



№6 | том 26 | 2024

журнал имени

ISSN 2075-1761

П.Б. ГАННУШКИНА

п с и х и а т р и я и п с и х о ф а р м а к о т е р а п и я

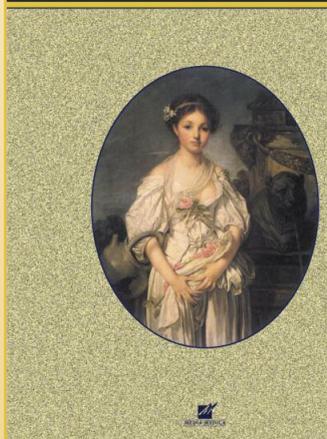


25 лет
Журнал основан в 1999 году
П.В. Морозовым

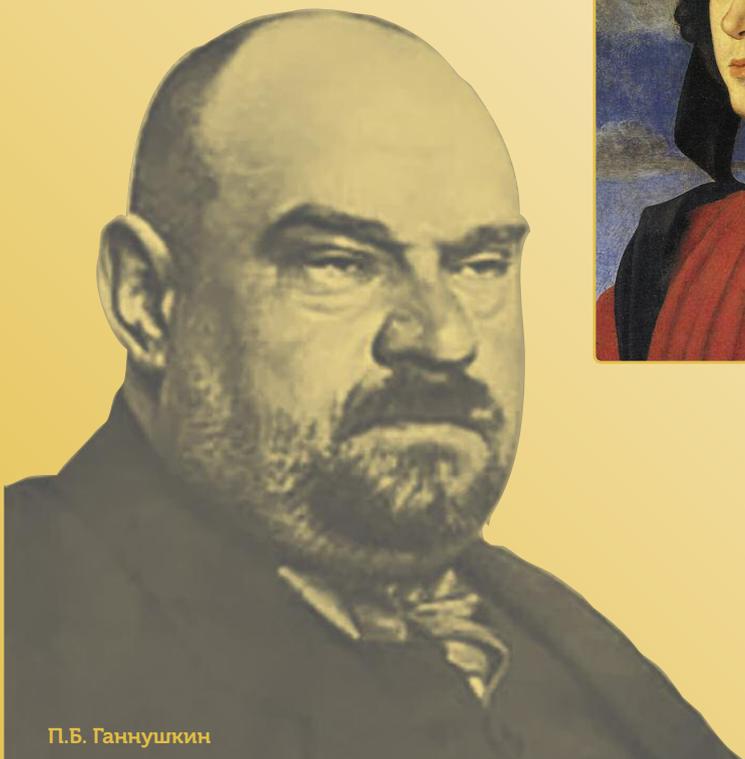
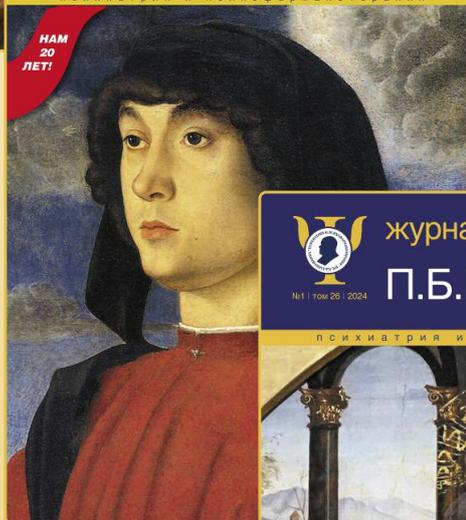
25 лет

Основан в 1999 году П.В. Морозовым

Журнал «Психиатрия и психофармакотерапия» им. П.Б. Ганнушкина – издание Российского общества психиатров, рецензируемый научно-практический журнал для профессионалов в области здравоохранения.



П.В. Морозов



П.Б. Ганнушкин

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 26, №6, 2024 / Vol. 26, No.6, 2024

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР ЖУРНАЛА
Д.П. Морозов

EDITOR-IN-CHIEF
D.P. Morozov

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

А.С. Аведисова, д.м.н., проф.
Ю.А. Александровский, чл.-кор. РАН
А.В. Андрищенко, д.м.н.
И.П. Анохина, акад. РАН
Р.А. Беккер, м.к.н.
А.Е. Бобров, д.м.н., проф.
Н.А. Бохан, 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. Костокова, 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. Треушникова, к.м.н.
Г.М. Усов, д.м.н., проф.

EDITORIAL COUNCIL

A.S.Avedisova, prof. Dr. Sci.
Yu.A.Alexandrovsky, prof. Assoc. Member RAS
A.V.Andryuschenko, Dr. Sci.
I.P.Anokhina, prof. Assoc. Member RAS
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.Kinkulкина, 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.Treoushnikova, Ph. D.
G.M.Usov, prof. Dr. Sci.

МЕЖДУНАРОДНЫЙ СОВЕТ

Председатель – А. Jablensky (Пепт)
С.А. Алтынбеков (Алматы)
З.Ш. Ашууров (Ташкент)
Т.И. Галако (Бишкек)
Н.В. Измайлов (Баку)
Н.А. Марута (Харьков)
А.Э. Мелик-Пашаян (Ереван)
О.А. Скугаревский (Минск)

INTERNATIONAL COUNCIL

Н.И. Ходжаева (Ташкент)
J.Rybawowski (Познань)
S.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. Электrozаводская, 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: 26.12.2024

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. 2024 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

Ожирение и метаболические нарушения в психиатрии: проблемы и решения (Обзор литературы. Часть II. Практическая)
Ю.В. Быков, А.Ю. Быкова, Р.А. Беккер 4

IN FOCUS

Obesity and metabolic complications in psychiatry: problems and solutions (A Literature Review. Part II. Practical)
Yu.V. Bykov, A.Yu. Bykova, R.A. Bekker 4

ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ПРОЕКТЫ

Научный центр психического здоровья для молодых ученых 36

EDUCATION PROJECTS

Mental Health Research Center for Young Scientists 36

ИССЛЕДОВАТЕЛЬ – ПРАКТИКЕ

Психометрические свойства Шкалы депрессии Бека (BDI) в российской выборке
Я.В. Яковлева, Е.Д. Касьянов, Г.Э. Мазо 39

RESEARCHER – TO THE PRACTICE

Psychometric properties of the Beck Depression Scale (BDI) in the Russian sample
Ya.V. Yakovleva, E.D. Kasyanov, G.E. Maso 39

Психические расстройства как проявления постковидного синдрома
В.В. Скворцов, А.И. Лагутина, М.А. Сагалаев, Г.Г. Козлов 46

Mental disorders as manifestations of post-COVID syndrome
V.V. Skvortsov, A.I. Lagutina, M.A. Sagalayev, G.G. Kozlov 46

Тревожные и депрессивные расстройства среди студентов медицинского профиля
Е.В. Левченко, А.Ю. Снегирева, В.С. Кузьминов, М.П. Ивенков, Д.В. Щербаква, П.В. Бредихина, А.О. Старкова, М.В. Агеев 52

Anxiety and depressive disorders among medical students
E.V. Levchenko, A.Yu. Snegireva, V.S. Kuzminov, M.P. Ivenkov, D.V. Shcherbakova, P.V. Bredikhina, A.O. Starkova, M.V. Ageev 52

Психофизиологические механизмы самоповреждающего поведения у подростков (обзор литературы)
Е.Ю. Антохин, Р.И. Антохина, Ю.В. Падалка, И.С. Якиманская 56

Psychophysiological mechanisms of self-harming behavior in adolescents (literature review)
E.Y. Antokhin, R.I. Antokhina, Y.V. Padalka, I.S. Yakimanskaya 56

Расстройства пищевого поведения и суицидальное поведение: современный теоретический анализ проблемы
Р.В. Бисалиев 62

Eating disorders and suicidal behavior: a modern theoretical analysis of the problem
R.V. Bisaliev 62

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ
Успешное применение карипразина при терапии биполярного аффективного расстройства первого типа
И.В. Доровских, Т.А. Павлова, Л.А. Краснослободцева, Ю.В. Сейку 69

CLINICAL OBSERVATIONS
The successful use of cariprazine for the treatment of bipolar affective disorder of the first type
I.V. Dorovskikh, T.A. Pavlova, L.A. Krasnoslobodtseva, Yu.V. Seiku 69

ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ
Рациональные подходы к применению миртазапина в психоневрологической и общесоматической практике. Обзор литературы
К.Ю. Зальмунин, В.Д. Менделевич 77

Psychopharmacotherapy
Rational approaches to the use of mirtazapine in neuropsychiatric and general somatic practice. Literature review
K.Yu. Zalmunin, V.D. Mendelevich 77

ТОЧКА ЗРЕНИЯ
Эволюционная концепция суицидального поведения «боль – мозг»
Н.Ю. Пятницкий, С.А. Ениколопов 84

POINT OF VIEW
Evolutionary concept of suicidal behavior "pain – brain"
N.Yu. Pyatnitskiy, S.A. Enikolopov 84

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

Ожирение и метаболические нарушения в психиатрии: проблемы и решения (Обзор литературы. Часть II. Практическая)

Ю.В. Быков¹, А.Ю. Быкова¹, Р.А. Беккер²

¹ ФГБОУ «Ставропольский государственный медицинский университет», Российская Федерация, г. Ставрополь, 355017, ул. Мира, 310;

² Независимый исследователь в области психофармакологии, Израиль, Азур 5801726, ул. Бен-Гурион 26/7.

Резюме

В первой, теоретической части данного цикла статей – нами были рассмотрены эпидемиология ожирения в современной человеческой популяции, эволюционно-биологические корни предрасположенности людей к развитию ожирения и причины особой актуальности проблемы ожирения именно в психиатрии. Обсуждались в ней также механизмы орексигенного, адипогенного и диабетогенного действия ряда психотропных препаратов и собственная эндокринная активность жировой ткани – в качестве одной из важных причин, затрудняющих нашим пациентам похудание. В настоящей же статье мы подробно рассматриваем данные об эффективности и безопасности различных методов борьбы с ожирением в психиатрии – как медикаментозных, так и немедикаментозных, в диапазоне от банальной модификации образа жизни (соблюдения низкокалорийной диеты и повышения физической активности) до криостимуляции и неинвазивной нейромодуляции, и даже хирургических (бариатрические операции для ограничения потребления калорий, психохирургия для модификации пищевого поведения, липосакция и/или оментэктомия для быстрого снижения жировой массы). В данной статье обсуждаются также методы комплементарной и альтернативной медицины в лечении ожирения – например, гирудотерапия, апитерапия, применение лимфодренажного массажа, сауна, и перспективные, активно изучаемые ныне подходы к лечению этой болезни – например, мезенхимальная клеточная терапия (МКТ), трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ), *in vivo* генетическое редактирование с помощью технологии CRISPR/Cas9. Отдельно обсуждаются некоторые немедикаментозные альтернативы применению потенциально орексигенной и адипогенной психофармакотерапии (ПФТ) – например, электросудорожная терапия (ЭСТ), форсированная инсулинокоматозная терапия (ФИКТ), атропинокоматозная терапия (АКТ) – и их метаболитные эффекты.

Ключевые слова: ожирение в психиатрии, немедикаментозные альтернативы психофармакотерапии, модификация образа жизни, фармакотерапия ожирения, аноректики, термодженики, ингибиторы всасывания калорий, эрадикация хеликобактерной инфекции, неинвазивная нейромодуляция, трансплантация фекальной микробиоты, мезенхимальная клеточная терапия, бариатрические операции, психохирургия.

Для цитирования: Быков Ю.В., Быкова А.Ю., Беккер Р.А. Ожирение и метаболические нарушения в психиатрии: проблемы и решения (Обзор литературы. Часть II. Практическая). Психиатрия и психофармакотерапия. 2024; 6: 4–35. DOI: 10.62202/2075-1761-2024-26-6-4-35

Obesity and metabolic complications in psychiatry: problems and solutions (A Literature Review. Part II. Practical)

Yu.V. Bykov¹, A.Yu. Bykova¹, R.A. Bekker²

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

² Independent researcher in the field of psychopharmacology, Israel, Azur 5801726, str. Ben-Gurion 26/7.

Abstract

in the modern human population, the evolutionary roots of human predisposition to the development of obesity, as well as the reasons for the particular importance of the obesity problem to the field of psychiatry. We also had discussed in that first part the mechanisms of orexigenic, adipogenic and diabetogenic action of some psychotropic drugs, as well as the endocrine activity of adipose tissue itself – as one of the important problems which make it particularly difficult for our patients to lose weight. In this second, practical part of this article series, we thoroughly describe and discuss the existing data regarding the safety and efficacy of various methods to combat obesity in psychiatry – both pharmacological and non-pharmacological, ranging from just lifestyle modifications (e.g. following a low-calorie diet and increasing physical activity) to cryostimulation and non-invasive neuromodulation. We also discuss the various surgical methods to combat obesity, like bariatric surgery to control caloric consumption, psychosurgery to control or modify eating behavior, liposuction and/or omentectomy to decrease fat mass. This article also discusses complementary and alternative medicine approaches to obesity treatment, such as the use of medicinal leeches, honeybee products, lymphatic drainage massage, the use of sauna, as well as some promising, currently actively studied approaches to treat this disease, such as mesenchymal cell therapy (MCT), fecal microbiota transplantation (FMT), *in vivo* genome editing using CRISPR/Cas9 technology. Several non-medication alternatives to the use of potentially orexigenic and adipogenic psychopharmacotherapy, such as electroconvulsive therapy (ECT), insulin coma therapy (ICT), atropine coma therapy (ACT), are also discussed, as well as their metabolic effects.

Keywords: obesity in psychiatry, non-medication alternatives to the psychopharmacotherapy, lifestyle modifications, pharmacotherapy of obesity, anorexics, thermogenics, caloric absorption inhibitors, Helicobacter pylori infection eradication, non-invasive neuromodulation, fecal microbiota transplantation, mesenchymal stem cell therapy, bariatric surgery, psychosurgery.

For citation: Bykov Yu.V., Bykova A.Yu., Bekker R.A. Obesity and metabolic complications in psychiatry: problems and solutions (A Literature Review. Part II. Practical). Psychiatry and psychopharmacotherapy. 2024; 6: 4–35. DOI: 10.62202/2075-1761-2024-26-6-4-35

Введение

В первой, теоретической части данного цикла статей – мы подробно рассматривали данные об эпидемиологии ожирения в современной человеческой популяции, эволюционно-биологические корни предрасположенности людей к развитию ожирения, а также причины особой актуальности проблемы ожирения именно в психиатрии.

Обсуждались нами в рамках той статьи также рецепторные механизмы орексигенного, адипогенного и диа-

бетогенного действия ряда психотропных препаратов, собственная эндокринная активность жировой ткани и ряд связанных с ней патологических замкнутых порочных кругов – в качестве важных причин, затрудняющих нашим пациентам похудание или предотвращение набора массы тела.

В настоящей же, практической части данной статьи мы подробно рассматриваем данные об эффективности и безопасности различных методов борьбы с ожирением в пси-

хиатрии – как медикаментозных, так и немедикаментозных, и даже хирургических.

Среди прочего в рамках данной статьи нами обсуждаются и методы комплементарной и альтернативной медицины в лечении ожирения – например, гирудотерапия, апитерапия, иглорефлексотерапия, применение лимфодренажного массажа, сауна, и перспективные, активно изучаемые ныне научные подходы к лечению этой болезни – например, мезенхимальная клеточная терапия (МКТ), трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ), *in vivo* генетическое редактирование с помощью технологии CRISPR/Cas9.

Отдельно мы обсуждаем в рамках данной статьи некоторые немедикаментозные альтернативы применению потенциально орексигенной и адипогенной психофармакотерапии (ПФТ) – например, электросудорожную терапию (ЭСТ), форсированную инсулинокоматозную терапию (ФИКТ), атропинокоматозную терапию (АКТ) – и их метаболические эффекты, как положительные, так и отрицательные.

Перейдем к описанию ниже нефармакологических подходов к лечению ожирения в психиатрии, начиная с самого банального и всегда необходимого – модификации образа жизни (соблюдения низкокалорийной диеты и повышения физической активности).

Нефармакологические методы лечения ожирения в психиатрии

Модификация образа жизни

Модификация образа жизни – под которой в данном контексте подразумевается переход от сидячего к более активному образу жизни, в сочетании с умеренным ограничением калорийности среднесуточного рациона – рассматривается как средство первой линии в терапии ожирения или избыточной массы тела [Wadden T.A. et al, 2020; Wilson K., 2020].

При этом для пациента очень важно ставить перед собой реалистичные, практически достижимые цели. В качестве такой практически достижимой цели – разумно рассматривать цель плавного, постепенного (по несколько килограммов в месяц, на протяжении многих месяцев), не более чем 5–10% снижения массы тела от исходной, а не цель быстрого похудения или цель достижения некоей «идеальной» массы тела. Нереалистичные цели могут привести к разочарованию пациента в эффективности данного метода и к утрате им мотивации для долгосрочного соблюдения диетических ограничений и долгосрочного поддержания нужного уровня физической активности [Wadden T.A. et al, 2020; Wilson K., 2020].

Ограничение калорийности среднесуточного рациона в рамках программы модификации образа жизни – не должно быть чрезмерно суровым и жестким. Сразу по двум причинам. Во-первых, чрезмерно жесткие диетические ограничения пациентам гораздо труднее стабильно соблюдать в течение сколько-нибудь длительного времени. Между тем ожирение – это хроническое заболевание, которое требует именно что длительного, упорного, систематического лечения, а также большого терпения и настойчивости от врача, от самого пациента и от его родственников или других поддерживающих его лиц [Wadden T.A. et al, 2020; Wilson K., 2020].

А во-вторых, чрезмерно жесткое ограничение калорийности среднесуточного рациона, и уж тем более – практикуемые некоторыми стремящимися быстро похудеть пациентами периоды полного голодания – способны привести к своеобразному «переключению организма в режим экономии энергии», к снижению основного обмена в покое, к угнетению активности щитовидной железы, надпочечников и половых желез. А это может снизить эффективность, или даже полностью нивелировать, в долгосрочном плане, усилия по похуданию [Wadden T.A. et al, 2020; Wilson K., 2020].

Некоторые диеты, предлагаемые разными авторами для содействия похуданию (например, кетогенная диета, средиземноморская диета, интервальное голодание после 18:00 и т.п.) – могут иметь определенные преимущества в конкретных клинических контекстах. Скажем, кетогенная диета – может быть особенно выгодной при наличии коморбидной эпилепсии или депрессии. А средиземноморская диета – при сочетании ожирения с дислипидемией, при исходно низком антиоксидантном статусе, при коморбидной депрессии. Однако в целом нет строгих научных доказательств, что какая-либо одна диета лучше другой, или что какая-либо из этих диет более эффективно способствует похуданию и/или долгосрочному поддержанию здоровья и новой сниженной массы тела [Wadden T.A. et al, 2020; Wilson K., 2020].

Поэтому выбор диетических рекомендаций должен основываться на исходных пищевых предпочтениях пациента и на учете его конкретной клинической ситуации, наличия у него тех или иных коморбидностей и т.д. [Wadden T.A. et al, 2020; Wilson K., 2020].

Что же касается физической активности, то здесь важно иметь в виду, что аэробная нагрузка (например, бег, велосипед, лыжи) – более эффективно снижает жировую массу тела, чем анаэробная (силовая или статическая, например занятия с гантелями или штангой). Для эффективного снижения массы тела и поддержания здоровья взрослые пациенты с ожирением должны заниматься не менее чем 150–300 минут в неделю при средней интенсивности нагрузки, или не менее чем 75–150 минут в неделю при высокой интенсивности нагрузки, если позволяет сердечно-сосудистая система [Wadden T.A. et al, 2020; Wilson K., 2020].

Другие важные аспекты модификации образа жизни для лечения ожирения – это исключение пациентом из своей жизни тех продуктов, которые лично для него являются триггерами переизбытка (буквально: перестать покупать, скажем, печенье или мороженое, и даже просто ходить в те магазины, где они могут продаваться), отвлечение или переключение внимания на что-либо другое в моменты актуализации патологического пищевого влечения, исключение или избегание повседневной бытовой скуки и «заедания скуки» (например, за счет того, чтобы в те моменты, когда пациенту скучно и кажется, что делать нечего, и на этом фоне у него возникает желание перекусить от скуки – начинать делать какие-либо давно откладывавшиеся «на потом» дела), минимизация стрессов, обучение методикам релаксации вместо заедания стресса [Wadden T.A. et al, 2020; Wilson K., 2020].

Для долгосрочного поддержания мотивации к систематическому соблюдению нового, более физически активно-

го образа жизни и нового, более ограничительного пищевого режима – могут применяться такие методы, как регулярные мотивационные интервью (по аналогии с теми, которые применяются для выработки и поддержания мотивации к лечению алкоголизма и других химических зависимостей), когнитивно-поведенческая терапия (КПТ) [Wadden T.A. et al, 2020; Wilson K., 2020].

Наиболее эффективные из современных фармакологических средств для лечения ожирения – способны привести к значительно большей, в среднем, потере массы тела, чем одна лишь только модификация образа жизни. Так, применение семаглутида для лечения ожирения – ассоциируется со снижением массы тела в среднем на 15% от исходной к сроку 68 недель, в сравнении с типичными для только модификации образа жизни 5–10% потери массы тела. А применение тирзепатида – может дать снижение массы тела в среднем до 21% от исходной [Wadden T.A. et al, 2023].

Бариатрические операции, в зависимости от их типа, – могут привести даже к еще более значительному, в среднем до 30% от исходной, долгосрочному снижению массы тела [Courcoulas A.P. et al, 2018; Reiber B.M. et al, 2021].

Однако важно понимать, что ни лекарства для лечения ожирения (сколь бы эффективными они ни были в конкретном случае), ни даже бариатрические операции – сами по себе вовсе не снижают, не заменяют и не отменяют потребности в модификации образа жизни пациента. Меняются лишь акценты такой модификации [Wadden T.A. et al, 2023].

Так, при применении семаглутида или тирзепатида, которые сильно подавляют аппетит, – акцент в вопросе модификации образа жизни пациента, логичным образом, смещается с тщательного учета количества потребляемых в сутки калорий и с преднамеренного создания их средне-суточного дефицита (что с этими препаратами становится гораздо менее актуальным и более легким делом, и часто достигается «как бы само собой») – на долгосрочное поддержание здорового и разнообразного питания и избежание развития дефицитов витаминов, микроэлементов и белков, а также на долгосрочное поддержание здорового уровня физической активности, соответствующего уровню энергопотребления конкретного пациента [Wadden T.A. et al, 2023].

Аналогичные изменения в акцентах относительно того, что есть такое «модификация образа жизни пациента», – следует ожидать и после бариатрических операций. Но сама необходимость в такой модификации образа жизни – даже после бариатрической операции не отменяется и никуда не исчезает [Tabesh M.R. et al, 2019; Normand E. et al, 2022].

Перейдем ниже к описанию других, менее очевидных, немедикаментозных вмешательств для лечения ожирения.

Криостимуляция и локальный криолиполиз

Хорошо известно, что воздействие низких температур внешней среды – увеличивает расход энергии на поддержание стабильной температуры ядра тела, вызывает мышечную дрожь, активирует симпатно-адреналовую систему и работу «стрессовой» оси ГН, щитовидной железы, повышает концентрации адреналина и тироксина в крови,

усиливает липолиз и угнетает липогенез и адипоцитогенез в бурой жировой ткани, вызывает «побурение» и метаболическую активацию части белой жировой ткани [Fontana J.M. et al, 2022; Tabisz H. et al, 2023; Cao M. et al, 2024; Lopes-Martins R.B. et al, 2024].

Показано, что криостимуляция всего тела в разных ее вариантах – от банальных холодных обливаний, холодного душа или систематического закаливания, и до кратковременного (1-3 минуты) пребывания в специальной криокамере при температуре жидкого азота (-195,8 °C) – способствует дополнительному, по сравнению с плацебо (душем нейтральной, комфортной температуры или криокамерой соответственно) снижению массы тела, улучшает липидный профиль крови, снижает концентрацию мочевой кислоты в плазме крови, уменьшает воспаление суставов при коморбидном с ожирением ОА, улучшает настроение и общее самочувствие пациентов с ожирением, способствует снижению артериального давления при коморбидной АГ [Fontana J.M. et al, 2022; Tabisz H. et al, 2023].

Локальный криолиполиз – например, с помощью кратковременного прикладывания льда к участкам избыточного размножения жировой ткани (живот, ягодицы, бедра и т.п.), или с помощью косметических микроинъекций жидкого азота в эти зоны – тоже является одним из перспективных подходов в адъювантном лечении ожирения [Lopes-Martins R.B. et al, 2024; Cao M. et al, 2024].

Пиротерапия, терапевтическая гипертермия, сауна

Повышение температуры тела – закономерно сопровождается повышением скорости протекания химических реакций, активацией липолиза, угнетением липогенеза и адипоцитогенеза, снижением аппетита. В эпоху широкого применения пиротерапии в форме сульфозинотерапии – было отмечено, что курсовое применение сульфозина или пирогенала часто ассоциируется со снижением массы тела – в диапазоне от нескольких килограммов порой до 15-20 кг и даже более [Банщиков В.М., Невзорова Т.А., 1969].

Показано, что современная методика вызывания терапевтической гипертермии (ТГТ), в виде курсового облучения всего тела ближним инфракрасным светом (так называемым Infrared A) на специальном аппарате, применяемая для лечения депрессий – также ассоциируется со снижением массы тела, улучшением липидного и гликемического профилей крови, снижением уровней маркеров воспаления, таких, как интерлейкин-6 (ИЛ-6), в плазме крови, снижением маркеров оксидативного стресса, в частности, продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [Mason A.E. et al, 2024; Mac Giollabhui N. et al, 2024].

Посещение сухой сауны (финской бани) – это хорошо известный спортсменам, занимающимся теми соревновательными видами спорта, которые разделены на весовые категории (борцы, штангисты и др.), способ добиться быстрого снижения массы тела и попасть в более низкую весовую категорию. Здесь потеря массы тела происходит в основном за счет обильного потоотделения и снижения содержания воды в организме спортсмена [Doherty C.S. et al, 2024].

Однако регулярное посещение сухой сауны ассоциируется с совсем другими эффектами, чем разовое ее посещение перед соревнованиями. Показано, что посещение финской бани 1 раз в неделю в виде 4 заходов по 10 минут

при температуре воздуха 90-91 °С и относительной влажности 14-16% – ассоциируется с активацией липолиза в жировой ткани, снижением массы тела и процента жировой ткани в теле, улучшением метаболических параметров у молодых людей с ожирением и преимущественно сидячим образом жизни [Podstawski R. et al, 2019].

Неинвазивная нейромодуляция и биологическая обратная связь

Алиментарное ожирение рассматривается многими авторами не только и не столько как нейроэндокринная, сколько как психическая и поведенческая патология, связанная с определенным нарушением центральной регуляции пищевого поведения – а именно, с привычным перееданием. В свете этого неудивителен интерес к применению в терапии алиментарного ожирения некоторых ранее считавшихся «сугобо психиатрическими» методов лечения – в частности, методик неинвазивной нейростимуляции [Ferrulli A. et al, 2021; Monem R.G., Okusaga O.O., 2021].

Показано, что глубокая транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) – приводит к улучшению коркового контроля пищевого поведения, урежению эпизодов неконтролируемого переедания, общему снижению аппетита, и способствует похуданию как у пациентов с алиментарным ожирением вообще, так и у пациентов с коморбидностью алиментарного ожирения и шизофрении [Ferrulli A. et al, 2021; Monem R.G., Okusaga O.O., 2021].

