchholz J.L., Blakey Sh.M., Abramowitz J.S. et al. Predictors of concurrent depressive symptoms in patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research.* 2019; Vol. 279: 267-271.
  23. Chaudhary R.K., Kumar P., Mishra Bh.P. Depression and risk of suicide in patients with obsessive-compulsive disorder: A hospital-based study. *Ind. Psychiatry J.* 2016; Vol. 25(2): 166-170.
  24. Sandstrom A., Radomsky A.S. Beliefs about losing control and other OCD-related cognitions: An experimental investigation. *J. Behav Ther. Exp Psychiatry.* 2024; Vol. 82:101919. doi: 10.1016/j.jbtep.2023.101919
  25. Mathes B.M., Morabito D.M., Schmidt N.B. Epidemiological and Clinical Gender Differences in OCD. *Curr. Psychiatry Rep.* 2019; Vol. 21(5): 36.
  26. Kalra S.K., Swedo S.E. Children with obsessive-compulsive disorder: are they just "little adults"? *J. Clin Invest.* 2009; Vol. 119(4): 46.
  27. Meltzer H., Gill B., Petticrew M., Hinds K. The prevalence of psychiatric morbidity among adults living in institutions. *Int. Rev. Psychiatry.* 2003; Vol.15(1-2): 33.
  28. Attiullah N., Eisen J.L., Rasmussen S.A. Clinical features of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr. Clin. North Am.* 2000; Vol. 23: 469-491.
  29. Акарачкова Е.С., Байдаутетова А.И., Беляев А.А., Блинов Д.В., Громова О.А., Дулаева М.С., Замерград М.В., Исаикин А.И., Кадырова Л.Р., Клименко А.А., Кондрашов А.А., Косиццова О.В., Котова О.В., Лебедева Д.И., Медведев В.Э., Орлова А.С., Травникова Е.В., Яковлев О.Н. Стресс: причины и последствия, лечение и профилактика. Клинические рекомендации. – СПб.: Скифия-принт; М.: Профмединпресс, 2020. – 138 с.
  30. Rasmussen S.A., Eisen J.L., Attiullah N. Clinical features of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatric Clinics of North America.* 2000; Vol. 23(3): 469-491.
  31. Котова О.В., Медведев В.Э., Акарачкова Е.С., Беляев А.А. Ковид-19 и стресс-связанные расстройства. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2021; 121(5-2): 122-128. <https://doi.org/10.17116/jnevro2021121052122>
  32. Cromer K.R., Schmidt N.B., Murphy D.L. An investigation of traumatic life events and obsessive-compulsive disorder. *Behav. Res Ther.* 2007; Vol.45(7): 91.
  33. Cath D.C., van Grootenhuis D.S., Willemsen G. et al. Environmental factors in obsessive-compulsive behavior: Evidence from discordant and concordant monozygotic twins. *Behavior Genetics.* 2008; Vol. 38(2): 20.
  34. Rosso G., Albert U., Asinari G.F. et al. Stressful life events and obsessive-compulsive disorder: clinical features and symptom dimensions. *Psychiatry Res.* 2012 May 30;197(3):259-64. doi: 10.1016/j.psychres.2011.10.005.
  35. Murayama K., Nakao T., Ohno A. et al. Impacts of Stressful Life Events and Traumatic Experiences on Onset of Obsessive-Compulsive Disorder. *Front Psychiatry.* 2020 Dec 3;11:561266. doi: 10.3389/fpsyg.2020.561266.
  36. Vidal-Ribas P., Stringaris A., Rück C. et al. Are stressful life events causally related to the severity of obsessive-compulsive symptoms? A monozygotic twin difference study. *Eur Psychiatry.* 2015;Vol. 30(2): 16.
  37. Destrée L., Albertella L., Torres A.R. et al. Social losses predict a faster onset and greater severity of obsessive-compulsive disorder. *J. Psychiatr Res.* 2020; Vol. 130: 187-193.
  38. Bogetto F., Venturello S., Albert U. et al. Gender-related clinical differences in obsessive compulsive patients. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry.* 1999; Vol. 34: 307-311.
  39. Barzilay R., Patrick A., Monica E. et al. Association between early-life trauma and obsessive compulsive symptoms in community youth. *Depress Anxiety.* 2019; Vol. 36(7): 586-595.
  40. Destrée L., Albertella L., Jobson L. The association between stressful experiences and OCD symptoms in young adults at transdiagnostic risk. *J. Affect Disord.* 2023; Vol. 1: 128-134.
  41. Gothelf D., Aharonovsky O., Horesh N. et al. Life events and personality factors in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder and other anxiety disorders. *Compr Psychiatry.* 2004; Vol. 45(3): 8.
  42. Adams Th.G., Kelmendi B., Brake C.A. et al. The Role of Stress in the Pathogenesis and Maintenance of Obsessive-Compulsive Disorder. *Sage journals. Chronic Stress (Thousand Oaks).* 2018; Vol. 2: 2470547018758043.
  43. Raposo-Lima C., Morgado P. The Role of Stress in Obsessive-Compulsive Disorder: A Narrative Review. *Harv Rev Psychiatry.* 2020; Vol. 28(6): 356-370.
  44. Aycicegi A., Dinn W.M., Harris C.L., Erkmen H. Neuropsychological function in obsessive-compulsive disorder: effects of comorbid conditions on task performance. *Eur. Psychiatry.* 2003; Vol. 18(5): 8.
  45. Otto M.W. Normal and abnormal information processing. A neuropsychological perspective on obsessive compulsive disorder. *Psychiatr. Clin. North Am.* 1992; Vol. 15(4): 48.
  46. Biria M. Cortical glutamate and GABA are related to compulsive behaviour in individuals with obsessive compulsive disorder and healthy controls. *Nature Communications.* 2023; Vol.14: Article number: 3324.
  47. Любарский В.В. Нарушения произвольной регуляции деятельности при обсессивно-компульсивных расстройствах с преобладанием двигательных ритуалов у больных шизофренией. Журнал неврологии и психиатрии. 2007; 11: 12-19.
  48. Shavitt R.G. (et al.). Phenomenology of OCD: lessons from a large multi-center study and implications for ICD-11. *Journal of Psychiatric Research.* 2014; Vol. 57: 141-148.
  49. Сагалакова О.А., Жирнова О.В., Турцев Д.В., Стоянова И.Я. Когнитивные факторы нарушений психической деятельности при обсессивно-компульсивном расстройстве. Сибирский психологический журнал. 2020; 76: 159-181.
  50. Karno M., Golding J.M., Sorenson S.B., Burnam M.A. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five US communities. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1988; Vol. 45: 1094-1099.
  51. Weissman M.M., Bland R.C., Canino G.J. et al. (Cross National Collaborative Group). The cross national epidemiology of obsessive compulsive disorder. *J. Clin. Psychiatry.* 1994; Vol. 55: 5-10.
  52. de Alvarenga P.G., Mastorosa R.S., do Rosário M.C. Obsessive compulsive disorder in children and adolescents. *IACAPAP Textbook of Child and Adolescent Mental Health. Anxiety disorders.* Chapter F3. – 2012.
  53. Pallanti S., Quercioli L. Treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: methodological issues, operational definitions and therapeutic lines. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry.* 2006; Vol. 30(3): 400-412.
  54. Bienvenu O.J. et al. Is obsessive-compulsive disorder an anxiety disorder, and what, if any, are spectrum conditions? A family study perspective. *Psychological Medicine.* 2012; Vol. 42(1): 1-13.
  55. Bandelow B., Allgulander C., Baldwin D.S. et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for treatment of anxiety, obsessive-compulsive and posttraumatic stress disorders - Version 3. Part I: Anxiety disorders. *World J Biol Psychiatry.* 2023; 24(2): 79-117. doi:10.1080/15622975.2022.2086295
  56. Ninan P.T., Koran L.M., Kiev A. et al. High-dose sertraline strategy for non-responders to acute treatment for obsessive-compulsive disorder: a multi-center double-blind trial. *J Clin Psychiatry.* 2006 Jan; 67(1):15-22. doi: 10.4088/jcp.v67n0103
  57. Гурович И.Я., Шмуклер А.Б., Сальникова Л.И. и др. Применение фенотиазина для длительной терапии во внебольничной психиатрической практике. Критерии и показатели ее оценки. Социальная и клиническая психиатрия. 2003; 13(4): 42-46.

58. Stahl S.M., Lee-Zimmerman C., Cartwright .S, Morissette D.A. Serotonergic drugs for depression and beyond. *Curr Drug Targets.* 2013 May 1;14(5):578-585. doi: 10.2174/1389450111314050007.
59. МКБ-11. Глава 06. Психические и поведенческие расстройства и нарушения нейропсихического развития. Статистическая классификация. – М.: «КДУ», «Университетская книга» – 2021: 432с. DOI:10.31453/kdu.ru.91304.0143. ISBN 978-5-91304-954-4
60. Медведев В.Э., Барсегян Т.В., Дробышев А.В. Терапия депрессивных и тревожных расстройств у пациентов, обращающихся за хирургической коррекцией внешности. *Психическое здоровье.* 2012; 5(72):40-45.
61. Phillips K.A., Siniscalchi J.M., McElroy S.L. Depression, anxiety, anger, and somatic symptoms in patients with body dysmorphic disorder. *Psychiatr Q.* 2004 Winter;75(4):309-320. doi: 10.1023/b:psaq.0000043507.03596.0d.
62. Мосолов С.Н., Парфенов В.А., Амелин А.В., Медведев В.Э., Менделевич В.Д., Усов Г.М., Сиволап Ю.П., Боголепова А.Н., Мхитарян Э.А., Петелин Д.С. Депрессивные расстройства и их фармакотерапия в рутинной клинической практике. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2023;15(5):54-64. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-5-54-64>
63. Медведев В.Э., Карадашян Р.А., Фролова В.И. Флуоксамин при лечении расстройств тревожно-депрессивного спектра. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2024;124(6):101-109. <https://doi.org/10.17116/jnevto2024124061101>
64. Котова О.В., Фролова В.И., Медведев В.Э. Эффективность и переносимость Флуоксамина (Рокона) при лечении депрессий у пациентов с сердечно-сосудистой патологией. *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2022; 2: 34–39.
65. Морозов П.В. Флуоксамин включен в российские временные рекомендации терапии COVID-19 и другие аналогичные протоколы в ряде стран (краткий обзор новейших данных). *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2022; 1: 49–50.
66. Морозов П.В., Быков Ю.В., Беккер Р.А.. Постковидный синдром и его лечение: новая роль Сигма-1 рецепторов и флуоксамина (Обзор литературы и описание клинического случая). *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2022; 3: 33–47
67. Дубницкая Э.Б. Опыт применения флуоксамина (феварина) при психогенных депрессиях. *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2005; 7 (2): 77–78.
68. Neylan T.C., Metzler T.J., Schoenfeld F.B. et al. Fluvoxamine and sleep disturbances in posttraumatic stress disorder. *J Trauma Stress* 2001; 14: 461–467.
69. De Boer M., Op den Velde W., falger P. fluvoxamine treatment for chronic PTSD: a pilot study. *Psychother Psychosom.* 1992;V. 57: 158–163.
70. Escalona R., Canive J., Calais L. et al. fluvoxamine treatment in veterans with combat-related post-traumatic stress disorders. *Depress Anxiety.* 2002;15: 29–33.
71. Marmar C., Schoenfeld F., Weiss D. et al. Open trial of fluvoxamine treatment for combat-related posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry.* 1996;V. 57 (Suppl 8): 66–70.
72. Figueiroa Y., Rosenberg D.R., Birmaher B. et al. Combination treatment with clomipramine and selective serotonin reuptake inhibitors for obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. *Journal of Child & Adolescent Psychopharmacology.* 1998; Vol. 8: 61-67.
73. Корень Е.В., Масихина С.Н. Обсессивно-компульсивные расстройства в детском и подростковом возрасте. – М.; 2015: 33.
74. Медведев В.Э. Шизофрения и современная антипсихотическая терапия. – Москва: МЕДпресс-информ, 2025. – 340 с.: ил.
75. Медведев В.Э., Кузнецова И.Г. Неинтервенционная эпидемиологическая программа изучения реальной практики применения препарата кветиапин (Сероквель\*) у пациентов с шизофренией и биполярным аффективным расстройством (EPIDEMICUS). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2023;15(6):18-26. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2023-6-18-26>
76. Российское общество психиатров. / Клинические рекомендации. Обсессивно-компульсивное расстройство. – 2024.
77. Watson H.J., Rees C.S. Meta-analysis of randomized, controlled treatment trials for pediatric obsessive-compulsive disorder. *Journal of Child Psychology and Psychiatry.* 2008; Vol. 49 : 98.
78. Abramowitz J.S., Whiteside S.R., Deacon B.J. The effectiveness of treatment for pediatric obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis. *Behav. Ther.* 2005; Vol. 36: 55-63.
79. Ганзин И.В. Обсессивно-компульсивное расстройство: психоаналитический подход. *Таврический журнал психиатрии.* 2005;3(32): 61-67.
80. Минутко В.Л. Навязчивые состояния. Курск. – 2011: 109-133.

*Дата поступления:* 13.11.2024*Received:* 13.11.2024*Принята к печати:* 13.01.2025*Accepted:* 13.01.2025

# Зуранолон: новый подход к фармакотерапии послеродовой депрессии

А.Н. Усенинова<sup>1</sup>, А.В. Федорец<sup>2</sup>, Э.Л. Ниматуллаева<sup>1</sup>, Р.А. Нуразян<sup>1</sup>, М.И. Назаренко<sup>1</sup>, Е.В. Шамирян<sup>1</sup>, Р.Л. Заитова<sup>1</sup>, Д.А. Эмирова<sup>1</sup>, М.Д. Гейнрих<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ФГАОУ ВО Крымский Федеральный Университет им. В.И. Вернадского, Ордена Трудового Красного Знамени Медицинский институт им. С.И. Георгиевского, бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Н.И. Пирогова, ул. Островитянова 1, Москва, Россия

## Резюме

Послеродовая депрессия представляет серьезную угрозу психическому здоровью и благополучию матери, а также негативно влияет на отношения матери со своим ребенком, приводя к серьезным последствиям, которые могут препятствовать росту и когнитивному развитию ребенка. В течение десятилетий антидепрессанты были основой лечения послеродовой депрессии, однако последние данные свидетельствуют о том, что традиционные антидепрессанты не так эффективны, как считается, и существует острая необходимость в изучении новых вариантов фармакотерапии. В 2023 году произошел прорыв в ее лечении, когда FDA одобрило зуранолон, селективный положительный аллостерический модулятор рецептора гамма-аминомасляной кислоты. Целью нашего обзора является обсуждение последних клинических испытаний, которые были проведены для подтверждения эффективности зуранолона в смягчении симптомов послеродовой депрессии, что приводит к улучшению качества жизни матерей. Исследования были отобраны за последние 4 года в таких электронных информационных ресурсах, как библиотека Elsevier, PubMed, NCBI, Google Scholar, eLIBRARY. Все они подтвердили его эффективность в смягчении симптомов послеродовой депрессии. Внедрение зуранолона в ее лечение может оказаться революционным, учитывая, что это первый пероральный препарат, доступный для ее лечения.

**Ключевые слова:** послеродовая депрессия, зуранолон, ГАМК<sub>α</sub>, брексанолон, ПАМ.

**Для цитирования:** Усенинова А.Н., Федорец А. В., Ниматуллаева Э.Л., Нуразян Р.А., Назаренко М.И., Шамирян Е.В., Заитова Р.Л., Эмирова Д.А., Гейнрих М.Д. Зуранолон: новый подход к фармакотерапии послеродовой депрессии. Психиатрия и психофармакотерапия. 2025; 1: 55–59. DOI: 10.62202/2075-1761-2025-27-1-55-59

## Zuranolone: a new approach to pharmacotherapy of postpartum depression

A.N. Useinova<sup>1</sup>, A.V. Fedorets<sup>2</sup>, E.L. Nimatullaeva<sup>1</sup>, R.A. Nurazyan<sup>1</sup>, M.I. Nazarenko<sup>1</sup>, E.V. Shamiryan<sup>1</sup>, R.L. Zaitova<sup>1</sup>, D.A. Emirova<sup>1</sup>, M.D. Heinrich<sup>1</sup>

<sup>1</sup>FSAEI of HE V.I. Vernadsky Crimean Federal University, Order of the Red Banner of Labor S.I. Georgievsky Medical Institute, Lenin Boulevard, 5/7, Simferopol, Russia

<sup>2</sup>FSAEI of HE Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, st. Ostrovityanova 1, Moscow, Russia

## Abstract

Postpartum depression poses a serious threat to the mental health and well-being of the mother, and also negatively affects the mother's relationship with her child, leading to serious consequences that can hinder the growth and cognitive development of the child. For decades, antidepressants have been the mainstay of treatment for postpartum depression, but recent evidence suggests that traditional antidepressants are not as effective as they are thought to be, and there is an urgent need to explore new pharmacotherapy options. In 2023, there was a breakthrough in its treatment when the FDA approved zuranolone, a selective positive allosteric modulator of the gamma-aminobutyric acid receptor. The purpose of our review is to discuss the latest clinical trials that have been conducted to confirm the effectiveness of zuranolone in alleviating the symptoms of postpartum depression, which leads to an improvement in the quality of life of mothers. The research has been selected over the past 4 years in such electronic information resources as the Elsevier Library, PubMed, NCBI, Google Scholar, eLibrary. All of them confirmed its effectiveness in alleviating the symptoms of postpartum depression. The introduction of zuranolone into her treatment may prove revolutionary, given that it is the first oral drug available for her treatment.