В другом, более позднем, исследовании, с помощью одновременной с сеансом ТМС, кожной термографии и измерения уровней гормонов в плазме крови – было показано, что ТМС, направленная на глубокие (гипоталамические) структуры мозга, приводит к активации симпатoadrenalовой системы и функции щитовидной железы, повышению кожной температуры (что отражает активацию термогенеза в подкожной жировой ткани), усилению основного обмена и расхода энергии в покое, снижению инсулинорезистентности тканей и улучшению липидного и углеводного обмена [Ferrulli A. et al, 2022].

Транскраниальная стимуляция слабыми постоянными токами (tDCS), направленная на левую дорсолатеральную префронтальную кору (left DLPFC), – также приводит к улучшению коркового контроля пищевого поведения, общему снижению аппетита, снижению частоты эпизодов неконтролируемого переедания, улучшению гликемического профиля и снижению массы тела пациентов с ожирением, и облегчает соблюдение ими низкокалорийной диеты [Orriù G. et al, 2022; de Araujo C. et al, 2022].

Неинвазивная стимуляция блуждающего нерва (СБН) – трансцервикальная с помощью прикладывания специального портативного аппарата к определенному месту на шее пациента, или трансаурикулярная с помощью наложения клемм на определенные точки ушной раковины – по имеющимся предварительным данным, тоже может быть эффективной в лечении ожирения. Однако ее эффективность в плане достигаемой в среднем степени снижения массы тела, судя по всему, ниже, чем у имплантируемых вариантов аппаратов для цервикальной или субдиафрагмальной СБН [Gouveia F.V. et al, 2021].

Наконец, биологическая обратная связь (БОС) по параметру variability сердечного ритма (BCP) – показала

свою эффективность не только в редукции симптомов депрессии и тревоги, но и в уменьшении частоты эпизодов стресс-индуцированного или «комфортирующего» переедания, в облегчении соблюдения калорийно ограниченной диеты и в снижении массы тела, особенно у женщин [Teufel M. et al, 2013; Kautzky A. et al, 2021].

А БОС по такому необычному и редко контролируемому параметру, как количество выделяющейся слюны в ответ на предъявление видеотриггеров переедания (коротких видеороликов, где главный герой поедает любимую еду пациента), – показала свою эффективность в улучшении волевого контроля пищевого поведения пациентов вне сеансов БОС [Teufel M. et al, 2013].

Применение медицинских газов

Некоторые медицинские газы оказывают положительное влияние на инсулинорезистентность тканей, антиоксидантный статус, показатели воспаления и метаболические параметры (липидный и гликемический профили крови). За счет этого они могут способствовать более эффективному лечению ожирения. Так, показано, что одновременное проведение курса озонотерапии в виде в/в введения озонированного физиологического раствора, или в виде приема внутрь, либо ректального введения озонированного оливкового масла – повышает эффективность лечения метформином ожирения и МС, увеличивает потерю массы тела под воздействием метформина, ускоряет нормализацию уровней инсулина, глюкозы и HbA1c [Терских Е.Д. с соавт., 2021; Шеров У.Н. с соавт., 2022].

Водородная терапия в разных форматах (например, в виде питья обогащенной молекулярным водородом воды, или в виде в/в введения обогащенного растворенным водородом физиологического раствора, или в виде ингаляций водородно-кислородных смесей) – тоже может быть эффективна в адьювантном лечении ожирения и МС. Кроме вышеописанных метаболитических, антиоксидантных и противовоспалительных эффектов, молекулярный водород, по-видимому, может также оказывать прямое влияние на опосредованную нейропептидом Y центральную регуляцию аппетита [Zhang Y. et al, 2018; Ostojic S.M., 2021].

Сероводород в разных формах (например, в виде сероводородных ванн, или в виде приема внутрь таких природных доноров сероводорода, как аллицин из экстракта чеснока, или в виде синтезирующих его пробиотических бактерий) – также оказывает положительное влияние на метаболические параметры, инсулинорезистентность тканей, интенсивность периферического кровотока, и способствует снижению массы тела пациентов с ожирением и/или МС [Чернышев А.В., Сорочинская И.Н., 2012; Desai K.M. et al, 2011; Spezzini J. et al, 2024].

Радоновые ванны, то есть воздействие ионизирующей радиации низкой интенсивности (в виде преимущественно α -частиц, образующихся при радиоактивном распаде радона-222) – приводят к активации систем антиоксидантной и анти-свободнорадикальной защиты организма, способствуют усилению липолиза в жировой ткани и снижению массы тела, улучшению показателей липидного и гликемического профилей крови у пациентов с ожирением и/или МС [Меньшикова Т.Б., Жукова Е.В., 2012].

Употребление в пищу богатых нитратами и нитритами (прекурсорами для образования эндогенного оксида азота (II), NO) растительных продуктов и соков – например, листовой зелени, сока красной свеклы – содействует снижению массы тела, артериального давления, улучшению метаболических показателей и состава кишечной микрофлоры у пациентов с ожирением, СД 2-го типа и/или МС [Milton-Laskibar I. et al, 2021; Mirzababaei A. et al, 2024].

Разрабатываемые ныне молекулы, высвобождающие в организме моноксид углерода (эндогенный угарный газ, CO) или активирующие гемоксигеназу (фермент, производящий моноксид углерода) – тоже рассматриваются как перспективные средства для лечения ожирения и связанных с ним метаболических и сосудистых осложнений [Mohan S. et al, 2023].

Гипербарическая оксигенотерапия

Еще в ранних экспериментальных моделях ожирения на животных было отмечено, что применение гипербарической оксигенотерапии (ГБОТ) ассоциируется с активацией липолиза, угнетением липогенеза и адипогенеза, улучшением метаболических параметров (липидного и гликемического профилей крови), уменьшением степени жировой инфильтрации печени животных [Tsuneyama K. et al, 2011].

Позднее было показано, что и у человека курсовое применение ГБОТ при давлении 1,8-2 АТА – ассоциируется со снижением или преодолением инсулинорезистентности тканей, с улучшением метаболических параметров, с более высокой эффективностью параллельно применяемых диетических ограничений и спорта для снижения массы тела [Wilkinson D. et al, 2015; 2020].

Особенно показано курсовое применение ГБОТ для лечения ожирения у тех пациентов, которые имеют дополнительные показания к данному методу лечения – например, диабетическую стопу, или эндартериит сосудов ног и т.п. [Wilkinson D. et al, 2015; 2020].

Трансплантация фекальной микробиоты

Достаточно давно было известно о том, что состав микрофлоры кишечника у пациентов, страдающих ожирением, СД 2-го типа и/или МС – значительно отличается от такового у здоровых людей. Он в целом характеризуется меньшим видовым разнообразием, а также дефицитом именно тех микроорганизмов, которые производят короткоцепочечные жирные кислоты (КЦЖК) – уксусную, пропионовую, масляную, валериановую и др. Было также известно и о том, что видовой состав микрофлоры кишечника и ее метаболиты оказывают значительное влияние на метаболические и иммунные параметры организма хозяина [Aron-Wisniewsky J. et al, 2019; Allegretti J.R. et al, 2020; Malnick S.H. et al, 2021].

Это закономерно вызвало интерес к возможностям терапевтической модификации состава микрофлоры кишечника для лечения ожирения и МС. Одним из наиболее эффективных способов такой модификации – является трансплантация фекальной микробиоты (ТФМ) [Aron-Wisniewsky J. et al, 2019; Allegretti J.R. et al, 2020; Malnick S.H. et al, 2021].

Показано, что ТФМ от здоровых доноров, при разных способах осуществления самой процедуры (пероральный

прием капсул с высушенной микрофлорой или введение взвеси донорской микрофлоры с помощью дуоденального или толстокишечного зонда) – эффективна и безопасна в лечении ожирения и МС [Aron-Wisniewsky J. et al, 2019; Allegretti J.R. et al, 2020; Malnick S.H. et al, 2021].

Гидроколонтерапия

Гидроколонтерапия (ГКТ), она же – аппаратный метод очищения кишечника (АМОК) – это другой потенциально интересный метод модификации состава кишечной микрофлоры [Макарова Г.А. с соавт., 2007; Адамчик А.С. с соавт., 2013; Тхакушинов Р.А., 2016; Васкель М.В., Емельянчик Г.В., 2020].

В ряде исследований российских и белорусских авторов разных лет показано, что курсовое применение ГКТ, в сочетании с последующим введением пробиотиков внутрь и/или ректально (в свечах) при лечении ожирения и МС – усиливает действие одновременно проводимой разгрузочно-диетической терапии (РДТ), способствует более быстрому и более выраженному снижению массы тела и более качественной нормализации метаболических параметров пациентов [Макарова Г.А. с соавт., 2007; Адамчик А.С. с соавт., 2013; Тхакушинов Р.А., 2016; Васкель М.В., Емельянчик Г.В., 2020].

Терапевтический плазмаферез

Терапевтический плазмаферез (ТПА) – это хорошо зарекомендовавший себя метод лечения таких грозных осложнений ожирения, как вызванные высокой или очень высокой (экстремальной) гиперлипидемией острый панкреатит или острая жировая дистрофия печени [Costantini N. et al, 2016; Lei Y. et al, 2022].

Однако применимость ТПА для лечения ожирения этим вовсе не ограничивается. Так, известно, что у практически здоровых людей, не страдающих никакими аутоиммунными заболеваниями, – в крови всегда присутствуют низкие или очень низкие титры различных аутоантител, не вызывающие никаких нежелательных реакций и не провоцирующие аутоагрессию лимфоцитов против собственных тканей организма. Предполагается, что эти низкие титры аутоантител выполняют в норме, в здоровом организме, некие регуляторные функции [Voynov V.A., 2018].

Среди прочего, в спектре нормальных регуляторных аутоантител, имеющихся в крови здоровых людей, присутствуют и антитела к инсулину, к инсулиновому рецептору, к лептину и к лептиновому рецептору и др. Показано, что у пациентов с ожирением, особенно у тех, у кого уже развилось осложнение СД 2-го типа или МС, – титры именно этих аутоантител в плазме крови повышены. Подавляющее большинство пациентов с ожирением, тем не менее, «не дотягивают» до диагностических критериев так называемой «инсулинорезистентности типа Б» – инсулинорезистентности, всецело или по большей части, обусловленной наличием аутоантител к инсулину или к инсулиновому рецептору. Однако наличие повышенных титров этих аутоантител может мешать пациенту похудеть и оказывает неблагоприятное влияние на метаболические параметры [Voynov V.A., 2018].

ТПА, благодаря как непосредственному удалению этих аутоантител из плазмы крови, так и общему мощному

противовоспалительному и иммунорегулирующему действию (связанному с удалением из крови различных адипокинов, воспалительных цитокинов, продуктов перекисного окисления липидов, продуктов гликозилирования белков и т.п.) – может способствовать преодолению инсулинорезистентности, уменьшению системного воспаления и более эффективному похуданию, лечению ожирения [Voynov V.A., 2018].

Автор систематического обзора от 2018 года, посвященного перспективам применения ТПА для лечения ожирения и МС, призвал к более широкому и более раннему использованию ТПА в данном контексте, не дожидаясь развития таких осложнений ожирения, как острый панкреатит – для их профилактики и для содействия снижению массы тела пациентов [Voynov V.A., 2018].

Гирудотерапия и апитерапия

Медицинские пиявки (*Hirudo medicinalis*) и их целебные свойства известны человечеству как минимум со времен Древнего Египта. В 19-м веке большой поклонник медицинских пиявок и гирудотерапии, французский врач Франсуа Жозеп Брюссэ, пытался применить курсовую гирудотерапию, среди прочего, и для лечения ожирения [Massart D. et al, 2009].

В 20-м веке, в связи с резким сокращением популяции пиявок в дикой природе из-за хищнической охоты на них, а также в связи с развитием санитарии и гигиены и появлением у медиков понимания рисков инфицирования пациентов при применении гирудотерапии в ее традиционном виде – этот метод лечения различных заболеваний в значительной мере утратил популярность [Massart D. et al, 2009].

Однако в 21-м веке, когда стало известно о том, что слюна пиявки, кроме антикоагулянта гирудина (получаемого ныне генно-инженерным путем), содержит еще около 1500 биологически активных веществ, в том числе – глюкагоноподобное соединение, которое временно повышает концентрацию глюкозы в крови жертвы (что позволяет пиявке получить больше калорий) и активирует липолиз и глюконеогенез в тканях, а также различные противовоспалительные и иммуномодулирующие вещества, плюс эндорфины и эндозепины, которые наряду с анальгезией, миорелаксацией и снижением стресса у жертвы нападения пиявки могут влиять и на пищевое поведение жертвы – интерес к применению гирудотерапии в качестве одного из адьювантных методов лечения ожирения возродился на новом уровне [Massart D. et al, 2009].

Разумеется, сегодня речь идет только о применении стерильных медицинских пиявок, разводимых на специальных пиявочных фермах, тщательно проверяемых на здоровье перед их применением у конкретного пациента, и сразу же безопасно уничтожаемых после первого применения, а не о многократно применяемых у разных пациентов диких пиявках из ближайшего пруда, как это было во времена Ф. Брюссэ [Massart D. et al, 2009].

О пользе апитерапии (лечения продуктами пчеловодства) как для поддержания общего психического и соматического здоровья человека, так и для лечения различных заболеваний – тоже известно уже много тысячелетий. Современные исследования показывают, что полифеноль-

ные антиоксиданты, содержащиеся в прополисе, оказывают инсулин-сенситизирующее и противовоспалительное действие, и могут способствовать снижению массы тела или профилактике набора массы тела [Zhu L. et al, 2023; Tek N.A. et al, 2024].

Пчелиное маточное молочко в целом, а также определенные его компоненты, в частности, 10-гидрокси-2-деценная кислота и токотриенолы – тоже оказывают инсулин-сенситизирующее, гиполипидемическое, анорексигенное, противовоспалительное и антиоксидантное действие у пациентов с ожирением, и способствуют их похуданию (снижению массы тела) [Petelin A. et al, 2019; Vajdi M. et al, 2023].

Замена тростникового или свекловичного сахара на натуральный пчелиный мед в качестве основного источника сладкого вкуса и легкоусвояемых углеводов в рационе – также приводит к снижению инсулинорезистентности тканей, улучшению антиоксидантного статуса, гликемического и липидного профилей крови, способствует снижению массы тела и профилактике развития осложнений ожирения [Terzo S. et al, 2020; Zulkifli M.F. et al, 2022; Uguzman A. et al, 2022].

Курсовое подкожное или внутрикожное введение небольших доз пчелиного яда с помощью инъекций либо с помощью провокации укусов пчел (апивеномотерапия) – приводит к активации липолиза, торможению липогенеза и адипогенеза, угнетению дифференцировки преадипоцитов в зрелые адипоциты, снижению инсулинорезистентности тканей, активации макрофагальной липофагии в жировой ткани, превращению белого жира в метаболически активный бурый жир и, в конечном счете, к снижению массы тела [Cheon S.Y. et al, 2017; Jeong H. et al, 2021].

Акупунктура, массаж, ароматерапия

Акупунктура – это часть традиционной китайской медицины (ТКМ), научные основы эффективности которой до сих пор непонятны современным медикам. Она часто рассматривается как классическое плацебо-лечение без должной доказательной базы [Fang S. et al, 2017; Zhang R.Q. et al, 2017].

Тем не менее, с учетом того, что среди пациентов с ожирением, как и среди пациентов с другими расстройствами пищевого поведения (РПП) – имеется немалый процент плацебо-реакторов, а также с учетом наличия некоторого количества двойных слепых рандомизированных клинических исследований (РКИ), сравнивающих акупунктуру из рук сертифицированного специалиста с фальш-акупунктурой (втыканием иглолок в произвольные места тела) и показывающих эффективность акупунктуры в лечении ожирения и ее способность усиливать эффект модификации образа жизни (диеты и спорта) – видимо, сбрасывать этот метод лечения ожирения со счетов преждевременно [Fang S. et al, 2017; Zhang R.Q. et al, 2017].

Эксперименты на животных показывают, что в основе эффективности иглоукалывания в лечении ожирения может лежать рефлекторная модуляция активности гипоталамических ядер, ответственных за центральную регуляцию аппетита и за гомеостаз энергии, основной обмен и поддержание температуры тела [Wang L. et al, 2021].

Интересные данные имеются и об эффективности массажа в адьювантном лечении ожирения. Так, в частности,

показано, что глубокий лимфодренажный массаж, проводимый специалистом, – эффективнее поверхностного фальш-массажа в этом отношении, и что он действительно приводит к изменениям концентраций различных адипокинов, соотношения воспалительных и противовоспалительных цитокинов в крови, к снижению инсулинорезистентности жировой ткани, к улучшению кровотока в ней. Это может способствовать более эффективному похуданию, в комплексе с другими мерами (диета, спорт, фармакологические подходы) [Antoniak-Pietrynczak K. et al, 2023; Cong Z. et al, 2024].

Ароматерапия – тоже один из хорошо известных методов разных направлений альтернативной медицины. Она активно практикуется и в ТКМ, и в индийской аюрведической медицине, и в традиционной арабской и персидской медицине [Paul A.K et al, 2022].

Современными методами показано, что вдыхание или прием внутрь некоторых эфирных масел (например, эфирного масла ромашки, герани и др.), а также вдыхание или прием внутрь таких их очищенных компонентов, как линалоол, гераниол – приводит к угнетению секреции ряда воспалительных цитокинов (например, ИЛ-6, ФНО- α), к активации серотонинергических и дофаминергических подавляющих влияний на центры регуляции аппетита, улучшению инсулин-чувствительности тканей и активации липолиза. Все это может способствовать более эффективному лечению ожирения и нередко коморбидного ему остеоартрита [Paul A.K et al, 2022].

Некоторые нефармакологические альтернативы применению адипогенной психофармакотерапии *Форсированная инсулинокоматозная терапия*

Обсуждение ФИКТ, как альтернативы потенциально адипогенной ПФТ, в статье, посвященной профилактике и лечению ожирения в психиатрии, – может на первый взгляд показаться абсолютно контр-интуитивным. Одним из типичных ПЭ при применении ИКТ и ФИКТ – является как раз прибавка массы тела, вплоть до развития ожирения и связанных с ним вторичных метаболических нарушений и ССЗ [Нельсон А.И., 2004; Былева Е.А., Солдаткин В.А., 2023].

Однако простая линейная логика здесь неприменима. Дело в том, что ИКТ и ФИКТ могут давать длительные, стойкие, многолетние – в том числе безлекарственные – ремиссии шизофрении, особенно при их применении на ранних этапах болезни. Кроме того, эффективность ИКТ и ФИКТ в преодолении негативной симптоматики шизофрении сопоставима или даже превышает таковую у лучших представителей третьего поколения АП. А устранение негативной симптоматики может привести к качественному и количественному повышению физической активности пациента [Нельсон А.И., 2004; Былева Е.А., Солдаткин В.А., 2023].

Набор массы тела за время курса ИКТ или ФИКТ носит острый, сиюминутный, кратковременный характер. С ним можно справиться, предприняв соответствующие меры по его коррекции после окончания курса ИКТ или ФИКТ. В то же время набор массы тела при длительном, многомесячном или многолетнем приеме потенциально адипогенной ПФТ – происходит медленно, постепенно, иногда ма-

лозаметно для самого пациента и окружающих, и носит хронический, постоянный характер. И это – гораздо более серьезная проблема [Нельсон А.И., 2004; Былева Е.А., Солдаткин В.А., 2023].

Есть и еще один аспект, который касается применения именно ФИКТ, в сравнении с ИКТ. Как ретроспективные исследования исторических данных о применении ИКТ, так и современные данные показывают, что основной набор массы тела у пациентов, проходящих ИКТ, происходит в период наращивания доз инсулина (период подбора коматозной дозы) и в период завершения курса и снижения доз инсулина [Нельсон А.И., 2004; Былева Е.А., Солдаткин В.А., 2023].

Поскольку же методика ФИКТ исключает необходимость как в длительном периоде подбора коматозной дозы инсулина (кома достигается уже в первых сеансах за счет быстрого в/в введения инсулина с стандартной для этой методики скоростью 1,5 ЕД в минуту), так и в постепенном снижении доз инсулина по окончании курса – то и набор массы тела при ФИКТ в среднем меньше, чем при сопоставимом количестве сеансов традиционной ИКТ [Нельсон А.И., 2004; Былева Е.А., Солдаткин В.А., 2023].

Электросудорожная терапия

С одной стороны, ЭСТ может предоставить альтернативу применению адипогенной ПФТ или позволить снизить ее дозы, преодолеть резистентность к ней [Быков Ю.В., 2013; Быков Ю.В. с соавт., 2013; Быков Ю.В., Беккер Р.А., 2020].

С другой же стороны – имеются данные и о том, что ЭСТ может оказывать непосредственное положительное влияние на такие метаболические параметры, как инсулинорезистентность тканей. Благодаря этому, ЭСТ способна снижать скорость набора массы тела при параллельно проводимой адипогенной ПФТ [Быков Ю.В., 2013; Быков Ю.В. с соавт., 2013; Быков Ю.В., Беккер Р.А., 2020].

Атропинокоматозная терапия

Атропинокоматозная терапия (АКТ) – в качестве одного из типичных своих ПЭ имеет снижение массы тела, нередко значительное (на 15–20 кг и более) за время курса. Тем не менее для лечения «ожирения вообще» – она не применяется, и даже теоретически не обсуждается в литературе в таком качестве. Но АКТ, с учетом наличия у нее такого ПЭ, вполне может обсуждаться как альтернатива потенциально адипогенной ПФТ у пациентов, предрасположенных к развитию ожирения или уже имеющих ожирение [Быков Ю.В., Нельсон А.И., 2005].

Фармакологические методы лечения ожирения в психиатрии

Перевод на препараты с меньшим орексигенным и адипогенным потенциалом и/или снижение доз текущих лекарств

Безусловно, первой и самой логичной мерой в предотвращении или снижении риска развития ожирения при приеме ПФТ – является **изначально правильный подбор лекарств** первой и последующих линий терапии, с учетом влияния конкретных препаратов на аппетит и массу тела и, возможно, также с учетом исходно имеющихся данных

о предрасположенности того или иного конкретного пациента к развитию ожирения и гиперфагии [Hasnain M., Vieweg W.R., 2013; Stahl S.M., 2021].

Соответственно, при возникновении у пациента проблемы нежелательного повышения аппетита и/или нежелательной прибавки массы тела на фоне приема ПФТ – первой и самой логичной мерой, которую следует рассмотреть, является перевод его на препараты с **меньшим орексигенным и адипогенным потенциалом**, или хотя бы снижение доз текущих потенциально орексигенных и адипогенных лекарств [Hasnain M., Vieweg W.R., 2013; Stahl S.M., 2021].

Выбор сегодня есть. Так, например, АП третьего поколения – аripипразол, брeксипразол, карипразин, zipрасидон, дуразидон, илоперидон – вызывают в среднем гораздо меньшую прибавку массы тела или вообще ее не вызывают, как по сравнению с АП второго поколения, такими как оланзапин, кветиапин, рисперидон, амисульприд, сульпирид, так и по сравнению с АП первого поколения [Hasnain M., Vieweg W.R., 2013; Stahl S.M., 2021].

Аналогичным образом, современные АД из групп СИОЗС и СИОЗСИН – вызывают в среднем гораздо меньшую прибавку массы тела или вообще ее не вызывают, по сравнению с ТЦА, мirtазапином, миансеринoм [Hasnain M., Vieweg W.R., 2013; Stahl S.M., 2021].

При этом между разными АД в классах СИОЗС и СИОЗСИН есть и некоторая разница во влиянии на аппетит и массу тела. Так, пароксетин (вероятно, вследствие своего М-холиноблокирующего эффекта) и циталопрам / эсциталопрам (вероятно, вследствие H₁ гистаминоблокирующего эффекта) – чаще вызывают небольшую прибавку массы тела. В то же время сертралин и особенно флуоксетин – чаще ассоциируются с небольшим снижением массы тела, особенно в начале терапии ими [Hasnain M., Vieweg W.R., 2013; Stahl S.M., 2021].

Среди СИОЗСИН – «более серотонинергические» венлафаксин, десвенлафаксин и дулоксетин – могут индивидуально вызывать как прибавку, так и снижение массы тела. В то же время «более норадренергические» милнаципран и левомилнаципран – чаще всего ассоциируются со снижением массы тела. Бупропион тоже обычно ассоциируется со снижением массы тела [Hasnain M., Vieweg W.R., 2013; Stahl S.M., 2021].

Среди НТ и ПЭП – литий, вальпроаты, прегабалин, габапентин, вигабатрин – ассоциируются с высоким риском развития гиперфагии и с прибавкой массы тела вплоть до развития ожирения. Карбамазепин и окскарбазепин, ламотриджин – имеют гораздо меньший риск развития этого осложнения. А по данным некоторых авторов – они вообще могут считаться нейтральными в отношении влияния на массу тела [Antel J., Hebebrand J., 2012; Hasnain M., Vieweg W.R., 2013; Stahl S.M., 2021].

Фелбамат склонен давать некоторое небольшое снижение аппетита и массы тела. А топирамат и зонисамид – нередко вызывают значительное снижение аппетита и массы тела [Antel J., Hebebrand J., 2012].

Леветирацетам обычно считают нейтральным в отношении влияния на аппетит и массу тела. Однако в литературе описано значительное количество случаев резкого и даже драматического снижения массы тела на фоне тера-

пии этим ПЭП. Это дало основание ряду авторов предположить, что леветирацетам может быть полезен и в лечении ожирения и гиперфагии вне контекста эпилепсии [Hadjikutis S. et al, 2003; Gelisse P. et al, 2008].

Некоторые АД (флуоксетин, бупропион) и некоторые ПЭП (топирамат, зонисамид, в меньшей мере леветирацетам и ламотриджин) – даже находят применение *off-label* в лечении ожирения и/или в качестве средств профилактики либо торможения набора массы на фоне ПФТ. Об этом подробнее пойдет речь в дальнейшем [Hadjikutis S. et al, 2003; Gelisse P. et al, 2008; Antel J., Hebebrand J., 2012; Hasnain M., Vieweg W.R., 2013; Stahl S.M., 2021].

Однако проблема в том, что далеко не всегда перевод на препарат, меньше влияющий на аппетит и дающий меньшую прибавку массы тела, или снижение доз текущей ПФТ – оказывается возможным без потери эффективности лечения, без ухудшения психического состояния пациента [Hasnain M., Vieweg W.R., 2013; Stahl S.M., 2021].

Перевод на препарат с более высокой антинегативной и/или антидепрессивной активностью, или подключение соответствующих потенцирующих агентов

Проблема ожирения в психиатрии – имеет не одно, а множество измерений. В частности, важен не только приход, но и расход энергии. Именно в силу этого, решение проблемы часто не сводится к простой замене более орексигенного и адипогенного препарата – на потенциально менее орексигенный и менее адипогенный [Radonjić N.V. et al, 2024].

В 5-м томе «Клинических примеров» (Case Studies) Стивена М. Шталя с соавторами, вышедшем в 2024 году – описан интересный и отчасти парадоксальный клинический случай. В этом примере к похудению пациента с терапевтически резистентной шизофренией (ГРШ), парадоксальным образом, привела замена адипогенного оланзапина (20 мг/сут) на потенциально еще более адипогенный клозапин до 400 мг/сут (а не, например, на менее адипогенные аripипразол или карипразин) [Radonjić N.V. et al, 2024].

Добиться снижения массы тела в этом случае – позволило увеличение физической активности пациента. Оно было достигнуто за счет более выраженного антинегативного действия клозапина, а также за счет более эффективного купирования клозапином остаточной психопродукции и уменьшения социальной отгороженности молодого человека, его погруженности в собственные галлюцинаторно-бредовые переживания [Radonjić N.V. et al, 2024].

В другом подобном парадоксальном случае, также описанном в 5-м томе «Клинических примеров» Стивена Шталя – к снижению массы тела пациентки с терапевтически резистентной депрессией (ГРД) и хроническим болевым синдромом (ХБС) привела замена индивидуально неэффективного у нее венлафаксина вовсе не на флуоксетин, не на милнаципран и даже не на бупропион (как можно было бы подумать) – а на потенциально еще более орексигенный и адипогенный имипрамин, да еще и с потенцированием литием, который сам по себе тоже способствует увеличению массы тела [Radonjić N.V. et al, 2024].

Секрет здесь – в том, что более эффективное купирование депрессии и хронической боли имипрамином и лити-

ем – способствовало восстановлению физической активности пациентки. А это, в свою очередь, позволило добиться снижения ее массы тела [Radonjić N.V. et al, 2024].

Разумеется, гарантий того, что подобные меры сработают в каждом конкретном случае – дать нельзя. Они могут оказаться эффективными только в том случае, если увеличение физической активности (расхода калорий), достигнутое за счет улучшения антинегативного эффекта (как у пациента с ТРШ на клозапине), или за счет более качественного устранения депрессии и хронической боли (как у пациентки с ТРД и ХБС на имипраmine с литием) – окажется более значительным, чем вызванное этими же препаратами повышение аппетита (прихода калорий) [Radonjić N.V. et al, 2024].

А это, увы, далеко не всегда так. И даже чаще всего не так – ибо человеку, как и любому млекопитающему, свойственно «лениться», экономить энергию в отсутствие внешних стимулов, побуждающих к дополнительным энергозатратам [Radonjić N.V. et al, 2024].

Эрадикация хеликобактерной инфекции

Показано наличие тесной двусторонней корреляции как между хроническим носительством *Helicobacter pylori* и риском развития в будущем ожирения (odds ratio = 1,95), так и наоборот – между уже имеющимся ожирением и вероятностью обнаружения у пациента хронического носительства *H. pylori* (odds ratio = 1,81) [Baradaran A. et al, 2021].

Кроме того, у пациентов с ожирением, при прочих равных (возраст, пол, степень ожирения и др.), наличие сопутствующей колонизации желудка *H. pylori* – приводит к развитию в среднем более выраженных метаболических нарушений (гипергликемия, дислипидемия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гиперурикемия), а также к более выраженному в среднем повышению артериального давления, чем у таких же по демографическим характеристикам пациентов с ожирением, но без хронического носительства *H. pylori*. Вероятно, причиной этого явления является неблагоприятное влияние хронического воспаления и гиперсекреции воспалительных цитокинов – на метаболические параметры и на функцию сердечно-сосудистой системы [Liu Y. et al, 2023].

Между тем хроническое носительство *H. pylori* в желудке приводит к повышению секреции гастрина, кислотности желудка и усилению аппетита. В связи со всем этим предложено считать обследование на наличие *H. pylori* и, в случае ее обнаружения, тщательную ее эрадикацию стандартным курсом антибиотиков (АБ) и ингибиторов протонной помпы (ИПП), в соответствии с Маастрихтским протоколом и с данными эпидемиологов, отслеживающих особенности чувствительности *H. pylori* к АБ в конкретной местности, с последующей верификацией излеченности по уреазному дыхательному тесту (УДТ) – **обязательным первым шагом** всякого алгоритма лечения ожирения [Baradaran A. et al, 2021].

Устранение стресс-индуцированного переедания

Науке известны два типа реакции на стресс, с точки зрения вызываемых стрессом изменений в центральной регуляции аппетита и массы тела. При одном типе – наблюда-

ется снижение аппетита и похудание, при другом – повышение аппетита и прибавка массы тела [Kaiser B. et al, 2022; Chang R.S. et al, 2022].

Показано, что при остром стрессе, который в экспериментах на животных можно эмулировать, например, подкожным введением адреналина, или введением кортикотропин-релизинг-фактора (КРФ) в желудочки мозга – чаще наблюдается снижение аппетита вплоть до полной анорексии. В то же время при воздействии хронического стресса или, например, при длительном введении в организм глюкокортикоидов – чаще наблюдается стресс-индуцированная гиперфагия и прибавка массы тела [Kaiser B. et al, 2022; Chang R.S. et al, 2022].

У многих пациентов с алиментарным ожирением, наряду с общим повышением аппетита, наблюдается тенденция к стресс-индуцированному перееданию, к «заеданию тревоги или плохого настроения». Нередко эпизоды стресс-индуцированного переедания представляют собой даже более серьезную проблему, с точки зрения их вклада в среднемесячное потребление калорий, чем повышение аппетита в целом [Kaiser B. et al, 2022; Chang R.S. et al, 2022].

У таких пациентов добиться похудения часто оказывается невозможным только лишь с помощью диеты и спорта и/или с помощью применения средств, специально предназначенных для лечения ожирения (будь то орлистат, сибутрамин, или даже семаглутид), если одновременно или параллельно с этим не будет достигнуто фармакологическое и/или психотерапевтическое снижение уровня тревожности, а также изменение привычных поведенческих паттернов реакции на стресс (психотерапевтическое обучение пациента справляться со стрессом без переедания) [Kaiser B. et al, 2022; Chang R.S. et al, 2022].

В подобных случаях даже те препараты с анксиолитическим действием, которые обычно ассоциируются с повышением аппетита и прибавкой массы тела – например, некоторые АД и АП, БДТ, габапентиноиды, гидроксизин – могут парадоксально способствовать снижению массы тела и похуданию, за счет общего снижения уровня тревожности и связанного с этим уменьшения частоты и интенсивности эпизодов стресс-индуцированного переедания [Kaiser B. et al, 2022; Chang R.S. et al, 2022].

Вместе с тем, как и в описанных выше случаях с антинегативным действием клозапина и с антидепрессивным действием имипрамина с литием, что в обоих случаях привело к увеличению физической активности и к похуданию пациентов [Radonjić N.V. et al, 2024] – никаких гарантий того, что фармакологическое снижение тревожности и связанное с этим уменьшение частоты эпизодов стресс-индуцированного переедания приведет к похуданию у конкретного пациента – заранее дать нельзя [Kaiser B. et al, 2022; Chang R.S. et al, 2022].

Это зависит, в том числе, от того, перевесит ли эффект подавления стресс-индуцированного переедания – эффект общего повышения аппетита при приеме конкретным пациентом условного габапентина или клоназепам, кветиапина или пароксетина [Kaiser B. et al, 2022; Chang R.S. et al, 2022].

Самоочевидным является также положение о том, что даже если рассчитывать на подавление стресс-индуцированного переедания за счет анксиолитического эффекта –

то у пациентов с исходным ожирением или избыточной массой тела, или с известной предрасположенностью к ожирению либо к набору массы на фоне ПФТ все равно лучше, предпочтительнее выбирать анксиолитические препараты с меньшим орексигенным и адипогенным эффектом – например, флуоксетин или сертралин, а не пароксетин, БДТ, а не габапентин или прегабалин и т.п. [Kaiser B. et al, 2022; Chang R.S. et al, 2022].

Перейдем к описанию ниже препаратов, специфически предназначенных или перепрофилированных для лечения и профилактики ожирения [Velazquez A., Arovian C.M., 2017; Ruban A. et al, 2019].

Все их можно условно подразделить на четыре большие подгруппы [Velazquez A., Arovian C.M., 2017; Ruban A. et al, 2019]:

- 1) средства, снижающие аппетит;
- 2) средства, повышающие расход энергии в покое и усиливающие термогенез;
- 3) средства, нарушающие всасывание калорий в пищеварительном тракте;
- 4) средства, увеличивающие потерю калорий (глюкозы) с мочой.

Следует отметить, что данная классификация не только условна, но в некоторых случаях и достаточно произвольна, ибо некоторые из рассматриваемых ниже препаратов, на самом деле, обладают более чем одним механизмом действия [Velazquez A., Arovian C.M., 2017; Ruban A. et al, 2019].

Так, например, сибутрамин или капсаицин, сетмеланотид или семаглутид – не только снижают аппетит, но и увеличивают расход энергии в покое. А, скажем, орлистат или акарбоза – не только блокируют всасывание, соответственно, жира или крахмала в кишечнике, но и заставляют пациента меньше потреблять содержащие их продукты, поскольку за нарушение диетических ограничений пациенту приходится расплачиваться диареей [Velazquez A., Arovian C.M., 2017; Ruban A. et al, 2019].

Мы ниже кратко упомянем в том числе и оказавшиеся неудачными и снятые впоследствии с производства препараты для лечения ожирения – такие, например, как антагонист $5\beta_1$ подтипа каннабиноидных рецепторов римо-набант, или агонист 5-HT_{2C} подтипа серотониновых рецепторов лоркасерин. Делаем мы это для того, чтобы показать читателю весь спектр перспективных фармакологических подходов, когда-либо испытывавшихся или ныне испытываемых для лечения ожирения [Velazquez A., Arovian C.M., 2017; Ruban A. et al, 2019].

Воздействие на центральную регуляцию аппетита

Моноаминергические препараты

Исторически для лечения алиментарного ожирения сначала пытались применять классические психостимуляторы (ПС) – амфетамин, метилфенидат и т.п. Они действительно обладают чрезвычайно сильным, но непродолжительным анорексигенным действием. Действие это у ПС связано либо с аллостерическим ингибированием обратного захвата норадреналина и дофамина (как в случае метилфенидата), либо с функционированием молекулы ПС в качестве «ложного медиатора» для белков обратного захвата (как в случае амфетамина) [Stahl S.M., 2021].

Позднее были осознаны недостатки ПС и связанные с их приемом опасности, и прежде всего – быстрый рост толерантности к их основному психостимулирующему действию и опережающий его рост толерантности к побочным анорексигенным и эйфоризирующим эффектам (что побуждает увеличивать дозу), риск развития патологического привыкания и пристрастия, химической зависимости, риск тяжелого синдрома отмены (суицидоопасная депрессия, ортостатическая гипотензия, слабость, вялость, сонливость, апатия) при резком прекращении их приема и т.п. [Stahl S.M., 2021].

В связи с этим направление мировой фармакологической мысли изменилось в сторону поиска препаратов с менее выраженным психостимулирующим и эйфоризирующим действием, меньшей наркогенностью и более селективными анорексигенными свойствами. Это привело к разработке и внедрению в клиническую практику фентермина – производного амфетамина с нужными свойствами. Комбинация фентермина с средством, усиливающим высвобождение в синапс серотонина – D-фенфлюрамин – долгое время была одним из стандартных средств лечения алиментарного ожирения в странах Запада [Stahl S.M., 2021; Lee K. et al, 2022; Chakhtoura M. et al, 2023].

Однако позднее было показано, что D-фенфлюрамин у части пациентов (до 10–15% при обычных дозах, до 30% при нередком у стремящихся добиться быстрого похудения превышении доз) – может вызывать проблемы с сердечными клапанами. Проведенная FDA и EMA переоценка безопасности D-фенфлюрамина привела к его изъятию с мирового фармацевтического рынка. Фентермин в качестве монопрепарата остался доступен [Stahl S.M., 2021; Lee K. et al, 2022; Chakhtoura M. et al, 2023].

Впоследствии была также разработана комбинация фентермина и топирамата в одной таблетке. В таком сочетании не только взаимно усиливается анорексигенное действие и снижение массы тела, но и ослабляются фентермином вызываемые топираматом сонливость и когнитивные нарушения. И наоборот, топирамат уменьшает вызываемую фентермином потливость [Stahl S.M., 2021; Lee K. et al, 2022; Chakhtoura M. et al, 2023].

Дальнейшие разработки в этой области привели к появлению сибутрамина – селективного ингибитора обратного захвата серотонина и норадреналина с сильными анорексигенными свойствами и меньшей кардиотоксичностью. Сибутрамин сопоставим по эффективности в плане подавления аппетита с метформинном. А в плане среднего снижения массы тела – достоверно превосходит орлистат и бетагистин [Stahl S.M., 2021; Lee K. et al, 2022; Chakhtoura M. et al, 2023].

Параллельно с этим были перепрофилированы для лечения ожирения и/или для профилактики набора массы тела на фоне приема орексигенной и адипогенной ПФТ некоторые АД – в частности, СИОЗС флуоксетин (обладающий дополнительно 5-HT_{2C} агонистической активностью, что тоже способствует снижению аппетита и массы тела) и флувоксамин (обладающий сигма-1 агонистическими свойствами и способностью тормозить обмен мелатонина, что полезно в лечении ожирения), СИОЗН ребоксетин и атомоксетин, СИОЗНиД бупропион [Lee K. et al, 2022; Chakhtoura M. et al, 2023].

Комбинация оланзапина с флуоксетином в одной таблетке – ассоциируется с меньшей прибавкой массы тела, по сравнению с монотерапией оланзапином, и одновременно – с более выраженным улучшением по параметрам негативной, когнитивной и депрессивной симптоматики шизофрении, чем монотерапия оланзапином [Stahl S.M., 2021].

Что же касается бупропиона, то две разработанные с его участием фармакологические комбинации – бупропион / налтрексон (одобренный FDA именно для лечения алиментарного ожирения) и бупропион / декстрометорфан (одобренный для лечения депрессий) – оказывают более выраженное анорексигенное действие и приводят к большей в среднем потере массы тела за 6 и 12 месяцев терапии, чем монотерапия любым из компонентов комбинации [Stahl S.M., 2021; Lee K. et al, 2022; Chakhtoura M. et al, 2023].

Понимание роли блокады 5-HT_{2C} подтипа серотониновых рецепторов или снижения их функции как в патогенезе алиментарного ожирения *per se*, так и в механизмах повышения аппетита и прибавки массы тела на фоне адипогенной ПФТ – привело к разработке селективного агониста 5-HT_{2C} серотониновых рецепторов – лоркасерина [Mazza M. et al, 2024].

Лоркасерин действительно оказался высокоэффективным как в лечении алиментарного ожирения *per se*, так и в профилактике набора массы тела на фоне адипогенной ПФТ – особенно при приеме таких препаратов с сильной 5-HT_{2C} блокирующей активностью, как оланзапин и клозапин [Stahl S.M., 2021; Mazza M. et al, 2024].

Однако позднее было выявлено, что на фоне приема лоркасерина у пациентов с ожирением наблюдалось незначительное повышение вероятности развития некоторых видов злокачественных опухолей (например, рака толстой кишки). Проведенная FDA и EMA постмаркетинговая переоценка безопасности применения лоркасерина для лечения ожирения – привела к его изъятию с мирового фармацевтического рынка. Другие фирмы прекратили разработки своих аналогов лоркасерина (селективных 5-HT_{2C} агонистов) из опасения, что канцерогенность может быть их общим класс-эффектом [Stahl S.M., 2021; Mazza M. et al, 2024].

Сегодня ряд специалистов высказывают сомнения в обоснованности и правомерности этого решения FDA и призывают к его пересмотру. Во-первых, повышение вероятности развития некоторых видов рака при приеме лоркасерина для лечения ожирения было незначительным. Не доказано, что оно вообще имело какую-либо связь с приемом лоркасерина. Во-вторых, ожирение само по себе является фактором риска развития именно этих видов рака [Mazza M. et al, 2024].

В-третьих, некоторые другие метаболитические препараты тоже имеют небольшой канцерогенный риск. Но никто их не изымает с рынка на этом основании, поскольку считается, что их польза перевешивает этот риск. Например, тиазолидиндионы (пиоглитазон, розиглитазон) – могут повышать риск развития рака мочевого пузыря, а агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1) – риск развития медуллярного рака щитовидной железы и рака поджелудочной железы (они даже имеют соответствующий

семейный анамнез или доказанную генетическую предрасположенность к этим видам рака в списке противопоказаний) [Mazza M. et al, 2024].

Небензодиазепиновый АЛ бупирон, являющийся селективным парциальным агонистом 5-HT_{1A} подтипа серотониновых рецепторов, – тоже может быть эффективен в снижении массы тела или в торможении ее набора на фоне адипогенной ПФТ [Stahl S.M., 2021; Lee Y.J. et al, 2023].

Глутаматергические модуляторы

Достаточно давно известно, что глутамат, находящийся в пище природно или добавляемый в нее в качестве усилителя вкуса «умами» (натрия глутамат, monosodium glutamate, MSG) – не менее сильный «пищевой наркотик», чем простые углеводы (сахароза, глюкоза и особенно – более сладкая на вкус фруктоза). Существует даже своеобразная «глутаматная аддикция» (*glutamate addiction*), проявляющаяся особым влечением к китайской и японской еде, в которых много глутамата благодаря широкому использованию соевого соуса или добавлению MSG. Описан и синдром отмены MSG при резком прекращении употребления такой еды – слабость, вялость, апатия, снижение аппетита, головные боли [Shiromwar S.S. et al, 2024].

С другой же стороны, известно также и то, что использование для общей анестезии (ОА) мощного NMDA антагониста кетамина, или передозировка таких NMDA антагонистов, как декстрометорфан или мемантин (например, в рамках попытки злоупотребления ими, с целью добиться диссоциативного или деперсонализационно-дереализационного эффекта), или N-ацетилцистеин (например, при сильном сухом кашле, в рамках попытки добиться более выраженного отхаркивающего эффекта) – часто сопровождаются развитием выраженной анорексии, тошноты и даже рвоты [Shiromwar S.S. et al, 2024].

Это дало основания для изучения перспектив применения NMDA антагонистов для лечения алиментарного ожирения. К сожалению, сам по себе декстрометорфан имеет достаточно короткий период полувыведения (T_{1/2}) – порядка 3-4 часов. Это ограничивает его применимость в монотерапии для лечения ожирения [Shiromwar S.S. et al, 2024].

Однако при сочетании декстрометорфана с сильным ингибитором CYP450 2D6 хинидином – его метаболизм в печени значительно замедляется, а T_{1/2} увеличивается до 12-14 часов, что позволяет применять его 2 раза в сутки. Показано, что комбинация декстрометорфана с хинидином (30 мг / 10 мг x 2 раза в сутки), официально одобренная в настоящее время FDA только для лечения «лобного синдрома» или «псевдобульбарного синдрома» (неадекватности аффекта при повреждении лобной коры) – при ее применении *off-label* для лечения алиментарного ожирения – эффективно снижает гиперфагию, особенно избирательно подавляя влечение к богатой MSG пище [Shiromwar S.S. et al, 2024].

Прием этой комбинации ассоциируется с умеренным (порядка 5% от исходной) снижением массы тела за 6 месяцев терапии, а также с улучшением липидного и гликемического профилей крови, снижением гиперинсулинемии, показателей оксидативного стресса в крови [Shiromwar S.S. et al, 2024].

Еще более выраженное угнетающее действие на аппетит оказывает одобренная недавно FDA для лечения большого депрессивного расстройства комбинация декстрометорфана с другим сильным ингибитором CYP450 2D6, и заодно АД, имеющим собственное анорексигенное действие – бупропионом. Комбинация 45 мг декстрометорфана с 105 мг бупропиона х 2 раза в сутки – дала в среднем до 10,6% снижения массы тела от исходной за 6 месяцев терапии [Shiromwar S.S. et al, 2024].

Кетамин и эскетамин имеют еще более короткий $T_{1/2}$, чем декстрометорфан без добавления ингибиторов изофермента CYP450 2D6. Это делает их непригодными для лечения ожирения *per se*, в обычно рекомендуемом для кетаминовой терапии режиме – интраназального введения эскетамина (Spravato®) или в/в медленной инфузии рацемического кетамина 1 раз в неделю. Однако кетамин или эскетамин могут предоставить хорошую альтернативу применению орексигенной и адипогенной ПФТ для лечения депрессий, или позволить снизить ее дозы, преодолеть резистентность к ней [Shiromwar S.S. et al, 2024].

Эффект другого антагониста NMDA глутаматергических рецепторов – N-ацетилцистеина (АЦЦ) – в отношении снижения массы тела пациентов более умеренный, чем у декстрометорфана с бупропионом. Лечение 600 мг/сут перорального АЦЦ на протяжении 6 месяцев дало среднее снижение массы тела на 5,5% от исходной. Вместе с тем длительный прием АЦЦ ассоциировался с улучшением показателей тиреоидной функции, снижением инсулинорезистентности тканей, повышением содержания глутатиона и общего антиоксидантного статуса клеток крови, снижением выраженности таких осложнений ожирения, как АГ, замедлением клеточного старения [Sohouli M.H. et al, 2023].

Что же касается мемантина, то он эффективно подавляет компульсивное переедание [Deng S.N. et al, 2019].

В литературе описан интересный клинический случай полного обращения вспять набора массы тела (сброса всех набранных килограммов) на фоне длительного приема клозапина у пациента с полирезистентной шизофренией после добавления всего 10 мг/сут мемантина [Schaefer M. et al, 2007].

Ингибитор высвобождения глутамата в синапс ламотриджин – обычно рассматривается как нейтральный в отношении влияния на массу тела ПЭП при лечении эпилепсии, или как нейтральный в этом плане НТ в лечении БАР. Однако ламотриджин может тормозить или снижать набор массы тела при приеме потенциально адипогенной ПФТ. Он также показал эффективность в лечении ожирения у взрослых [Merideth C.H., 2006; Stahl S.M., 2021].

Гистаминергические препараты

Как мы уже упоминали выше, одной из основных причин орексигенного и адипогенного действия определенных психотропных препаратов (например, кветиапина, оланзапина, клозапина, миртазапина, ТЦА) – является их сильная H_1 гистаминоблокирующая активность [Reynolds G.P., Kirk S.L., 2010].

Понимание этого, логичным образом, вызвало у специалистов интерес к возможностям применения для профилактики набора массы тела при ПФТ – гистаминергиче-

ских препаратов (H_1 агонистов / H_3 антагонистов), например, бетагистина (официально предназначенного для лечения сосудистого шума в ушах, головокружений, синдрома Меньера и т.п.), или недавно появившегося на Западе пителисанта (официально предназначенного для лечения нарколепсии и других состояний патологической сонливости) [Smith R.C. et al, 2018; Naguy A. et al, 2019].

В ряде двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ было показано, что бетагистин в повышенных, относительно стандартно применяемых по «обычным» его показаниям, дозах (24, 36 или 48 мг х 2 раза в сутки) – действительно эффективен в снижении или предотвращении набора массы тела на фоне приема препаратов с сильной H_1 гистаминоблокирующей активностью [Smith R.C. et al, 2018; Naguy A. et al, 2019].

Дополнительным плюсом использования именно бетагистина для профилактики набора массы тела при приеме АП является попутное уменьшение сонливости, усиление антинегативного и прокогнитивного действия АП, улучшение когнитивного и социального функционирования пациентов при таком сочетании [Naguy A. et al, 2019].

В то же время бетагистин не показал эффективности в предотвращении набора массы тела на фоне приема тех препаратов, у которых орексигенный эффект обусловлен другими механизмами (например, гиперпролактинемией, как у рисперидона и амисульприда, или ГАМКергической активностью, как у вальпроатов) [Smith R.C. et al, 2018; Naguy A. et al, 2019].

В стандартных дозах (8, 12 или 16 мг 2–3 раза в сутки) – бетагистин неэффективен по данному показанию (не предотвращает набор массы тела при приеме ПФТ). А в повышенных дозах (24, 36 или 48 мг 2 раза в сутки) – он уступает по эффективности в плане предотвращения набора массы тела при приеме АП метформину 1000–2000 мг/сут. Вместе с тем комбинация бетагистина и метформина эффективнее в этом отношении, чем любой один из этих двух препаратов [Kang D. et al, 2018].

Высокоэффективной в плане профилактики набора массы тела на фоне приема орексигенной и адипогенной ПФТ является также комбинация бетагистина (агониста H_1 / антагониста пресинаптических H_3 гистаминовых рецепторов) и лоркасерина (селективного агониста 5-НТ_{2C} подтипа серотониновых рецепторов). При такой комбинации снимаются одновременно и гистаминергические, и серотонинергические стимулирующие влияния на аппетит, вызванные блокадой соответствующих рецепторов условным клозапином, кветиапином или оланзапином [de la Peña I.C. et al, 2022].

Кроме того, при такой комбинации также может усилиться положительное влияние на когнитивную и негативную симптоматику шизофрении, по сравнению с добавлением к АП только одного из этих двух анорексигенных препаратов (только бетагистина или только лоркасерина) [de la Peña I.C. et al, 2022].

Новый, более высокопотентный, по сравнению с бетагистином, и лучше преодолевающий ГЭБ агонист H_1 / антагонист пресинаптических H_3 гистаминовых рецепторов – пителисант, ныне официально одобренный FDA только для лечения нарколепсии и патологической сонливости – может быть еще более эффективным средством пред-

отвращения набора массы тела при приеме АП с сильной H_1 гистаминоблокирующей активностью, чем бетагистин [Naguy A. et al, 2021].

В литературе описан интересный клинический случай подростка с тяжелой и рано развившейся шизофренией, хорошо отреагировавшего на лечение оланзапином, но с проблематичной и быстрой прибавкой массы тела. У этого пациента оказались неэффективными в плане замедления набора массы тела ни метформин (до 2000 мг/сут – 1000 мг x 2), ни бетагистин (до 96 мг/сут – 48 мг x 2). В то же время добавление к оланзапину питолисанта, с постепенной титрацией до 35,6 мг/сут – привело не только к остановке дальнейшего набора массы тела, но и к ее постепенному снижению до исходной (доболезненной). Оно также попутно уменьшило негативную и когнитивную симптоматику шизофрении у данного пациента [Naguy A. et al, 2021].

Говоря о гистаминергических агентах, интересно отметить, что блокада H_2 подтипа гистаминовых рецепторов, в противоположность блокаде H_1 их подтипа – не повышает, а снижает аппетит, одновременно увеличивая расход энергии в покое [Poyurovsky M. et al, 2004; Gu X.J. et al, 2018].

Механизм такого действия H_2 гистаминоблокаторов пока остается невыясненным. Понятно лишь то, что он не имеет никакого отношения к подавлению H_2 гистаминоблокаторами секреции желудочной кислоты или к нарушению всасывания нутриентов. Другие блокаторы желудочной секреции (например, ингибиторы протонной помпы, ИППП) массу тела не снижают, или даже могут способствовать ее повышению [Poyurovsky M. et al, 2004; Gu X.J. et al, 2018].

Так или иначе, в ряде двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ показано, что такие H_2 гистаминоблокаторы, как ранитидин и фамотидин – эффективны в предотвращении набора массы тела на фоне приема АП. Этот эффект оказался особенно выраженным при добавлении данных препаратов к тем АП, которые имеют сильную H_1 гистаминоблокирующую активность (клозапин, кветиапин, оланзапин) [Poyurovsky M. et al, 2004; Gu X.J. et al, 2018].

Это заставляет подозревать, что в основе профилактического действия H_2 гистаминовой блокады на набор массы тела при приеме АП – может лежать эффект некоего «сбалансирования» сильной H_1 гистаминовой блокады от АП – одновременной блокадой H_2 подтипа гистаминовых рецепторов [Poyurovsky M. et al, 2004; Gu X.J. et al, 2018].