**Key words:** postpartum depression, zuranolone, GABA, brexanolone, PAM.

**For citation:** Useinova A.N., Fedorets A.V., Nimatullaeva E.L., Nurazyan R.A., Nazarenko M.I., Shamiryan E.V., Zaitova R.L., Emirova D.A., Heinrich M.D. Zuranolone: a new approach to pharmacotherapy of postpartum depression. Psychiatry and psychopharmacotherapy. 2025; 1: 55–59. DOI: 10.62202/2075-1761-2025-27-1-55-59

## Введение

Послеродовая депрессия (ПРД) является одним из основных осложнений родов, частота которого составляет 17% во всем мире [1]. ПРД классически проявляется как эпизод депрессии, характеризующийся перепадами настроения, внезапными эпизодами плача, апатией по отношению к младенцу и суициdalными мыслями [2]. Психиатрическое расстройство не только отрицательно влияет на мать, но и оказывает негативное влияние на когнитивное и эмоциональное развитие младенца, что приводит к долгосрочным последствиям [3]. Младенцы, рожденные от матерей, страдающих депрессией, часто демонстрируют сниженные навыки экспрессивной речи и в дальнейшем получают более низкие баллы по оценкам когнитивно-лингвистического функционирования [4]. Исследования

показали, что матери, страдающие от ПРД, не способны определить потребности своего ребенка по сравнению со здоровыми матерями и могут испытывать трудности в установлении связи с младенцем [5]. Это нарушение связи может лишить мать того, что считается важнейшим опытом материнства.

Тяжесть ПРД и ее последствия для матери нельзя недооценивать, учитывая, что она объясняет значительно более высокий уровень самоубийств у матерей после родов [6]. Женщины с депрессией в анамнезе, страдающие от низкой самооценки и принадлежащие к низкому социальному-экономическому классу, более предрасположены к развитию ПРД [7]. Следовательно, скрининг на заболевание и раннее вмешательство имеют решающее значение, особенно учитывая, что период от четырех до шести недель после

родов считается периодом высокого риска [8, 9]. Все женщины должны получать психосоциальные меры для улучшения самообслуживания, усиления практической и эмоциональной социальной поддержки и ограничения возникновения стрессовых факторов после постановки диагноза ПРД. Однако, если ПРД не поддается психологическим мерам, может потребоваться прием антидепрессантов либо отдельно, либо в сочетании с немедикаментозной терапией [10].

Поскольку поиск терапевтических вмешательств продолжается, использование антидепрессантов, которые являются селективными положительными аллостерическими модуляторами (ПАМ) рецептора гамма-аминомасляной кислоты ( $\text{ГАМК}_a$ ), становится все более популярным для лечения ПРД [11]. Среди них обнаружено перспективное лекарственное средство – зуронолон, которое продемонстрировало свою эффективность и удобство по сравнению с традиционными терапевтическими вмешательствами при ПРД за счет модуляции рецептора ГАМК<sub>a</sub> [12]. ГАМК<sub>a</sub> является основным ингибирующим сигнальным путем центральной нервной системы, и его нарушение может способствовать развитию такого заболевания, как ПРД, с ее этиологической многофакторностью [13]. Модулируя receptor ГАМК<sub>a</sub>, ПАМы обеспечивают многообещающий и эффективный подход к лечению ПРД.

Рецептор ГАМК<sub>a</sub> играет ключевую роль в ингибирующих сигнальных путях центральной нервной системы, выступая в качестве ключевого регулятора возбудимости нейронов и модуляции настроения [14, 15]. Нарушения в ГАМКергической передаче сигналов были вовлечены в этиологию различных нейропсихиатрических расстройств, включая ПРД [16, 17]. ПРД характеризуется сложным взаимодействием гормональных, генетических факторов и влияния факторов окружающей среды, и появляются новые данные, свидетельствующие о том, что нарушение регуляции ГАМКергической системы может вносить значительный вклад в ее развитие. Снижение ГАМКергического тонуса, наблюдаемое у людей с ПРД, может приводить к повышенной нейрональной возбудимости и нарушениям настроения, что подчеркивает терапевтический потенциал воздействия на тормозной путь [18].

Зуронолон представляет собой другой терапевтический подход, селективно модулирующий рецепторы ГАМК<sub>a</sub> [19]. В отличие от традиционных антидепрессантов, которые могут действовать через несколько нейротрансмиттерных систем и иметь отсроченное начало действия, механизм действия зуронолона более селективный и может обеспечивать более быстрый терапевтический эффект. Усиливая ингибирующее действие ГАМК посредством ПАМ рецепторов ГАМК<sub>a</sub>, зуронолон может помочь восстановить баланс в нейронной возбудимости и регуляции настроения [20]. Такая целенаправленная модуляция подчеркивает эффективность препарата. Еще одним преимуществом зуронолона является то, что он имеет более благоприятные профили побочных эффектов.

## Цель

Исследование механизма действия ПАМ для рецептора ГАМК<sub>a</sub>, у такого как зуронолон, проливает свет на важную роль ГАМКергической системы в патофизиологии ПРД и

открывает многообещающий путь для разработки целенаправленных, эффективных и более быстродействующих терапевтических вмешательств [21]. На данный момент продолжается поиск эффективных и удобных для пациентов методов лечения ПРД, подчеркивая необходимость более глубокого понимания молекулярных механизмов для разработки лекарственных средств и внедрения в клиническую практику. В этом обзоре мы представляем зуронолон как вариант лечения ПРД, который продемонстрировал свою эффективность в многочисленных клинических испытаниях и свое важное значение внедрения в клиническую практику.

## Материалы и методы

В настоящее время существует небольшое количество клинических испытаний, в которых изучаются фармакологические методы лечения, нацеленные на ПРД, а это означает, что спектр терапевтических возможностей не так широк, как могло бы быть. Это требует проведения дополнительных исследований в области методов лечения ПРД, которые учитывают особые физиологические и психологические сложности, характерные для этого состояния. В данной работе отражены результаты последних клинических испытаний, которые были проведены для подтверждения эффективности зуронолона в смягчении симптомов послеродовой депрессии, что приводит к улучшению качества жизни матерей. Исследования были отобраны за последние 4 года в таких электронных информационных ресурсах, как библиотека Elsevier, PubMed, NCBI, Google Scholar, eLIBRARY.

## Результаты

Клинические испытания продемонстрировали антидепрессивную эффективность зуронолона, поскольку он вызывал значительные изменения в психоэмоциональном состоянии матери и ее уровня тревожности по сравнению с плацебо [22]. Пероральный прием зуронолона привел также к положительным результатам у женщин с сопутствующей бессонницей. В целом прием один раз в день в течение 14 дней привел к улучшению депрессивных симптомов и функционального здоровья матерей [23]. Эффективность зуронолона дополнительно подтверждается его профилем безопасности, при этом наиболее частыми побочными эффектами являются сонливость, головокружение и седативный эффект. Не наблюдалось угрожающих событий, таких как потеря сознания или суицидальные мысли [24].

Значимость терапии зуронолоном заключается в его удобном способе введения, поскольку его терапевтическая концентрация достигается с помощью ежедневного перорального приема [25]. Это значительно проще, чем трудоемкая 60-часовая непрерывная внутривенная инфузия брексанолона. Поскольку зуронолон принимается перорально один раз в день, он не требует госпитализации, как брексанолон, что делает его более удобным для пациента с ПРД.

Для оценки эффективности зуронолона было проведено рандомизированное контролируемое исследование (РКИ) фазы 3. В исследовании приняли участие 153 человека, из которых 77 были отнесены к группе, принимавшей зура-

нолон 30 мг, а 76 человек – к группе плацебо. Основным критерием интерпретации результатов была оценка эффективности с использованием шкалы оценки депрессии Гамильтона с 17 пунктами (HAMD-17), и оценки проводились в три временные точки: день 3, день 15 и день 45. Результаты показали статистически значимое улучшение баллов по HAMD-17 среди пациентов, которым вводили зуренолон 30 мг, по сравнению с пациентами в группе плацебо на третий день (средняя разница, -2,7; 95% доверительный интервал [ДИ], -5,1 до -0,3;  $p=0,03$ ), день 15 (средняя разница, -4,2; 95% ДИ, -6,9 до -1,5;  $p=0,003$ ) и день 45 (средняя разница, -4,1; 95% ДИ, -6,7 до -1,4;  $p=0,003$ ). Всего было отмечено два нежелательных явления: один случай спутанности сознания в группе зуренолона и один случай панкреатита в группе плацебо [26].

В другом РКИ, включавшим большую выборку из 581 пациента, 194 пациента получали зуренолон 20 мг, 194 получили 30 мг и 193 были отнесены к группе плацебо. Показатели оценивались на 15-й день с использованием изменения среднего значения по методу наименьших квадратов. На 15-й день изменение составило -12,5 в группе зуренолона 30 мг и -11,1 в группе плацебо ( $p=0,116$ ). Статистически значимые улучшения наблюдались на 3-й, 8-й и 12-й дни ( $p<0,05$ ) в группе, принимавшей зуренолон 30 мг, в то время как у пациентов, получавших зуренолон 20 мг, значимых улучшений не наблюдалось. В течение 15-дневного периода лечения у 54,7% пациентов в группе зуренолона в дозе 30 мг и у 48,9% пациентов в группе плацебо наблюдались схожие нежелательные явления, включавшие головную боль, головокружение, седативный эффект, тошноту, диарею, сонливость и повышенную утомляемость [24].

Совсем недавно проведенное исследование фазы 3, проведенное Парихом и соавторами, продемонстрировало, что зуренолон в сочетании с трициклическими антидепрессантами (ТЦА) значительно улучшил симптомы депрессии к 3-му дню по сравнению с плацебо + ТЦА, при этом большинство побочных эффектов были легкими или умеренными, включая сонливость, головокружение, головную боль и тошноту [27]. Это говорит о том, что зуренолон + ТЦА могут обеспечить более быстрое облегчение симптомов при ПРД с приемлемым профилем безопасности.

Эти клинические испытания убедительно подтверждают потенциал зуренолона как эффективного средства лечения послеродовой депрессии, демонстрируя улучшение результатов по показателям симптомов и общего самочувствия.

## Обсуждение

Для борьбы с ПРД предпочтителен междисциплинарный подход с терапевтическими вариантами, варьирующимися от психосоциальных стратегий до фармакологических вмешательств, в зависимости от тяжести заболевания. Результаты исследования показывают, что индивидуальная межличностная, когнитивно-поведенческая и психодинамическая терапия могут быть эффективными психологическими методами лечения ПРД [28]. При заболеваниях, устойчивых к психологическому лечению, рекомендуются фармакологические препараты, основу которых представляют традиционные антидепрессанты [29]. Се-

левтивные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) являются популярным препаратом выбора. Антидепрессанты связаны с более высокими показателями ремиссии у матерей [30]. Более того, уровень ответа на СИОЗС редко достигает показателя выше 50%, и требуется несколько недель, чтобы получить какой-либо фармакологический эффект [31]. В контексте ПРД могут быть использованы дополнительные психотропные препараты для лечения сопутствующей тревоги и бессонницы (снотворные, транквилизаторы группыベンゾдиазепинов) или для повышения эффективности антидепрессантов [32].

$\gamma$ -Аминомасляная кислота (ГАМК) действует как неотъемлемый тормозной нейротрансмиттер в центральной нервной системе и играет важную роль в регуляции активности мозга [33]. Передача сигналов ГАМК<sub>a</sub> рецепторами приводит к тоническому и фазовому торможению, и любое нарушение этого пути торможения может привести к неврологическим или психиатрическим заболеваниям. Роль ГАМКергического дефицита в развитии депрессивных расстройств подтверждается снижением уровня ГАМК в плазме, ликворе и кортикальной ткани у пациентов с депрессией [34].

Аллопрегнанолон – нейростероид, который является эндогенным положительным аллостерическим регулятором. Он увеличивает время распада ГАМК-зависимых ионных каналов, тем самым увеличивая ингибирующий потенциал нейронов [35]. Положительно модулируя рецепторы ГАМК<sub>a</sub>, аллопрегнанолон обеспечивает потенциальный терапевтический путь для лечения ПРД.

Брексанолон, аналог аллопрегнанолона, является первым препаратом, одобренным FDA для лечения ПРД. Брексанолон имитирует метаболит прогестерона, который естественным образом вырабатывается и уровень его меняется во время беременности и после родов, и усиливает ингибирующее действие ГАМК<sub>a</sub>, а также восстанавливает нарушенные трансмембранные каналы ГАМК<sub>a</sub> [36]. Несмотря на то, что брексанолон является революционным препаратом в лечении ПРД, его применение ограничено внутривенным введением, которое требует дозирования в общей сложности в течение 60 часов. Следовательно, пациент должен быть госпитализирован и находиться под тщательным наблюдением в больнице во время инфузии брексанолона. Применению брексанолона затруднено также его побочными эффектами, а именно: его седативный эффект, нарушение психического состояния и возможность потери сознания. Препарат также противопоказан пациентам с терминалльной стадией почечной недостаточности и может привести к ее дальнейшему прогрессированию. Профиль безопасности брексанолона, его неудобный способ введения и необходимость непрерывного мониторинга пациента во время введения, стали причиной дальнейших исследований альтернативных вариантов лечения ПРД. Кроме того, стоимость лечения брексанолоном в США варьируется от 15 до 34 долларов за флакон, что не относится к варианту экономного лечения и представляет собой потенциальную причину отказа пациента от дорогостоящего лечения [37].

Недостатки терапии брексанолоном были успешно преодолены благодаря одобрению FDA препарата зуренолон

для лечения ПРД 4 августа 2023 года [38]. Зуранолон, нейроактивный стероид, является ПАМ рецептора ГАМК<sub>a</sub> и обладает потенциалом для облегчения симптомов ПРД в большей степени, чем традиционные лекарства [39].

## Выводы

ПРД представляет собой существенные проблемы как для матерей, так и для младенцев, что требует разработки эффективных фармацевтических средств для снижения связанных с этим тревожности и стресса. Зуранолон, ПАМ рецепторов ГАМК<sub>a</sub>, представляет собой целенаправленный подход к решению этих проблем. Зуранолон продемонстрировал широкий спектр преимуществ по сравнению с традиционными вариантами лечения, такими как СИОЗС и ТЦА. Он обеспечивает более быстрое начало действия, приводя к быстрому облегчению симптомов в отличие от отсроченного ответа, наблюдаемого при традиционной терапии. Кроме того, зуранолон демонстрирует устойчивый эффект в течение двух недель после прекращения приема, превосходя кратковременные преимущества традиционных методов лечения. Кроме того, зуранолон продемонстрировал значительно более высокие показатели ремиссии у пациентов по сравнению с традиционной терапией.

Зуранолон демонстрирует превосходство над брексанолоном, поскольку брексанолон требует непрерывной внутривенной инфузии в течение 60 или 90 часов, в то время как зуранолон можно принимать однократно в сутки. Учитывая, что послеродовая депрессия остается относительно малоизученной во многих частях мира из-за ограниченной осведомленности и выявляемости, связанной с депрессией, зуранолон становится практическим средством для матерей, избавляя их от необходимости длительной госпитализации, которая также может негативно сказаться на самочувствии младенца. Терапия брексанолоном может препятствовать соблюдению пациентом режима лечения из-за его сложной схемы введения, тогда как зуранолон обеспечивает простоту приема, большую гибкость и отсутствие пропуска приема со стороны пациента.

Тем не менее зуранолон имеет определенные ограничения, включая относительно небольшие размеры выборки, используемые в клинических испытаниях, и ограниченную продолжительность воздействия на пациента (до 45 дней) [40]. Многие испытания проводились во время прекращения грудного вскармливания, оставляя изучение на фоне грудного вскармливания нерассмотренным. Следовательно, необходимы крупномасштабные клинические испытания, чтобы всесторонне оценить эффективность зуранолона и закрепить его статус одобренного FDA варианта лечения.

Зуранолон продемонстрировал многообещающую эффективность в лечении ПРД. Его применение привело к прекращению симптомов депрессии и тревоги у пациентов, что в конечном итоге привело к ремиссии. Существует необходимость в дальнейшем изучении стойкости и длительности ремиссии после лечения зуранолоном с помощью крупномасштабных клинических испытаний, чтобы подтвердить и расширить эти многообещающие результаты.