В литературе описан интересный клинический случай, в котором прекращения дальнейшего набора массы, а затем и похудения на 24% от исходной массы тела, у пациентки с полирезистентной шизофренией, стабилизированной на клозапине 300 мг/сут, и страдавшей коморбидным суперожирением (исходная масса тела = 135 кг, исходный ИМТ = 51,6 кг/м²) удалось добиться только последовательным добавлением к терапии топирамата до 200 мг/сут, ранитидина до 300 мг/сут, метформина до 2000 мг/сут и бетагистина до 96 мг/сут. При этом попутно были достигнуты также улучшение течения шизофрении, исчезла резидуальная психопродукция, улучшилось когнитивное функционирование женщины и ее социализация [Deardorff O.G. et al, 2014].

Авторы, описавшие этот случай, подчеркивают, что никогда не следует опускать руки и отчаиваться, занимаясь лечением пациента с психической патологией и коморбидным тяжелым ожирением. Для решения проблемы ожирения и гиперфагии в подобных случаях могут потребоваться многокомпонентные схемы, вплоть до 4-6 препаратов [Deardorff O.G. et al, 2014].

Холинергические препараты

Мы уже упоминали выше о той негативной роли, которую играет блокада M_3 подтипа мускариновых холинергических рецепторов в патогенезе ожирения при приеме таких адипогенных препаратов, как оланзапин и клозапин [Reynolds G.P., Kirk S.L., 2010].

С другой же стороны, известно, что активация холинергической системы, наряду с такими проявлениями, как брадикардия и холодный пот – сопровождается также снижением аппетита вплоть до полной анорексии, тошнотой и иногда рвотой [Consolim-Colombo F.M. et al, 2017; Chang E.H. et al, 2019].

Это дало основание нескольким разным группам авторов попытаться применить различные ингибиторы ацетилхолинэстеразы – ИАХЭ (донепезил 5-10 мг/сут или галантамин 10 мг/сут внутрь) с целью лечения алиментарного ожирения или профилактики набора массы тела на фоне адипогенной ПФТ. При этом были достигнуты снижение массы тела до 5% от исходной к сроку 6 месяцев терапии, улучшение метаболических параметров (липидного и гликемического профилей крови), снижение инсулинорезистентности тканей, подавление патологической гиперфагии, снижение маркеров воспаления в крови [Consolim-Colombo F.M. et al, 2017; Chang E.H. et al, 2019].

Дополнительным плюсом такого применения ИАХЭ явилось улучшение когнитивного функционирования пациентов с ожирением [Consolim-Colombo F.M. et al, 2017; Chang E.H. et al, 2019].

Новейший АП ксаномелин, который в отличие от всех ранее известных АП является по своему механизму действия не блокатором или парциальным агонистом D_2 подтипа дофаминовых рецепторов, а селективным центральным агонистом M_4 и M_1 подтипов мускариновых холинергических рецепторов – тоже ассоциируется со снижением массы тела в ходе терапии им. Этот эффект ксаномелина не уменьшается при его сочетании с тропием (периферическим M -холиноблокатором, не преодолевающим ГЭБ, но эффективно устраняющим ПЭ от периферической M -холинергической стимуляции при приеме ксаномелина) [Kaul I. et al, 2024].

Инсулин-сенситизаторы

Классическим и наиболее известным инсулин-сенситизатором является производное бигуанида – метформин. Он рассматривается сегодня как средство первой линии в терапии СД 2-го типа, а также как важное средство лечения преддиабета или профилактики развития СД 2-го типа у генетически предрасположенных пациентов [Lazzaroni E. et al, 2021; Lee K. et al, 2022; Chakhtoura M. et al, 2023].

Одним из важных свойств метформина является то, что, наряду с повышением чувствительности периферических тканей к инсулину и снижением секреции инсулина

β -клетками поджелудочной железы, он угнетает аппетит и способствует снижению массы тела, нормализации липидного профиля крови [Lazzaroni E. et al, 2021; Lee K. et al, 2022; Chakhtoura M. et al, 2023].

Метформин также является слабым ингибитором α -глюкозидазы (более слабым, чем акарбоза или миглитол; тем не менее, это его свойство клинически значимо). Поэтому он нарушает всасывание легкоусвояемых углеводов в ЖКТ и может вызывать тошноту, метеоризм и/или диарею при злоупотреблении ими, особенно в начале терапии [Lazzaroni E. et al, 2021; Lee K. et al, 2022; Chakhtoura M. et al, 2023].

Метформин (в дозах от 500 до 2000 мг/сут) эффективен как в лечении алиментарного ожирения (хотя применяется в этом качестве off-label, в отличие от некоторых агонистов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1)), так и в профилактике набора массы тела при приеме адипогенной ПФТ. Его эффективность в этом отношении превышает таковую у бетагистина, но уступает эффективности аГПП-1 [Lazzaroni E. et al, 2021; Lee K. et al, 2022; Chakhtoura M. et al, 2023].

Недостатком метформина является то, что при длительном его приеме нарушается всасывание в ЖКТ витамина В12. Это вызывает необходимость в дополнительном введении данного витамина, предпочтительно внутримышечно [Lazzaroni E. et al, 2021; Lee K. et al, 2022; Chakhtoura M. et al, 2023].

Метформин обладает также прокинетиическими свойствами и может эффективно устранять гастропарез, вызванный применением аГПП-1. При этом взаимно потенцируется их анорексигенное действие и положительное влияние на массу тела пациентов с ожирением [Lazzaroni E. et al, 2021; Lee K. et al, 2022; Chakhtoura M. et al, 2023].

Инсулин-сенситизирующим действием и способностью вторично снижать гиперсекрецию инсулина, подавлять аппетит – обладают также гиполипидемические препараты группы фибратов (клофибрат, гемфиброзил и особенно фенофибрат). По своему механизму действия они являются активаторами рецепторов пероксисом типа альфа (PPAR- α) [Kayaçioğlu M. et al, 2020].

Препараты группы фибратов обычно рассматриваются как вторая линия в терапии гиперхолестеринемии или дислипидемии. Предпочтение в этом плане принято отдавать препаратам группы статинов, как потенциально более эффективным в плане снижения атерогенного индекса и лучше переносимым. Однако у пациентов с ожирением и/или с гипертриглицеридемией имеет смысл отдавать предпочтение назначению в первой линии фибратов, а не статинов. Это может позволить не только нормализовать холестеринный профиль, но и добиться снижения массы тела пациента, устранить гипертриглицеридемию, улучшить гликемию [Kayaçioğlu M. et al, 2020].

Ингибиторы секреции инсулина

Хорошо известно, что компенсаторная гиперсекреция инсулина, вызванная инсулинорезистентностью жировой ткани и/или систематическим злоупотреблением сладостями и мучной пищей – играет одну из основных ролей в поддержании повышенного аппетита у пациентов с ожирением [Loves S. et al, 2018; Huang Z. et al, 2020].

Исходя из этого представления, несколько разных исследовательских групп предприняли изучение перспективности для лечения ожирения подхода, прямо противоположного использованию инсулин-сенситизаторов или других противодиабетических лекарств. А именно – принудительного ограничения или угнетения секреции инсулина с помощью лекарств, изначально предназначенных для лечения идиопатического гиперинсулинизма или доброкачественных инсулином – диазоксида внутрь либо инъекций пролонгированной формы октреотида (синтетического аналога соматостатина) [Loves S. et al, 2018; Huang Z. et al, 2020].

В четырех из двойных слепых плацебо-контролируемых РКИ, исследовавших этот подход, использовался диазоксида, а в трех – пролонгированная форма октреотида. Во всех этих исследованиях было достигнуто 5-10% снижение массы тела от исходной, ценой сравнительно небольшого повышения уровня глюкозы крови натощак [Huang Z. et al, 2020].

В одном из самых интересных РКИ на эту тему сравнивалась эффективность: 1) только модификации образа жизни (диета и спорт) + две таблетки разных видов плацебо, 2) модификации образа жизни + инсулин-сенситизатор метформин (от 750 до 2000 мг/сут с титрацией по переносимости) + плацебо, 3) модификации образа жизни + диазоксида (от 100 до 900 мг/сут с индивидуальной титрацией по переносимости) + плацебо, и 4) модификации образа жизни + комбинация метформина и диазоксида [Loves S. et al, 2018].

При этом было показано, что двойное угнетающее воздействие на секрецию инсулина (метформином – через нормализацию инсулин-чувствительности тканей, и диазоксидами – через принудительное ограничение секреторной активности β -клеток поджелудочной железы) – эффективнее монотерапии любым из них в плане снижения и поддержания сниженной массы тела через 6 и 12 месяцев терапии, и что оба препарата (метформин и диазоксида) имеют сопоставимую эффективность в монотерапии [Loves S. et al, 2018].

Ингибиторы карбоангидразы

То, что диуретик из группы ингибиторов карбоангидразы – ацетазоламид – обладает не только диуретическими, но и анорексигенными свойствами, а снижение массы тела при его длительном приеме происходит не только за счет схождения отеков, но и за счет уменьшения жировой массы – было отмечено еще академиком Б.Е. Вотчалом в «Очерках клинической фармакологии», вышедших в 1965 году. Впоследствии такое действие ацетазоламида было подтверждено и современными исследователями [Вотчал Б.Е., 1965; Supuran C.T., 2022].

Два современных ПЭП – топирамат и зонисамид – в качестве одного из основных механизмов своего противосудорожного действия имеют ингибирование активности карбоангидразы в ЦНС. И они же – обладают выраженными анорексигенными свойствами, более сильными, чем у ацетазоламида. Топирамат и зонисамид в дозах от 100 до 400 мг/сут оба оказались эффективны как в лечении алиментарного ожирения, так и в предотвращении или снижении набора массы тела при приеме орексигенной и адипогенной ПФТ [Supuran C.T., 2022].

Комбинация топирамата с ПС фентермином в одной таблетке, официально одобренная ныне FDA для лечения ожирения – является одним из наиболее эффективных, в плане снижения массы тела, пероральных аноректиков на современном фармацевтическом рынке. Она уступает в этом отношении только недавно появившейся пероральной форме семаглутида [Supuran C.T., 2022].

В настоящее время в разработке у ряда фармацевтических компаний находятся селективные ингибиторы митохондриальной карбоангидразы типа III. Предполагается, что они могут оказаться еще более эффективными средствами подавления патологической гиперфагии и лечения алиментарного ожирения, чем топирамат и зонисамид. И при этом, возможно, они не будут иметь или будут вызывать менее выраженные когнитивные ПЭ, чем топирамат и зонисамид [Supuran C.T., 2022].

Леветирацетам

Леветирацетам – это представитель второго поколения ПЭП с потенциально лучшей, чем у первого поколения (фенитоин, барбитураты, карбамазепин, вальпроат и т.д.), переносимостью. Механизм его противосудорожного действия окончательно не выяснен. Однако он включает в себя взаимодействие с белком SV2A синаптических гранул и их стабилизацию, а также угнетение опосредованного ионами переходных металлов (меди, цинка) межнейронного сигналинга [Hadjikoutis S. et al, 2003; Gelisse P. et al, 2008].

Леветирацетам в дозах от 500 до 2000 мг/сут ощутимо угнетает аппетит, снижает гедонистическое удовольствие от потребления пищи, способствует снижению массы тела или профилаксирует ее набор на фоне адипогенной ПФТ [Hadjikoutis S. et al, 2003; Gelisse P. et al, 2008].

Однако он может вызывать сонливость, депрессию, когнитивные нарушения (хотя последнее реже, чем топирамат) [Hadjikoutis S. et al, 2003; Gelisse P. et al, 2008].

Сочетание леветирацетама с топираматом или с зонисамидом – приводит к взаимному усилению анорексигенного действия и к более выраженной потере массы тела, чем монотерапия любым из них [Hadjikoutis S. et al, 2003; Gelisse P. et al, 2008].

Ингибиторы дипептидил-пептидазы типа 4

Ингибиторы дипептидил-пептидазы типа 4 (иДПП-4), или так называемые «глиптины» (линаглиптин, ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, алоглиптин и др.) – это сравнительно новая группа пероральных сахароснижающих препаратов. Действие их основано на угнетении распада эндогенного глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1, инкретина) и других подобных анорексигенных / сахароснижающих пептидов. В настоящее время они официально одобрены только для лечения СД 2-го типа [Wang J.Y. et al, 2024].

Применение иДПП-4 off-label для лечения алиментарного ожирения ассоциируется с небольшим или умеренным снижением аппетита и массы тела за 6 и 12 месяцев терапии. Они также показали свою эффективность в профилактике набора массы тела и развития метаболических нарушений (дислипидемии, гипергликемии) на фоне приема адипогенной ПФТ [Wang J.Y. et al, 2024].

Вместе с тем иДПП-4 в лечении алиментарного ожирения или в профилактике набора массы тела на фоне адипогенной ПФТ – явно уступают по эффективности экзогенным аналогам или агонистам ГПП-1 (инкретиномиметикам), так называемым «глутидам» (лираглутиду и особенно семаглутиду и новейшему тирзепатиду) [Wang J.Y. et al, 2024].

Зато иДПП-4 доступны для перорального приема. Применение иДПП-4 ассоциируется с низким риском развития гипогликемии, даже в сочетании с метформином. При таком сочетании усиливается анорексигенное и сахароснижающее действие и положительное влияние на массу тела [Wang J.Y. et al, 2024].

Агонисты глюкагоноподобного пептида-1

Агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1), или так называемые «глутиды» – безусловно, самые эффективные из доступных на сегодняшний день препаратов для лечения алиментарного ожирения и/или для профилактики набора массы при приеме орексигенной и адипогенной ПФТ [Samuels J.M. et al, 2024; Wang J.Y. et al, 2024].

Изначально все препараты этой группы были официально одобрены только для лечения СД 2-го типа. Однако позднее три из них, а именно – лираглутид в дозе 3,0 мг/сут подкожно, семаглутид в дозе 2,4 мг в неделю подкожно и тирзепатид в дозах 5 и 10 мг в неделю подкожно – были одобрены FDA для лечения алиментарного ожирения [Samuels J.M. et al, 2024; Wang J.Y. et al, 2024].

Действие всех препаратов этой группы основано на замедлении эвакуации желудка, торможении всасывания нутриентов, угнетении аппетита и продлении периода насыщения после еды. Кроме того, они также увеличивают расход энергии в покое, снижают секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы, устраняют или уменьшают инсулинорезистентность периферических тканей [Samuels J.M. et al, 2024; Wang J.Y. et al, 2024].

Исторически первым препаратом этой группы был эксенатид. Его действие в плане снижения аппетита и массы тела описывается как небольшое или умеренное. Позднее появились более высокопотентные препараты этой группы – дулаглутид, лираглутид, семаглутид. Они ассоциируются с более выраженной и стойкой, чем у эксенатида, потерей массы тела. При этом семаглутид, который в отличие от аГПП-1 предыдущих поколений надо вводить только один раз в неделю, а не ежедневно – имеет преимущество и в эффективности снижения аппетита и массы тела, и в поддержании долгосрочной комплаентности к его применению [Samuels J.M. et al, 2024; Wang J.Y. et al, 2024].

Среднее снижение массы тела за 6 месяцев терапии при применении лираглутида достигает 7,5–12%, семаглутида – 15% от исходной. Однако самым «чемпионским» среди препаратов этой группы является новейший тирзепатид, который обладает сразу двумя механизмами действия. Тирзепатид является одновременно агонистом ГПП-1 и глюкозо-индуцированного пептида (ГИП). Среднее снижение массы тела при его применении достигает 21% от исходной [Samuels J.M. et al, 2024; Wang J.Y. et al, 2024].

Недостатком препаратов этой группы является частое развитие на фоне их приема гастропареза или гастростаза.

Он может быть и необратимым (не проходить после отмены или прекращения введения агППП-1). Добавление метформина, который обладает прокинети́ческим действием – снижает вероятность развития этого ПЭ и помогает его устранению. При этом одновременно усиливаются сахароснижающее действие, угнетающее действие на аппетит, ускоряется и усиливается потеря массы тела. Риск развития гипогликемии при таком сочетании не увеличивается либо увеличивается незначительно [Samuels J.M. et al, 2024; Wang J.Y. et al, 2024].

Другим недостатком препаратов этой группы является риск развития при их приеме ангедонии или депрессии (до 10%), риск актуализации суицидальных мыслей (1%). Однако FDA и EMA, после тщательного пересмотра данных по безопасности агППП-1, заключили, что польза от их применения для лечения алиментарного ожирения – перевешивает сравнительно небольшой депрессогенный и суицидогенный риск [Samuels J.M. et al, 2024; Wang J.Y. et al, 2024].

Вероятно, сочетание агППП-1 с такими АД, как флуоксетин, ребоксетин или бупропион – может одновременно помочь снизить депрессогенный риск от применения агППП-1 и усилить их анорексигенное действие и снижение массы тела. В настоящее время проводятся исследования перспективности такого подхода к лечению ожирения [Samuels J.M. et al, 2024; Wang J.Y. et al, 2024].

Достижимые при применении тирзепатида (двойного агониста ГПП-1 и ГИП) в среднем 21% снижения массы тела от исходной – далеко не предел. В настоящее время в разработке у ряда фармацевтических компаний находятся тройные агонисты одновременно рецепторов к глюкагону, к ГПП-1 и к ГИП, а также тройные агонисты рецепторов одновременно к ГПП-1, ГИП и к холецистокинину (одному из важнейших гормональных сигналов насыщения). Среднее снижение массы тела как в экспериментах на животных, так и в ранних (I фазы) исследованиях их безопасности на людях – достигало 30%. Это сопоставимо с эффективностью бариатрических операций [Samuels J.M. et al, 2024; Wang J.Y. et al, 2024].

Другие два интересных и перспективных подхода к лечению тяжелых форм алиментарного ожирения – это сочетание в одной инъекции семаглутида (агониста ГПП-1) и кагрилинтида (двойного агониста рецепторов одновременно к амилину и к кальцитонину), или семаглутида и пролонгированной формы октреотида (синтетического аналога соматостатина, угнетающего секрецию инсулина). В обоих случаях, как показывают ранние исследования, достигается среднее снижение массы тела до 30–35% от исходной. Это сопоставимо или превышает эффективность бариатрических операций [Samuels J.M. et al, 2024; Wang J.Y. et al, 2024].

Агонисты меланокортиновых рецепторов типов 3 и 4

Меланокортины – это промежуточные «осколки» молекулы проопиомеланокортина (ПОМК), которые образуются в процессе его расщепления до таких конечных продуктов, как адренкортикотропный гормон (АКТГ), β -липотропный гормон, β -эндорфин, α -меланоцитстимулирующий гормон (α -МСГ). Они являются самостоятельными гормонами и имеют собственный рецепторный ап-

парат в ЦНС и в периферических тканях. Они принимают участие в регуляции настроения, уровня тревоги и стресса, болевой чувствительности, аппетита и пищевого поведения, полового поведения, образования меланина в коже и др. [Lee K. et al, 2022; Chakhtoura M. et al, 2023].

Известны несколько типов меланокортинов и несколько подтипов меланокортиновых рецепторов. Два подтипа этих рецепторов, более всего задействованных именно в регуляции аппетита и пищевого поведения, чувств голода и насыщения, а также расхода энергии в покое – так называемые типы 3 и 4 (MC3R / MC4R) – давно привлекли внимание специалистов в качестве перспективных мишеней для лечения алиментарного ожирения [Lee K. et al, 2022; Chakhtoura M. et al, 2023].

Исследования в этой области привели к созданию сетмеланотида – синтетического селективного агониста MC4R / MC3R подтипов меланокортиновых рецепторов (EC50 для MC4R = 0,27 nM, для MC3R = 5,3 nM). В настоящее время сетмеланотид, из-за своей дороговизны, официально одобрен FDA только для лечения сравнительно редких моногенных форм ожирения, связанных с доказанным наличием неблагоприятных или «подозрительных» генетических полиморфизмов в генах ПОМК (ПОМС), MC4R или MC3R, либо в гене лептина (LEP) или лептинового рецептора (LEPR), или в гене субтилизин/кексина типа 1 (PCSK1), но не для лечения «обычного», мультигенного, алиментарного ожирения [Lee K. et al, 2022; Chakhtoura M. et al, 2023].

Тем не менее исследования по применению сетмеланотида off-label как для лечения алиментарного ожирения per se, так и для снижения аппетита и профилактики набора массы тела при применении потенциально орексигенной и адипогенной ПФТ – показывают хорошие результаты в плане как его эффективности, так и его безопасности в данных клинических контекстах [Lee K. et al, 2022; Chakhtoura M. et al, 2023].

Метрелептин и другие адипокины

Метрелептин – это получаемый генно-инженерным путем рекомбинантный человеческий лептин. Лептин является одним из основных гормонов-адипокинов, производимых жировой тканью. Наряду с холецистокинином, вырабатываемым I-клетками двенадцатиперстной кишки, лептин является одним из основных сигналов насыщения. Он угнетает аппетит, повышает расход энергии в покое, способствует поведенческой активации, усиливает липолиз и угнетает липогенез и адипоцитогенез в жировой ткани [Lee K. et al, 2022; Chakhtoura M. et al, 2023].

В настоящее время метрелептин официально одобрен FDA только для лечения липодистрофии и редких форм ожирения, связанных либо с дефицитом лептина, либо с частичной к нему резистентностью (например, из-за генетических полиморфизмов в генах LEP или LEPR) [Lee K. et al, 2022; Chakhtoura M. et al, 2023].

Несмотря на это, предпринимались попытки использовать метрелептин off-label и для лечения «обычного» алиментарного ожирения, и для профилактики или снижения набора массы тела при приеме потенциально орексигенной и адипогенной ПФТ. Результаты этих исследований скорее разочаровывают – снижение массы тела или тор-

можение ее набора при таком использовании метрелептина либо вообще не происходит, либо оказывается незначительным [Lee K. et al, 2022; Chakhtoura M. et al, 2023].

Возможная причина этого – заключается в том, что и при алиментарном ожирении, и при приеме орексигенной ПФТ развивается частичная резистентность ЦНС к угнетающему аппетит действию лептина. Уровень лептина в крови подобных пациентов и без его экзогенного введения патологически повышен [Lee K. et al, 2022; Chakhtoura M. et al, 2023].

В настоящее время на этапе фазы I клинических испытаний для лечения ожирения (исследование безопасности и примерный подбор эффективных доз) – находится другой вырабатываемый жировой тканью перспективный адипокин – адипонектин. Его выработка, наоборот, снижается при ожирении, а полезные его свойства включают в себя повышение чувствительности тканей к инсулину, активацию липолиза и угнетение липогенеза, увеличение расхода энергии в покое [Lee K. et al, 2022; Chakhtoura M. et al, 2023].

Другие перспективные в лечении ожирения адипокины и их антагонисты – висфатин, оментин, антагонисты резистина или моноклональные антитела к резистину – в настоящее время находятся на стадии доклинического изучения на животных [Lee K. et al, 2022; Chakhtoura M. et al, 2023].

Антиглюкокортикоидные препараты

Гиперкортизолемиа и гиперактивность оси ГГН – как связанные с самим по себе психическим заболеванием, так и вызванные блокадой D2 дофаминергических рецепторов – играют важную роль в механизмах развития алиментарного ожирения, особенно у психиатрических пациентов, длительно принимающих АП [Gross C. et al, 2010; Stahl S.M., 2021; Lee K. et al, 2022; Chakhtoura M. et al, 2023].

Антагонист глюкокортикоидных рецепторов мифепристон в дозах от 200 до 600 мг/сут – эффективно снижает или предотвращает набор массы тела на фоне приема АП, и может также усилить антипсихотическое действие АП [Gross C. et al, 2010; Stahl S.M., 2021; Lee K. et al, 2022; Chakhtoura M. et al, 2023].

Мелатонин и мелатонинергические агонисты

Мелатонин – мощный эндогенный антиоксидант, scavenger свободных радикалов и регулятор циркадных ритмов. Он влияет, в том числе, и на секрецию всех остальных гормонов, и на пищевое поведение. Суточные паттерны секреции мелатонина изменены как у многих психиатрических пациентов, так и у многих пациентов с ожирением без явной психиатрической коморбидности [Rigamonti A.E. et al, 2024; Vajdi M. et al, 2024].

Адьювантное применение пролонгированного мелатонина в лечении ожирения или при приеме потенциально адипогенной ПФТ – ассоциируется со снижением гиперфагии, уменьшением или торможением набора массы тела, улучшением показателей оксидативного стресса и воспаления в крови. Особенно эффективным мелатонин может быть в подавлении эпизодов ночного переедания [Rigamonti A.E. et al, 2024; Vajdi M. et al, 2024].

Возможно, аналогично полезными в лечении ожирения или в торможении набора массы тела на фоне ПФТ могут

оказаться и синтетические мелатонинергические агонисты, например, агомелатин или рамелтеон. Однако необходимы дополнительные исследования по этому вопросу [Stahl S.M., 2021; Lee K. et al, 2022; Chakhtoura M. et al, 2023].

Антагонисты орексиновых рецепторов

Антагонисты орексиновых рецепторов (суворексант, алморексант и др.) – это новейшие дополнения к арсеналу доступных на мировом фармацевтическом рынке снотворных средств [Stahl S.M., 2021; Lee K. et al, 2022; Chakhtoura M. et al, 2023].

Как легко можно догадаться из названия нейропептида орексина – он не только способствует пробуждению ото сна, но и оказывает орексигенное действие, стимулирует аппетит. Применение антагонистов орексиновых рецепторов для лечения бессонницы – способствует снижению аппетита наутро, снижению массы тела пациентов, купированию эпизодов ночного переедания [Stahl S.M., 2021; Lee K. et al, 2022; Chakhtoura M. et al, 2023].

Антагонисты опиоидных рецепторов налтрексон и самидорфан

После еды и в нашем ЖКТ, и в ЦНС выделяется целый ряд эндогенных опиоидов – в частности, β-эндорфин, лей-и мет-энкефалины. Кроме того, расщепление некоторых белков пищи приводит к образованию коротких пептидных осколков, обладающих опиоид-подобной активностью и способных всасываться в кровь. Таковы, например, миорфин из миозина мяса, казоморфин из казеина молока, глюторфин из глютена пшеницы. Все это играет роль в развитии чувства удовольствия и благополучия после приема пищи, и в конечном счете – в развитии гедонистического пищевого поведения, привычного переедания и алиментарного ожирения [Grywińska W. B., Głowacka A., 2023].

Осознание роли гиперактивации эндогенной опиоидной системы в патогенезе алиментарного ожирения и, в частности, в механизмах развития ожирения на фоне приема потенциально орексигенной ПФТ – закономерно вызвало интерес специалистов к применению антагонистов опиоидных рецепторов для лечения алиментарного ожирения и/или для профилактики набора массы на фоне приема такой ПФТ [Grywińska W. B., Głowacka A., 2023].

Показано, что добавление 10 мг/сут самидорфана (нового, более высокопотентного, чем налтрексон, антагониста опиоидных рецепторов) к оланзапину 5 или 10 мг/сут (одному из наиболее адипогенных среди АП) – более чем на 50% снижает набор массы тела за 6 и 12 месяцев, по сравнению с комбинацией оланзапина и плацебо, и одновременно улучшает антипсихотический эффект оланзапина [Grywińska W. B., Głowacka A., 2023].

В настоящее время на Западе доступна фиксированная комбинация оланзапин/самидорфан в одной таблетке (5 мг/10 мг либо 10 мг/10 мг) [Grywińska W. B., Głowacka A., 2023].

Что же касается налтрексона, то он в монотерапии оказался не особенно эффективным в лечении алиментарного ожирения, даже в повышенных относительно стандартных дозах (не 50, а 100-200 мг/сут) [Liu Y. et al, 2024].

Однако налтрексон может быть эффективен в монотерапии в лечении компульсивного переедания или пикацизма (стремления к употреблению заведомо несъедобной пищи) [Khan S. et al, 2024].

В то же время налтрексон сильно потенцирует анорексигенное действие моноаминергических препаратов, таких, как бупропион, флуоксетин. В настоящее время фиксированная комбинация налтрексона и бупропиона в одной таблетке официально одобрена FDA для лечения алиментарного ожирения [Liu Y. et al, 2024].

Антагонисты каннабиноидных рецепторов

Эндогенная каннабиноидная система, и конкретно – гипоталамические СВ₁ каннабиноидные рецепторы – активно участвует в регуляции аппетита и пищевого поведения. Хорошо известны мощный орексигенный и противорвотный эффект экзогенных каннабиноидов (он настолько выражен, что их даже рекомендуют для подавления тошноты, рвоты и анорексии при высоко эметогенной химиотерапии, например, при применении препаратов платины), а также развивающаяся у курильщиков конопли вскоре после очередного употребления привычного наркотика выраженная гиперфагия [Ahmed M.A. et al, 2024; Cohen Y. et al, 2024].

Также давно известно, что эндоканнабиноидная система в норме активируется после каждого приема пищи, и что постпрандиальная гиперсекреция в ЖКТ и в ЦНС анандамида (основного эндогенного каннабиноида) играет роль в развитии гедонистического пищевого поведения и привычного переедания, и в конечном итоге – в патогенезе алиментарного ожирения [Ahmed M.A. et al, 2024; Cohen Y. et al, 2024].

Вся эта совокупность фактов в свое время привела к разработке для лечения алиментарного ожирения селективных антагонистов СВ₁ каннабиноидных рецепторов. Из них получить одобрение Европейского Медицинского Агентства (EMA) и войти в клиническую практику успел только римоабант, инверсный агонист СВ₁ рецепторов. Другие антагонисты СВ₁ каннабиноидных рецепторов – таранабант, дринабант и пр. – ко времени одобрения в странах ЕС римоабанта находились у конкурирующих фармацевтических компаний на разных этапах разработки [Ahmed M.A. et al, 2024; Cohen Y. et al, 2024].

Позднее было показано, что римоабант, о котором сначала думали только как о высоко селективном антагонисте (точнее, инверсном агонисте) СВ₁ подтипа каннабиноидных рецепторов – является также антагонистом опиоидных рецепторов (подобно налтрексону). Это рецепторное свойство римоабанта тоже вносит вклад в эффективное подавление им аппетита [Seely K.A. et al, 2012].

Римоабант действительно был высокоэффективным средством для лечения алиментарного ожирения. Средняя потеря массы тела за 6 месяцев при его применении достигала 15% от исходной. Это сопоставимо с эффектом аГПП-1 семаглутида (одного из наиболее эффективных среди современных средств для лечения ожирения) [Ahmed M.A. et al, 2024; Cohen Y. et al, 2024].

Однако вскоре после начала клинического применения римоабанта было обнаружено, что у некоторой части пациентов (до 10%) его прием ассоциируется с развитием

большой депрессии, а у 1% – с появлением или актуализацией суицидальных мыслей и намерений. Было описано даже некоторое (измеряемое единицами, что, однако, не умаляет их трагичность) количество случаев успешных завершённых суицидов на фоне приема римоабанта [Ahmed M.A. et al, 2024; Cohen Y. et al, 2024].

На этом основании FDA в 2007 году отказала в регистрации римоабанта в США, посчитав, что его польза в отношении лечения алиментарного ожирения и гиперфагии и в устранении метаболических нарушений – не оправдывает повышения при его приеме риска развития психиатрических ПЭ, таких, как депрессия, тревожность, нарушения сна, суицидальные мысли и поведение. Вскоре после этого, в 2008 году, фирма-производитель добровольно отозвала римоабант с рынка ЕС и прекратила его производство [Ahmed M.A. et al, 2024; Cohen Y. et al, 2024].

Другие фармацевтические компании, у которых к этому времени в пайплайне разработки на разных стадиях находились те или иные аналоги римоабанта, антагонисты каннабиноидных СВ₁ рецепторов (таранабант, дринабант и др.) – прекратили или заморозили их разработку после получения этих новостей. Основанием для такого их решения было предположение о том, что депрессогенность и суицидогенность может быть не только ПЭ римоабанта, но общим класс-эффектом для всего класса СВ₁ антагонистов [Ahmed M.A. et al, 2024; Cohen Y. et al, 2024].

После этого на протяжении долгих 17 лет в области разработки антагонистов каннабиноидных СВ₁ рецепторов для лечения ожирения ничего не происходило. Над мировыми фармацевтическими компаниями довлел страх нарваться на те же проблемы, с которыми столкнулся римоабант после своего выхода на рынок ЕС, или же получить изначальный отказ в регистрации (как сделала с римоабантом FDA) [Ahmed M.A. et al, 2024; Cohen Y. et al, 2024].

Вскоре после появления на рынке высокоэффективных в лечении ожирения аГПП-1 (лираглутида, семаглутида, тирзепатида) – была обнаружена и их потенциальная депрессогенность и суицидогенность. При этом цифры вероятности развития этих осложнений – оказались сопоставимы с теми, которые были известны ранее из РКИ для римоабанта: около 10% для риска развития депрессий, и около 1% для актуализации суицидальных мыслей [Ahmed M.A. et al, 2024; Cohen Y. et al, 2024].

Тем не менее на этот раз FDA и EMA, после тщательного пересмотра данных по безопасности аГПП-1, в 2024 году вынесли совершенно противоположное, чем в случае с римоабантом 17 лет назад, решение. А именно, оба регулятора постановили, что депрессогенный и суицидогенный риск при применении аГПП-1 – «невелик». И что потенциальная польза от сохранения присутствия этой группы анорексигенных препаратов на фармацевтическом рынке, и от возможности эффективного лечения ожирения и метаболических нарушений с их помощью – перевешивает этот риск [Ahmed M.A. et al, 2024; Cohen Y. et al, 2024].

В связи с этим две разные группы авторов (из США и из Кувейта), независимо друг от друга, указали на противоречие между этими двумя решениями регуляторных инстанций по примерно сходным поводам. Они призвали к новой переоценке безопасности и потенциальной пользы римоабанта в лечении ожирения, и к его возвра-

щению на мировой фармацевтический рынок. Это может способствовать расширению доступных опций фармакологического лечения алиментарного ожирения и повышению его эффективности [Ahmed M.A. et al, 2024; Cohen Y. et al, 2024].

Эти авторы также указывают, что в настоящее время у ряда фармацевтических компаний находятся в разработке антагонисты каннабиноидных CB_1 рецепторов нового поколения для лечения ожирения. Они, в отличие от римо-набанта, будут не инверсными агонистами, а нейтральными антагонистами («затычками для рецептора») каннабиноидных рецепторов данного подтипа, а также не будут блокировать μ -опиоидные рецепторы. Это потенциально должно снизить риск развития при их приеме выраженной ангедонии и депрессии, риск актуализации суицидальных мыслей и поведения, повысить безопасность лечения ожирения CB_1 антагонистами без существенного снижения эффективности в отношении подавления гиперфагии [Ahmed M.A. et al, 2024; Cohen Y. et al, 2024].

Интересно отметить, что часть анорексигенного эффекта агПП-1 (лираглутида, семаглутида, тирзепатида), по-видимому, опосредуется эндоканнабиноидными и опиоидными механизмами, а именно – угнетением секреции анандамида и эндорфинов в ЖКТ при стимуляции ими инкретиновых рецепторов. Возможно, эти же механизмы ответственны и за выявленную не так давно депрессогенность и суицидогенность агПП-1 и их способность вызывать ангедонию (по аналогии с римо-набантом, который напрямую блокирует рецепторы к анандамиду и к эндорфинам) [Ahmed M.A. et al, 2024; Cohen Y. et al, 2024].

Антагонист бензодиазепиновых рецепторов флумазенил

Хорошо известно, что БДТ и в клинической практике, и в экспериментах на животных оказывают орексигенное действие (хотя и менее выраженное, чем такие ГАМКергические соединения, как вальпроаты, прегабалин, габапентин) [Blasi C., 2000].

У голубей, поставленных в условия дефицита пищевых ресурсов, диазепам, несмотря на общий седативный и анксиолитический эффект и связанное с этим снижение агрессивности в других условиях (например, при нейтральных социальных взаимодействиях) – повышал аппетит, увеличивал стремление конкурировать за пищу и агрессивность при отстаивании своего права на кусок пищи. В то же время антагонист бензодиазепиновых рецепторов флумазенил – снижал как аппетит голубей, так и их стремление драться за обладание пищей [Fachinelli C. et al, 2003].

Эндогенный пептидный агонист бензодиазепиновых рецепторов (эндозепин), так называемый DBI (Diazeram Binding Inhibitor) – выделяется в нашем ЖКТ и в ЦНС в ответ на поступление еды. Он оказывает сильное орексигенное, анксиолитическое, антистрессовое и эйфоризирующее (бензодиазепиноподобное) действие. Предполагается, что избыточная бензодиазепинергическая стимуляция в ответ на прием пищи – может играть роль в развитии гедонистического пищевого поведения и в патогенезе алиментарного ожирения [Joseph A. et al, 2020].

Нейтрализация DBI с помощью антител в экспериментах на животных вызывает угнетение аппетита и активацию липолиза, снижение массы тела [Sica V. et al, 2020].

Лечение флумазенилом идиопатической гиперсомнии, или добавление флумазенила к стандартной ПФТ при атипичных депрессиях – приводит не только к редукции патологической сонливости, но и к снижению аппетита и массы тела. Это заставляет предполагать, что флумазенил может быть полезен и в лечении пациентов с алиментарным ожирением, особенно тех, которые проявляют гедонистическое пищевое поведение или страдают патологически повышенной сонливостью, либо имеют признаки атипичной депрессии [Hulse G. et al, 2015; Trotti L.M. et al, 2016].

Воздействие на расход энергии в покое и термогенез

Нашими эндогенными термоджениками (эндогенными веществами, увеличивающими расход энергии в покое и термогенез и повышающими температуру тела в покое) – являются такие, например, вещества, как гормоны мозгового слоя надпочечников адреналин и норадреналин, гормоны щитовидной железы тироксин и трийодтиронин [Pearce E.N., 2012; Spiller H.A. et al, 2013; Liu A.G. et al, 2015].

При этом важно знать, что термогенное и липолитическое действие катехоламинов опосредуется в основном стимуляцией β_3 подтипа адренорецепторов в жировой и мышечной тканях, в меньшей мере – стимуляцией α_1A подтипа их. На этом основании когда-то для содействия похуданию широко применялись БАД, содержащие в качестве компонентов кофеин (повышающий активность периферической симпато-адреналовой системы и секрецию катехоламинов мозговым слоем надпочечников) и эфедрин либо псевдоэфедрин (неселективные α - и β -агонисты, а также слабые ингибиторы обратного захвата катехоламинов) [Spiller H.A. et al, 2013; Liu A.G. et al, 2015].

Одной из таких популярных «похудательных смесей» была так называемая смесь ЭКА (эфедрин – кофеин – аспирин). В этой смеси аспирин играл роль слабого (значительно более слабого, чем обсуждающийся ниже ДНФ, и потому более безопасного) разобщителя окисления и фосфорилирования в митохондриях [Spiller H.A. et al, 2013; Liu A.G. et al, 2015].

Позднее, из-за того, что наркоманы стали извлекать из «похудательных пилюль или капсул» эфедрин либо псевдоэфедрин, и использовать их для нелегального производства мефедрона или метамфетамина – применение эфедрина и псевдоэфедрина для таких целей было запрещено в подавляющем большинстве стран мира. С этого времени для целей похудения стали использовать пероральные селективные β_2/β_3 адренергические агонисты – кленбутерол, салбутамол, альбутерол и др., а также селективный α_1 адренергический агонист – фенилэфрин. Эти препараты плохо преодолевают ЦНС и не представляют интереса для наркопотребителей [Greenway F. et al, 2006; Spiller H.A. et al, 2013; Liu A.G. et al, 2015].

Эти средства достаточно эффективны в отношении снижения массы тела, особенно в сочетании с кофеином, физическими упражнениями и диетой, а также при сочетании β_2/β_3 агонизма с α_1 агонизмом (например, при сочетании кленбутерола с фенилэфрином). Дополнительным плюсом β_2/β_3 агонистов является то, что наряду со снижением жировой массы они способствуют увеличению мы-

шечной массы, расширяют бронхи и повышают выносливость при физической нагрузке [Greenway F. et al, 2006; Spiller H.A. et al, 2013; Liu A.G. et al, 2015].

Однако бесконтрольное применение α_1 и/или β_2/β_3 агонистов для похудения или в качестве спортивного допинга – чревато такими ПЭ, как тахикардия, гипертензия, обострение тревоги, бессонница, нарушения сердечного ритма, и даже острые миокардиты или ОИМ у молодых людей [Greenway F. et al, 2006; Spiller H.A. et al, 2013; Liu A.G. et al, 2015].

Вместе с тем, при адекватном медицинском контроле и соблюдении рекомендованных дозировок, применение α_1 и/или β_2/β_3 агонистов (соответственно, фенилэфрина и кленбутерола / сальбутамола / альбутерола) в монотерапии или в сочетании друг с другом и/или с кофеином – у молодых пациентов с ожирением достаточно безопасно. Однако оно не заменяет, а лишь дополняет диету и спорт [Greenway F. et al, 2006; Spiller H.A. et al, 2013; Liu A.G. et al, 2015].

Что же касается тиреоидных гормонов, то с ними все и сложнее, и интереснее. Несмотря на то, что тиреотоксикоз часто сопровождается значительным похудением, порой вплоть до развития тиреотоксической кахексии – попытки применения экзогенных тиреоидных гормонов для лечения ожирения оказались достаточно разочаровывающими [Pearce E.N., 2012].

Достижимая с помощью введения экзогенных тиреоидных гормонов потеря массы тела у пациентов с исходно нормальной функцией щитовидной железы (эутиреоидным состоянием) – в лучшем случае умеренная (до 5%). Даже у пациентов с явным гипотиреозом после адекватной лекарственной его компенсации – потеря массы тела происходит в основном за счет прекращения задержки воды в тканях и схождения микседематозных отеков, а не за счет уменьшения жировой массы [Pearce E.N., 2012].

Кроме того, нужно иметь в виду и такие ПЭ от передозировки тиреоидных гормонов, как потливость, чувство жара, тахикардия, сердечные аритмии, развитие остеопороза, повышение риска сердечно-сосудистых катастроф у пожилых пациентов, тревога, нарушения сна [Pearce E.N., 2012].

Тем не менее у пациентов с ожирением и коморбидным гипотиреозом очень важно добиваться адекватной его компенсации. Желательно при этом не удовлетворяться формальным приведением ТТГ в нормальный диапазон (ниже 4,0–4,5 мМЕ/л), а добиваться его снижения ниже 2,0–2,5 мМЕ/л. Это способствует похудению у таких пациентов [Pearce E.N., 2012].

Другие интересные для целей похудения термодженики – это такие природные вещества с совершенно разными механизмами действия, как р-синефрин (экстракт из шкурки горького грейпфрута, периферический адреностимулятор), капсаицин (TRPV1 ваниллоидный агонист, экстракт жгучего перца), форсколин (экстракт колеуса шерстистого, активатор гормон-чувствительной аденилатциклазы), кофейная, коричная и хлорогеновая кислоты (содержатся в натуральном кофе, в корице), эпигаллокатехина галлат (содержится в зеленом чае) и т.п. [Stohs S.J., Badmaev V., 2016].

Во многих БАДах, предназначенных для содействия похудению или снижению массы тела, эти вещества комбинируются. Так, один из известных сегодня БАДов, рекла-

мируемых для этих целей, содержит кофеин (100 мг), синефрин (10 мг), форсколин (10 мг), эпигаллокатехина галлат (400 мг) и пиколинат хрома (100 мкг) в одной капсуле [Stohs S.J., Badmaev V., 2016].

Эффект от подобных комбинаций растительных средств, в плане снижения массы тела – достаточно умеренный. Однако важно то, что эти природные вещества малотоксичны. А даже небольшое снижение массы тела, достигаемое с их помощью, может вдохновить пациента активнее заниматься спортом и тщательнее соблюдать диету. Кроме того, любое, даже небольшое, снижение массы тела – уже хорошо в плане снижения сердечно-сосудистых и метаболических рисков [Stohs S.J., Badmaev V., 2016].

Другие два часто обсуждаемых в контексте лечения ожирения термодженики растительного происхождения – это йохимбин (алкалоид из коры дерева йохимбе) и раувольсин (минорный алкалоид раувольфии змеиной, той самой, из которой получают также резерпин и аймалин). Оба они по своему механизму действия являются непрямыми симпатомиметиками, α_2 адренергическими препаратами, блокирующими пресинаптическую ауторегуляцию через α_2 адренорецепторы и тем самым увеличивающими выделение катехоламинов в синапс. Помимо термогенного и похудательного (жиросжигающего) действия, оба они существенно снижают аппетит, улучшают половую функцию мужчин, повышают секрецию тестостерона яичками. Однако они могут вызывать тревожность, нарушения сна, тахикардию, гипертензию, провоцировать панические атаки [Pittler M.H., Ernst E., 2005; Bahmani M. et al, 2016].

Сочетание йохимбина или раувольсина с другими симпатомиметиками (например, с вышеупомянутыми кленбутеролом, сальбутамолом, эфедрином или фенилэфрином) – может быть опасным с точки зрения сердечно-сосудистых катастроф, вплоть до тяжелого гипертензивного криза, ОИМ или ОНМК. Поэтому, назначая какой-либо подобный препарат, всегда следует выяснять, что еще принимает пациент, и учитывать, что реальный состав БАД может значительно отличаться от того, что написано на этикетке, поскольку БАДы в отличие от лекарственных препаратов не так строго контролируются [Pittler M.H., Ernst E., 2005; Bahmani M. et al, 2016].

Еще в 1930-х годах были попытки применять для лечения ожирения 2,4-динитрофенол (ДНФ). По своему механизму действия ДНФ – это классический митохондриальный яд. Он дозозависимо нарушает работу митохондриальной цепи электронного транспорта в последнем ее звене, дозозависимо разобщает окисление и фосфорилирование и нарушает биосинтез АТФ [Geisler J.G., 2019; Koncz D. et al, 2021].

Вследствие этого, под воздействием ДНФ большая часть получаемой при окислении нутриентов в митохондриях энергии преобразуется не в АТФ, а в тепло. Это приводит к повышению температуры тела. Всем клеткам нашего организма критически необходима АТФ для обеспечения их жизнедеятельности. Поэтому в ответ на частичное разобщение окисления и фосфорилирования и снижение эффективности биосинтеза АТФ под влиянием ДНФ, с целью компенсировать это снижение и добиться получения нужного количества АТФ – митохондрии в наших клетках

начинают сжигать больше жирных кислот [Geisler J.G., 2019; Koncz D. et al, 2021].

ДНФ может быть высокоэффективным средством для снижения массы тела – пожалуй, самым эффективным во всем подклассе термоджеников. Однако он очень токсичен. Даже небольшая его передозировка способна вызвать множество нежелательных – и порой необратимых – последствий, таких как токсический гепатит, токсическая кардиомиопатия, рабдомиолиз, периферическая нейропатия, токсическая энцефалопатия, тепловой удар и даже летальный исход [Grundlingh J. et al, 2011].

Поэтому, после того как в 1930–1940-е годы были отмечены первые случаи смерти или тяжелых ПЭ от применения ДНФ – он был повсеместно запрещен для клинического применения. Тем не менее, спортсмены-бодибилдеры или люди, желающие быстро и эффективно похудеть – порой до сих пор нелегально, на свой страх и риск, принимают запрещенные БАДы с содержанием ДНФ, с нередко наступающими вследствие этого негативными последствиями для здоровья и даже жизни [Geisler J.G., 2019; Koncz D. et al, 2021].

Однако на фоне охватившей в последние десятилетия весь развитый и значительную часть развивающегося мира пандемии ожирения (в США до 43% взрослых страдают от него) – интерес к возможностям клинического применения ДНФ возродился снова [Geisler J.G., 2019].

Как доклинические исследования на животных, так и ранние (I стадия – подбор безопасных доз) исследования на людях-добровольцах – говорят о том, что при применении малых, термонеutralных (не вызывающих значительного повышения температуры тела) доз, при тщательном врачебном контроле и регулярной проверке биохимических параметров крови (функции печени и почек) и проводимости периферических нервов – ДНФ может быть достаточно безопасным и перспективным средством для лечения ожирения [Geisler J.G., 2019].

В этом смысле история ДНФ немного похожа на историю талидомида, который тоже когда-то запрещали из-за вызываемых им уродств плода. А потом оказалось, что этот препарат является эффективным ингибитором ангиогенеза и мощным иммуномодулятором. Талидомид ныне применяется для лечения некоторых злокачественных опухолей и некоторых аутоиммунных заболеваний. Возможно, ДНФ, подобно талидомиду, тоже вернется в клиническую практику и будет применяться для лечения ожирения, но уже в новом качестве и со строгим контролем безопасности [Geisler J.G., 2019].

Нарушение всасывания энергии в пищеварительном тракте

Препаратов, нарушающих всасывание калорий в пищеварительном тракте, известно несколько. Это – ингибитор липазы орлистат и ингибиторы α -глюкозидазы акарбоза, миглитол и воглибоза. Орлистат нарушает всасывание жиров, а ингибиторы α -глюкозидазы – всасывание сахарозы и сложных углеводов, в которых мономеры соединены α -гликозидной связью – прежде всего крахмала [Elmaleh-Sachs A. et al, 2023].

Из всех этих препаратов только орлистат имеет официальное одобрение FDA для краткосрочного или длитель-

ного лечения именно алиментарного ожирения. В то же время акарбоза, миглитол и воглибоза официально одобрены FDA только для лечения СД 2-го типа и состояния преддиабета (НТГ). А для лечения алиментарного ожирения они используются off-label [Elmaleh-Sachs A. et al, 2023].

Эффективность того или иного из этих препаратов в лечении алиментарного ожирения сильно зависит от того, каков привычный рацион питания пациента. Так, ингибиторы α -глюкозидазы приводят к более эффективному похудению и к более эффективной нормализации гликемического профиля у пациентов, питающихся традиционной восточно-азиатской едой, содержащей много риса (а значит, и крахмала), чем у пациентов, приверженных «западному» стилю питания, содержащему много жирной пищи (пицца, стейки, шаурма и прочий фастфуд) [Zhu Q. et al, 2013].

И наоборот, орлистат лучше показывает себя именно у тех пациентов с алиментарным ожирением, которые изначально были склонны к злоупотреблению жирной пищей. Орлистат менее эффективен у тех пациентов с алиментарным ожирением, которые злоупотребляют легкоусвояемыми сладостями и крахмалом (рис, картофель, хлеб и хлебобулочные изделия и т.п.) [Elmaleh-Sachs A. et al, 2023].

Ингибиторы α -глюкозидазы достаточно хорошо переносятся. Они не противопоказаны к применению у тех пациентов с ожирением, которые пока не страдают СД 2-го типа и не имеют НТГ. Они не приводят к развитию гипогликемических состояний, не снижают уровень глюкозы в крови ниже нормы, а лишь уменьшают постпрандиальную гипергликемию, замедляя и снижая всасывание углеводов в ЖКТ [Hedrington M.S., Davis S.N., 2019].

Сочетание ингибитора α -глюкозидазы (например, акарбозы) с метформином – не только улучшает антидиабетический (гипогликемизирующий) эффект, но и способствует более эффективному похудению. Риск развития гипогликемии при этом не увеличивается. Такая комбинация достаточно хорошо переносится со стороны ЖКТ. Она не ассоциируется с более частым проявлением диареи, чем монотерапия любым из двух препаратов (метформином или акарбозой) [Hedrington M.S., Davis S.N., 2019].

Недостатком применения орлистата для лечения алиментарного ожирения является то, что он может вызывать жирную диарею, метеоризм и тошноту, особенно при нарушении диеты (злоупотреблении жирной пищей) [Elmaleh-Sachs A. et al, 2023].

Это, с одной стороны, может способствовать модификации пищевого поведения пациента в нужную сторону (избеганию жирной пищи), а с другой – нередко подрывает долгосрочную комплаентность к приему орлистата. У пациентов с алиментарным ожирением часто возникает искушение пропустить его прием именно тогда, когда планируется эпизод злоупотребления жирной пищей [Elmaleh-Sachs A. et al, 2023].

При длительном (многочесном или многолетнем) приеме орлистата может также нарушаться всасывание жирорастворимых витаминов А, D, Е и К. Учитывая высокую распространенность дефицита витамина D в современной человеческой популяции вообще, особенно в суб-

популяции пациентов с ожирением, а также роль дефицита витамина D в развитии и поддержании ожирения – это, безусловно, очень нежелательный ПЭ длительного приема орлистата [Elmaleh-Sachs A. et al, 2023].

Ингибиторы α -глюкозидазы часто вызывают повышенное газообразование, метеоризм и диарею, особенно в начале терапии и особенно при злоупотреблении легкоусвояемыми углеводами (сахарозой) или крахмалом. При этом сахароза вызывает более выраженное усиление газообразования и более частую и сильную диарею, чем крахмал. Так, конкретно при применении акарбозы повышенное газообразование в начале терапии наблюдается у 78% пациентов, а диарея – у 14%. Спустя несколько месяцев распространенность проблем с газообразованием снижается до 15% [Hedrington M.S., Davis S.N., 2019].

Это тоже, с одной стороны, хорошо, так как может способствовать модификации пищевого поведения пациента с алиментарным ожирением в нужную сторону (к избеганию сладостей и мучного / крахмалистого), а с другой – может подрывать долгосрочную комплаентность пациентов с ожирением к приему ингибиторов α -глюкозидазы. У них нередко возникает искушение пропустить прием, скажем, акарбозы в те дни, когда планируется переедание сладким или мучным. Это снижает долгосрочную эффективность терапии ожирения данной группой препаратов [Hedrington M.S., Davis S.N., 2019].

Конкретно у акарбозы имеется еще один недостаток. Селекция бактериальной микрофлоры под влиянием акарбозы может привести к появлению в ее составе бактерий, чья α -глюкозидаза способна эффективно расщеплять акарбозу. Это приводит к снижению ее эффективности в отношении блокады человеческого варианта α -глюкозидазы, и к развитию у пациента резистентности к ее противодиабетическому и похудательному действию. Для двух других ингибиторов α -глюкозидазы (миглитол и воглибозы) такой эффект не описан [Hedrington M.S., Davis S.N., 2019].

Орлистат можно комбинировать с акарбозой. Показано, что такая комбинация в одной капсуле достаточно хорошо переносится и не приводит к увеличению частоты эпизодов метеоризма, тошноты или диареи, по сравнению с применением только одного из этих двух препаратов. Одновременно с этим достигается более высокая эффективность в плане снижения массы тела (среднее снижение массы тела через 6 месяцев – на 10,8% от исходной, против 7,5% при монотерапии орлистатом и 6,35% при монотерапии акарбозой) [Grudén S. et al, 2021].

Сочетание орлистата с акарбозой приводит также к более выраженной, чем монотерапия любым из них, нормализации пищевого поведения пациентов с алиментарным ожирением (поскольку пациент вынужден одновременно избегать злоупотребления как жирной пищей, так и сладостями и мучными либо крахмалистыми изделиями), и к более значительному снижению гликемии, уровней триглицеридов и ЛПНП в крови, чем монотерапия любым из препаратов [Holmbäck U. et al, 2020].