## Список литературы:

- Wang Z, Sun W, Wei Z, Bao J, Song X, Li Y et al. Selective potassium uptake via biocompatible zeolite-polymer hybrid microbeads as promising binders for hyperkalemia. *Bioact Mater.* 2020;6(2):543-558. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2020.08.032>.
- Agrawal I, Mehendale AM, Malhotra R. Risk Factors of Postpartum Depression. *Cureus.* 2022;14(10):e30898. <https://doi.org/10.7759/cureus.30898>
- Payne JL, Maguire J. Pathophysiological mechanisms implicated in postpartum depression. *Front Neuroendocrinol.* 2019;52:165–180. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2018.12.001>
- England MJ, Sim LJ, eds. Depression in Parents, Parenting, and Children: Opportunities to Improve Identification, Treatment, and Prevention. Washington (DC): National Academies Press. 2009. <https://doi.org/10.17226/12565>
- Faisal-Cury A, Tabb KM, Ziebold C, Matijasevich A. The impact of postpartum depression and bonding impairment on child development at 12 to 15 months after delivery. *J Affect Disord.* 2021;4:100125. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.100125>
- Lee Y-L, Tien Y, Bai Y-S, Lin CK, Yin CS, Chung CH et al. Association of Postpartum Depression with Maternal Suicide: A Nationwide Population-Based Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(9):5118. <https://doi.org/10.3390/ijerph19095118>
- Tebeka S, Le Strat Y, De Premorel Higgins A, Benachi A, Dommergues M, Kayem G et al. Prevalence and incidence of postpartum depression and environmental factors: the IGEDEPP cohort. *J. Psychiatr. Res.* 2021;138:366–374. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.04.004>
- Cornett EM, Rando L, Labbé AM, Perkins W, Kaye AM, Kaye AD et al. Brexanolone to Treat Postpartum Depression in Adult Women. *Psychopharmacol Bull.* 2021;51(2):115-130. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8146562/>
- Diaz ZM, Adashi EY. Zuranolone: A Breakthrough in the Treatment of Postpartum Depression. *J Womens Health (Larchmt).* 2024;33(4):407-408. <https://doi.org/10.1089/jwh.2023.0991>.
- Stewart DE, Vigod SN. Postpartum Depression: Pathophysiology, Treatment, and Emerging Therapeutics. *Annu Rev Med.* 2019;70:183–196. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-041217-011106>
- Edinoff AN, Odisho AS, Lewis K, Kaskas A, Hunt G, Cornett EM et al. Brexanolone, a GABA Modulator, in the Treatment of Postpartum Depression in Adults: A Comprehensive Review. *Front Psychiatry.* 2021;12:699740. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.699740>
- Peitl V., Vlahović D. Zuranolone. *Arch Psychiatry Res.* 2023;59(2):339–340. <https://doi.org/10.20471/may.2023.59.02.19>
- Deligiannidis KM, Meltzer-Brody S, Gunduz-Bruce H, Doherty J, Jonas J, Li S et al. Effect of Zuranolone vs Placebo in Postpartum Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry.* 2023;80(2):191. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.4181>.
- Malhi GS, Mann JJ. Depression. *Lancet.* 2018;392(10161):2299-2312. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31948-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31948-2).
- Gold BI, Bowers MB Jr, Roth RH, Sweeney DW. GABA levels in CSF of patients with psychiatric disorders. *Am J Psychiatry.* 1980;137(3):362-4. <https://doi.org/10.1176/ajp.137.3.362>.
- Bromet E, Andrade LH, Hwang I, Sampson NA, Alonso J, de Girolamo G et al. Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC Med.* 2011;9:90. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-90>.
- Jarman AF, MacLean JV, Barron RJ, Wightman RS, McGregor AJ. Brexanolone For Postpartum Depression: A Novel Approach and a Call for Comprehensive Postpartum Care. *Clin Ther.* 2020;42(1):231-235. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2019.11.005>.
- Nashwan AJ, Rehan ST, Imran L, Abbas SG, Khan SF. Exploring the clinical potentials of zuranolone in managing postpartum depression: A new

- therapeutic horizon. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2024;132:110983. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2024.110983>.
19. Nashwan AJ, Rehan ST, Imran L, Abbas SG, Khan S. Redefining Postpartum Depression Treatment: The Clinical Potential of Zuranolone. *Asian J Psychiatr.* 2024;91:103849. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2023.103849>
  20. Hitt EM. Zuranolone: A Narrative Review of a New Oral Treatment for Postpartum Depression. *Clin Ther.* 2024;46(5):433-438. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2024.04.001>
  21. Cutler AJ, Mattingly GW, Maletic V. Understanding the mechanism of action and clinical effects of neuroactive steroids and GABAergic compounds in major depressive disorder. *Transl Psychiatry.* 2023;13(1):228. <https://doi.org/10.1038/s41398-023-02514-2>
  22. Sharma R, Bansal P, Saini L, Sharma N, Dhingra R. Zuranolone, a neuroactive drug, used in the treatment of postpartum depression by modulation of GABA receptors. *Pharmacol Biochem Behav.* 2024;238:173734. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2024.173734>
  23. Winslow M, White E, Rose SJ, Salzer E, Nemec EC 2nd. The efficacy of zuranolone versus placebo in postpartum depression and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. *Int J Clin Pharm.* 2024;46(3):590-601. <https://doi.org/10.1007/s11096-024-01714-0>
  24. Clayton AH, Lasser R, Nandy I, Sankoh AJ, Jonas J, Kanes SJ. Zuranolone in Major Depressive Disorder: Results From MOUNTAIN-A Phase 3, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Clin Psychiatry.* 2023;84(2):22m14445. <https://doi.org/10.4088/JCP.22m14445>
  25. Heo YA. Zuranolone: First Approval. *Drugs.* 2023;83(16):1559-1567. <https://doi.org/10.1007/s40265-023-01953-x>
  26. Deligiannidis KM, Meltzer-Brody S, Gunduz-Bruce H, Doherty J, Jonas J, Li S et al. Effect of Zuranolone vs Placebo in Postpartum Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry.* 2021;78(9):951-959. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.1559>
  27. Parikh SV, Aaronson ST, Mathew SJ, Alva G, DeBattista C, Kanes S et al. Efficacy and safety of zuranolone co-initiated with an antidepressant in adults with major depressive disorder: results from the phase 3 CORAL study. *Neuropsychopharmacology.* 2024;49(2):467-475. <https://doi.org/10.1038/s41386-023-01751-9>
  28. Pearlstein T, Howard M, Salisbury A, Zlotnick C. Postpartum depression. *Am J Obstet Gynecol.* 2009; 200(4):357-64. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.11.033>
  29. Liu Q, He H, Yang J, Feng X, Zhao F, Lyu J. Changes in the global burden of depression from 1990 to 2017: Findings from the Global Burden of Disease study. *J Psychiatr Res.* 2020;126:134-140. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.08.002>
  30. Severe J, Greden JF, Reddy P. Consequences of Recurrence of Major Depressive Disorder: Is Stopping Effective Antidepressant Medications Ever Safe? *Am Psychiatr Publ.* 2020 Apr;18(2):120-128. <https://doi.org/10.1176/appi.focus.20200008>
  31. Pinna G, Almeida FB, Davis JM. Allopregnanolone in Postpartum Depression. *Front Glob Womens Health.* 2022;3:823616. <https://doi.org/10.3389/fgwh.2022.823616>
  32. Barnes KN, Vogl CM, Nelson LA. Zuranolone: The First FDA-Approved Oral Treatment Option for Postpartum Depression. *Ann Pharmacother.* 2024;58(7):728-734. <https://doi.org/10.1177/10600280231204953>
  33. Ghil A, Assal D, Al-Shami AS, Hussein DEE. GABA receptors: structure, function, pharmacology, and related disorders. *J Genet Eng Biotechnol.* 2021;19(1):123. <https://doi.org/10.1186/s43141-021-00224-0>
  34. Luscher B, Shen Q, Sahir N. The GABAergic deficit hypothesis of major depressive disorder. *Mol Psychiatry.* 2011;16(4):383-406. <https://doi.org/10.1038/mp.2010.120>
  35. Chen S, Gao L, Li X, Ye Y. Allopregnanolone in mood disorders: Mechanism and therapeutic development. *Pharmacol Res.* 2021;169:105682. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105682>
  36. Hutcherson TC, Cieri-Hutcherson NE, Gosciak MF. Brexanolone for postpartum depression. *Am J Health Syst Pharm.* 2020;77(5):336-345. <https://doi.org/10.1093/ajhp/zxz333>
  37. Eldar-Lissai A, Cohen JT, Meltzer-Brody S, Gerbasi ME, Chertavian E, Hodgkins P. Cost-Effectiveness of Brexanolone Versus Selective Serotonin Reuptake Inhibitors for the Treatment of Postpartum Depression in the United States. *J Manag Care Spec Pharm.* 2020;26(5):627-638. <https://doi.org/10.18553/jmcp.2020.19306>
  38. Žigová L, Massarová P, Vranecová K, Hrubá O, Adamičková A, Gažová A. Neuroactive steroids - new possibilities in the treatment of postpartum depression. *Ceska Slov Farm.* 2022;71(4):142-150. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36208918/>
  39. Cha DS, Kleine N, Teopiz KM, Di Vincenzo JD, Ho R, Galibert SL. The efficacy of zuranolone in postpartum depression and major depressive disorder: a review & number needed to treat (NNT) analysis. *Expert Opin Pharmacother.* 2024;25(1):5-14. <https://doi.org/10.1080/14656566.2023.2298340>
  40. Tebeka S, Le Strat Y, Mandelbrot L, Benachi A, Dommergues M, Kayem G. Early- and late-onset postpartum depression exhibit distinct associated factors: the IGEDEPP prospective cohort study. *BJOG.* 2021;128(10):1683-1693. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.16688>

**Сведения об авторах:**

Усеинова Асие Наримановна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры базисной и клинической фармакологии ОТКЗ медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», e-mail: mameytova.as@mail.ru, ORCID: 0000-0003-0725-5455

Федорец Алина Васильевна –ординатор кафедры акушерства и гинекологии имени академика Г.М. Савельевой ИМД РНИМУ им. Н.И. Пирогова, e-mail: alinka\_fedorec96@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6079-1527

Ниматуллаева Эльвина Лемар кызы – студент 6 курса ОТКЗ медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», e-mail: elvina.rumeeva@mail.ru, ORCID: 0009-0008-0421-9698

Нуразян Рузанна Агасиевна – студент 6 курса ОТКЗ медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», e-mail: nurazyan@list.ru, ORCID: 0009-0003-6090-4618

Назаренко Маргарита Игоревна – студент 6 курса ОТКЗ медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», e-mail: nazarenko5@ro.ru, ORCID: 0009-0008-7112-2749

Шамирян Ева Варужановна – студент 6 курса ОТКЗ медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», e-mail: eva.shamiryan@mail.ru, ORCID: 0009-0003-2820-0266

Заитова Ребята Ленурорна – студент 6 курса ОТКЗ медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», e-mail: rebiya.zaitova2002@icloud.com, ORCID: 0009-0009-4708-9579

Эмирова Динара Алимовна – студент 6 курса ОТКЗ медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», e-mail: dinara.abilova.0202@mail.ru, ORCID: 0009-0005-1477-2604

Гейнрих Маргарита Дмитриевна – студент 6 курса ОТКЗ медицинского института им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», e-mail: miss.geinrikh2012@yandex.com ORCID: 0009-0004-0446-2218

**Автор, ответственный за переписку:** Федорец А.В., e-mail: alinka\_fedorec96@mail.ru, г. Москва, ул. Верхне-Пролетарская 5, +79787317467

**Corresponding author:** Fedorets A. V., e-mail: alinka\_fedorec96@mail.ru, Moscow, Verkhne-Proletarskaya St. 5, +79787317467

**Дата поступления:** 06.11.2024

**Received:** 06.11.2024

**Принята к печати:** 13.01.2025

**Accepted:** 13.01.2025

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

**The authors declare no conflicts of interest.**

# Ожирение и метаболические нарушения в психиатрии: проблемы и решения

## (Часть III. Представление серии клинических случаев)

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

<sup>1</sup>Независимый исследователь в области психофармакологии, Израиль, Азур 5801726, ул. Бен-Гурион 26/7;

<sup>2</sup>ФГБОУ «Ставропольский государственный медицинский университет», Российской Федерации, г. Ставрополь, 355017, ул. Мира, 310.

### Резюме

В первой части данного цикла статей были детально рассмотрены этиология и патогенез ожирения и метаболических нарушений в психиатрии. Во второй его части были подробно описаны практические меры борьбы с ожирением в психиатрии. В настоящей, третьей и заключительной, части данного цикла статей – читателю будет представлено описание серии из трех клинических случаев пациентов с ожирением и различными коморбидными резистентными психическими расстройствами из нашей собственной практики.

**Цель** – показать на этих примерах, каким образом решалась одновременно и проблема резистентности психического расстройства, и проблема ожирения в каждом из трех приведенных случаев.

**Ключевые слова:** ожирение, метаболические нарушения, адипогенная психофармакотерапия, клозапин, превентивные меры, метформин, топирамат, стимуляция блуждающего нерва.

**Для цитирования:** Беккер Р.А., Быков Ю.В., Быкова А.Ю. Ожирение и метаболические нарушения в психиатрии: проблемы и решения (Часть III. Представление серии клинических случаев). Психиатрия и психофармакотерапия. 2025; 1: 60–64. DOI: 10.62202/2075-1761-2025-27-1-60-64

## Obesity and metabolic complications in psychiatry: problems and solutions (Part III. Case Series Presentation)

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

<sup>1</sup> Independent researcher in the field of psychopharmacology, Israel, Azur 5801726, str. Ben-Gurion 26/7;

<sup>2</sup> Stavropol State Medical University, Ministry of Health, Russian Federation, Stavropol, str. Mira, 310, PO 355017.

### Abstract

In the first part of this article series, the etiology and pathogenesis of obesity and metabolic derangements in psychiatry were described in detail. In the second part, practical measures to combat obesity in psychiatry were thoroughly discussed.

In the current, third and final part of this article series, the reader will be presented with a detailed description of a series of three clinical cases: patients with obesity and various comorbid treatment-resistant mental disorders, which were encountered in our own practice.

The goal is to show, using these examples, how both the problem of treatment-resistant mental disorder and the problem of obesity were solved simultaneously, in each of the three cases.

**Keywords:** obesity, metabolic disorders, adipogenic psychopharmacotherapy, clozapine, preventive measures, metformin, topiramate, vagus nerve stimulation.

**For citation:** Bekker R.A., Bykov Yu.V., Bykova A.Yu. Obesity and metabolic complications in psychiatry: problems and solutions (Part III. Case Series Presentation). Psychiatry and psychopharmacotherapy. 2025; 1: 60–64. DOI: 10.62202/2075-1761-2025-27-1-60-64

### Введение

В первой части данного цикла статей были детально рассмотрены этиология и патогенез ожирения и метаболических нарушений в психиатрии, включая такие механизмы их развития, как снижение физической активности из-за депрессивной апатии или негативной симптоматики шизофрении, нарушения центральной регуляции аппетита, орексигенные и адипогенные побочные эффекты (ПЭ) от применения психофармакотерапии (ПФТ) и др.

Во второй же части этого цикла статей были подробно описаны разнообразные практические меры борьбы с ожирением в психиатрии – как немедикаментозные (в диапазоне от изменения образа жизни, соблюдения низкокалорийной диеты и повышения физической активности – и до, например, криостимуляции всего тела, или глубокой транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) центров аппетита и насыщения), так и фармакологические (в диапазоне от давно известных метформина, орлистата, бетагистина и сибутрамина, и до новейших семаглутида и тирзепатида), и хирургические (бариатрические операции, психохирургия, липосакция и/или оментэктомия).

Затронуты во второй части были и методы альтернативной и комплементарной медицины в лечении ожирения – например, такие, как иглоукалывание или гирудотерапия. А также перспективные, активно разрабатываемые ныне, методы лечения ожирения – такие, как мезенхимальная клеточная терапия (МКТ), или трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ).

В настоящей, третьей и заключительной, части данного цикла статей – читателю будет представлено описание серии из трех клинических случаев пациентов с ожирением и различными коморбидными резистентными психическими расстройствами из нашей собственной практики.

**Цель** – показать на этих примерах, каким образом решалась одновременно и проблема резистентности психического расстройства, и проблема ожирения в каждом конкретном из трех приведенных случаев.

### Представление серии клинических случаев

**Клинический случай №1.** Наблюдался пациент 1990 г.р., мужского пола. С подросткового возраста снижалась успеваемость в школе. По описаниям родителей, в этот же период стал замкнутым, угрюмым, мрачным, нелюдимым,

часто конфликтовал с ними, растерял всех друзей – просто перестал общаться с ними. В 17-летнем возрасте манифестирувал с острым галлюцинаторно-параноидным психозом с выраженным психомоторным возбуждением, бессонницей, тревогой, тенденциями к самоповреждению. Был госпитализирован в одну из психиатрических больниц г. Москва, расценен как страдающий «острым полиморфным психотическим расстройством с симптомами шизофрении». Острая симптоматика была быстро купирована в/м галоперидолом и хлорпромазином. При этом пациент испытывал выраженные экстрапирамидные ПЭ, недостаточно эффективно снимавшиеся корректорами. Через 2 недели, по настоянию родителей, пациент был выписан домой – вероятно, недолеченным.

Затем около 2 лет наблюдался в Московском Научно-исследовательском институте психиатрии (МНИИП). Получал рисперидон в дозе 3 мг/сут. Эта доза была, вероятно, индивидуально субтерапевтической для него. Переносил хорошо. Вел себя в этот период внешне относительно нормально. Поступил в институт, учился средне – на тройки, с частыми пересдачами – но учебную программу более или менее осваивал. С однокурсниками не общался, друзей или девушки не имел. Наличие «голосов в голове» (вербальных псевдогаллюцинаций), сенестопатий («черти мучат, колют иглами тело»), общей параноидной настроенности, подозрительности – пациент в этот период тщательно скрывал, диссимулировал.

В 19-летнем возрасте (спустя приблизительно 2 года от начала лечения рисперидоном 3 мг/сут), во время одной из очередных бесед с лечащим врачом из МНИИП, пациент неохотно сознался в наличии вербальных псевдогаллюцинаций и сенестопатий. Это привело к замене рисперидона 3 мг/сут на галоперидол 10 мг/сут с трифлуоперазином 15 мг/сут и корректором. На фоне этого лечения у пациента снова развились выраженные экстрапирамидные ПЭ (акатизия, острые дискинезии – «ноги сами собой задирались»). Никакого эффекта в отношении подавления психопродукции, однако, достигнуто не было. Кроме того, после такой смены лечения пациент стал жаловаться на то, что «не может учиться», «не работает голова» (нейролептик-индуцированные когнитивные нарушения + нейролептический дефицитарный синдром).

Эти жалобы, в сочетании с наблюдением за мучительными для юноши экстрапирамидными ПЭ, привели родителей к решению сменить врача. Они обратились к психиатру из другого города. С периодичностью раз в месяц или в несколько месяцев молодой человек летал в этот город с одним из родителей для оценки состояния на месте. В остальное время его родители получали консультации этого врача по телефону.

С самого начала данным специалистом было объявлено, что «учиться или работать пациент не сможет», и что родители его должны быть счастливы уже тем, что пациент будет в состоянии жить в домашних условиях, а не в условиях психоневрологического интерната, будет внешне относительно адекватен и не будет агрессивен.

Первым назначением его был рисперидон (но не 3 мг/сут, как это было во время двухлетнего периода лечения в МНИИП, а до 8 мг/сут) – без эффекта на протяжении 2 месяцев лечения. Затем, также без эффекта, были испро-

бованы кветиапин (до 1200 (!) мг/сут), арипипразол (до 37,5 (!) мг/сут), зипрасидон (до 160 мг/сут), флуентиксол-деканоат (до 80 мг/мес), зуклопентиксол-деканоат (до 600 мг/мес), каждый препарат по 2–3 месяца.