Эффект как орлистата, так и ингибиторов α -глюкозидазы в отношении снижения массы тела пациентов с ожирением – в любом случае описывается максимум как «умеренный». Препараты, снижающие аппетит – например,

сибутрамин, метформин, комбинация топирамат/фентермин, комбинация бупропион/налтрексон, и особенно «чемпионские» на сегодняшний день в этом отношении семаглутид и тирзепатид – согласно большинству исследований, эффективнее, и приводят к значительно более выраженному и стойкому снижению массы тела [Shi Q. et al, 2022; Elmaleh-Sachs A. et al, 2023].

Выведение калорий с мочой

Сравнительно недавно арсенал доступных пероральных противодиабетических средств пополнился препаратами с новым, ранее неизвестным, механизмом действия – ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера типа 2 (иНГЛТ-2), или так называемыми «глифлозинами» (эмпаглифлозин, дапаглифлозин, эртуглифлозин, канаглифлозин). Сахароснижающее действие этих препаратов основано на блокировании реабсорбции глюкозы в почках и усилении потерь глюкозы с мочой [Tsapas A. et al, 2021; Lazzaroni E. et al, 2021].

Достаточно быстро было отмечено, что применение препаратов этой группы для лечения СД 2-го типа ассоциируется с умеренной (3-5% от исходной) потерей массы тела в течение первых нескольких месяцев терапии, и последующим поддержанием новой, сниженной массы тела при продолжении терапии [Tsapas A. et al, 2021; Lazzaroni E. et al, 2021].

Препараты группы глифлозинов в целом очень безопасны и хорошо переносятся. Они редко вызывают гипогликемию при их применении у пациентов без СД 2-го типа. Поэтому обнаружение их положительного влияния на редукцию массы тела у пациентов с СД 2-го типа закономерно вызвало интерес к возможностям их применения для лечения ожирения, не осложненного коморбидностью с СД 2-го типа. Первые результаты такого их применения обнадеживают [Tsapas A. et al, 2021; Lazzaroni E. et al, 2021].

В настоящее время препараты группы глифлозинов применяются для лечения алиментарного ожирения суточно в режиме off-label, поскольку они официально одобрены FDA только для применения при СД 2-го типа или в качестве адъювантов к инсулину при СД 1-го типа, неадекватно контролируемом инсулинотерапией [Tsapas A. et al, 2021; Lazzaroni E. et al, 2021].

Между иНГЛТ-2 имеются некоторые различия в эффективности, обусловленные степенью достигаемой при их терапевтических дозах блокады белка НГЛТ-2 в почках и величиной среднесуточных потерь глюкозы с мочой. Судя по опубликованным данным РКИ, эти препараты можно расположить в порядке убывания эффективности сахароснижающего и похудательного действия таким образом: канаглифлозин > дапаглифлозин > эмпаглифлозин [Tsapas A. et al, 2021; Lazzaroni E. et al, 2021].

Применяют глифлозины, в том числе, и тогда, когда бариатрическая операция сама по себе не дала достаточного снижения массы тела, и после перенесенной бариатрической операции существует необходимость в продолжении фармакотерапии ожирения [Samuels J.M. et al, 2024].

Недостатком глифлозинов является повышение частоты развития мочевых инфекций на фоне их приема, а также повышение частоты грибковых инфекций в области паха и половых органов. Это связано с повышенной концентра-

цией глюкозы в моче на фоне их приема [Tsapas A. et al, 2021; Lazzaroni E. et al, 2021].

Глифлозины уступают по эффективности в лечении ожирения агПП-1, таким как лираглутид, семаглутид и особенно тирзепатид. Однако они дешевле, доступны для перорального приема и часто лучше переносятся по сравнению с агПП-1 – не вызывают гастростаза или гастропареза, не провоцируют развитие ангедонии, депрессий, суицидальности. Напротив, они могут обладать антидепрессивным действием, за счет развивающегося при их приеме легкого кетоацидоза, который обычно сопровождается легкой же эйфорией [Tsapas A. et al, 2021; Lazzaroni E. et al, 2021].

Глифлозины при лечении ожирения и/или СД 2-го типа можно сочетать с метформином. Риск развития гипогликемических состояний при этом не увеличивается или незначительно увеличивается. А эффективность как сахароснижающего, так и «похудательного» действия – повышается. На мировом фармацевтическом рынке имеется ряд доступных фиксированных комбинаций метформина с тем или иным глифлозином – например, Жардианс Duo (метформин + эмпаглифлозин) [Tsapas A. et al, 2021; Lazzaroni E. et al, 2021].

Хирургические методы лечения ожирения в психиатрии

Бариатрические операции

Бариатрические операции – безусловно, один из самых радикальных, но и самых эффективных методов лечения алиментарного ожирения. Они могут обеспечить потерю массы тела в среднем до 30% от исходной, а в некоторых отдельных взятых случаях и больше (до 40–60% и более от исходной). Это значительно превышает эффективность даже наиболее активных из известных на сегодняшний день фармакологических средств для лечения ожирения – семаглутида (дающего в среднем до 15% потери массы тела от исходной) и тирзепатида (дающего в среднем до 21%) [Courcoulas A.P. et al, 2018; Reiber B.M. et al, 2022].

В силу этого именно бариатрические операции обычно рекомендуются для лечения самых тяжелых степеней ожирения – морбидного ожирения, или ожирения III степени (определяемого как ИМТ ≥ 40 , или же ИМТ ≥ 35 плюс наличие осложнений ожирения) и супер-ожирения, или ожирения IV степени (ИМТ ≥ 50) [Courcoulas A.P. et al, 2018; Reiber B.M. et al, 2022].

Существует несколько видов бариатрических операций. Они различаются как по своей потенциальной эффективности в отношении редукции избыточной массы тела, так и по своей технической сложности, травматичности, уровню безопасности, типам и частоте возможных осложнений [Courcoulas A.P. et al, 2018; Reiber B.M. et al, 2022].

Перечислим их в порядке убывания безопасности и повышения травматичности, но и повышения потенциальной эффективности в лечении ожирения. Самая простая, наименее инвазивная и наиболее безопасная и к тому же полностью обратимая процедура – это лапароскопическое регулируемое желудочное бандажирование [Courcoulas A.P. et al, 2018; Reiber B.M. et al, 2022].

Суть этой операции заключается в том, что на верхнюю часть желудка накладывается регулируемое стягивающее

силиконовое кольцо. Оно ограничивает объем желудка и максимальное количество потребляемой за один прием пищи. Однако эта операция приводит к наименьшей среди всех бариатрических операций потере веса, требует от пациента продолжения соблюдения диеты (так как не нарушает всасывание нутриентов) и к тому же требует периодической проверки и регулировки или подтяжки кольца, может привести к эрозиям или соскальзыванию кольца [Courcoulas A.P. et al, 2018; Reiber B.M. et al, 2022].

Другая популярная бариатрическая операция – это так называемая рукавная гастрэктомия (sleeve gastrectomy). При этой операции удаляется большая часть желудка, от него остается лишь небольшой «рукав». Операция, помимо механического уменьшения объема желудка, существенно нарушает всасывание калорий. Кроме того, из-за резекции дна желудка значительно снижается секреция гормонов голода – грелина и гастрин, снижается аппетит. Эта операция часто приводит к значительной потере массы тела и к резкому улучшению течения таких сопутствующих заболеваний, как СД 2-го типа и АГ [Courcoulas A.P. et al, 2018; Reiber B.M. et al, 2022].

Недостатком данной операции является ее техническая сложность и травматичность, частое развитие послеоперационных кровотечений, спаечной болезни, хронического дефицита нутриентов, необходимость в пожизненном дополнительном приеме витаминов и микроэлементов после операции (особенно В12 и меди) [Courcoulas A.P. et al, 2018; Reiber B.M. et al, 2022].

Еще один вариант бариатрической операции – это так называемое гастродуоденальное шунтирование (*Roux-en-Y bypass*). При этом варианте операции сам желудок технически не удаляется, но большая его часть обходится шунтом, и пища поступает из небольшого желудочного кармана почти сразу в двенадцатиперстную кишку. Эта операция тоже значительно ограничивает всасывание нутриентов и сильно снижает секрецию гормонов голода грелина и гастрин. Потеря массы тела при этом типе бариатрической операции сопоставима с предыдущим вариантом (рукавной гастрэктомией). Помимо осложнений, характерных для рукавной гастрэктомии, после шунтирования желудка часто развивается демпинг-синдром [Courcoulas A.P. et al, 2018; Reiber B.M. et al, 2022].

Наконец, последний, самый тяжелый и травматичный для пациента, но и самый эффективный в плане редукции массы тела, вариант бариатрической операции – это так называемое билиопанкреатическое шунтирование. При этом варианте удаляется не только большая часть желудка, но и часть тонкой кишки. Эта операция ассоциируется с максимальной среди всех видов бариатрических операций потерей массы тела, но чревата частым развитием синдромов мальабсорбции, хронической диареи, синдрома короткой кишки [Courcoulas A.P. et al, 2018; Reiber B.M. et al, 2022].

Билиопанкреатическое шунтирование обычно резервируют либо для изначально крайне тяжелых случаев ожирения (например, с ИМТ $\geq 50-60$, т.е. IV или V степень), либо для тех пациентов, у которых проведенная до этого менее травматичная операция (например, бандажирование желудка, рукавная гастрэктомия или гастродуоденальное шунтирование) – не привели к успеху в плане до-

статочного снижения массы тела [Courcoulas A.P. et al, 2018; Reiber B.M. et al, 2022].

Стоит отметить, что бариатрические операции сами по себе далеко не всегда приводят к достаточному для конкретного пациента с морбидным или более высокой степени ожирением снижению массы тела. Часто оказывается необходимым начать или продолжать начатую до операции фармакотерапию ожирения (например, инъекции семаглутида или тирзепатида, или прием орлистата, топирамата, сибутрамина и т.п.) и после успешно проведенной бариатрической операции [Samuels J.M. et al, 2024].

Показано, что, вопреки первоначальным опасениям, процент побочных эффектов и осложнений (например, риск развития гастростаза при применении инкретиномиметиков типа семаглутида, или риск развития диареи при применении орлистата, акарбозы) – у пациентов, перенесших бариатрические операции и начинающих или продолжающих фармакотерапию ожирения, статистически не отличается от процента осложнений фармакотерапии у пациентов с ожирением, но без бариатрических операций в анамнезе [Samuels J.M. et al, 2024].

Также важно еще раз напомнить и о том, что бариатрические операции отнюдь не снимают и не упраздняют необходимости в модификации образа жизни – в поддержании здорового питания, должного уровня физической активности, избегании триггеров переедания, в борьбе со скукой и ее заеданием, в снижении стрессов и т.п. [Tabesh M.R. et al, 2019; Normand E. et al, 2022].

Инвазивная нейростимуляция

Глубокая стимуляция мозга

Алиментарное ожирение – многими авторами рассматривается не только и даже не столько как нейроэндокринная, сколько как, в первую очередь, психическая и поведенческая патология. Оно связано с определенным типом нарушения пищевого поведения – а именно, с привычным перееданием [Franco R. et al, 2016; Formolo D.A. et al, 2019].

С другой же стороны, как классические поведенческие методы лечения алиментарного ожирения (модификация образа жизни, диетические ограничения, повышение физической активности или занятия спортом), так и фармакологические методы его лечения – имеют ограниченную эффективность, особенно на больших периодах времени, и особенно у пациентов с высокими степенями ожирения (морбидным ожирением или супер-ожирением) [Franco R. et al, 2016; Formolo D.A. et al, 2019].

Даже в тех случаях, когда эти методы лечения оказываются эффективны вначале у того или иного конкретного пациента с ожирением – они могут потерять у него свою эффективность со временем. Например, потому, что пациенту с ожирением может быть довольно трудно систематически на протяжении многих месяцев и лет продолжать соблюдать диету и заниматься спортом. Или из-за постепенного развития толерантности к подавляющему аппетит действию некоторых лекарств. Или из-за частичной утраты комплаентности к длительному систематическому приему, скажем, орлистата или акарбозы, и возникающего у пациента искушения пропустить их прием, когда захочется съесть чего-нибудь жирного или сладкого / мучного, соответственно [Franco R. et al, 2016; Formolo D.A. et al, 2019].

Бариатрические операции – в принципе высокоэффективный метод лечения алиментарного ожирения. Но, во-первых, как мы уже упоминали выше, этот метод чреват разнообразными ПЭ и осложнениями – например, нарушением всасывания ряда необходимых витаминов и микроэлементов, таких, как витамин В12 или медь, или развитием спаечной болезни, демпинг-синдрома и т.д. А во-вторых, даже бариатрические операции иногда со временем теряют эффективность – например, из-за повторного растяжения частично ушитого желудка и возвращения к пациенту способности одновременно употребить большое количество пищи [Franco R. et al, 2016; Formolo D.A. et al, 2019].

Все вышесказанное, вместе взятое, вызывает интерес специалистов к возможности применения психирургических методов – например, глубокой стимуляции мозга (ГСМ) – для лечения алиментарного ожирения, особенно в случаях, резистентных к поведенческому и фармакологическому лечению и/или к бариатрическим операциям, или при высоких степенях ожирения (морбидное и супер-ожирение) [Franco R. et al, 2016; Formolo D.A. et al, 2019].

В литературе уже описано несколько десятков случаев успешного лечения резистентных форм алиментарного ожирения с помощью ГСМ. При этом в части случаев электроды вживлялись в гипоталамические ядра, ответственные за регуляцию пищевого поведения и чувств голода и насыщения (например, вентромедиальное ядро), или в ядра, ответственные за регуляцию расхода энергии в покое и температуры тела (например, парабрахияльное ядро). А в некоторых других случаях – целью ГСМ становились структуры прилежащего ядра (Nucleus Accumbens), ответственные за гедонистическое пищевое поведение и за чувство удовольствия и наслаждения от пищи [Franco R. et al, 2016; Formolo D.A. et al, 2019].

Стимуляция блуждающего нерва

Еще в ранних доклинических исследованиях на животных, посвященных изучению применимости СБН для лечения таких психических и неврологических заболеваний, как депрессия, ОКР, эпилепсия, различные ХБС – было отмечено, что шейная или поддиафрагмальная СБН ассоциируется с заметным изменением пищевого поведения животных – а именно, с уменьшением общего количества потребляемой ими пищи и общей калорийности рациона, снижением массы их тела, ослаблением гедонистического пищевого поведения (предпочтения 5% раствора декстрозы перед простой водой), а также с увеличением расхода энергии в покое [Pelot N.A., Grill W.M., 2018].

Позднее это влияние СБН на регуляцию аппетита и массу тела и на расход энергии в покое было отмечено и в повседневной клинической практике – у пациентов, прошедших операцию по вживлению имплантируемого аппарата для правосторонней шейной СБН по различным показаниям. При этом было обнаружено, что высокочастотная СБН (> 1000 Гц) – сильнее влияет на аппетит и массу тела, чем низкочастотная (≤ 30 Гц) [Dalton B. et al, 2017; Pleger B., 2018].

Это закономерно вызвало интерес к возможности применения СБН для лечения алиментарного ожирения как такового, вне контекста наличия у пациента сопутствующего

щих психических или неврологических показаний к имплантации СБН. В настоящее время в литературе описано более десятка случаев успешного использования СБН для лечения резистентных форм алиментарного ожирения – в том числе после неудач бариатрических операций [Gouveia F.V. et al, 2021].

Исследуется также возможность применения для лечения алиментарного ожирения неинвазивных чрескожных форм СБН – трансцервикальной с помощью портативного аппарата, прикладываемого к определенному месту на шее, или трансаурикулярной – с помощью клемм, накладываемых на определенные точки ушной раковины. Предварительные результаты кажутся обнадеживающими, но, как мы уже упоминали выше, эффективность этих методов, судя по всему, ниже, чем у имплантируемых вариантов СБН [Gouveia F.V. et al, 2021].

Подкожная липэктомия, липосакция и/или оментэктомия, абдоминальная пластика

Прямое хирургическое удаление подкожного жира с помощью липэктомии или липосакции и последующей подтяжки провисшей кожи – когда-то рассматривалось не только как косметическая или пластическая операция, но и как перспективный метод лечения ожирения и связанных с ним метаболических нарушений [Atiyeh B. et al, 2015; Gómez-Sámano M.Á. et al, 2023].

В самом деле, липэктомия или липосакция позволяет быстро и непосредственно (хирургически) уменьшить имеющуюся у пациента общую и абдоминальную жировую массу, количество адипоцитов, быстро снизить концентрацию лептина в крови (что может способствовать восстановлению чувствительности ЦНС к лептину и снижению аппетита), снизить инсулинорезистентность тканей, уровни глюкозы, триглицеридов и инсулина в крови [Atiyeh B. et al, 2015; Gómez-Sámano M.Á. et al, 2023].

В то же время для развития похудательного эффекта от лекарств, от модификации образа жизни, от бариатрических или психохирургических операций – требуется время (недели, месяцы, годы) [Atiyeh B. et al, 2015; Gómez-Sámano M.Á. et al, 2023].

Однако позднее было доказано, что все положительные эффекты липосакции или липэктомии – временные. Без модификации образа жизни и пищевых привычек пациента липосакция либо липэктомия, по существу, бесполезна. Через некоторое время после процедуры липосакции или липэктомии – измеряемое сроками порядка нескольких недель или месяцев – происходит перераспределение жировой ткани из других мест тела к тем местам, где жировая ткань была хирургически удалена или лизирована ферментами в ходе операции [Atiyeh B. et al, 2015; Gómez-Sámano M.Á. et al, 2023].

А без изменения пищевого поведения и образа жизни пациента – быстро будет возвращен удаленный после операции жир, заново размножатся адипоциты и заново наберется масса тела [Atiyeh B. et al, 2015; Gómez-Sámano M.Á. et al, 2023].

Выяснилось также, что основной вклад в ожирение и основное неблагоприятное влияние на метаболические параметры (чувствительность тканей к инсулину, уровни глюкозы и триглицеридов в крови и т.п.) – вносит вовсе не

подкожный жир живота, который легко удалить при липэктомии или липосакции, а висцеральный жир, сосредоточенный вокруг внутренних органов брюшной полости. А его хирургическое удаление – весьма трудоемко, травматично и небезопасно, и у человека не практикуется (хотя в экспериментальных моделях ожирения на животных такие попытки делались) [Atiyeh B. et al, 2015; Gómez-Sámano M.Á. et al, 2023].

Тем не менее, несмотря на заведомую кратковременность и сугубо косметический эффект от липэктомии или липосакции, и на постигшее пластических хирургов разочарование в их долгосрочной эффективности – эти процедуры продолжают и сегодня занимать важное место в общей системе лечения ожирения. Дело в том, что липэктомия или липосакция, быстро (пусть и временно) приводя к улучшению внешнего вида пациента с ожирением, его самооценки, настроения и общего самочувствия – могут дать ему или ей мотивацию к социализации, к повышению физической активности, к более тщательному соблюдению диетических ограничений и, в конечном счете, к поддержанию новой, сниженной массы тела [Atiyeh B. et al, 2015; Gómez-Sámano M.Á. et al, 2023].

Кроме того, липэктомия или липосакция и подтяжка кожи – могут также быть эффективными средствами исправления косметических дефектов фигуры, связанных с быстрым, резким или массивным, но неравномерным похуданием после бариатрических или психохирургических операций (ГСМ, СБН), предпринятых для лечения ожирения [Herman C.K. et al, 2015; Jiang Z. et al, 2021].

Это, в свою очередь, не только улучшает общее качество жизни пациента с ожирением, похудевшего после бариатрической или психохирургической операции, его самооценку и настроение, но и может дать мотивацию для дальнейшего похудения, вплоть до полной нормализации массы тела, или для поддержания уже достигнутых результатов [Herman C.K. et al, 2015; Jiang Z. et al, 2021].

Хотя, как уже было сказано выше, удаление висцерального жира у человека в целом обычно не практикуется из-за высокой его травматичности, опасности внутренних кровотечений, абдоминогенного сепсиса и других осложнений – у человека есть один большой кусок висцерального жира, который можно сравнительно легко и безопасно удалить. Это – большой сальник [Andersson D.P. et al, 2014; Lee Y. et al, 2018].

Показано, что дополнение бариатрической операции или абдоминальной липосакции / липэктомии оментэктомией (удалением большого сальника) – улучшает липидный и гликемический профили крови, чувствительность тканей к инсулину, снижает уровень лептина в крови и способствует более эффективному похуданию и/или более эффективному поддержанию достигнутой новой, сниженной массы тела [Andersson D.P. et al, 2014; Lee Y. et al, 2018].

Перспективы модификации генома клеток пациентов для профилактики и лечения ожирения *Наблюдения об эффекте трансплантации гемопоэтических (паренхиматозных) стволовых клеток от худощавого донора*

Достаточно давно было известно о том, что аллогенная или аутологичная трансплантация стволовых кровяных

ных клеток (алло- или ауто-ТСКК), проведенная по онкогематологическим или аутоиммунным показаниям – является фактором риска развития у реципиента в будущем ожирения и/или МС [Harvanová L. et al, 2022].

Тому есть много причин. Например, повреждение эндокринных органов (щитовидной и половых желез, надпочечников) в процессе обязательной перед алло- или ауто-ТСКК высокодозной химиотерапии (ВДХТ), или использование для подавления вызванной ВДХТ тошноты и рвоты орехисигенных и адипогенных лекарств (например, каннабиноидов, дексаметазона, миртазапина, оланзапина, прегабалина либо габапентина), или применение после трансплантации глюкокортикоидных средств (ГКС) для иммуносупрессии и профилактики отторжения трансплантата или развития реакции «трансплантат против хозяина» (РТПХ), а также психологический эффект – нередко развивающаяся в периоде восстановления компенсаторная гиперфагия после окончания периода вызванной ВДХТ тошноты, рвоты и анорексии [Harvanová L. et al, 2022].

Также не является секретом для онкогематологов и ревматологов, занимающихся ТСКК – тот факт, что предсуществующее до проведения процедуры ТСКК ожирение – является важным независимым фактором риска неблагоприятного исхода этой процедуры. Исходное наличие ожирения повышает риск отторжения трансплантата [Molinero L.L. et al, 2016], риск развития РТПХ или рецидива злокачественного новообразования либо аутоиммунного заболевания, для лечения которого изначально и предпринималась процедура алло-ТСКК, риск смертности от этих двух причин [Gjærde L.K. et al, 2024], ухудшает общую переносимость ВДХТ и повышает риск развития осложнений ВДХТ со стороны различных органов – сердечно-сосудистой системы, печени, почек, ЦНС – и риск смертности от этих осложнений [Gleimer M. et al, 2015; Pereira A.Z. et al, 2021].

Тем интереснее обсудить отмеченный некоторыми авторами эффект зависимости долгосрочного влияния алло-ТСКК на массу тела реципиента – от массы тела и характера телосложения донора на момент проведения процедуры алло-ТСКК [Weiss B.M. et al, 2013].

А именно, наблюдение о том, что проведенная по онкогематологическим или аутоиммунным показаниям алло-ТСКК от худощавого на момент пересадки кроветворных стволовых клеток донора – реципиенту, исходно страдавшему ожирением – нередко приводит к долгосрочному снижению или даже полной нормализации массы тела реципиента. Несмотря на все описанные выше негативные эффекты самой процедуры ТСКК, предрасполагающие к развитию ожирения (например, из-за повреждения эндокринных органов при ВДХТ, или из-за орехисигенного и адипогенного действия посттрансплантационных ГКС) [Weiss B.M. et al, 2013].

Механизм такого действия алло-ТСКК от худощавого донора к страдающему ожирением реципиенту – пока остается невыясненным. Однако можно предположить, что он имеет какое-то отношение к изменению профиля экспрессии генов и секреции цитокинов пересаженными донорскими иммунокомпетентными клетками, и к связанной с этим модификации того микроокружения, в ко-

тором находятся клетки жировой ткани реципиента [Weiss B.M. et al, 2013].

Безусловно, применить алло-ТСКК от худощавого донора для лечения ожирения как такового – вне контекста наличия у потенциального реципиента коморбидного тяжелого онкогематологического или аутоиммунного заболевания, являющегося показанием к ТСКК – никому сегодня не придет в голову. Сама идея подобного подхода к лечению ожирения ныне кажется безумием, в свете чрезвычайно высокой токсичности, плохой переносимости и потенциальной высокой летальности процедуры алло-ТСКК (в частности, ВДХТ) – и особенно как раз у пациентов с ожирением, проблем с поиском совместимого худощавого донора, риска развития РТПХ после этой операции, необходимости в длительной послеоперационной иммуносупрессии и т.д. [Weiss B.M. et al, 2013].

Но теоретически – если бы когда-либо в будущем удалось снизить токсичность и летальность процедуры алло-ТСКК до приемлемых вне онкогематологического или ревматологического контекста уровней, и одновременно – облегчить подбор подходящих, совместимых по группе крови, резус-фактору и антигенам тканевой гистосовместимости худощавых доноров – то такой метод лечения ожирения имел бы право на жизнь [Weiss B.M. et al, 2013].

Более того, в будущем можно себе гипотетически представить и такую ситуацию, при которой наличие совместимого худощавого донора – вообще не будет требоваться для применения данного метода лечения ожирения [Weiss B.M. et al, 2013].

Вполне можно себе гипотетически представить в некоем будущем мобилизацию в кровь или извлечение непосредственно из костного мозга стволовых кроветворных клеток самого пациента с ожирением (так же, как это делается сегодня перед ауто-ТСКК, проводимой по онкогематологическим или аутоиммунным показаниям), их последующую генетическую модификацию *in vitro* в нужную сторону, соответствующую некоему «условно худощавому» профилю секреции цитокинов, а затем – ауто трансплантацию этих генетически модифицированных стволовых кроветворных клеток самому же пациенту, предварительно кондиционированному с помощью ВДХТ [Weiss B.M. et al, 2013].

При таком варианте этой процедуры априори решается проблема тканевой совместимости и поиска подходящего совместимого худощавого донора, нивелируется риск развития РТПХ после операции ТСКК. Зато возникает проблема с тем, что мы пока не понимаем, что именно и как именно нужно модифицировать в геноме собственных стволовых кроветворных клеток пациента с ожирением, чтобы приблизить их паттерны секреции цитокинов к таковым у худощавых людей и активировать липолиз в жировой ткани пациента после проведения ему ауто-ТСКК [Weiss B.M. et al, 2013].

Терапия мезенхимальными стволовыми клетками или их продуктами

Мезенхимальные стволовые клетки костного мозга (КМ) – это те клетки стромы КМ, которые, в отличие от гемопоэтических (паренхиматозных) стволовых клеток КМ, не имеют шансов стать родоначальниками какой-ли-

бо из линий клеток крови (эритроцитов, тромбоцитов, гранулоцитов или лимфоцитов). Зато они могут дифференцироваться в фибробласты (клетки соединительной ткани), в адипоциты (клетки жировой ткани), в хондроциты (клетки хрящевой ткани), в остеобласты (клетки костной ткани), в миоциты (клетки мышечной ткани), в эндотелиоциты (клетки эндотелия сосудов), в нервные клетки и т.п. [Lee C.W. et al, 2017; Payab M. et al, 2018].

При пересадке реципиенту донорских стволовых кроветворных клеток КМ – мезенхимальные стволовые клетки КМ, наряду с попавшими в забор донорских образцов зрелыми адипоцитами, остеобластами, клетками эндотелия костномозговых сосудов и т.п. – обычно рассматриваются как нежелательный «клеточный мусор». Они отфильтровываются на клеточном сепараторе в процессе подготовки и гомогенизации донорской клеточной взвеси, а затем уничтожаются или выбрасываются в биологические отходы [Lee C.W. et al, 2017; Payab M. et al, 2018].