Основной заботой данного специалиста было максимально глубокое и полное подавление продуктивной симптоматики шизофрении любой ценой. Другие же аспекты болезни, такие как общее качество жизни пациента, наличие и выраженность негативной, когнитивной и депрессивной симптоматики (в том числе вторичной, вызванной применением АП), – им систематически игнорировались. Акатизию предлагалось «терпеть; пусть побегает, ничего страшного», или же «купировать сладким чаем». Тригексифенидил был объявлен им «наркотиком, вызывающим привыкание и пристрастие», и к тому же, якобы, «снижающим антипсихотический эффект АП», применение которого по этим причинам должно быть минимизировано.

В течение всего этого периода мать делала за пациента домашние и курсовые работы, «договаривалась» с преподавателями об особом отношении к нему, предоставлении дополнительных отсрочек для подготовки к контрольным, зачетам и экзаменам и т.п.

На момент обращения матери пациента за консультацией молодому человеку было уже 23 года, и он находился в нескольких месяцах от формальной защиты диплома. Непосредственной причиной обращения матери за срочной консультацией было то, что, получая на тот момент комбинацию зуклопентиксол-деканоата и галоперидола в нескольких формах введения одновременно (галоперидол-деканоат ежемесячно, таблетированный галоперидол утром и днем и простой инъекционный галоперидол по вечерам), получая всего 2 мг тригексифенидила утром, и находясь в состоянии практически полной акинезии (уже несколько дней подряд мать кормила в постели с ложечки, мочился молодой человек в бутылку) – он, тем не менее, продолжал «слушать голоса» и испытывать сенестопатии.

Суммарная доза обоих АП (галоперидола и зуклопентиксола), в пересчете на пероральный галоперидол, составляла около 60 мг/сут (!). Дальнейший расспрос матери пациента позволил установить, что ситуация еще хуже, чем она выглядела при первоначальном описании: у молодого человека уже начали появляться пролежни на ягодицах (расцененные по телефону лечившим его на тот момент врачом как «какая-то местная реакция на инъекции галоперидола; ничего страшного, обрабатывайте йодом»), повысилась температура тела до 38 °C.

Ввиду угрозы развития злокачественного нейролептического синдрома (ЗНС), прием простого галоперидола в таблетках и инъекции галоперидола по вечерам были немедленно отменены. Доза тригексифенидила увеличена до 16 мг/сут в 4 приема, добавлены амантадин 200 мг/сут в 2 приема, бромокриптин 7,5 мг/сут в 3 приема. Назначены антибиотики внутрь, местная обработка пролежней.

Спустя 3 дня от момента коррекции терапии молодой человек впервые за последнее время смог встать с кровати и недолго побеседовать с консультантом. Был малообщителен, безэмоционален, неконтактен, недоверчив. Предъявил жалобы на акатизию, в связи с чем к терапии был добавлен пропранолол 120 мг/сут.

Через месяц после первого обращения матери пациента за консультацией, по мере ухода депонированных типичных АП из его крови, амантадин и бромокриптина были отменены, доза тригексифенидила снижена до 12 мг/сут. Пропранолол оставлен без изменений.

Поскольку к этому времени до защиты диплома пациенту оставалось менее 2 месяцев, то после обсуждения имеющихся альтернатив с самим пациентом и его родителями – было решено до этого момента радикально не менять терапию, во избежание возможной дестабилизации психического состояния. Был снова назначен пероральный галоперидол в минимальной антипсихотической дозе (10 мг/сут), с 12 мг/сут тригексифенидила в 3 приема и 120 мг/сут пропранолола в 3 приема.

На фоне вышеописанной коррекции терапии пациент смог присутствовать на защите собственного диплома, адекватно отвечать на вопросы госкомиссии и успешно защититься (с оценкой «хорошо»).

После защиты пациентом диплома, в рамках попытки преодоления резистентности к АП, была произведена резкая, одномоментная отмена галоперидола и корректора. Одновременно с этим пациент был направлен в ОКПБ г. Пенза для прохождения курса электросудорожной терапии (ЭСТ) и форсированной инсулинокоматозной терапии (ФИКТ) и параллельного начала терапии оланzapином (единственным ранее не испробованным им атипиком, кроме клозапина, из доступных тогда на российском рынке).

По инициативе принимающей стороны в Пензе, одобренной консультантом, с целью усиления эффекта резкой отмены АП, в двухнедельный период пребывания без АП – ему были также проведены 5 плазмаферезов, 5 сеансов гемосорбции и 5 сеансов гидроколонотерапии с интервалами 2-3 дня. В этот период у пациента было отмечено оживление эмоций, улучшение контакта с врачом, родственниками и другими пациентами в отделении, несмотря на полное отсутствие каких-либо АП в его крови.

По завершении 2-недельного периода отмены АП и «отмывания рецепторов» данный пациент получил в этой ОКПБ 10 сеансов ЭСТ и 10 сеансов ФИКТ через день. Параллельно была начата терапия инъекционным оланзапином до 30 мг/сут. На этом фоне отмечалось дальнейшее развертывание улучшения по линии негативной симптоматики. Пациент начал помогать садовнику подстригать кусты, охотно участвовал в уборке в отделении, стал играть в шахматы с другими больными, больше участвовать в общих беседах.

Вместе с тем на фоне этой терапии остаточная психопродукция купировалась не полностью. Пациент продолжал предъявлять жалобы на периодически возникающие сенестопатии, ощущение вкладывания чужих мыслей в голову, изредка тихие комментирующие голоса – и желал от этого полностью избавиться.

В связи с этим после завершения курса ЭСТ и ФИКТ было принято решение о переводе пациента с оланзапином на клозапин. Оланзапин (к этому моменту уже в таблетированной форме) был снижен с 30 до 10 мг/сут. Начато наращивание клозапина.

После выхода на минимальную антипсихотическую дозу клозапина (300 мг/сут) оланзапин был полностью отменен. В дальнейшем доза клозапина постепенно подбира-

лась, повышением по 100 мг/сут в месяц, до достижения адекватного антинегативного и антипродуктивного эффекта. Полное подавление остаточной психопродукции было достигнуто на дозе 700 мг/сут клозапина.

С целью предотвращения набора массы тела на фоне терапии клозапином, молодому человеку вскоре после выписки из ОКПБ г. Пенза был превентивно назначен метформин, с доведением дозы до 2000 мг/сут. При этом он отметил настолько выраженное улучшение психического состояния (урежение сенестопатий), что даже интерпретировал название применявшегося у него бренда метформина – Глюкофаж – как «пожиратель глюков».

С целью снижения риска развития эпилептиiformных судорог на высоких дозах клозапина, а также для потенцирования его антипсихотического действия – был назначен ламотриджин, с плавным доведением дозы до 200 мг/сут.

Для уменьшения сонливости, а также с целью улучшения когнитивного функционирования пациента назначались бетагистин с доведением дозы до 96 мг/сут (48 мг x 2), донепезил 5, затем 10 мг/сут. Снижение аппетита, которое дали эти препараты, – стало для пациента дополнительным приятным бонусом.

Спустя 4 месяца от начала приема клозапина 700 мг/сут молодой человек – впервые в жизни – начал работать в заведении общественного питания. Работает в нем и по сей день, сделав при этом карьеру от простого официанта до управляющего филиалом. Никто из его коллег даже не подозревает о наличии у него какого бы то ни было психического расстройства.

Спустя 4 года от начала терапии клозапином, на фоне стабильно хорошего психического состояния, появилась возможность постепенно, очень плавно (по 50 мг/сут каждые несколько месяцев) снизить его дозу с 700 мг/сут до 400 мг/сут, без ухудшения психического состояния.

Несмотря на многолетнюю терапию клозапином в высоких дозах, пациент практически не прибавил в весе и остается внешне таким же худощавым, как и в 23 года. Возможно, в этом играют роль генетические факторы (оба его родителя также отличаются стройностью). Возможно – эффективное устранение клозапином негативной симптоматики, которое дало пациенту возможность физически активизироваться, работать и вести нормальную жизнь. А возможно – превентивный эффект метформина, ламотриджина, бетагистина и донепезила. Доподлинно установить вклад каждого из этих факторов в данном случае не представляется возможным.

**Клинический случай №2.** Наблюдался пациент 1982 г.р., мужского пола. Страдал терапевтически резистентной депрессией (ТРД) и терапевтически резистентным обсессивно-компульсивным расстройством (ТР-ОКР) с подросткового возраста. Неоднократно до обращения за консультацией к авторам настоящей статьи получал курсы различной ПФТ – комбинации антипсихотиков (АП) и антидепрессантов (АД), нормотимиков (НТ) – без особого эффекта. Обращался также к психотерапевтам, получал различную психотерапию (ПТ), тоже без заметного эффекта.

Вследствие орексигенных и адипогенных ПЭ от получаемой ПФТ развилось ятрогенное ожирение, к которому пациент имел семейную предрасположенность.

В 2006 году, в возрасте 24 лет, впервые обратился за консультацией к авторам настоящей статьи. С учетом выраженной терапевтической резистентности как депрессии, так и ОКР, данному пациенту было рекомендовано прохождение курса ЭСТ.

Пациент последовал этой рекомендации, прошел 12 сеансов ЭСТ в частной клинике, с хорошим эффектом как в отношении депрессии, так и в отношении симптоматики ОКР. Улучшился также эффект параллельно принимавшейся ПФТ, состоявшей на тот момент из венлафаксина 300 мг/сут и рисперидона 1 мг/сут.

Эффект от ЭСТ, однако, оказался временным. Впоследствии пациент еще дважды, с интервалами в 6 месяцев и 19 месяцев, обращался в ту же клинику. Повторно получал курсы ЭСТ, также с хорошим, но времененным эффектом.

Ввиду сформировавшегося у пациента к 26-летнему возрасту запроса на нахождение некоего долгосрочного решения его проблемы, которое бы позволило ему не ездить регулярно на ЭСТ (возможностей для получения поддерживающей ЭСТ по месту его жительства не имелось), – ему было предложено подумать о целесообразности имплантации стимулятора блуждающего нерва (СБН). На момент этого предложения пациент весил 98 кг при росте 171 см (ИМТ = 33,5, ожирение I степени).

Пациент собрал данные о том, где такие операции проводятся, и принял решение обратиться в НМИЦ им. Бехтерева в Санкт-Петербурге. После консилиума он был определен как подходящий кандидат для подобной операции, прошел ее, регулярно ездил в Санкт-Петербург для проверки состояния имплантата и подбора параметров стимуляции.

На фоне применения СБН была достигнута ремиссия как по линии ТРД, так и по линии ТР-ОКР. Кроме того, за первый год применения СБН, благодаря сильному снижению аппетита, молодой человек похудел до 64 кг (ИМТ = 21,9, норма) – чему был очень рад.

Состояние полной клинической ремиссии по линии ОКР и депрессии, а также нормальная масса тела – поддерживаются у данного пациента по сей день. ПЭ от применения СБН оказались в его случае минимальными и заключаются лишь в небольшой охриплости голоса и возникающих иногда экстрасистолах, к которым пациент адаптировался.

Клинический случай №3. За консультацией обратились родители 24-летнего мужчины. Данный пациент, по их словам, с 18-летнего возраста страдал хронической, непрерывно текущей, галлюцинаторно-параноидной формой шизофrenии. Неоднократно госпитализировался в различные психиатрические стационары, получал лечение различными АП – без особого эффекта.

В связи с этим в 20-летнем возрасте, еще до обращения за текущей консультацией, он был расценен как страдающий терапевтически резистентной шизофренией (ТРШ). Был переведен на клозапин до 500 мг/сут в комбинации с амисульпридом до 400 мг/сут. Лечение клозапином и амисульпридом имело частичный эффект в отношении психо-продукции. Псевдогаллюцинации стали тихими, редкими и отрывочными, характер их изменился с императивного и угрожающего на комментирующий, бред воздействия инкапсулировался и перестал влиять на поведение и повседневную активность больного.

Вместе с тем эффекта в отношении негативной, когнитивной и депрессивной симптоматики лечение не давало. Пациент не мог работать или учиться, не проявляя интереса к домашним делам. Кроме того, за время лечения клозапином он сильно прибавил в весе. На момент обращения родителей за консультацией он весил 143 кг при росте 180 см (ИМТ = 44,1, морбидное ожирение). Развились одышка при ходьбе, боли в коленных суставах. Имели место выраженные метаболические нарушения – преддиабетический тип углеводной кривой, повышенный инсулин крови натощак (45 мкЕД/мл) при пока еще нормальном уровне глюкозы натощак (5,4 ммоль/л), повышенный фруктозамин крови (350 мкмоль/л), плохой атерогенный индекс (4,0).

Эндокринологом, в связи с экстремально тяжелой формой ожирения, предлагалась бариатрическая операция. Как раз в это время Институтом питания РАМН было объявлено о существенных скидках на эти операции. Такой вариант решения проблемы морбидного ожирения сильно пугал пациента и его родителей, и категорически отвергался ими. Альтернативных вариантов лечения ожирения эндокринологом почему-то не предлагалось.

Запрос родителей молодого человека состоял прежде всего в улучшении его психического состояния, восстановлении его работоспособности и социальной активности, но также и в коррекции ожирения и метаболических нарушений. По их словам, они «не готовы были смириться с тем, что 20-с-небольшим-летний молодой человек, у которого еще вся жизнь впереди, – должен быть ничего не делающим и ни к чему не способным жирным овощем, и рано умереть от инсульта или инфаркта».

Повысить дозу клозапина сверх 500 мг/сут с целью усиления антинегативного эффекта или подавления остаточной психопродукции – в этом случае не представлялось возможным в силу уже имевшихся у пациента при дозе 500 мг/сут серьезных запоров и риска развития паралитического илеуса при дальнейшем повышении дозы.

Из предшествующей истории лекарственного лечения пациента было также известно, что замена амисульприда на другой АП в комбинации с клозапином – например, на рисперидон до 4 мг/сут, сульпирид до 600 мг/сут, арипипразол до 20 мг/сут – не приводила к улучшению его психического состояния. Наилучший эффект был достигнут именно на комбинации клозапина с амисульпридом.

Как у родителей, так и у самого пациента имелись негативные убеждения относительно ЭСТ. Поэтому использование данного метода преодоления резистентности к клозапину фактически исключалось.

С учетом всех имеющихся данных пациенту было рекомендовано прохождение курса МКТ. Этот экспериментальный метод лечения, согласно приводившимся во 2-й части обзора данным литературы, может способствовать как улучшению течения ТРШ, так и снижению массы тела и коррекции метаболических нарушений.

Курс МКТ проводился в Москве и состоял из серии 5 внутривенных инфузий по ~250 млн совместимых по группе крови и резус-фактору мезенхимальных стволовых клеток, полученных из пуповинной крови эмбрионов, с интервалом 14 дней между инфузиями.

Параллельно с прохождением курса МКТ пациенту была назначена энергичная мультимодальная (т.е. использу-

зующая одновременно несколько механизмов воздействия) метаботропная терапия – метформин с плавным доведением дозы до 2000 мг/сут, канаглифлозин 300 мг/сут, фенофибрат 145 мг/сут, топирамат с доведением дозы до 200 мг/сут, флюоксетин с доведением дозы до 80 мг/сут с контролем концентрации клозапина и норклоzapина в крови, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты, растительные антиоксиданты, поливитамины. Рекомендованы диета с постепенным, поэтапным ограничением калорийности до 1200 ккал/сут, преобладанием молочно-растительной пищи, плавное увеличение физической активности, насколько позволяют одышка и состояние коленных суставов.

Уже после первой инфузии взвеси мезенхимальных стволовых клеток пуповинной крови родители молодого человека отметили улучшение его контактности и общительности, уменьшение раздражительности, гневливости, словесной агрессии. Сам он перестал предъявлять жалобы на сенестопатии.

Улучшение психического состояния молодого человека, достигнутое после вышеописанной коррекции терапии, позволило постепенно снизить и отменить амисульприд, оставив только клозапин, без декомпенсации психического статуса.

Курс МКТ, а затем энергичное комплексное метаботропное лечение на протяжении года – привели к похудению пациента с исходных 143 кг до 100 кг (ИМТ = 30,1, ожирение первой степени), полному купированию раздражительности и агрессии, исчезновению резидуальной психической симптоматики, уменьшению апато-абулии, купированию депрессии. Параллельно с этим снизился атерогенный индекс (3,2 в феврале 2024 г.), нормализовался гликемический профиль, уровень фруктозамина в крови (246 мкмоль/л в феврале 2024 г.).

Пациент стал больше выходить на улицу и гулять, сообщил, что уменьшились одышка и боли в суставах. В марте 2024 г. он изъявил желание начать работать. В настоящее время работает помощником продавца-консультанта в магазине.

Впоследствии, в связи с появлением у пациента запроса на содействие дальнейшему похудению и желания сотрудничать с врачом в этом вопросе, а также в связи с появлением доступного российского аналога семаглуттида –perorальный прием канаглифлозина 300 мг/сут был заменен на инъекции семаглуттида 1 раз в неделю в дозе 0,5, затем 1, затем 2 мг/сут. Метформин при этом был оставлен в качестве гастропрокинетика, способного корректировать недрожно возникающий при терапии семаглуттидом гастропарез. Другие компоненты схемы также были оставлены без

изменений (ибо служат вовсе не только цели коррекции ожирения и гиперфагии).

За 6 месяцев терапии семаглуттидом пациент дополнительно похудел до 84 кг (ИМТ = 25,9, предожирение), стал гораздо меньше стесняться своего внешнего вида. Познакомился в онлайне с ровесницей с таким же диагнозом, начал встречаться с ней.

### **Заключение**

Надеемся, что внимательное изучение представленной в данной статье серии клинических случаев позволит коллегам расширить кругозор в отношении имеющихся на сегодняшний день возможностей борьбы с ожирением в психиатрии, а также в отношении того, как активное устранение метаболических нарушений и нормализация массы тела – могут способствовать улучшению течения собственно психического расстройства и/или преодолению его резистентности к терапии.

Клинический случай №1 демонстрирует, что применение при ТРШ клозапина и ФИКТ – не всегда равносильно развитию ожирения (антинегативный их эффект, приводящий к активизации пациента, может перевешивать). Кроме того, он доказывает, что превентивное применение лекарств, уменьшающих или тормозящих прибавку массы тела на фоне ПФГ, – гораздо эффективнее, чем попытки устранения ожирения после того, как оно уже развилось.

Клинический случай №2 иллюстрирует эффективность СБН в устранении одновременно ТРД, терапевтически резистентного ОКР, алиментарного ожирения I степени и гиперфагии.

Клинический случай №3 показывает, что даже в случаях тяжелого морбидного ожирения – бариатрическая операция далеко не всегда является неизбежной, и не всегда является единственным или наилучшим решением проблемы, несмотря на ее очевидно высокую эффективность и радикальность. Энергичная комбинированная метаботропная терапия и применение МКТ – могут дать эффект не худший. Это может позволить избежать долгосрочных ПЭ, связанных с бариатрическим вмешательством (например, нарушений всасывания нутриентов). Параллельно может быть достигнуто улучшение течения коморбидного психического расстройства (в данном случае – ТРШ).

Дата поступления: 02.12.2024

Received: 02.12.2024

Принята к печати: 03.02.2025

Accepted: 03.02.2025

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

# Эволюционное учение об инстинкте и его «отклонениях»: от Чарлза Дарвина к концепциям Владимира Александровича Вагнера<sup>1</sup>

**Н.Ю. Пятницкий**

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва

**Резюме**

Учение об инстинкте является одним из «краеугольных камней» эволюционного подхода в области психологии и психиатрии. При этом в современной психологической и психиатрической литературе понимание инстинкта и его отклонений, значение инстинкта в жизни человека и животных освещается недостаточно. Если учение об инстинкте Чарлза Дарвина представляется относительно известным, то современным психологам и психиатрам остается практически неизвестным учение об инстинкте, разработанное основателем сравнительной (или био-) психологии в России, Владимиром Александровичем Вагнером, с 30-х годов прошлого века «замалчиваемое» в отечественной литературе на протяжении нескольких десятилетий. Его концепции опередили во многом созданные значительно позднее эволюционные концепции поведения и его «расстройств» зарубежных англоязычных школ эволюционной психологии и психиатрии. При сопоставлении дарвиновской и вагнеровской концепции инстинктов обращает на себя внимание, что Чарлз Дарвин не дал четкого определения понятия инстинкт, В.А. Вагнер же определял инстинкт как «врожденное знание»; Дарвин говорил о частых «ошибках» инстинкта, Вагнер – о предельной точности инстинктов (ошибки могут происходить лишь вследствие несовершенства органов восприятия, а не инстинкта). Дарвин исходил из принципа антропоморфизма при описании поведения у низших моллюсков, пресмыкающихся, насекомых, некоторым представителям которых не отказывал в удивительной разумности, Вагнер находил антропоморфный подход к интерпретации поведения насекомых и низших позвоночных необоснованным, а у насекомых из разумных способностей отмечал только «топографическую» память у жуков, пчел, мух и стрекоз; Дарвин опирался на идею Ламарка о наследуемости благоприобретенных признаков (в том числе и инстинктов), он не был знаком с работами о наследственности Грегора Менделя; Вагнер исходил из положения о врожденности инстинкта, а изменения в них объяснял либо «флюктуациями», либо мутациями («прокинувшийся» инстинкт, который при его полезности закрепляется естественным отбором).

**Ключевые слова:** эволюционная психология и психиатрия, инстинкт, рефлексы, биopsихология, В.А. Вагнер

**Для цитирования:** Пятницкий Н.Ю. Эволюционное учение об инстинкте и его «отклонениях»: от Чарлза Дарвина к концепциям Владимира Александровича Вагнера. Психиатрия и психофармакотерапия. 2025; 1: 65–73. DOI: 10.62202/2075-1761-2025-27-1-65-73

## Evolutionary Theory of Instinct and Its "Deviations": From Charles Darwin to the Concepts of Vladimir Aleksandrovich Wagner

**N.Yu. Pyatnitskiy**

FSBSI «Mental Health Research Center», Moscow, Russia

**Abstract**

The doctrine of instinct is one of the "cornerstones" of the evolutionary approach in psychology and psychiatry. At the same time, in modern psychological and psychiatric literature, the understanding of instinct and its deviations, the importance of instinct in the life of humans and animals is insufficiently covered. If Charles Darwin's doctrine of instinct seems relatively well-known, the doctrine of instinct developed by the founder of comparative (or bio-) psychology in Russia, Vladimir Aleksandrovich Wagner, who has been "hushed up" in Russian literature for several decades since the 1930s, remains practically unknown to major part of modern domestic psychologists and psychiatrists. His concepts were in many ways ahead of the evolutionary concepts of behavior and its "disorders" of foreign English-language schools of evolutionary psychology and psychiatry created much later. When comparing Darwin's and Wagner's concepts of instincts, it is noteworthy that Charles Darwin did not give a clear definition of the concept of instinct, while V.A. Wagner defined instinct as "innate knowledge"; Darwin spoke of frequent "errors" of instinct, Wagner - of the extreme accuracy of instincts (errors can occur only due to the imperfection of the organs of perception, and not instinct). Darwin proceeded from the principle of anthropomorphism in describing the behavior of lower mollusks, reptiles, insects, some representatives of the last he did not deny amazing intelligence, Wagner found the anthropomorphic approach to interpreting the behavior of insects and lower vertebrates unfounded, and in the insects, from the intelligent abilities, he noted only "topographical" memory in beetles, bees, flies and dragonflies; Darwin relied on Lamarck's idea of the heritability of acquired characteristics (including instincts), he was not familiar with Gregor Mendel's works on heredity; Wagner proceeded from the position of the innateness of instinct, and explained changes in instinct either by "fluctuations" or mutations that, if useful, are fixed by natural selection.

**Key words:** evolutional psychology and psychiatry, biopsychology, instinct, reflexes, V.A. Wagner.

**For citations:** N.Yu. Pyatnitskiy. Evolutionary Theory of Instinct and Its "Deviations": From Charles Darwin to the Concepts of Vladimir Aleksandrovich Wagner. Psychiatry and psychopharmacotherapy. 2025; 1: 65–73. DOI: 10.62202/2075-1761-2025-27-1-65-73

*Памяти профессора Петра Викторовича Морозова*

Учение об инстинкте является одним из «краеугольных камней» эволюционного подхода в области психологии и психиатрии. При этом основатель этого подхода, Чарлз Дарвин, хотя достаточно полно изложил свою концепцию инстинкта в трех монографиях: «Происхождение видов»

[1-3], «Происхождение человека и половой отбор» [4-7], «О выражении эмоций у человека и животных» [8-10], а также в изданной посмертно главе «Об инстинкте» [11] (первоначально исключенной Дарвином из «Происхождения видов»), так и не сформулировал четкого определения понятия «инстинкт». В «Происхождении видов» Чарлз Дарвин [1-3] говорил об отсутствии «универсальной ха-

<sup>1</sup> Владимир Александрович Вагнер (1849-1934) – с 30-х годов прошлого века на долгие годы «забытый» основатель отечественной сравнительной, или «биологической» психологии, предтечи этологической и эволюционной психологии (впоследствии и эволюционной психиатрии), биолог с мировым именем, чьи открытия в области археологии также задержались с мировым признанием на 80 лет, а монография «Психологические типы и колективная психология» (1929) после смерти автора попала в спецхран и была запрещена. Считается, что В.А. Вагнер был отображен А.П. Чеховым, знаяшим его лично, в образе фон Корена в «Дуэли».

рактеристики понятия инстинкт» и ссылался на Фридриха Кювье<sup>2</sup> [цит. по 12], сравнивающего инстинкт с привычкой. Хотя такое сопоставление, по мнению Дарвина, и не отражает происхождения инстинкта, но отражает психическое состояние, при котором «привычные действия выполняются нами совершенно бессознательно и нередко прямо вопреки нашему сознательному желанию, хотя и могут быть модифицированы волей и рассудком» [1-3]. Также Дарвин говорил об инстинкте как о «врожденной тенденции к произведению совокупности сложных действий», что соответствует определению инстинкта Н. Spencer [13] в качестве «сложного рефлекторного действия» (compound reflex action). Н. Spencer также определял инстинкт как «комбинацию впечатлений, сопровождающуюся комбинацией контракций»; чем «выше» инстинкт, тем сложнее такие комбинации. Н. Spencer полагал, что «высшие» формы инстинктов сопровождаются «рудиментарным сознанием» и, в отличие от рефлекторных действий инстинктивные действия являются ответом на более комплексные и специальные феномены внешней среды.

В «Происхождении видов» Чарлз Дарвин подробно остановился на трех инстинктах «животного царства»: инстинкте кукушки, рабовладельческом инстинкте муравьев и строительном инстинкте медоносной пчелы [3]. По эволюционной теории Дарвина вариации инстинктов и естественный отбор приводят к наследственной передаче наиболее «приспособленных» инстинктов, «все качества живого организма, включая и инстинкты, развиваются в направлении «совершенства», однако при медленном формировании инстинктов некоторые из них ведут к ошибкам и являются «несовершенными». В фундаментальном труде «Происхождение человека» Чарлз Дарвин отмечал, что человек обладает общими с животными инстинктами самосохранения, половой и материнской любви, но количество инстинктов у человека значительно меньше, чем у животных<sup>3</sup> [6]. При этом насекомые, обладающие наиболее «изумительными» инстинктами, согласно Дарвину, и «умственно наиболее развиты». Животные испытывают «борьбу между инстинктами» (например, давление материнского инстинкта инстинктом миграции), человек – борьбу между мотивами; животные способны испытывать удовольствие уже только от проявлений инстинктов, которым они следуют, в другое время, ради определенного блага (так, например, самцы птиц продолжают петь и после того, когда проходит пора «ухаживания», ради собственного удовольствия).

Поскольку Дарвин исходил из положения Ламарка о наследуемости приобретенных привычек [15, 16], то, согласно дарвиновской теории образования инстинктов, действия, бывшие вначале намеренными, становятся в последующих поколениях инстинктивными. Существующий у человека и у некоторых животных инстинкт «оказывать помощь» (относимый Дарвином в группу «общественных» инстинктов) основывался на расчете на последующую ответную помощь, при этом у человека «альtruисти-

ческие» поступки приобрели более сложную мотивационную и рациональную подоплеку, и могли обуславливаться стремлением к славе и похвале. В монографии «Выражение эмоций у человека и животных» «инстинкты» и «рефлексы» понимаются Дарвином как не полностью идентичные, но сходные действия у животных, необязательно сопровождающиеся ощущениями или сознанием [10]. В изданной посмертно главе «Об инстинкте» Чарлз Дарвин [11] уделил особое внимание у животных инстинкту «странствования» («миграционный», «кочевой» инстинкт) и его изменчивости у птиц и копытных, и его утрачиванию. При этом Дарвин предлагал различать инстинкт, побуждающий «перемещаться в определенных направлениях», от «неизвестных способов» инстинктивной ориентировки и нахождения верного пути, а также от способности приурочивать миграцию к определенному времени. В отношении инстинктивного страха животных перед человеком Дарвин полагал, что он приобретается в естественном состоянии и утрачивается при одомашнивании, при этом доверчивость животных не есть их «общая черта», а относится исключительно к человеку. В странах давно обитаемых, где животные приобрели сильную степень общего и инстинктивного страха, животные могут «выучивать» различные предосторожности «друг у друга» и даже у животных другого вида. Таким образом, по Дарвину [11], страх может быть и приобретенным, и инстинктивным. Важным Дарвин находил и инстинкт «притворяться мертвым», особенно распространенный среди насекомых, которых можно расположить в сплошном ряду от тех, кто притворяется мертвыми на секунду, до тех, кто притворяются неподвижными очень долго, «до двадцати трех минут». При этом Дарвин отмечал, что положение тела «притворщиков» никогда не было тождественно положению тела действительно мертвых насекомых. К более сложным инстинктам Дарвин относил строительство гнезд у птиц и жилищ – у прочих видов животных, отмечая при этом, что некоторые птицы охотно пользуются гнездами других видов (так, например, стрижи – гнездами воробьев, воробы – гнездами ласточек); многие млекопитающие живут в норах, устраиваемых другими животными, и лишь в случаях, когда не находят чужой норы, выкапывают ее сами. Согласно Дарвину, инстинкт гнездования у птиц довольно изменчив в зависимости от условий окружающей среды (многие птицы не садятся на яйца, если температура окружающей среды достаточно высока), и «ум» птицы также играет некоторую роль в случаях изменений устройства гнезда, обусловленных преследованиями или удобствами (так, например, сорока для гнездования может выбирать особо тонкие деревья, на которые бывает невозможно взобраться ни человеку, ни относительно крупному хищнику). Те случаи, когда птица то выет гнезда, то откладывает их на голую землю, Дарвин [11] называет «двойным инстинктом», а не изменениями первоначального (так, например, «двойным» инстинктом Дарвин объясняет различный характер материалов для гнезда, его расположения, и даже его вида у славки в осенний

<sup>2</sup>Фридрих Кювье – брат известного французского естествоиспытателя и автора «теории катастроф» Жоржа Кювье.

<sup>3</sup>В. Вундт в «Душе человека и животных» [14] полагал иначе и утверждал, что у человека инстинктов больше, нежели у животных: «С птицами человек разделяет инстинкт брачной жизни, с лисой – обычай воспитывать своих детей, с бабром – побуждение строить дома, как пчела, он привык жить в государствах и основывать колонии, с муравьем он сходен в наклонности к войне, к обладанию рабами и полезными домашними животными». При этом, по В. Вундту, два-три инстинкта свойственны одному лишь человеку: «ношение платья и занятие торговлей».

и весенний период выведения птенцов, отмечая, что существуют инстинкты, вступающие в жизнь животного только раз в определенном периоде (например, сложная цепь действий, предшествующих превращению гусеницы в бабочку).

Возможность наличия инстинкта, приводящего к собственному вреду или гибели животного, Дарвин отрицает, поскольку это противоречило бы теории естественного отбора. Инстинкты, не имеющие существенной важности для борьбы за существование, не могут ни развиваться, ни изменяться путем естественного отбора; инстинкты, не приносящие какой-либо пользы животному, Дарвин называет «случайными». Вся природа, согласно Чарльзу Дарвину [11], «наполнена борьбой между двумя противоположными инстинктами: у одних – избежать врага, у других – поймать добычу». По Дарвину, если инстинкт паука преисполнен, то инстинкт муhi, попадающей в его сеть, оказывается менее совершенным. Он отмечает, что редкие и случайные опасности вообще не избегаются; там, где опасность ведет к смерти, – если из страданий одних не вынесено уроков их пережившими, – охранительный инстинкт, по-видимому, не развивается. Согласно Дарвину, когда миграционный инстинкт «обманывает» животных, они погибают. Инстинкт, заставляющий леммингов, белок, горностаев, собираясь в стаи и переселяться через реки и озера, где они гибнут в массовом количестве – при том, что обычно «кочевой» инстинкт этим животным не свойственен (подобные инстинкты встречаются и у насекомых, в «норме» не проявляющих ни общественных, ни переселенческих инстинктов, в результате таких миграций они массово гибнут в море), – по Дарвину, возможно, соответствует у человека «чувству, заставляющему искать в беде и горе людского общества». Полезность некоторых «жестоких» инстинктов животных: когда, например, не только в стае волков, но и в стаде травоядных животных раненый зверь рвется стадом на куски (так и голуби могут нападать на больного сородича), Дарвин ставит под сомнение, хотя и приводит ему объяснение, отмечая, что «раненые товарищи могут навлечь опасность на все стадо». К «ошибкам» инстинктов, согласно Чарльзу Дарвину [11], относятся и случаи откладывания двух яиц кукушкой в гнездо приемных родителей (при этом один кукушонок обрекается матерью на гибель), и откладывание мухами яиц в вещества, непригодные для корма личинок, и нередкое убийство лисицей и другими плотоядными животными большого количества добычи, чем могут съесть или унести с собой. В заключении своей неопубликованной при жизни главы об инстинкте Дарвин [11], перечисляя различные проявления «жестоких» инстинктов животных: выбрасывание кукушонком других птенцов из гнезда, захват муравьями рабов, кормящихся за счет живых тел своей добычи личинок перепончатокрылых наездников, игру кошек с мышами и поедание выдрами рыбы живьем, видит в них частное выражение «великого общего закона, ведущего к совершенствованию всех органических существ»: плодитесь, изменяйтесь, пусть живет сильнейший, пусть умрет слабейший». При отсутствии четкого

определения «инстинкта», Чарльз Дарвин основал концепцию естественного отбора индивидуумов с теми вариациями инстинктов, которые оказываются «полезными» для существования (повышающими адаптацию) в условиях меняющейся окружающей среды.

Иначе подошел к основанию собственной концепции инстинктивного поведения животных и человека основатель отечественной «биopsихологии» В.А. Вагнер [12, 17-20]. Прежде чем предложить определение понятию инстинкта, В.А. Вагнер [17] отмечает, что в европейской науке еще Аристотель [21] – как впоследствии и Чарльз Дарвин, систематически использовавший антропоморфные аналогии в оценке поведения даже «низших» животных, начиная от слизней, – рассматривал животных как существ, обладающих психическими способностями, «соседственными и аналогичными» психическим способностям людей. Среди «стадных» животных Аристотель выделял «общественных» – на основе критерия «выполнения общего дела», и в ряд «общественных животных» включал человека, пчелу, осу, муравья и журавля. Он отмечал, что некоторые общественные животные находятся под властью «вождя» (журавль и пчелы), а другие (в частности, муравьи) – «безначальны». В отношении «нрава» животных Аристотель отмечал, что одни кротки, печальны и не склонны к возмущению (корова), другие злобны, агрессивны и не склонны к обучению (дикая свинья), третьи благоразумны и боязливы (олень и заяц), что «лошадиный род склонен к любви», голуби «воинственные» и т.д. При этом, по Аристотелю, многие животные обладают памятью и способностью к обучению (а самым разумным является слон), но «рассуждать» может только человек. В.А. Вагнер [17] подчеркивает, что именно взгляды Аристотеля привели в XVIII-XIX веке к формированию начал «сравнительной психологии» такими естествоиспытателями, как де Бюффон [22-28] (занимавшегося, преимущественно, млекопитающими) и de Reaumur [29-34] (исследовавшего поведение насекомых).