Однако в последние десятилетия растет интерес к пересадке именно мезенхимальных донорских стволовых клеток для лечения самых разных заболеваний, в том числе – ожирения и МС [Lee C.W. et al, 2017; Payab M. et al, 2018].

Внутривенное, подкожное или интраназальное введение клеточной взвеси «нормальных», то есть полученных от здорового донора без ожирения или из эмбриональной пуповинной крови, мезенхимальных стволовых клеток – как в клинической практике, так и в экспериментах на животных – приводит к снижению массы тела и к нормализации биохимических параметров (липидного и гликемического профилей крови, показателей воспаления и оксидативного стресса в крови) [Lee C.W. et al, 2017; Payab M. et al, 2018].

Еще более эффективной в этом отношении, чем введение самих мезенхимальных стволовых клеток от здорового (худощавого) донора – оказалась пересадка дифференцированных из них *ex vivo*, с помощью соответствующих факторов роста, бурых адипоцитов, или же пересадка кусочков бурой жировой ткани здорового донора целиком (т.е. вместе с мезенхимальными стволовыми клетками жировой ткани и адипоцитами на разных стадиях своего жизненного цикла) [Lee C.W. et al, 2017; Payab M. et al, 2018].

Предполагается, что в основе положительного влияния введения мезенхимальных стволовых клеток или пересадки кусочков бурой жировой ткани от здорового (не страдающего ожирением) донора на снижение массы тела и на метаболические параметры – лежит изменение профиля секреции адипокинов «новыми», донорскими жировыми клетками [Pham D.V. et al, 2023].

Можно представить себе в некотором не столь отдаленном будущем изъятие у пациента с ожирением его собственных мезенхимальных стволовых клеток, их генетическое редактирование *ex vivo* с целью нормализации их цитокинового и метаболического профиля, или же просто их содержание в таком микроокружении с правильным набором ростовых факторов, в котором они будут производить «правильный», более метаболически адекватный набор адипокинов – а затем их введение обратно пациенту [Pham D.V. et al, 2023].

Некоторые же виды мезенхимальной клеточной терапии – вообще не предполагают введения реципиенту жи-

вых донорских мезенхимальных стволовых клеток, либо не ставят их выживание и приживание в организме реципиента обязательным условием эффективности терапии [Lee C.W. et al, 2017; Payab M. et al, 2018].

Так, показано, что внутривенное, подкожное или интраназальное введение клеточных лизатов, приготовленных из мезенхимальных стволовых клеток здоровых (худощавых) доноров, или супернатанта (культуральной жидкости), в котором содержались и выращивались *ex vivo* эти клетки – хотя и менее эффективно, чем введение живых мезенхимальных стволовых клеток или пересадка бурых адипоцитов от здорового донора, и требует систематического введения, а не однократной процедуры пересадки – но тоже способствует снижению массы тела и нормализации метаболических параметров [Lee C.W. et al, 2017; Payab M. et al, 2018].

Клеточные лизаты из мезенхимальных стволовых клеток или супернатант (культуральная жидкость) из-под них – содержат их секретом (совокупность секретируемых ими цитокинов, ростовых факторов и других продуктов их жизнедеятельности), а также их экзосомы (внеклеточные пузырьки, выделяемые ими во внешнюю среду и содержащие различные белковые и липидные сигнальные молекулы) [Lee C.W. et al, 2017; Payab M. et al, 2018].

Генетическое редактирование *in vivo* с помощью CRISPR/Cas9 вирусных векторов

В экспериментальных моделях алиментарного ожирения на животных, редактирование генома *in vivo* при помощи CRISPR/Cas9 и вирусных векторов с внедрением метаболически благоприятных полиморфизмов ряда генов (например, INSR, LEPR, 5-HTTLPR), или с исправлением исходно метаболически неблагоприятных их вариантов – позволяет добиться снижения массы тела до 20-30% от исходной. Это при том, что для всех ныне существующих методов лекарственного лечения ожирения – включая наиболее клинически эффективные, такие, как применение агониста ГПП-1 семаглутида, или двойного агониста ГИП и ГПП-1 тирзепатида – большим успехом считается добиться снижения массы тела всего около 15-20% от исходной [Masi D. et al, 2022; Jayachandran M. et al, 2023; Zhu H. et al, 2023; Leuillier M. et al, 2023].

Интерес к перспективам такого метода лечения ожирения проявляют в том числе и психиатры. Об этом свидетельствует систематический обзор, посвященный перспективам генетической модификации центральной (гипоталамической) регуляции аппетита и расхода энергии в покое именно у психиатрических пациентов, с целью профилактики или лечения ожирения у них, опубликованный в сентябре 2024 года в журнале *Molecular Psychiatry* [Saeed S. et al, 2024].

Заключение

Мы надеемся, что после внимательного изучения данной статьи у читателя сложилось достаточно четкое представление:

1) о важности модификации образа жизни психиатрических пациентов (соблюдения низкокалорийной диеты и увеличения физической активности) – для борьбы с ожирением или для профилактики его развития;

2) о роли хронического носительства *Helicobacter pylori* в патогенезе алиментарного ожирения, и о важности ее эрадикации у ее носителей для эффективной борьбы с ожирением или профилактики его развития;

3) о возможностях выбора более метаболически благоприятных, потенциально менее орексигенных и/или менее адипогенных и диабетогенных, вариантов схем ПФТ – например, АП третьего поколения вместо АП первого и второго поколений, СИОЗС или СИОЗСиН вместо ТЦА и мirtазапина и т.п.;

4) о немедикаментозных альтернативах применению ПФТ как таковой – в частности, об ЭСТ, АКТ, ФИКТ, КПТ, ТМС, ТГТ, кетаминотерапии и др.;

5) о важности эффективного устранения депрессивной и/или негативной симптоматики для повышения физической активности пациентов, и о том, что получаемый от этого положительный эффект иногда может перевешивать орексигенное и адипогенное действие применяемых для этого лекарств;

6) о важности психотерапевтической и психофармакологической борьбы с тревогой для устранения стресс-индуцированного переедания у психиатрических пациентов;

7) о сравнительной эффективности и безопасности, сравнительных преимуществах и недостатках всех доступных на сегодняшний день опций как фармакологической (в диапазоне от достаточно давно известных метформина, бетагистина, орлистата и сибутрамина – и до новейших семаглутида и тирзепатида), так и нефармакологической борьбы с ожирением в психиатрии – в диапазоне от неинвазивной нейромодуляции (ТМС, tDCS, чрескожной СБН), использования БОС, ГБОТ или ТПА, и вплоть до радикальных хирургических методов – таких, как бариатрические операции для ограничения потребления калорий и/или психохирургические вмешательства для модификации пищевого поведения, липосакцию и/или оментэктомию для быстрого снижения жировой массы;

8) о перспективных, активно исследуемых ныне, методах лечения ожирения – например, МКТ, ТФМ, in vivo редактировании генома пациента с помощью CRISPR/Cas9 технологий, и о разрабатываемых рядом фармацевтических компаний перспективных лекарств для лечения ожирения;

9) о возможностях адьювантного к научным методам использования в лечении ожирения некоторых методов комплементарной и альтернативной медицины – в частности, гирудотерапии, апитерапии, иглоукалывания, лимфодренажного массажа, сауны, фитотерапии растительными термоджениками и антиоксидантами, сероводородных ванн и др.

Список литературы

- Адамчик А.С., Даутов Ю.Ю., Хакунов Р.Н. Оптимизация немедикаментозного подхода в лечении больных с метаболическим синдромом // CardioСоматика. – 2013. – № S1. – С. 6. – EDN TPFOER.
- Банщикова В.М., Невзорова Т.А. Психиатрия: Учебник. М.: Медицина, 1969.
- Быков Ю.В. Электросудорожная терапия в практике анестезиолога (практическое руководство). – М.: «ИНФРА-М». – 2013. – 222 с.
- Быков Ю.В., Беккер Р.А. Электросудорожная терапия как корректор некоторых побочных эффектов антипсихотической терапии // Acta Biomedica Scientifica (East Siberian Biomedical Journal). – 2020. – Т. 5. – № 2. – С. 55–82. – DOI: 10.29413/ABS.2020-5.2.9.
- Быков Ю.В., Беккер Р.А., Резников М.К. Депрессии и резистентность. Практическое руководство для врачей. М.: РИОР: Инфра-М., 2013. 374 с.
- Быков Ю.В., Нельсон А.И. Атропинокоматозная терапия: взгляд на проблему (Обзор литературы). Опубликовано на веб-сайте «Российский психореаниматологический ресурс» 17.05.2005 г. Доступно по адресу: <http://psychoreanimatology.org/modules/articles/article.php?id=61> (доступ проверен 28.09.2024).
- Былева Е.А., Солдаткин В.А. Пришла ли пора признать инсулиношоковую терапию шизофрении анахронизмом и полностью от нее отказаться? // Современная терапия психических расстройств. – 2023. – № 1. – С. 43–52. – DOI: 10.21265/PSYRN.2023.78.21.005.
- Васкель М.В., Емельянчик Г.В. Лечение метаболического синдрома в условиях санатория // Актуальные проблемы санаторно-курортного лечения : сборник научно-практических работ, посвященных 40-летию ОАО «БелагроЗдравница» и 25-летию филиала «Санаторий “Радон” ОАО “БелагроЗдравница”». – Гродно : Гродненский государственный медицинский университет, 2020. – С. 67–70. – EDN SCQQAT.
- Вотчал Б.Е. Очерки клинической фармакологии // М.: Медицина. – 1965.
- Макарова Г.А., Муравьев С.А., Дмитриева О.А. Применение гидроксидотерапии при РДТ // Медицинская наука и образование Урала. – 2007. – Т. 8. – № 2 (46). – С. 24–28. – EDN UGJBOT.
- Меньшикова Т.Б., Жукова Е.В. Влияние радона низкой концентрации на некоторые показатели менопаузального метаболического синдрома // Курортная медицина. – 2012. – № 4. – С. 35–37. – EDN: SDKHRT.
- Нельсон А.И. Краткое пособие для врачей по применению метода форсированной инсулинокоматозной терапии (ФИКТ). Опубликовано на веб-сайте «Российский психореаниматологический ресурс» 19.04.2004 г. Доступно по адресу: <https://psychoreanimatology.org/modules/articles/article.php?id=27> (доступ проверен 28.09.2024).
- Терских Е.Д., Сычева Е.И., Корома Л.А. Перспективность применения озонотерапии в санаторно-курортном лечении пациентов с метаболическим синдромом // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2021. – Т. 98. – № 3–2. – С. 191–192.
- Тхакушинов Р.А. Адаптивная роль разгрузочно-диетической терапии (РДТ) у пациентов с избыточным весом и ожирением // Агаджанянские чтения : материалы Всероссийской научно-практической конференции, Москва, 28–29 января 2016 года. – Москва: Российский университет дружбы народов (РУДН), 2016. – С. 144–145. – EDN XHMDDB.
- Чернышев А.В., Сорочинская И.Н. Эффективность применения озонотерапии и общих сероводородных ванн в комплексном санаторно-курортном лечении больных с метаболическим синдромом // Вестник восстановительной медицины. – 2012. – № 6. – С. 39–42.
- Шеров У.Н. Эффективность применения метформина в сочетании с озонотерапией у детей и подростков с метаболическим синдромом // Central Asian Journal of Medical and Natural Science. – 2022. – Т. 3. – № 6. – С. 311–314.
- Ahmed M.A., Ssemmondo E., Mark-Wagstaff C., Sathyapalan T. Advancements in the management of obesity: a review of current evidence and emerging therapies // Expert Review of Endocrinology and Metabolism. – 2024. – Vol. 19. – No. 3. – P. 257–268. – DOI: 10.1080/17446651.2024.2347258.
- Allegretti J.R., Kassam Z., Mullish B.H. et al. Effects of fecal microbiota transplantation with oral capsules in obese patients // Clinical Gastroenterology and Hepatology. – 2020. – Vol. 18. – No. 4. – P. 855–863. e2. – DOI: 10.1016/j.cgh.2019.07.006.
- Andersson D.P., Thorell A., Löfgren P. et al. Omentectomy in addition to gastric bypass surgery and influence on insulin sensitivity: a randomized double blind controlled trial // Clinical nutrition. – 2014. – Vol. 33. – No. 6. – P. 991–996. – DOI: 10.1016/j.clnu.2014.01.004.
- Antel J., Hebebrand J. Weight-reducing side effects of the antiepileptic agents topiramate and zonisamide // Appetite control. – 2012. – P. 433–466. – DOI: 10.1007/978-3-642-24716-3_20.
- Antoniak-Pietrynczak K., Zorena K., Jaskulak M. et al. Effect of Manual Lymphatic Drainage on the Concentrations of Selected Adipokines, Cytokines, C-Reactive Protein and Parameters of Carbohydrate and Lipid Metabolism in Patients with Abnormal Body Mass Index: Focus on Markers of Obesity and Insulin Resistance // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – Vol. 24. – No. 12. – P. 10338. – DOI: 10.3390/ijms241210338.

22. Aron-Wisniewsky J., Clément K., Nieuwdorp M. Fecal microbiota transplantation: a future therapeutic option for obesity/diabetes? // *Current Diabetes Reports*. – 2019. – Vol. 19. – No. 8. – P. 51. – DOI: 10.1007/s11892-019-1180-z.
23. Atiyeh B., Costagliola M., Illouz Y.G. et al. Functional and therapeutic indications of liposuction: personal experience and review of the literature // *Annals of plastic surgery*. – 2015. – Vol. 75. – No. 2. – P. 231–245. – DOI: 10.1097/SAP.000000000000055.
24. Bahmani M., Eftekhari Z., Saki K. et al. Obesity phytotherapy: review of native herbs used in traditional medicine for obesity // *Journal of evidence-based complementary and alternative medicine*. – 2016. – Vol. 21. – No. 3. – P. 228–234. – DOI: 10.1177/2156587215599105.
25. Baradaran A., Dehghanbanadaki H., Naderpour S. et al. The association between *Helicobacter pylori* and obesity: a systematic review and meta-analysis of case–control studies // *Clinical diabetes and endocrinology*. – 2021. – Vol. 7. – P. 1–11. – DOI: 10.1186/s40842-021-00131-w.
26. Blasi C. Influence of benzodiazepines on body weight and food intake in obese and lean Zucker rats // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. – 2000. – Vol. 24. – No. 4. – P. 561–577. – DOI: 10.1016/S0278-5846(00)00093-2.
27. Cao M., Yusuf H.A., Chen J. et al. The effect of exercise rehabilitation with exergames combined with ice therapy in the treatment of obese patients with gout: protocol for a clinical trial // *Trials*. – 2024. – Vol. 25. – No. 1. – P. 404. – DOI: 10.1186/s13063-024-08237-z.
28. Chakhtoura M., Haber R., Ghezzawi M. et al. Pharmacotherapy of obesity: an update on the available medications and drugs under investigation // *EClinicalMedicine*. – 2023. – Vol. 58. – P. 101882. – DOI: 10.1016/j.eclinm.2023.101882.
29. Chang E.H., Chavan S.S., Pavlov V.A. Cholinergic control of inflammation, metabolic dysfunction, and cognitive impairment in obesity-associated disorders: mechanisms and novel therapeutic opportunities // *Frontiers in neuroscience*. – 2019. – Vol. 13. – P. 263. – DOI: 10.3389/fnins.2019.00263.
30. Chang R.S., Cerit H., Hye T. et al. Stress-induced alterations in HPA-axis reactivity and mesolimbic reward activation in individuals with emotional eating // *Appetite*. – 2022. – Vol. 168. – P. 105707. – DOI: 10.1016/j.appet.2021.105707.
31. Cheon S.Y., Chung K.S., Roh S.S. et al. Bee venom suppresses the differentiation of preadipocytes and high fat diet-induced obesity by inhibiting adipogenesis // *Toxins*. – 2017. – Vol. 10. – No. 1. – P. 9. – DOI: 10.3390/toxins10010009.
32. Cohen Y., Kolodziej A., Morningstar M. Seventeen years since rimonabant's downfall: reassessing its suicidality risk profile // *Obesity*. – 2024. – Vol. 32. – No. 7. – P. 1235–1244. – DOI: 10.1002/oby.24019.
33. Cong Z., Tai Y., Gao T. et al. The effect of therapeutic massage on patients with obesity: A systematic review and meta-analysis // *Heliyon*. – 2024. – Vol. 10. – No. 7. – P. e28791. – DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e28791.
34. Consolim-Colombo F.M., Sangaletti C.T., Costa F.O. et al. Galantamine alleviates inflammation and insulin resistance in patients with metabolic syndrome in a randomized trial // *JCI insight*. – 2017. – Vol. 2. – No. 14. – P. e93340. – DOI: 10.1172/jci.insight.93340.
35. Costantini N., Mameli A., Marongiu F. Plasmapheresis for preventing complication of hypertriglyceridemia: a case report and review of literature // *American Journal of Therapeutics*. – 2016. – Vol. 23. – No. 1. – P. e288–e291. – DOI: 10.1097/MJT.0000000000000079.
36. Courcoulas A.P., King W.C., Belle S.H. et al. Seven-year weight trajectories and health outcomes in the Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (LABS) study // *JAMA surgery*. – 2018. – Vol. 153. – No. 5. – P. 427–434. – DOI: 10.1001/jamasurg.2017.5025.
37. Dalton B., Campbell I.C., Schmidt U. Neuromodulation and neurofeedback treatments in eating disorders and obesity // *Current Opinion in Psychiatry*. – 2017. – Vol. 30. – No. 6. – P. 458–473. – DOI: 10.1097/YCO.0000000000000361.
38. de Araujo C., Fitz R.C., da Natividade G.R. et al. Effects of transcranial direct current stimulation associated with hypocaloric diet on glucose homeostasis in obesity // *Obesity*. – 2022. – Vol. 30. – No. 12. – P. 2414–2423. – DOI: 10.1002/oby.23565.
39. Deardorff O.G., Syed A., Ames C.J., Yaeger J.S. et al. Ranitidine, metformin, and topiramate: Managing weight gain in a clozapine-treated patient with schizoaffective disorder // *The Primary Care Companion for CNS Disorders*. – 2014. – Vol. 16. – No. 3. – P. 27205. – DOI: 10.4088/PC.13l01598.
40. dela Peña I.C., Figueroa J.D., Shi W.X. Hypothesis: Amelioration of obesity-induced cognitive dysfunction via a lorcaserin–betahistone combination treatment // *Pharmacology Research and Perspectives*. – 2022. – Vol. 10. – No. 3. – P. e00947. – DOI: 10.1002/prp2.947.
41. Deng S.N., Yan Y.H., Zhu T.L. et al. Long-term NMDAR antagonism correlates weight loss with less eating // *Frontiers in Psychiatry*. – 2019. – Vol. 10. – P. 15. – DOI: 10.3389/fpsy.2019.00015.
42. Desai K.M., Chang T., Untereiner A., Wu L. Hydrogen sulfide and the metabolic syndrome // *Expert review of clinical pharmacology*. – 2011. – Vol. 4. – No. 1. – P. 63–73. – DOI: 10.1586/ecp.10.133.
43. Doherty C.S., Fortington L.V., Barley O.R. Blood, Sweat, and Tears: Implications for Hydration Testing in Combat Sports – Investigating Body Mass Loss and Biomarker Changes // *Scandinavian Journal of Medicine and Science in Sports*. – 2024. – Vol. 34. – No. 8. – P. e14701. – DOI: 10.1111/sms.14701.
44. Elmaleh-Sachs A., Schwartz J.L., Bramante C.T. et al. Obesity management in adults: a review // *JAMA*. – 2023. – Vol. 330. – No. 20. – P. 2000–2015. – DOI: 10.1001/jama.2023.19897.
45. Fachinelli C., Ison M., Echanca E.R. Effects of diazepam and flumazenil on food competition behavior in high- and low-aggression pigeons // *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. – 2003. – Vol. 74. – No. 3. – P. 765–770. – DOI: 10.1016/S0091-3057(02)01075-4.
46. Fang S., Wang M., Zheng Y., Zhou S., Ji G. Acupuncture and lifestyle modification treatment for obesity: a meta-analysis // *The American journal of Chinese medicine*. – 2017. – Vol. 45. – No. 02. – P. 239–254. – DOI: 10.1142/S0192415X1750015X.
47. Ferrulli A., Gandini S., Cammarata G. et al. Deep transcranial magnetic stimulation in combination with skin thermography in obesity: a window on sympathetic nervous system // *Acta Diabetologica*. – 2022. – Vol. 59. – No. 5. – P. 729–742. – DOI: 10.1007/s00592-022-01859-2.
48. Ferrulli A., Massarini S., Macri C., Luzi L. Safety and tolerability of repeated sessions of deep transcranial magnetic stimulation in obesity // *Endocrine*. – 2021. – Vol. 71. – P. 331–343. – DOI: 10.1007/s12020-020-02496-x.
49. Fontana J.M., Bozgeyik S., Gobbi M. et al. Whole-body cryostimulation in obesity. A scoping review // *Journal of Thermal Biology*. – 2022. – Vol. 106. – P. 103250. – DOI: 10.1016/j.jtherbio.2022.103250.
50. Formolo D.A., Gaspar J.M., Melo H.M. et al. Deep brain stimulation for obesity: a review and future directions // *Frontiers in neuroscience*. – 2019. – Vol. 13. – P. 323. – DOI: 10.3389/fnins.2019.00323.
51. Franco R., Fonoff E.T., Alvarenga P. et al. DBS for Obesity // *Brain sciences*. – 2016. – Vol. 6. – No. 3. – P. 21. – DOI: 10.3390/brainsci6030021.
52. Geisler J.G. 2,4-Dinitrophenol as medicine // *Cells*. – 2019. – Vol. 8. – No. 3. – P. 280. – DOI: 10.3390/cells8030280.
53. Gelisse P., Juntas-Morales R., Genton P. et al. Dramatic weight loss with levetiracetam // *Epilepsia*. – 2008. – Vol. 49. – No. 2. – P. 308–315. – DOI: 10.1111/j.1528-1167.2007.01273.x.
54. Gjørde L.K., Ruutu T., Peczynski C. et al. The impact of pre-transplantation diabetes and obesity on acute graft-versus-host disease, relapse and death after allogeneic hematopoietic cell transplantation: a study from the EBMT Transplant Complications Working Party // *Bone marrow transplantation*. – 2024. – Vol. 59. – No. 2. – P. 255–263. – DOI: 10.1038/s41409-023-02154-6.
55. Gleimer M., Li Y., Chang L. et al. Baseline body mass index among children and adults undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation: clinical characteristics and outcomes // *Bone marrow transplantation*. – 2015. – Vol. 50. – No. 3. – P. 402–410. – DOI: 10.1038/bmt.2014.280.
56. Gómez-Sámano M.Á., Guerrero-Castillo A.P., Abarca-Arroyo J.A. et al. Effect of liposuction on body weight and serum concentrations of leptin, lipids, glucose, and insulin: A meta-analysis // *Plastic and Reconstructive Surgery*. – 2023. – Vol. 151. – No. 3. – P. 402e–411e. – DOI: 10.1097/PRS.00000000000009913.
57. Gouveia F.V., Silk E., Davidson B. et al. A systematic review on neuromodulation therapies for reducing body weight in patients with obesity // *Obesity Reviews*. – 2021. – Vol. 22. – No. 10. – P. e13309.
58. Greenway F., de Jonge-Levitan L., Martin C. et al. Dietary herbal supplements with phenylephrine for weight loss // *Journal of medicinal food*. – 2006. – Vol. 9. – No. 4. – P. 572–578. DOI: 10.1089/jmf.2006.9.572.
59. Gross C., Blasey C.M., Roe R.L., Belanoff J.K. Mifepristone reduces weight gain and improves metabolic abnormalities associated with risperidone treatment in normal men // *Obesity*. – 2010. – Vol. 18. – No. 12. – P. 2295–2300. – DOI: 10.1038/oby.2010.51.
60. Grudén S., Forslund A., Alderborn G. et al. Safety of a novel weight loss combination product containing orlistat and acarbose // *Clinical Pharmacology in Drug Development*. – 2021. – Vol. 10. – No. 10. – P. 1242–1247. – DOI: 10.1002/cpdd.920.
61. Grundlingh J., Dargan P.I., El-Zanfaly M. et al. 2, 4-dinitrophenol (DNP): a weight loss agent with significant acute toxicity and risk of death // *Journal of medical toxicology*. – 2011. – Vol. 7. – P. 205–212. – DOI: 10.1007/s13181-011-0162-6.