Швейцарский естествоиспытатель А. Haller [цит. по 17] отмечал, что животные, по природе своей, не нуждаются ни в каком обучении, и все свои искусные действия выполняют «вследствие игры инстинкта»; пчелам, паукам и муравьям не нужно ни обучения, ни опыта, чтобы устраивать соты, паутину и подземные ходы. Одновременно с А. Haller профессор философии Гамбургской Академии и член Петербургской Имперской Академии Наук Н.С. Reimar, более известный своими работами в области философии религии, в труде «Физические и моральные наблюдения над инстинктом животных» (1770 г.)<sup>4</sup> [35, 36] выделяет основную характеристику инстинкта: «все действия, которые предшествуют опыту и которые животные побуждаются исполнять одинаковым образом тотчас после рождения, независимо от намерения, размышления и изобретательности». Хотя Н.С. Reimar [35, 36] допускает у животных способности к ощущению, смутному представлению, памяти и даже к воображению, он полностью отрицает у них способность к разумной деятельности. После этого французский философ Е.В. De Condillac [37]

<sup>4</sup> В немецком оригинальном издании 1760 г. название работы Н.С. Reimar звучало как «Общие наблюдения за влечениями (Trieben) животных, главным образом, за их «искусственными» влечениями (Kunst-Triebe).)

рассматривал инстинкт как «редукцию» разумных способностей, аналогично превращению разумных действий в привычку, а С.Г. Leroy [38] – наоборот, полагал, что инстинкт является элементарной психической способностью, которая впоследствии превращается в разумные действия. При этом у С.Г. Leroy животные чувствуют, вспоминают, сравнивают, судят и размышляют о своих действиях. В опубликованной в 1809 г. «Философии зоологии» Ж.-Б. Ламарк [15, 16] признает зависимость психики от нервной системы, и отмечает, что простейшим присуща «раздражимость», беспозвоночным – уже более сложный психический акт, «чувствительность», а позвоночным – сознательность (*animaux intelligents*), причем человек отличается от других позвоночных животных лишь степенью сознательности. Инстинкт, по Ламарку, не может иметь степеней, в противоположность разуму, и не может вести к ошибкам, поскольку не выбирает и не судит. В.А. Вагнер [17] отмечал, что Ламарк «ввел сравнительную психологию в общую систему научного биологического мировоззрения», но его тезисы «на долгое время были отодвинуты назад».

Так, например, следует отметить, что В.М. Бехтерев [39], в современной отечественной эволюционной психологии и психиатрии относимый к ее основателям [40, 41], говорил о «сознании, присущем всем животным», включая и простейших. В.М. Бехтерев [39] утверждал, что «сознание обнаруживается уже на самой ранней ступени животного царства, когда о существовании нервной системы не может быть и речи», и в качестве доказательства приводил описание процесса охоты инфузории одного вида, *Didinium nasutum*, на другую инфузорию, *Ranamoeicum aurelium*. Аргументом В.М. Бехтерева о существовании сознания у инфузорий служили их оригинальные способы ловли добычи и «движения, производимые по личному выбору». По его мнению, и более низшие простейшие, корненожки (*Rhizopoda*), обнаруживают явления, которые «немыслимо объяснить, не допустив у них в известной степени личного опыта, а следовательно, и сознания»; и амебам присуща «сознательная психическая деятельность». Даже низшие растительные организмы, согласно В.М. Бехтереву [39], «обладают известной степенью сознания», поскольку «целесообразность растительных движений свидетельствует об отдаленном действии сознательного начала»; у высших животных сознательная деятельность выполняется обособленной частью организма: нервной системой, у низших – «разлито по всем частям организма». Таким образом, по В.М. Бехтереву [39], простота организации одноклеточных организмов не исключает «более или менее значительного развития умственных способностей»; в организмах, обладающих нервной системой, «последняя принимает на себя все вообще психические отправления»; у животных с сегментарной нервной системой (медузы, морские звезды) «сознание разлито по всем нервным узлам». При этом некоторые виды животных с сегментарной нервной системой, по В.М. Бехтереву [39], превосходят в своем «умственном развитии» позвоночных животных: это называемые в то время «суставчатоногими» пчелы, муравьи и термиты (такое интеллектуальное «превосходство» В.М. Бехтерев объяснял высокой дифференцировкой сегментарной нервной системы и локализацией созна-

тельной деятельности в большом грудном узле, являющемся «прототипом головного мозга позвоночных»). По мнению В.М. Бехтерева [39], «умственное развитие рыб и амфибий много ниже умственного развития пчел и муравьев». К объективным признакам «сознания» В.М. Бехтерев относил способности «различения и выбора», при этом рефлексы понимались им как «органические остатки сознательной работы», как «живые свидетели бывшей когда-то сознательной деятельности». В отношении психической деятельности человека В.М. Бехтерев полагал, что влияния особых центров мозговой коры на деятельность сосудов, сердца, желудка, кишечника в первоначальную эпоху развития организмов были сознательными процессами, и лишь с постепенным развитием организма сделались бессознательными, приходя к выводу по аналогии, что «все нервные процессы, в какой бы части мозга они не совершились, первоначально были сознательными». Следует отметить, что положения В.М. Бехтерева [39] о признаках «сознания» у простейших, при всей их фантастичности, в преформированном виде нашли своеобразное продолжение в разработанной R. Axelrod и W. Hamilton [42, 43] «теории игр» для «биологической реальности». Авторы исходили из того, что организм не нуждается в наличии мозга для употребления «стратегии». Даже бактерии способны «играть в игры», поскольку: 1) отвечают на селективные аспекты окружающей среды; 2) могут дифференцированно отвечать на то, что делают другие организмы вокруг них; 3) их стратегии поведения могут быть наследственными; 4) поведение бактерий может влиять на приспособленность окружающих их организмов, как и поведение других организмов способно изменять приспособленность бактерий. Но бактерии не могут «помнить» или «интерпретировать» комплекс последовательных изменений в прошлом. При движении вверх по «лестнице эволюции» «игровая» модель поведения становится разнообразнее.

С точки зрения В.А. Вагнера [17], воззрения В.М. Бехтерева относились в биopsихологии к «лагерю» «монизма сверху» (*ad hominem*), представители которого, исходя из положения, что в человеческой психике нет ничего, что бы не существовало в психике животных, начинали изучение психических явлений с человека и наделяли весь животный мир, «до инфузорий включительно», сознанием, волей и разумом. Другой «лагерь» ученых – представителей «монизма снизу» – уже не животных наделяли сложными психическими способностями человека, а человека сводили на уровень животного. Монизм от «простейших животных» совпадал в ряде своих заключений с физиологической школой, в частности, со школой Академика И.П. Павлова [44], с представителями которой В.А. Вагнер вел дискуссии в печати [45], указывая на невозможность решить проблемы сравнительной, или био-, психологии с помощью одного физиологического подхода. В.А. Вагнер [19] возражал и против антропоморфизма (не чуждого самому Дарвину, отмечавшему «эстетическое» чувство уже у насекомых [3]), исходя из положения, что психическая деятельность возможна только у животных с наличием нервной системы; и при этом подчеркивал «нетождественность» проявлений нервной системы у разных классов животных, ибо «чем точнее производятся исследова-

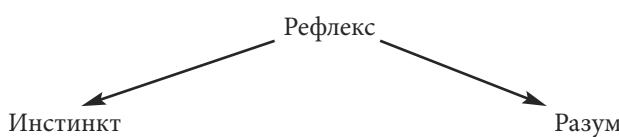
ния жизни животных, тем яснее выступают такие ее стороны, которые в понятие о разумной и сознательной деятельности не укладываются». Так, например, у насекомых и пауков В.А. Вагнер [19] не видел никаких оснований предполагать «сообразительность», «остроумие», или «наблюдательность», поскольку у них существует только «психология инстинктов».

В понятие «инстинкт» В. А. Вагнер [19] вкладывает несколько признаков, отличающих инстинктивную деятельность от разумной: 1) Врожденность: инстинкты наследуются подобно морфологическим признакам и не нуждаются ни в личном опыте, ни в научении. Об этом свидетельствуют наблюдения над животными, изолированными с первого дня их жизни – которым учиться и подражать было не у кого. На основе анализа поведения растущих шмелей и пауков В.А. Вагнер утверждал, что у них идет речь не о развитии психики, а о «смене одного инстинкта другим». Так, например, осы откладывают свои яички на тело пауков Theridium pictum (одни из представителей рода пауков-тенетников) в таком месте (над сердцем вблизи стебелька, соединяющего туловище с головой), с которого паук не может их удалить никакими усилиями. Когда из яичка оса выходит личинка, она погружает часть своих ротовых придатков в сердце паука и начинает высасывать его кровь, когда подрастет, быстро поедает внутренние органы и оккуливается. Взрослые пауки Theridium при появлении осы в их паутине несмотря на то, что раньше ее никогда не видели, бросаются прочь из гнезда. Маленькие паучки, когда оса проникает в гнездо, не обращают на нее никакого внимания, как и оса на них, рыскающая в поисках взрослого паука, поскольку лишь размеры взрослой особи подходят для откладывания осой яиц. Как подчеркивал В.А. Вагнер, в тот период жизни, когда паучки могли бы научиться узнавать своего будущего врага, они в нем врага не видят и относятся к нему совершенно безразлично; а когда враг является врагом и учиться этому поздно, пауки уже в совершенстве знают, с кем имеют дело. Маленькие паучки обладают инстинктом самосохранения по отношению к «своим» врагам, которых хорошо знают, как взрослые своих. Так, при попадании в паутину очень крупного насекомого, движения которого могут причинить паучкам механическое повреждение, они стремительно «падают» вниз с нитью паутины. Повзрослев, они «забывают страхи» и смело бросаются на такую крупную добычу, как пчелы. Таким образом, по В.А. Вагнеру, одни «готовые» знания сменяются другими «готовыми» знаниями. Данные инстинкты для каждого данного возраста являются вполне совершенными. Пауки Epeira (пауки-крестовики) по выходу из яйца в течение продолжительного времени держатся вместе кучей (инстинкт самосохранения), при опасности они рассыпаются, как бисер. Напротив, молодые паучки-тарантулы, когда им ничего не угрожает, бродят по отдельности возле тела матери, во время опасности – взбираются на туловище матери, образуя компактную массу. Приходит время, когда мирное пребывание пауков рядом с друг другом прекращается и взамен инстинктов, державших «членов семьи» вместе, являются инстинкты «непримиримой вражды», или отношения к братьям и сестрам как к обычной «добыче». Согласно В.А. Вагнеру, подобные смены инстинктов присущи и

высшим, позвоночным животным, с тою же законченностью и совершенством инстинктов. Так, например, первый инстинкт новорожденного ягненка – старание подняться на ноги, второй – сосание, а следующий – преследование всякого удаляющегося и бегство от всякого приближающегося объекта. 2) Другая характерная особенность инстинктивных действий состоит в том, что они по своему составу, порядку следования и биологическому значению шаблонно тождественны для всех особей одного вида. Так, например, оса-сфекс тащит в норку парализованного ею кузнецика за усик, если усики отрезать, то оса бросает свою добычу, и даже не пытается тащить кузнецика за лапку, поскольку «инстинкт точен». По В.А. Вагнеру [19], инстинктивная реакция «машинообразна», «инстинкт – знание действий», или, по другому определению В.А. Вагнера [20], «наследственное знание». Третья черта инстинктивной деятельности – это ее бессознательность. Какими бы мудрыми и целесообразными инстинктивные действия ни казались в нормальных условиях, они производятся животным без понимания их цели. Это становится очевидным при изменении «шаблона» обычной жизни. Так, например, В.А. Вагнер [19] искусственно удалял отложенные пауком тарантулом яички вместе с паутинной пленкой – и тарантул, при отсутствии яиц, все равно делал кокон и таскал его на своем теле. Четвертый признак – инстинктивной психической деятельностью обладают только те организмы, которые обладают и ее субстратом: нервной системой.

С точки зрения В.А. Вагнера [17], деятельность «общественных» насекомых никогда не сопровождается взаимопомощью и не заключает в себе никаких признаков сотрудничества, а представляет собой лишь работу многих особей одного вида в одном месте, при этом каждая особь работает по-своему. В результате такой работы получается нечто целое и единое лишь вследствие сходства инстинктов, «велению которых эти особи подчинены». Таким образом, по В.А. Вагнеру, работа так называемых общественных насекомых (муравьи, шмели) ничем не отличается от работы типично «одиночных» членистоногих, пауков. Шмели, работая сообща, больше мешают друг другу выполнять работу, нежели если бы каждый из них делал по отдельности. При ремонте гнезда, когда работающих шмелей много, они беспрестанно сбиваются, не кончают начатое, принимаются снова в другом месте и т.д. Часто приводимые в социологической, психологической и зоопсихологической литературе [14, 46-49] того времени сопоставления деятельности муравьев и человека, и указания на «разделение труда» в муравейнике, согласно В.А. Вагнеру, некорректны, поскольку группа «рабочих» и группа «солдат» у муравьев не имеет ничего общего с группами рабочих и солдат человеческого общества, у последних «сегодняшний солдат – завтра может быть рабочим», а у муравьев «рабочие» и «солдаты» являются особями с совершенно различной организацией, и рабочая особь неспособна выполнять функцию «солдата» (у нее иная морфологическая структура и инстинкты). Экономического разделения труда у муравьев, как доказывает В.А. Вагнер [17], тоже не существует, иначе «при той колоссальной затрате сил и энергии» муравьи строили бы не муравьиные кучи, а дворцы. Он полагал, что насекомые неспособны к науче-

нию, лишь у высших позвоночных период индивидуального развития той части психических способностей, которая включает разумные элементы, является периодом «личного научения и опыта». Так, молодые птицы под руководством старых птиц усваивают существующие в среде этих птиц данной местности «традиции», учатся приемам избегания опасности. Под «традицией» [50] подразумевается, что особь, родившаяся в группе животных, благодаря склонности к подражанию, усваивает определенный способ действий этой группы, передаваемый из рода в род (в жизни беспозвоночных традиции, согласно В.А. Вагнеру, не играют никакой роли). При первых вылетах молодых грачей из гнезда, когда те размещаются на открытых местах в ожидании корма, приносимого старыми птицами, они еще не пугаются приблизившегося человека, но стоит вблизи появиться старым птицам и начать издавать крики, молодые тотчас поднимаются и улетают. Существующая разница в онтогенетическом развитии психических способностей у высших позвоночных и у беспозвоночных отражается и в различиях постэмбрионального развития их нервной системы. У насекомых нервная система является по своему строению вполне законченной на каждой стадии развития, как являются неизменными и законченными знания, соответствующие той же стадии развития. У высших позвоночных развитие умственных способностей сопровождается появлением новых клеток в коре головного мозга. По гипотезе В.А. Вагнера [45], эволюция психических способностей шла не в линейном порядке (рефлекс, инстинкт, разум), как полагали, например, Дарвин [1-6] и Н. Спенсер [13], а по схеме:



В отличие от физиологической школы И.П. Павлова, рассматривающей рефлексы и инстинкты в качестве тождественных понятий (на основе того, что и те, и другие – бессознательны), В.А. Вагнер, признавая их однородность по признакам приспособляемости, наследуемости и «не целепонимательности», подчеркивал их разнородность «по существу»; подобный подход восходит к разделению «аналогичных» и «гомологичных» признаков у Чарлза Дарвина. Изучив механизм рефлексов, нельзя понять механизма инстинктов, поскольку это не «гомологичные» феномены. В концепции Вагнера рефлексы являются продуктом эндогенных процессов, инстинкты – экзогенных. Рефлексы представляют собой реакции на внутренние раздражители, инстинкты – на внешние, соответственно, первые – реакции «отправления», вторые – реакции поведения. Рефлексы могут достигать высокой степени сложности у животных, лишенных не только центральной, но и сегментарной нервной системы. Инстинкты возникают только при определенной организации нервных клеток. За диффузной нервной системой кишечнополостных следует не одна восходящая лестница психических способностей [47], а две от общего корня: в одну сторону – от червей, обладающих большим количеством метамер (полимерные

черви), получили начало животные с сегментарной нервной системой; в другую – от червей с малым количеством метамер – произошли животные с центральной нервной системой. Лишь начиная с червей, имеющих законченное строение нервных ганглиев, можно констатировать наличие элементарной инстинктивной деятельности. Высшей эволюции психика достигла у животных с центральной нервной системой, это прямой прогрессивный путь эволюции; эволюция животных с сегментарной нервной системой представляет собой боковой путь. Высшие звенья животных с сегментарной нервной системой никакой «преемственности» по отношению к низшим позвоночным проявлять не могут.

Инстинкт – это длительное приобретение видовых знаний, рефлекс – не более чем физиологический процесс. Инстинктивные акты – акты предвидения. Так, например, родившиеся в неволе белки осенью начинают «зарывать» орехи по углам комнаты, где живут, в качестве запасов корма на зиму, которой они никогда не видели. У пчел кормовая кашка личинок будущих маток состоит из одного состава белковых веществ, жира и сахара, у будущих рабочих пчел – из другого, это – знание и предвидение очень глубокое. Когда пчелиная матка выводится, она, в первую очередь, обходит улей, чтобы убить других нарождающихся маток, а рабочие пчелы целям рядом мер мешают ей совершить убийство. Условным рефлексом такие инстинктивные действия объяснить нельзя, поскольку они совершаются без обучения и опыта, безусловным – тоже, поскольку инстинктивные действия могут осуществляться раньше, чем какое-либо условие внешней среды послужит «реагентом». Шмель-кукушка знает, когда можно прорваться в гнездо шмелей и как использовать работу хозяев гнезда в своих интересах.

Жизнь животного сводится к действиям, из которых одни связаны с заботой о питании, другие – с размножением, третьи – с заботой о потомстве, четвертые – с самосохранением и пр. Каждая категория действий слагается из некоторого числа элементарных инстинктов, слагающихся в системы, образующих биологически целесообразный акт с определенным психологическим смыслом. На вершине своего развития инстинкты питания, самосохранения и размножения достигают такой сложности и способности к предвидению, которая в такой же степени отличает их как от рефлексов, так и от разумных действий. При сопоставлении дарвиновской и вагнеровской концепции инстинктов обращает на себя внимание, что Чарлз Дарвин говорил о частых «ошибках» инстинкта, В.А. Вагнер – о предельной точности инстинктов (ошибки могут происходить лишь вследствие несовершенства органов восприятия, а не инстинкта). Дарвин исходил из принципа антропоморфизма при описании поведения у низших моллюсков и пресмыкающихся, в более ограниченной степени – у насекомых, некоторым представителям которых не отказывал в удивительной разумности, Вагнер [51] находил антропоморфный подход к интерпретации поведения насекомых и низших позвоночных необоснованным, а у насекомых из разумных способностей отмечал только «топографическую» память у жуков, пчел, мух и стрекоз; Дарвин опирался на идею Ламарка о наследуемости благоприобретенных признаков (в том числе и инстинктов), он

не был знаком с работами о наследственности Грегора Менделя; Вагнер, исходя из положения о врожденности инстинкта, изменения в них объяснял либо «флюктуациями», либо мутациями («прокинувшийся» инстинкт, который при его полезности закрепляется естественным отбором). В последующих статьях мы проанализируем концепции В.А. Вагнера о значимости инстинктов питания и размножения у животных и человека, тем более что фундаментальные вопросы о соотношениях инстинктов, рефлексов, эмоций и разумной деятельности в поведении животных и человека, рассматриваемые Вагнером более ста лет назад, так и не получили, по мнению современных исследователей его незаслуженно забытого творчества [52], удовлетворительного ответа.

#### Список литературы

1. Дарвин Чарлз. Происхождение видов путем естественного отбора или сохранение благоприятных рас в борьбе за жизнь. Издание второе, дополненное. Перевод с шестого издания (Лондон, 1872). (Отв. редактор Акад. А.Л. Тахтаджян). Санкт-Петербург: «Наука», 2001.  
[Darvin Charlz. Proishozhdenie vidov putem estestvennogo otbora ili sohranenie blagoprijatnyh ras v bor'be za zhizn'. Izdanie vtoroe, dopolnennoe. Perevod s shestogo izdanija (London, 1872). (Otv. redaktor Akad. A.L. Tahtadzhjan). Sankt-Peterburg: «Nauka», 2001. (In Russ.)]
2. Darwin Ch. On the Origin of Species by Means of Natural Selection. London: John Murray, 1859.
3. Пятницкий Н.Ю. Теория эволюции в «Происхождении видов» Чарлза Дарвина как основа современной «эволюционной» психиатрии. Психиатрия и психофармакотерапия. 2024; 1: 43-49. (In Russ.) DOI: 10.62202/2075-1761-2024-26-1-43-49  
[Pyatnitskiy N.Yu. The theory of evolution in Charles Darwin's «Origin of Species» as a basis for contemporary evolutional psychiatry. Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2024; 1: 43-49. (In Russ.) DOI: 10.62202/2075-1761-2024-26-1-43-49]
4. Дарвин Чарлз. Происхождение человека и половой отбор (под редакцией академика Е.Н. Павловского). В кн.: Чарлз Дарвин. Сочинения в 9 томах. Том 5. Москва: Издательство Академии Наук Союза Советских Социалистических Республик, 1953. С. 133-656.  
[Darvin Charlz. Proishozhdenie cheloveka i polovoj otbor (pod redakcijej akademika E.N. Pavlovskogo). V kn.: Charlz Darvin. Sochinenija v 9 tomah. Tom 5. Moskva: Izdatel'stvo Akademii Nauk Sojuza Sovetskikh Socialisticheskikh Respublik, 1953. S. 133-656. (In Russ.)]
5. Darwin Ch. The Descent of Man and Natural Selection in relation to Sex. In two Volumes. London: John Murray, 1871.
6. Пятницкий Н.Ю. Учение об инстинктах и эмоциях в монографии Чарлза Дарвина «Происхождение человека и половой отбор» как основа современной эволюционной психиатрии и психологии. Психиатрия и психофармакотерапия. 2024;2: 28-34. DOI: 10.1016/2075-1761-2024-26-2-28-34  
[Pyatnitskiy N.Yu. The doctrine of instincts and emotions in Charles Darwin's monograph «The Descent of Man and Sexual Selection» as a basis of contemporary evolutional psychiatry and psychology. Psychiatry and Psychopharmacotherapy. 2024; 2:28-34. (In Russ.). DOI: 10.1016/2075-1761-2024-26-2-28-34]
7. Пятницкий Н.Ю. Теория полового отбора и развития инстинктов Чарлза Дарвина как основа современной эволюционной психиатрии и психологии: от беспозвоночных до птиц. Психиатрия и психофармакотерапия. 2024; 3: 40-47. DOI: 10.62202/2075-1761-2024-26-3-40-47  
[Pyatnitskiy N.Yu. Charles Darwin's theories of sexual selection and the development of instincts as the basis of modern evolutionary psychiatry and psychology: from invertebrates to birds. 2024; 3: 40-47. (In Russ.). DOI: 10.62202/2075-1761-2024-26-3-40-47]
8. Дарвин Чарлз. Выражение эмоций у человека и животных (под редакцией академика Е.Н. Павловского). В кн.: Чарлз Дарвин. Сочинения в 9 томах. Том 5. Москва: Издательство Академии Наук Союза Советских Социалистических Республик, 1953.  
[Darvin Charlz. Vyrazhenie jemocij u cheloveka i zhivotnyh (pod redakcijej akademika E.N. Pavlovskogo). V kn.: Charlz Darvin. Sochinenija v 9 tomah. Tom 5. Moskva: Izdatel'stvo Akademii Nauk Sojuza Sovetskikh Socialisticheskikh Respublik, 1953. (In Russ.)]
9. Darwin Ch. The expression of the emotion in man and animals. London: John Murray, 1872.
10. Пятницкий Н.Ю. Учение Чарлза Дарвина о половом отборе и выражении эмоций как основа современной эволюционной психиатрии и психиатрии: млекопитающие и человек. 2024; 5:42-49. DOI: 10.62202/2075-1761-2024-26-5-42-49  
[Pyatnitskiy N.Yu. Charles Darwin's doctrine of sexual selection and expression of emotions as the basis of modern evolutionary psychology and psychiatry: mammals and humans. 2024; 5:42-49. (In Russ.). DOI: 10.62202/2075-1761-2024-26-5-42-49]
11. Дарвин Чарлз. Посмертная глава «Объ инстинкте». Приложение. В кн.: Гранть Аллен. Чарлз Дарвин. (Перевод с английского А.Н. Энгельгардта) Съ приложением статьи Чарлза Дарвина «Объ инстинкте». С.-Петербург: Издание Л.Ф. Пантелеева. С.261-315. [https://library.utmn.ru/dl/Rare\\_book/AlexTRU/Allen.pdf/view](https://library.utmn.ru/dl/Rare_book/AlexTRU/Allen.pdf/view)  
[Darwin Charles. Posmertnaya glava «Obъ instinkte» [Posthumous Chapter «About the instinct]. Prilozhenie. V kn.: Grant Allen. Charles Darwin. (Perevod s anglijskogo A.N. Engel'gardta) S prilozheniem stat'i Charlsa Darvina «Ob instinkte». S.-Peterburg: Izdanie L.F. Pantaleeva. P.261-315. (In Russ.). [https://library.utmn.ru/dl/Rare\\_book/AlexTRU/Allen.pdf/view](https://library.utmn.ru/dl/Rare_book/AlexTRU/Allen.pdf/view)
12. Вагнер Владимир. Психология животных (Популярные лекции). Издание второе. Москва: Типо-лит. Т-ва И.Н. Кушнеревъ и Ко, 1902.  
[Wagner Vladimir. Psihologiya zhivotnyh (Populyarnye lekcii) [Psychology of animals]. Izdanie vtoroe. Moskva: Tipo-lit. T-va I.N. Kushnerev i Ko, 1902. (In Russ.)]
13. Spencer Herbert. The principles of psychology. Chapter V. Instinct. Vol. I. Third Edition. London - Edinburgh: Williams and Norgate, 1990. P. 432-443.
14. Вундт В. Душа человека и животных. (Перевод с немецкого Е.К. Кемница). Том II. Издание П.А. Гайдебурова. С.-Петербургъ: В типографии Н. Тиблена и Комп. (Н.Неклюдова), 1866. С. 446.  
[Wundt W. Dusha cheloveka i zhivotnyh [The soul of a man and animals]. (Perevod s nemeckogo E.K. Kemnica). Tom II. Izdanie P.A. Gajdebuрова. S.-Peterburg": V tipografiu N. Tiblena i Komp. (N.Neklyudova), 1866. S. 446. (In Russ.)]
15. Ламарк Ж.-Б. Философия зоологии (перевод с французского С.В. Сапожникова, редакция В.П. Карпова). Том 1. Москва – Ленинград: Государственное издательство биологической и медицинской литературы, 1935.  
[Lamarck J.-B. Filosofija zoologii (perevod s francuzskogo S.V. Sapozhnikova, redakcija V.P. Karpova). Tom 1. Moskva – Leningrad: Gosudarstvennoe izdatel'stvo biologicheskoi i medicinskoi literatury, 1935. (In Russ.)]
16. Ламарк Ж.-Б. Философия зоологии (перевод с французского С.В. Сапожникова). Том 2. Москва – Ленинград: Государственное издательство биологической и медицинской литературы, 1937.  
[Lamarck J.-B. Filosofija zoologii (perevod s francuzskogo S.V. Sapozhnikova). Tom 2. Moskva – Leningrad: Gosudarstvennoe izdatel'stvo biologicheskoi i medicinskoi literatury, 1937. (In Russ.)]
17. Вагнер Владимир. Биологические основания сравнительной психологии (био-психология). Томъ I. Съ 296 рисунками. С.-Петербургъ: Издание Т-ва М.О. Вольфъ, 1910.  
[Wagner Vladimir. Biologicheskie osnovaniya sravnitel'noj psihologii (biopsihologiya) [Biologic principles of comparative psychology (bio-psychology)]. Tom" I. C 296 risunkami. S.-Peterburg: Izdanie T-va M.O. Vol'f, 1910. (In Russ.)]
18. Вагнер В.А. Биологические основания сравнительной психологии (биопсихология) в 2-х томах. Том II. Инстинкт и разум. Москва: Наука, 2005.

## ТОЧКА ЗРЕНИЯ / POINT OF VIEW

- [Wagner V.A. Biologicheskie osnovaniya sravnitel'noj psihologii (biopsihologiya) [Biologic principles of comparative psychology (bio-psychology)] v 2-h tomah. Tom II. Instinkt i razum. Moskva: Nauka, 2005. (In Russ.)]
19. Wagner Vladimir. Что такое инстинкт и почему даже у многих зоологов о нем существует лишь весьма смутное представление? Съ 15 рисунками. С.-Петербургъ и Москва: Издание Т-ва М.О. Вольфъ, 1900. [Wagner Vladimir. Chto takoe instinkt" i pochemu dazhe u mnogih zoologov o nem sushchestvuet lish' ves'ma smutnoe predstavlenie? [What is the instinct and why even many zoologists have about it sufficiently vague notion] C" 15 risunkami. S.-Peterburg" i Moskva: Izdanie T-va M.O. Vol'f", 1900. (In Russ.)]
20. Wagner B.A. Этюды по сравнительной психологии. Возникновение и развитие психических способностей. Раздражимость, как основа; рефлекс, как следствие; инстинкт, как наследственное знание; разум, как руководитель поведения; прогресс, как неизбежное следствие. Выпуск первый. Донервная жизнь. Ленинград: Культурно-просветительное Кооперативное Товарищество «Начатки знаний», 1924. [Wagner V.A. Etyudy po sravnitel'noj psihologii. Vozniknovenie i razvitiye psihicheskikh sposobnostej. Razdrayzhimost', kak osnova; refleks, kak sledstvie; instinkt, kak nasledstvennoe znanie; razum, kak rukovoditel' povedeniya; progress, kak neizbezhnoe sledstvie. [Sketches of comparative psychology. The rise and development of mental abilities. Irritability as a basis, reflex as a consequence, instinct as a hereditary knowledge, intellect as a director of behavior, progress as an inevitable consequence] Vypus pervyj. Donervnaya zhizn'. Leningrad: Kul'turno-prosvetitel'noe Kooperativnoe Tovarishchestvo «Nachatki znaniy», 1924. (In Russ.)]
21. Аристотель (330-е гг. до н.э.). История животных. Москва: Издательский Центр РГГУ, 1996. [Aristotle (330-e gg. do n.e.). Istorija zhivotnyh [History of animals]. Moskva: Izdatel'skij Centr RGGU, 1996. (In Russ.)]
22. Де Бюффон. Всеобщая и частная естественная история. Часть третья (История животных). Третьим тиснением. Въ СанктПетербургѣ: Иждивенiemъ Императорской Академии Наукъ, 1806. [De Buffon. Vseobshchaya i chastnaya estestvennaya istoriya [General and particular natural history]. Chast' tret'ya (Istorija zhivotnyh) [History of animals]. Tret'im tisneniem. V" SanktPeterburge: Izhdiveniem" Imperatorskoj Akademii Nauk", 1806. (In Russ.)]
23. Де Бюффон. О естестве животных. В кн.: де Бюффон. Всеобщая и частная естественная история. Часть V. Третьимъ тиснениемъ (преложена съ Французского языка на Российский Академикомъ Иваномъ Лепехинимъ). Въ СанктПетербургѣ: Иждивенiemъ Императорской Академии Наукъ, 1810, С. 215-314. [De Buffon. O estestve zhivotnyh [About the nature of animals]. V kn.: de Buffon. Vseobshchaya i chastnaya estestvennaya istoriya [General and particular natural history]. Chast' V. Tret'im" tisneniem" (prelozhena s" Francuzskogo yazyka na Rossijskij Akademikom" Ivanom" Lepekhinym"). V" SanktPeterburge: Izhdiveniem" Imperatorskoj Akademii Nauk", 1810, C. 215-314. (In Russ.)]
24. Де Бюффон. Всеобщая и частная естественная история. Часть VI. Вторымъ тиснениемъ съ дозволения Санктпетербургской Цензуры (преложена съ Французского языка на Российский Академикомъ Иваномъ Лепехинимъ). Въ СанктПетербургѣ: Иждивенiemъ Императорской Академии Наукъ, 1817. [De Buffon. Vseobshchaya i chastnaya estestvennaya istoriya [General and particular natural history]. Chast' VI. Vtorym" tisneniem" s" dozvoleniyem Sanktpeterburgskoj Cenzury (prelozhena s" Francuzskogo yazyka na Rossijskij Akademikom" Ivanom" Lepekhinym"). V" SanktPeterburge: Izhdiveniem" Imperatorskoj Akademii Nauk", 1817. (In Russ.)]
25. Де Бюффон. Всеобщая и частная естественная история. Часть VII. Первымъ тиснениемъ (преложена съ Французского языка на Российский Академикомъ Иваномъ Лепехинимъ). Въ СанктПетербургѣ: Иждивенiemъ Императорской Академии Наукъ, 1802. [De Buffon. Vseobshchaya i chastnaya estestvennaya istoriya [General and particular natural history] Chast' VII. Pervym" tisneniem". (prelozhena s" Francuzskogo yazyka na Rossijskij Akademikom" Ivanom" Lepekhinym"). V" SanktPeterburge: Izhdiveniem" Imperatorskoj Akademii Nauk", 1802. (In Russ.)]
26. Де Бюффон. Всеобщая и частная естественная история. Часть VIII. Первымъ тиснениемъ. (преложена съ Французского языка на Российский Академикомъ Иваномъ Лепехинимъ). Въ СанктПетербургѣ: Иждивенiemъ Императорской Академии Наукъ, 1807. [De Buffon. Vseobshchaya i chastnaya estestvennaya istoriya [General and particular natural history]. Chast' VIII. Pervym" tisneniem". (prelozhena s" Francuzskogo yazyka na Rossijskij Akademikom" Ivanom" Lepekhinym"). V" SanktPeterburge: Izhdiveniem" Imperatorskoj Akademii Nauk", 1807. (In Russ.)]
27. Де Бюффон. Всеобщая и частная естественная история. Часть IX. Первымъ тиснениемъ. (преложена съ Французского языка на Российский Академикомъ Иваномъ Лепехинимъ). Въ СанктПетербургѣ: Иждивенiemъ Императорской Академии Наукъ, 1806. [De Buffon. Vseobshchaya i chastnaya estestvennaya istoriya [General and particular natural history]. Chast' IX. Pervym" tisneniem". (prelozhena s" Francuzskogo yazyka na Rossijskij Akademikom" Ivanom" Lepekhinym"). V" SanktPeterburge: Izhdiveniem" Imperatorskoj Akademii Nauk", 1806. (In Russ.)]
28. Де Бюффон. Всеобщая и частная естественная история. Часть X. Первымъ тиснениемъ. (преложена съ Французского языка на Российский Академикомъ Иваномъ Лепехинимъ) Издана Экстраординарнымъ Академикомъ и Кавалеромъ А.Севастьяновымъ. Въ СанктПетербургѣ: Иждивенiemъ Императорской Академии Наукъ, 1808. [De Buffon. Vseobshchaya i chastnaya estestvennaya istoriya [General and particular natural history]. Chast' X. Pervym" tisneniem". (prelozhena s" Francuzskogo yazyka na Rossijskij Akademikom" Ivanom" Lepekhinym") Izdana Ekstraordinarnym" Akademikom" i Kavalerom" A.Sevast'yanovym". V" SanktPeterburge: Izhdiveniem" Imperatorskoj Akademii Nauk", 1808. (In Russ.)]
29. De Reaumur M. Memoires pour servir a l'Histoire des Insectes. Tome Premier. Sur les Chenilles et sur les Papillons. A Paris: De l'Imprimerie Royale, M. DCCXXXIV [1734].
30. De Reaumur M. Memoires pour servir a l'Histoire des Insectes. Tome Second. Suite de l'Histoire des Chenilles et des Papillons; et l'Histoire des Insectes ennemis des Papillons. A Paris: De l'Imprimerie Royale, M. DCCXXXVI [1736].
31. De Reaumur M. Memoires pour servir a l'Histoire des Insectes. Tome Troisieme. Histoire de Vers mineurs des fueilles, des Teignes, des fausses Teignes, des Pucerons, des Ennemis des Pucerons, des Faux Pucerons, et l'histoire des Galles de Plans et de leurs Insectes. A Paris: De l'Imprimerie Royale, M. DCCXXXVII [1737].
32. De Reaumur M. Memoires pour servir a l'Histoire des Insectes. Tome Quatrieme. Histoire des Gallinsectes, des Progallinsectes, et des Mouches a deux ailes. A Paris: De l'Imprimerie Royale, M. DCCXXXVIII [1738].
33. De Reaumur M. Memoires pour servir a l'Histoire des Insectes. Tome Cinquieme. Suite de l' Histoire des Mouches a deux ailes, et Histoire des Mouches a quatres ailes, des Mouches a scies, des Cigale, et des Abeilles. A Paris: De l'Imprimerie Royale, M. DCCXL [1740].
34. De Reaumur M. Memoires pour servir a l'Histoire des Insectes. Tome Sixieme. Suite de l'Histoire des Mouches a quatre ailes, avec un Supplement a celle de Mouches a deux ailes. A Paris: De l'Imprimerie Royale, M. DC-CXLII [1742].
35. Reimar H.S. Observations Physiques et Morales sur l'instinct des animaux, leur industrie et leur moeurs. Ouvrage traduit de l'Allemand sur la derniere edition par Mr. Reneaume de Latache. Tom Premier. A Amsterdam: chez D.J. Changuion, MDCCCLXX [1770].
36. Reimar H.S. Observations Physiques et Morales sur l'instinct des animaux, leur industrie et leur moeurs. Ouvrage traduit de l'Allemand sur la derniere edition par Mr. Reneaume de Latache. Tome Second. A Amsterdam: chez D.J. Changuion, MDCCCLXX [1770].
37. De Condillac E.B. Traite des Animaux, ou apres avoir fait des observations critiques sur le sentiment de Descartes & sur celui de M de Buffon, on entreprend d'expliquer leur principales facultes. A Amsterdam, et se vend A Paris: Chez De Burre et Ch. Ant. Jombert, Imprimeur-Libraire du Roi, M. DCC.LV [1755].
38. Leroy Ch.-G. Lettres Philosophique sur l'intelligence et la perfectibilite des animaux, avec quelques lettres sur l'homme. Nouvelle Edition. A Paris: De l'Imprimerie de Valade, An X. – (1802).

39. Бехтерев В.М. О локализации сознательной деятельности у животныхъ и человека. Речь, произнесенная на общем собрании VI Съезда русскихъ врачей въ память Н.И. Пирогова. С.-Петербургъ: Издание К.Л. Риккера, 1896.  
[Bekhterev V.M. O lokalizacii soznatel'noj deyatel'nosti u zhivotnyh i che-loveka [About the localization of conscious activity in animals and a human. Rech', proiznesennaya na obshchem sobraniy VI S"ezda russkih" vrachej v" pamyat' N.I. Pirogova. S.-Peterburg": Izdanie K.L. Rikkera, 1896.]
40. Корнетов А.Н., Самохвалов В.П., Коробов А.А., Корнетов Н.А. Этология в психиатрии (научный редактор И.Д. Шевчук). Киев: Издательство «Здоровье», 1990.  
[Kornetov A.N., Samohvalov V.P., Korobov A.A., Kornetov N.A. Jetologija v psiatrii [Etiology in Psychiatry] (nauchnyj redaktor I.D. Shevchuk). Kiev: Izdatel'stvo «Zdorov'e», 1990. (In Russ.)]
41. Пятницкий Н.Ю. Аффективные расстройства и шизофрения с точки зрения «эволюционной» психологии и психиатрии. В коллективной монографии: Клиническая психология XXI века: методология, теория и практика. Москва: Издательство ФГБНУ НЦПЗ, 2023. С.121-136.  
[Pyatnitskiy N.Yu. Affective disorders and schizophrenia from the point of view of «evolutionary» psychology and psychiatry. In collective book: Clinical psychology of XXIth century: methodology, theory and practice. Moscow: Publishing House of Mental health center, 2023. P. 121-136. (in Russ.)]
42. Axelrod R., Hamilton W.D. The evolution of cooperation. Science. 1981. Vol. 211. March. P. 390-396.
43. Пятницкий Н.Ю., Ениколович С.Н. Антисоциальное расстройство личности как форма адаптационной стратегии. Психиатрия. 2024;22(3): 63-72. DOI: 10.30629/2618-6667-2024-22-3-63-72  
[Pyatnitskiy N.Yu., Enikolopov S.N. Antisocial Personality Disorder as a Form of Adaptive Strategy. Psychiatry (Moscow) Psikiatriya. 2024;22(3): 63-72. (In Russ.). DOI: 10.30629/2618-6667-2024-22-3-63-72]
44. Павлов И.П. (1925-1931 гг.). Двадцатилетний опыт объективного изучения высшей нервной деятельности (поведения) животных (Редакция, послесловие и примечания члена-корр. АН СССР Э.А. Асрата). Москва: Издательство «Наука», 1973.  
[Pavlov I.P. (1925-1931 gg.). Dvadcatiletij opyt ob#ektivnogo izuchenija vysshei nervnoj dejatel'nosti (povedenija) zhivotnyh [Twenty years experience of objective exploration of the highest nervous activity (behavior) of the animals] (Redakcija, posleslovie i primechanija chlena-korr. AN SSSR Je.A. Asratjana). Moskva: Izdatel'stvo «Nauka», 1973. (In Russ.)]
45. Вагнер В.А. Этюды по сравнительной психологии. Возникновение и развитие психических способностей. Выпуск третий. От рефлексов до инстинктов высшего типа у человека и их значению в жизни последнего. Ленинград: Культурно-просветительное Кооперативное Товарищество «Начатки знаний», 1925.  
[Wagner V.A. Etyudy po sravnitel'noj psihologii. Vozniknovenie i razvitiye psihicheskikh sposobnostej [Sketches of comparative psychology. The rise and development of mental abilities]. Vypusk tretij. Ot refleksov do instinktov vysshego tipa u cheloveka i ih znacheniju v zhizni poslednego [From the reflexes to the instincts of the highest type in man and its meaning in his life]. Leningrad: Kul'turno-prosvetitel'noe Kooperativnoe Tovarishchestvo «Nachatki znanij», 1925. (In Russ.)]
46. Летурно Ш. Эволюция рабства. (Перевод с французского З.Н. Журавская). Москва: Типография Высочайше утвержден. Т-ва И.Д. Сытина, 1897.  
[Leturno Ch. Evolyuciya rabstva [Evolution of slavery]. (Perevod s franzuzskogo Z.N. Zhuravskaya). Moskva: Tipografiya Vysochajshe utverzhda. T-va I.D. Sytina, 1897. (In Russ.)].
47. Роменс Дж. Умъ животныхъ. (Перевод со 2-го английского издания под редакцией профессора Н.Холодковского). С.-Петербургъ: Типография и литография В.В. Комарова, 1888.  
[Romens G. Um zhivotnyh [The mind of animals]. (Perevod so 2-go anglijskogo izdaniya pod redakciej professora N.Holodkovskogo). S.-Peterburg": Tipografiya i litografiya V.V. Komarova, 1888. In Russ.)]
48. Бюхнер Л. Психическая жизнь животных. (Перевод с нем. Л. Успенской, под редакцией М.А. Энгельгардта). С.-Петербургъ: Издание Ф. Павленкова, 1902.  
[Buchner L. Psihicheskaya zhizn' zhivotnyh [Mental life of animals]. (Perevod s nem. L. Uspenskoj, pod redakciej M.A. Engel'gardta). S.-Peterburg: Izdanie F. Pavlenkova, 1902. (In Russ.)]
49. Эспинас А. Социальная жизнь животныхъ. Опыт сравнительной психологии с прибавлением краткой истории социологии. (Перевел со второго французского издания Ф. Павленков) С.-Петербургъ: Типография д-ра М.А. Хана, 1882.  
[Espinias A. Social'naya zhizn' zhivotnyh". Opyt sravnitel'noj psihologii s pribavleniem kratkoj istorii sociologii [Social life of animals. Experience of comparative psychology with short history of sociology] . (Perevel so vtorogo francuzskogo izdaniya F. Pavlenkov) S.-Peterburg: Tipografiya d-ra M.A. Hana, 1882. (In Russ.)]
50. Морган Л. Привычка и инстинктъ. (Перевод с английского М. Чепинской). С.-Петербургъ: Издание Ф. Павленкова, 1899.  
[Morgan L. Privychka i instinct [Habit and instinct]. (Perevod s anglijskogo M. Chepinskoj). S.-Peterburg": Izdanie F. Pavlenkova, 1899. (In Russ.)]
51. Вагнер В.А. Этюды по сравнительной психологии. Возникновение и развитие психических способностей. Выпуск пятый. От рефлексов у животных до разумных способностей высшего типа у человека. Ленинград: Культурно-просветительное Кооперативное Товарищество «Начатки знаний», 1927.  
[Wagner V.A. Etyudy po sravnitel'noj psihologii. Vozniknovenie i razvitiye psihicheskikh sposobnostej [Sketches of comparative psychology. The rise and development of mental abilities]. Vypusk pyatyi. Ot refleksov u zhivotnyh do razumnyh sposobnostej vysshego tipa u cheloveka [From the reflexes in animals to the intellectual abilities of the highest type in human]. Leningrad: Kul'turno-prosvetitel'noe Kooperativnoe Tovarishchestvo «Nachatki znanij», 1927. (In Russ.)]
52. Колодкина О.О. Вклад В.А. Вагнера в развитие разных отраслей психологии. Автографат диссертации на соискание ученой степени канд. психологических наук. Москва, 2011. [https://mosgu.ru/nauchnaya/publications/2011/abstracts/Kolodkina\\_OO.pdf](https://mosgu.ru/nauchnaya/publications/2011/abstracts/Kolodkina_OO.pdf)  
[Kolodkina O.O. Vklad V.A. Wagnera v razvitiye raznyh otraslej psihologii [The V.A. Wagner's contribution in the development of different branches of psychology]. Avtoreferat dissertacii na soiskanie uchenoj stepeni kand. psihologicheskikh nauk. Moskva, 2011. [https://mosgu.ru/nauchnaya/publications/2011/abstracts/Kolodkina\\_OO.pdf](https://mosgu.ru/nauchnaya/publications/2011/abstracts/Kolodkina_OO.pdf) (In Russ.)]

**Информация об авторе**

Пятницкий Николай Юрьевич, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела медицинской психологии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия,  
ORCID ID 0000-0002-2413-8544  
E-mail: piatnits09@mail.ru

**Information about the author**

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

Дата поступления: 28.11.2024

Received: 28.11.2024

Принята к печати: 13.01.2025

Accepted: 13.01.2025

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

# Памяти Анатолия Болеславовича Смулевича (15.04.1931–02.02.2025)

In memory of Anatoly Boleslavovitch Smulevitch (15.04.1931 – 02.02.2025)



2 февраля 2025 года ушел из жизни Смулевич Анатолий Болеславович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, лауреат государственной премии РФ, заслуженный деятель науки РФ, зав. кафедрой психиатрии и психосоматики ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), советник директора, главный научный сотрудник ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», – один из наиболее талантливых и плодотворно работающих в клинической психиатрии ученых, труды которого получили широкую известность и признание в нашей стране и за рубежом.

Анатолий Болеславович родился 15 апреля 1931 г. в Москве. Будучи потомственным врачом (его отец был профессором медицины, видным отечественным специалистом в области социальной гигиены и демографии, мать – психиатром, кандидатом медицинских наук), А.Б. Смулевич не сомневался в выборе профессии и проявил способности к научным исследованиям в области психиатрии уже со студенческих лет. После успешного окончания в 1955 г. I ММИ (ныне – Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова) молодой врач работает в практическом здравоохранении ординатором Московской областной психоневрологической больницы им. Яковенко, а затем (1958 г.), поступив в аспирантуру кафедры психиатрии Центрального института усовершенствования врачей, избирает темой кандидатской диссертации новую и актуальную не только для научной психиатрии, но и для клинической практики проблему нервно-психических осложнений, возникающих при лечении нейролептиками, только что открывшими «эру психофармактерапии».

Поиск научно обоснованных показаний и новых подходов к терапии психических заболеваний А.Б. Смулевич успешно разывает: формулирует общие принципы

терапии, выдвигает ряд концепций спектра действия психотропных средств, направленных на купирование широкого спектра психических нарушений, разрабатывает приоритетные методики лечения. В широкую медицинскую практику внедрены изобретения А.Б. Смулевича, расширяющие возможности психофармакотерапии и методов ее проведения.

Сочетание вдумчивости исследователя-клинициста, тонкости психопатолога с научной продуктивностью, работоспособностью, энергией, характеризующее весь творческий путь А.Б. Смулевича, позволило ему обратиться к решению ряда дискуссионных проблем современной клинической психиатрии – паранойи, ипохондрии, астении, тревожных, аффективных, психосоматических расстройств, шизофрении и расстройств шизофренического спектра, диагностики и лечения расстройств личности, депрессий в общесоматической сети. В его работах представлен всесторонний анализ широко распространенных и диагностически сложных форм психической патологии, обсуждаются первостепенно значимые вопросы психопатологической квалификации, дифференциальной диагностики, обобщаются стратегии лечения и реабилитации. Результаты этих исследований обобщены у нас в стране и за рубежом в более чем 450 публикациях, среди которых 18 монографий.

А.Б. Смулевич проявил себя не только как имеющий высокий научный рейтинг выдающийся ученый и блестящий клиницист, но и как талантливый организатор, сплотивший вокруг себя коллектив исследователей и воспитавший целую плеяду ученых. В числе его учеников более 65 кандидатов и 16 докторов медицинских наук. А.Б. Смулевич вел большую научно-педагогическую работу, возглавляя отдел по изучению пограничной психической патологии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» и кафедру психиатрии и психосоматики ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова МЗ РФ.

Научные исследования А.Б. Смулевича были всегда неотделимы от плодотворной повседневной практической деятельности. В качестве консультанта он оказывал огромную научно-методическую помощь ряду медицинских учреждений Москвы, при его активном участии были организованы и успешно функционируют новые формы специализированной психиатрической помощи, максимально приближенной к населению.

А.Б. Смулевич являлся активным участником российских и международных форумов психиатров, крупным организатором научных исследований в области психиатрии не только в России, но и за рубе-

жом. Анатолий Болеславович всю свою научную жизнь оставался наследником клинических традиций, заложенных выдающимися отечественными психиатрами.



Анатолий Болеславович был близким другом нашей семьи – был знаком и общался с моим дедом, близко дружил с моим отцом. Папа очень часто общался по самым разным вопросам с Анатолием Болеславовичем, они обменивались мнениями, советовались, проводили совместные мероприятия и были вместе в командировках по стране и за рубежом. На протяжении долгого времени мне посчастливилось совместно с Анатолием Болеславовичем реализовывать ряд образовательных проектов в психиатрии, сопровождать его в командировках. Он всегда работал, даже в полете в его руках была книга, статья, рукопись, которую он правил. На всех конференциях он обязательно посещал выставку книг, находил что-нибудь для себя и делился новинкой. После ухода папы Анатолий Болеславович очень поддержал нас в деле продолжения издания данного журнала, придал нам уверенности. Анатолий Болеславович знал толк в мужской моде – на нем всегда был костюм с идеально подобранной по сочетанию цвета рубашкой с галстуком, в дополнение к начищенным до блеска ботинкам.

Вспоминаю наш последний разговор в канун Нового года. Мы проговорили долго, и Анатолий Болеславович очень живо интересовался буквально всем. Он делился своими планами, давал, как всегда, важные советы, договорились о его участии в Сузdalской школе в апреле, о встрече в феврале... Не знал, что буду иметь «горькую сладость» вот таким образом проститься с ним...

Спасибо за все, что Вы сделали для нашей науки и для Ваших больных.

Выражаем самые искренние соболезнования родным, близким, коллегам, ученикам. Светлая память об Учителе, Ученом, Наставнике навсегда останется в наших сердцах. Мы Вас будем помнить.



# Психиатрия и психофармакотерапия Журнал имени П.Б.ГАННУШКИНА

## Время – деньги

Зигмунд Фрейд – основатель  
теории психоанализа



Огюст Анри Форель – создатель  
психологической картины мозга  
человека



Юлиус Вагнер фон Яурегг –  
лауреат Нобелевской премии,  
предложивший маляротерапию  
как средство лечения  
прогрессивного паралича



Бенджамин Раш – автор первых  
американских трудов в области  
психиатрии

Всё о психиатрии  
на сайте: [www.con-med.ru](http://www.con-med.ru)



**24–28 апреля 2025 года**

состоится образовательное мероприятие Российского Общества Психиатров  
для молодых ученых и специалистов

# **XVII Всероссийская Школа молодых психиатров «Сузdalь-2025» с международным участием**



Образовательная программа Российского Общества Психиатров



Научно-практический центр

имени П.В. Морозова

При участии АНО «Научно-практический центр «Психея» имени П.В. Морозова»

## **Общая информация:**

Планируется проведение лекций ведущих специалистов, в т.ч. зарубежных, симпозиумов, панельных дискуссий, круглых столов и мастер-классов. В рамках Школы проходит традиционный конкурс научных работ молодых ученых с выбором финалистов и их награждением.

## **Традиции:**

Сузальские Школы проводятся регулярно, начиная с 1979 года и стали важным событием в жизни отечественной психиатрии.

## **Участие:**

Присоединиться к работе Школы приглашаются научные сотрудники, аспиранты, ординаторы, врачи-психиатры, наркологи, медицинские психологи в возрасте до 40 лет (включительно).

**Для участия в конкурсе научных работ необходимо подать тезисы  
до 20 января 2025 года (включительно).**

Подробнее: <https://psychiatr.ru/events/1247>