62. Grywińska W. B., Głowacka A. Combining samidorphan with olanzapine to mitigate weight gain as a side effect in schizophrenia treatment // *Advances in Psychiatry and Neurology/Postępy Psychiatrii i Neurologii*. – 2023. – Vol. 32. – No. 3. – P. 128–137. – DOI: 10.5114/ppn.2023.132493.
63. Gu X.J., Chen R., Sun C.H. et al. Effect of adjunctive ranitidine for anti-psychotic-induced weight gain: A systematic review of randomized placebo-controlled trials // *Journal of International Medical Research*. – 2018. – Vol. 46. – No. 1. – P. 22–32. – DOI: 10.1177/0300060517716783.
64. Hadjikitouts S., Pickersgill T.P., Smith P.M. Drug points: weight loss associated with levetiracetam // *BMJ*. – 2003. – Vol. 327. – No. 7420. – P. 905. – DOI: 10.1136/bmj.327.7420.905.
65. Harvanová E., Petříková L., Bojtárová E. et al. Metabolic syndrome in long-term survivors after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation // *Klinická Onkologie: Casopis Ceske a Slovenske Onkologicke Spolecnosti*. – 2022. – Vol. 35. – No. 2. – P. 132–138. – DOI: 10.48095/ccko2022132.
66. Hasnain M., Vieweg W.R. Weight considerations in psychotropic drug prescribing and switching // *Postgraduate medicine*. – 2013. – Vol. 125. – No. 5. – P. 117–129. – DOI: 10.3810/pgm.2013.09.2706.
67. Hedrington M.S., Davis S.N. Considerations when using alpha-glucosidase inhibitors in the treatment of type 2 diabetes // *Expert opinion on pharmacotherapy*. – 2019. – Vol. 20. – No. 18. – P. 2229–2235. – DOI: 10.1080/14656566.2019.1672660.
68. Herman C.K., Hoschander A.S., Wong A. Post-bariatric body contouring // *Aesthetic surgery journal*. – 2015. – Vol. 35. – No. 6. – P. 672–687. – DOI: 10.1093/asj/sjv008.
69. Holmbäck U., Forslund A., Grudén S. et al. Effects of a novel combination of orlistat and acarbose on tolerability, appetite, and glucose metabolism in persons with obesity // *Obesity science and practice*. – 2020. – Vol. 6. – No. 3. – P. 313–323. – DOI: 10.1002/osp4.405.
70. Huang Z., Wang W., Huang L. et al. Suppression of Insulin Secretion in the Treatment of Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis // *Obesity*. – 2020. – Vol. 28. – No. 11. – P. 2098–2106. – DOI: 10.1002/oby.22955.
71. Hulse G., Kelty E., Hood S. et al. Novel indications for benzodiazepine antagonist flumazenil in GABA mediated pathological conditions of the central nervous system // *Current Pharmaceutical Design*. – 2015. – Vol. 21. – No. 23. – P. 3325–3342. – DOI: 10.2174/1381612821666150619092720.
72. Jayachandran M., Fei Z., Qu S. Genetic advancements in obesity management and CRISPR-Cas9-based gene editing system // *Molecular and Cellular Biochemistry*. – 2023. – Vol. 478. – No. 3. – P. 491–501. – DOI: 10.1007/s11010-022-04518-w.
73. Jeong H., Lee C., Cheng C. et al. Targeting of adipose tissue macrophages by bee venom phospholipase A2 attenuates high-fat diet-induced obesity // *International Journal of Obesity*. – 2021. – Vol. 45. – No. 8. – P. 1656–1667. – DOI: 10.1038/s41366-021-00823-4.
74. Jiang Z., Zhang G., Huang J. et al. A systematic review of body contouring surgery in post-bariatric patients to determine its prevalence, effects on quality of life, desire, and barriers // *Obesity reviews*. – 2021. – Vol. 22. – No. 5. – P. e13201. – DOI: 10.1111/obr.13201.
75. Joseph A., Moriceau S., Sica V. et al. Metabolic and psychiatric effects of acyl coenzyme A binding protein (ACBP)/diazepam binding inhibitor (DBI) // *Cell Death and Disease*. – 2020. – Vol. 11. – No. 7. – P. 502. – DOI: 10.1038/s41419-020-2716-5.
76. Kaiser B., Gemesi K., Holzmann S.L. et al. Stress-induced hyperphagia: empirical characterization of stress-overeaters // *BMC Public Health*. – 2022. – Vol. 22. – No. 1. – P. 100. – DOI: 10.1186/s12889-021-12488-9.
77. Kang D., Jing Z., Li R. et al. Effect of betahistidine and metformin on anti-psychotic-induced weight gain: an analysis of two clinical trials // *Frontiers in psychiatry*. – 2018. – Vol. 9. – P. 620. – DOI: 10.3389/fpsy.2018.00620.
78. Kaul I., Sawchak S., Correll C.U. et al. Efficacy and safety of the muscarinic receptor agonist KarXT (xanomeline-trospium) in schizophrenia (EMERGENT-2) in the USA: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, flexible-dose phase 3 trial // *The Lancet*. – 2024. – Vol. 403. – No. 10422. – P. 160–170. – DOI: 10.1016/S0140-6736(23)02190-6.
79. Kautzky A., Heneis K., Stengg K., Fröhlich S., Kautzky-Willer A. Short term caloric restriction and biofeedback enhance psychological wellbeing and reduce overweight in healthy women // *Journal of Personalized Medicine*. – 2021. – Vol. 11. – No. 11. – P. 1096. – DOI: 10.3390/jpm11111096.
80. Kayıkçıoğlu M., Shahbazova S., Ibrahimov F., Can L.H. Cumulative non-HDL-cholesterol burden in patients with hypertriglyceridemia receiving long-term fibrate therapy: Real life data from a lipid clinic cohort // *Archives of the Turkish Society of Cardiology/Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*. – 2020. – Vol. 48. – No. 4. – P. 359–367. – DOI: 10.5543/tkda.2019.25169.
81. Khan S., Vij K., Lopez E. Off-Label Use of Naltrexone in Pica and Other Compulsive Behaviors: A Report of Two Cases // *Cureus*. – 2024. – Vol. 16. – No. 7. – P. e65845. – DOI: 10.7759/cureus.65845.
82. Koncz D., Tóth B., Roza O., Csupor D. et al. A systematic review of the European rapid alert system for food and feed: tendencies in illegal food supplements for weight loss // *Frontiers in Pharmacology*. – 2021. – Vol. 11. – P. 611361. – DOI: 10.3389/fphar.2020.611361.
83. Lazzaroni E., Nasr M.B., Lorentelli C. et al. Anti-diabetic drugs and weight loss in patients with type 2 diabetes // *Pharmacological Research*. – 2021. – Vol. 171. – P. 105782. – DOI: 10.1016/j.phrs.2021.105782.
84. Lee C.W., Hsiao W.T., Lee O.S. Mesenchymal stromal cell-based therapies reduce obesity and metabolic syndromes induced by a high-fat diet // *Translational Research*. – 2017. – Vol. 182. – P. 61–74. e8. – DOI: 10.1016/j.trsl.2016.11.003.
85. Lee K., Abraham S., Cleaver R. A systematic review of licensed weight-loss medications in treating antipsychotic-induced weight gain and obesity in schizophrenia and psychosis // *General Hospital Psychiatry*. – 2022. – Vol. 78. – P. 58–67. – DOI: 10.1016/j.genhosppsy.2022.07.006.
86. Lee Y., Pędziwiatr M., Major P. et al. The effect of omentectomy added to bariatric surgery on metabolic outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *Surgery for Obesity and Related Diseases*. – 2018. – Vol. 14. – No. 11. – P. 1766–1782. – DOI: 10.1016/j.soard.2018.08.003.
87. Lee Y.J., Kim H.M., Jang Y.N. et al. Buspirone Induces Weight Loss and Normalization of Blood Pressure via the Stimulation of PPAR δ Dependent Energy Producing Pathway in Spontaneously Hypertensive Rats // *PPAR research*. – 2023. – Vol. 2023. – No. 1. – P. 7550164. – DOI: 10.1155/2023/7550164.
88. Lei Y., Liang Y., Zhang X. et al. Double Filtration Plasmapheresis (DFPP) in Severe Hypertriglyceridemia Patients – a Pilot Study // *Clinical Laboratory*. – 2022. – Vol. 68. – No. 7. – DOI: 10.7754/Clin.Lab.2021.211051.
89. Leuillier M., Duflo T., Ménoret S. et al. CRISPR/Cas9-mediated inactivation of the phosphatase activity of soluble epoxide hydrolase prevents obesity and cardiac ischemic injury // *Journal of advanced research*. – 2023. – Vol. 43. – P. 163–174. – DOI: 10.1016/j.jare.2022.03.004.
90. Liu A.G., Arceneaux K.P., Chu J.T. et al. The effect of caffeine and albuterol on body composition and metabolic rate // *Obesity*. – 2015. – Vol. 23. – No. 9. – P. 1830–1835. – DOI: 10.1002/oby.21163.
91. Liu Y., Han F., Xia Z. et al. The effects of bupropion alone and combined with naltrexone on weight loss: a systematic review and meta-regression analysis of randomized controlled trials // *Diabetology and Metabolic Syndrome*. – 2024. – Vol. 16. – No. 1. – P. 93. – DOI: 10.1186/s13098-024-01319-7.
92. Liu Y., Shuai P., Chen W. et al. Association between Helicobacter pylori infection and metabolic syndrome and its components // *Frontiers in Endocrinology*. – 2023. – Vol. 14. – P. 1188487. – DOI: 10.3389/fendo.2023.1188487.
93. Lopes-Martins R.B., Barbosa L.V., Sousa M.B. et al. The Effects of Body Cold Exposure (Cryolipolysis) on Fat Mass and Plasma Cholesterol // *Life*. – 2024. – Vol. 14. – No. 9. – P. 1082. – DOI: 10.3390/life14091082.
94. Loves S., van Groningen L., Filius M. et al. High-dose, diazoxide-mediated insulin suppression boosts weight loss induced by lifestyle intervention // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2018. – Vol. 103. – No. 11. – P. 4014–4022. – DOI: 10.1210/je.2018-01147.
95. 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, Behavior, and Immunity*. – 2024. – Vol. 119. – P. 801–806. – DOI: 10.1016/j.bbi.2024.04.040.
96. Malnick S.H., Fisher D., Somin M., Neuman M.G. Treating the metabolic syndrome by fecal transplantation – current status // *Biology*. – 2021. – Vol. 10. – No. 5. – P. 447. – DOI: 10.3390/biology10050447.
97. Masi D., Tozzi R., Watanabe M. Genome Editing and Obesity // *Genome Editing in Cardiovascular and Metabolic Diseases*. – Singapore : Springer Nature Singapore, 2022. – Vol. 1396. – P. 179–190. – DOI: 10.1007/978-981-19-5642-3_12.
98. 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) // *International Journal of Hyperthermia*. – 2024. – Vol. 41. – No. 1. – P. 2351459. – DOI: 10.1080/02656736.2024.2351459.
99. Massart D., Sohawon S., Noordally O. Medicinal leeches // *Revue medicale de Bruxelles*. – 2009. – Vol. 30. – No. 5. – P. 533–536. – PMID: 19998801.
100. Mazza M., Kotzalis G.D., Marano G. et al. Lorcaserin: worthy of further insights? Results from recent research // *CNS and Neurological Disorders-Drug Targets*. – 2024. – Vol. 23. – No. 3. – P. 278–283. – DOI: 10.2174/1871527322666230330124137.
101. Merideth C.H. A Single-Center, Double-Blind, Placebo-Controlled Evaluation of Lamotrigine in the Treatment of Obesity in Adults // *Journal of*

- Clinical Psychiatry. – 2006. – Vol. 67. – No. 2. – P. 258–262. – DOI: 10.4088/jcp.v67n0212.
102. Milton-Laskibar I., Martínez J.A., Portillo M.P. Current knowledge on beetroot bioactive compounds: Role of nitrate and betalains in health and disease // *Foods*. – 2021. – Vol. 10. – No. 6. – P. 1314. – DOI: 10.3390/foods10061314.
 103. Mirzababaei A., Mahmoodi M., Keshtkar A. et al. The interaction between dietary nitrates/nitrites intake and gut microbial metabolites on metabolic syndrome: a cross-sectional study // *Frontiers in Public Health*. – 2024. – Vol. 12. – P. 1398460. – DOI: 10.3389/fpubh.2024.1398460.
 104. Mohan S., Barel L.A., Benrahla D.E. et al. Development of carbon monoxide-releasing molecules conjugated to polysaccharides (glyco-CORMs) for delivering CO during obesity // *Pharmacological Research*. – 2023. – Vol. 191. – P. 106770. – DOI: 10.1016/j.phrs.2023.106770.
 105. Molinero L.L., Yin D., Lei Y.M. et al. High-fat diet-induced obesity enhances allograft rejection // *Transplantation*. – 2016. – Vol. 100. – No. 5. – P. 1015–1021. – DOI: 10.1097/TP.0000000000001141.
 106. Monem R.G., Okusaga O.O. Repetitive transcranial magnetic stimulation: a potential treatment for obesity in patients with schizophrenia // *Behavioral Sciences*. – 2021. – Vol. 11. – No. 6. – P. 86. – DOI: 10.3390/bs11060086.
 107. Naguy A., AlShalabi S.R., AlKhadhari S. Betahistine-associated weight loss and improved cognitive and negative symptoms: domain in early-onset schizophrenia // *American Journal of Therapeutics*. – 2019. – Vol. 26. – No. 6. – P. e790–e792. – DOI: 10.1097/MJT.0000000000000965.
 108. Naguy A., Pridmore S., Alamiri B. Adjuvant pitolisant in a case with early-onset schizophrenia // *Clinical Neuropharmacology*. – 2021. – Vol. 44. – No. 6. – P. 229–230. – DOI: 10.1097/WNF.0000000000000472.
 109. Normand E., Montero A., López-Nava G., Bautista-Castaño I. Review about psychological barriers to lifestyle modification, changes in diet habits, and health-related quality of life in bariatric endoscopy // *Nutrients*. – 2022. – Vol. 14. – No. 3. – P. 595. – DOI: 10.3390/nu14030595.
 110. Orrù G., Cesari V., Malloggi E. et al. The effects of Transcranial Direct Current Stimulation on food craving and food intake in individuals affected by obesity and overweight: a mini review of the magnitude of the effects // *AIMS neuroscience*. – 2022. – Vol. 9. – No. 3. – P. 358–372. – DOI: 10.3934/Neuroscience.2022020.
 111. Ostojic S.M. Hydrogen as a potential therapeutic in obesity: targeting the brain // *Trends in Endocrinology and Metabolism*. – 2021. – Vol. 32. – No. 4. – P. 191–193. – DOI: 10.1016/j.tem.2021.01.002.
 112. Paul A.K., Jahan R., Paul A. et al. The role of medicinal and aromatic plants against obesity and arthritis: A review // *Nutrients*. – 2022. – Vol. 14. – No. 5. – P. 985. – DOI: 10.3390/nu14050985.
 113. Payab M., Goodarzi P., Foroughi Heravani N. et al. Stem cell and obesity: current state and future perspective // *Cell Biology and Translational Medicine, Volume 2: Approaches for Diverse Diseases and Conditions*. – 2018. – Vol. 1089. – P. 1–22. – DOI: 10.1007/5584_2018_227.
 114. Pearce E.N. Thyroid hormone and obesity // *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. – 2012. – Vol. 19. – No. 5. – P. 408–413. – DOI: 10.1097/MED.0b013e328355cd6c.
 115. Pelot N.A., Grill W.M. Effects of vagal neuromodulation on feeding behavior // *Brain research*. – 2018. – Vol. 1693. – P. 180–187. – DOI: 10.1016/j.brainres.2018.02.003.
 116. Pereira A.Z., de Almeida-Pitito B., Eugenio G.C. et al. Impact of obesity and visceral fat on mortality in hematopoietic stem cell transplantation // *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. – 2021. – Vol. 45. – No. 7. – P. 1597–1603. – DOI: 10.1002/jpen.2048.
 117. Petelin A., Kenig S., Kopinč R. et al. Effects of royal jelly administration on lipid profile, satiety, inflammation, and antioxidant capacity in asymptomatic overweight adults // *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. – 2019. – Vol. 2019. – No. 1. – P. 4969720. – DOI: 10.1155/2019/4969720.
 118. Pham D.V., Nguyen T.K., Park P.H. Adipokines at the crossroads of obesity and mesenchymal stem cell therapy // *Experimental and Molecular Medicine*. – 2023. – Vol. 55. – No. 2. – P. 313–324. – DOI: 10.1038/s12276-023-00940-2.
 119. Pittler M.H., Ernst E. Complementary therapies for reducing body weight: a systematic review // *International Journal of Obesity*. – 2005. – Vol. 29. – No. 9. – P. 1030–1038. – DOI: 10.1038/sj.ijo.0803008.
 120. Pleger B. Invasive and non-invasive stimulation of the obese human brain // *Frontiers in Neuroscience*. – 2018. – Vol. 12. – P. 884. – DOI: 10.3389/fnins.2018.00884.
 121. Podstawski R., Boryslawski K., Clark C.C. et al. Correlations between repeated use of dry sauna for 4 x 10 minutes, physiological parameters, anthropometric features, and body composition in young sedentary and overweight men: Health implications // *BioMed research international*. – 2019. – Vol. 2019. – No. 1. – P. 7535140. – DOI: 10.1155/2019/7535140.
 122. Poyurovsky M., Tal V., Maayan R. et al. The effect of famotidine addition on olanzapine-induced weight gain in first-episode schizophrenia patients: a double-blind placebo-controlled pilot study // *European Neuropsychopharmacology*. – 2004. – Vol. 14. – No. 4. – P. 332–336. – DOI: 10.1016/j.euroneuro.2003.10.004.
 123. Radonjić N.V., Schwartz T.L., Stahl S.M. (ed.). *Case Studies: Stahl's Essential Psychopharmacology: Volume 5*. – Cambridge University Press. – 2024. – 524 p. – ISBN: 978-1108463614.
 124. Reiber B.M., Leemeyer A.R., Bremer M.J., de Brauw M., Bruin S.C. Weight loss results and compliance with follow-up after bariatric surgery // *Obesity surgery*. – 2021. – Vol. 31. – No. 8. – P. 3606–3614. – DOI: 10.1007/s11695-021-05450-6.
 125. Reynolds G.P., Kirk S.L. Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment – pharmacological mechanisms // *Pharmacology and Therapeutics*. – 2010. – Vol. 125. – No. 1. – P. 169–179. – DOI: 10.1016/j.pharmthera.2009.10.010.
 126. Rigamonti A.E., Rubino F.M., Caroli D. et al. Effects of Melatonin on Exercise-Induced Oxidative Stress in Adults with Obesity Undergoing a Multi-disciplinary Body Weight Reduction Program // *Journal of Clinical Medicine*. – 2024. – Vol. 13. – No. 17. – P. 5216. – DOI: 10.3390/jcm13175216.
 127. Ruban A., Stoenchev K., Ashrafian H., Teare J. Current treatments for obesity // *Clinical Medicine*. – 2019. – Vol. 19. – No. 3. – P. 205–212. – DOI: 10.7861/clinmedicine.19-3-205.
 128. Saeed S., Bonnefond A., Froguel P. Obesity: exploring its connection to brain function through genetic and genomic perspectives // *Molecular Psychiatry*. – 2024. – P. 1–8. – DOI: 10.1038/s41380-024-02737-9. – Online ahead of print.
 129. Samuels J.M., Niswender K.D., Roumie C.L. et al. Adverse event comparison between glucagon-like peptide-1 receptor agonists and other anti-obesity medications following bariatric surgery // *Diabetes, Obesity and Metabolism*. – 2024. – Vol. 26. – No. 9. – P. 3906–3913. – DOI: 10.1111/dom.15737.
 130. Schaefer M., Leopold K., Hinzpeter A., Heinz A., Krebs, M. Memantine-associated reversal of clozapine-induced weight gain // *Pharmacopsychiatry*. – 2007. – Vol. 40. – No. 04. – P. 149–151. – DOI: 10.1055/s-2007-984391.
 131. Seely K.A., Brents L.K., Franks L.N. et al. AM-251 and rimonabant act as direct antagonists at mu-opioid receptors: implications for opioid/cannabinoid interaction studies // *Neuropharmacology*. – 2012. – Vol. 63. – No. 5. – P. 905–915. – DOI: 10.1016/j.neuropharm.2012.06.046.
 132. Shi Q., Wang Y., Hao Q. et al. Pharmacotherapy for adults with overweight and obesity: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials // *The Lancet*. – 2022. – Vol. 399. – No. 10321. – P. 259–269. – DOI: 10.1016/S0140-6736(24)00351-9.
 133. Shiromwar S.S., Chidrawar V.R., Singh S. et al. Multi-faceted anti-obesity effects of N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) receptor modulators: central-peripheral crosstalk // *Journal of Molecular Neuroscience*. – 2024. – Vol. 74. – No. 1. – P. 13. – DOI: 10.1007/s12031-023-02178-z.
 134. Sica V., Martins I., Motiño O. et al. Antibody-mediated neutralization of ACBP/DBI has anorexigenic and lipolytic effects // *Adipocyte*. – 2020. – Vol. 9. – No. 1. – P. 116–119. – DOI: 10.1080/21623945.2020.1736734.
 135. Smith R.C., Maayan L., Wu R. et al. Betahistine effects on weight-related measures in patients treated with antipsychotic medications: a double-blind placebo-controlled study // *Psychopharmacology*. – 2018. – Vol. 235. – No. 12. – P. 3545–3558. – DOI: 10.1007/s00213-018-5079-1.
 136. Sohoul M.H., Eslamian G., Malekpour Alamdari N. et al. Effects of N-acetylcysteine on aging cell and obesity complications in obese adults: a randomized, double-blind clinical trial // *Frontiers in Nutrition*. – 2023. – Vol. 10. – P. 1237869. – DOI: 10.3389/fnut.2023.1237869.
 137. Spezzini J., Piragine E., Flori L., Calderone V., Martelli A. Natural H2S-donors: A new pharmacological opportunity for the management of overweight and obesity // *Phytotherapy Research*. – 2024. – Vol. 38. – No. 5. – P. 2388–2405. – DOI: 10.1002/ptr.8181.
 138. Spiller H.A., James K.J., Scholzen S., Borys D.J. A descriptive study of adverse events from clenbuterol misuse and abuse for weight loss and bodybuilding // *Substance Abuse*. – 2013. – Vol. 34. – No. 3. – P. 306–312. – DOI: 10.1080/08897077.2013.772083.
 139. Stahl S.M. *Stahl's essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications*. – Cambridge university press. – 2021. – 644 p. – ISBN: 978-1108971638.
 140. Stohs S.J., Badmaev V. A review of natural stimulant and non-stimulant thermogenic agents // *Phytotherapy research*. – 2016. – Vol. 30. – No. 5. – P. 732–740. – DOI: 10.1002/ptr.5583.

141. Supuran C.T. Anti-obesity carbonic anhydrase inhibitors: challenges and opportunities //Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry. – 2022. – Vol. 37. – No. 1. – P. 2478–2488. – DOI: 10.1080/14756366.2022.2121393.
142. Tabesh M.R., Maleklou F., Ejtehadi F., Alizadeh Z. Nutrition, physical activity, and prescription of supplements in pre-and post-bariatric surgery patients: a practical guideline //Obesity surgery. – 2019. – Vol. 29. – P. 3385–3400. – doi: 10.1007/s11695-019-04112-y.
143. Tabisz H., Modlinska A., Kujawski S., Słomko, J., Zalewski P. Whole-body cryotherapy as a treatment for chronic medical conditions? //British Medical Bulletin. – 2023. – Vol. 146. – No. 1. – P. 43–72. – DOI: 10.1093/bmb/ldad007.
144. Tek N.A., Şentüre Ş.A., Ersoy N. Is Propolis a Potential Anti-Obesogenic Agent for Obesity? //Current Nutrition Reports. – 2024. – Vol. 13. – No. 2. – P. 186–193. – DOI: 10.1007/s13668-024-00524-0.
145. Terzo S., Mulè F., Amato A. Honey and obesity-related dysfunctions: A summary on health benefits //The Journal of Nutritional Biochemistry. – 2020. – Vol. 82. – P. 108401. – DOI: 10.1016/j.jnutbio.2020.108401.
146. Teufel M., Stephan K., Kowalski A. et al. Impact of biofeedback on self-efficacy and stress reduction in obesity: a randomized controlled pilot study //Applied psychophysiology and biofeedback. – 2013. – Vol. 38. – P. 177–184. – DOI: 10.1007/s10484-013-9223-8.
147. Trotti L.M., Saini P., Koola C. et al. Flumazenil for the treatment of refractory hypersomnolence: clinical experience with 153 patients //Journal of Clinical Sleep Medicine. – 2016. – T. 12. – №. 10. – C. 1389–1394. – DOI: 10.5664/jcsm.6196.
148. Tsapas A., Karagiannis T., Kakotrichi P. et al. Comparative efficacy of glucose-lowering medications on body weight and blood pressure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis //Diabetes, Obesity and Metabolism. – 2021. – Vol. 23. – No. 9. – P. 2116–2124. – DOI: 10.1111/dom.14451.
149. Tsuneyama K., Chen Y.C., Fujimoto M. et al. Advantages and disadvantages of hyperbaric oxygen treatment in mice with obesity hyperlipidemia and steatohepatitis //The Scientific World Journal. – 2011. – Vol. 11. – No. 1. – P. 2124–2135. – DOI: 10.1100/2011/380236.
150. Ugusman A., Shahrin S.S., Azizan N.H. et al. Role of honey in obesity management: A systematic review //Frontiers in Nutrition. – 2022. – Vol. 9. – P. 924097. – DOI: 10.3389/fnut.2022.924097.
151. Vajdi M., Moeinolsadat S., Noshadi N. et al. Effect of melatonin supplementation on body composition and blood pressure in adults: A systematic review and Dose-Response meta-analysis of randomized controlled trial //Heliyon. – 2024. – Vol. 10. – No. 14. – P. e34604. – DOI: 10.1016/j.heliyon.2024.e34604.
152. Vajdi M., Musazadeh V., Khajeh M. et al. The effects of royal jelly supplementation on anthropometric indices: a GRADE-assessed systematic review and dose-response meta-analysis of randomized controlled trials //Frontiers in Nutrition. – 2023. – Vol. 10. – P. 1196258. – DOI: 10.3389/fnut.2023.1196258.
153. Velazquez A., Apovian C.M. Pharmacological management of obesity //Minerva endocrinologica. – 2017. – Vol. 43. – No. 3. – P. 356–366. – DOI: 10.23736/S0391-1977.17.02654-2.
154. Voinov V.A. Therapeutic apheresis in metabolic syndrome //Immunology, Endocrine and Metabolic Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Immunology, Endocrine and Metabolic Agents). – 2018. – Vol. 18. – No. 1. – P. 38–54. – DOI: 10.2174/1871522218666180608114536.
155. Wadden T.A., Chao A.M., Moore M. et al. The role of lifestyle modification with second-generation anti-obesity medications: comparisons, questions, and clinical opportunities //Current obesity reports. – 2023. – Vol. 12. – No. 4. – P. 453–473. – DOI: 10.1007/s13679-023-00534-z.
156. Wadden T.A., Tronieri J.S., Butryn M.L. Lifestyle modification approaches for the treatment of obesity in adults //American psychologist. – 2020. – Vol. 75. – No. 2. – P. 235–251. – DOI: 10.1037/amp0000517.
157. Wang J.Y., Kang J.W., Wu C.Y. et al. The effects of incretin-based therapies on weight reduction and metabolic parameters in children with obesity: A systematic review and meta-analysis //Obesity Reviews. – 2024. – Vol. 25. – No. 4. – P. e13686. – DOI: 10.1111/obr.13686.
158. Wang L., Yu C.C., Li J. et al. Mechanism of action of acupuncture in obesity: a perspective from the hypothalamus //Frontiers in Endocrinology. – 2021. – Vol. 12. – P. 632324. – DOI: 10.3389/fendo.2021.632324.
159. Weiss B.M., Vogl D.T., Berger N.A. et al. Trimming the fat: obesity and hematopoietic cell transplantation //Bone marrow transplantation. – 2013. – Vol. 48. – No. 9. – P. 1152–1160. – DOI: 10.1038/bmt.2012.201.
160. Wilkinson D., Nolting M., Mahadi M.K. et al. Hyperbaric oxygen therapy increases insulin sensitivity in overweight men with and without type 2 diabetes //Diving Hyperb Med. – 2015. – Vol. 45. – No. 1. – P. 30–36. – PMID: 25964036.
161. Wilkinson D., Szekely S., Gue B. et al. Assessment of insulin sensitivity during hyperbaric oxygen treatment //Diving and hyperbaric medicine. – 2020. – Vol. 50. – No. 3. – P. 238–243. – DOI: 10.28920/dhm50.3.238-243.
162. Wilson K. Obesity: lifestyle modification and behavior interventions //FP essentials. – 2020. – Vol. 492. – P. 19–24. – PMID: 32383844.
163. Zhang R.Q., Tan J., Li F.Y. et al. Acupuncture for the treatment of obesity in adults: a systematic review and meta-analysis //Postgraduate medical journal. – 2017. – Vol. 93. – No. 1106. – P. 743–751. – DOI: 10.1136/postgradmedj-2017-134969.
164. Zhang Y., Tan S., Xu J. et al. Hydrogen therapy in cardiovascular and metabolic diseases: from bench to bedside //Cellular Physiology and Biochemistry. – 2018. – Vol. 47. – No. 1. – P. 1–10. – DOI: 10.1159/000489737.
165. Zhu H., Liu D., Sui M. et al. CRISPRa-based activation of Fgf21 and Fndc5 ameliorates obesity by promoting adipocytes browning //Clinical and Translational Medicine. – 2023. – Vol. 13. – No. 7. – P. e1326. – DOI: 10.1002/ctm2.1326.
166. Zhu L., Zhang J., Yang H. et al. Propolis polyphenols: A review on the composition and anti-obesity mechanism of different types of propolis polyphenols //Frontiers in Nutrition. – 2023. – Vol. 10. – P. 1066789. – DOI: 10.3389/fnut.2023.1066789.
167. Zhu Q., Tong Y., Wu T. et al. Comparison of the hypoglycemic effect of acarbose monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus consuming an Eastern or Western diet: a systematic meta-analysis //Clinical therapeutics. – 2013. – Vol. 35. – No. 6. – P. 880–899. – DOI: 10.1016/j.clinthera.2013.03.020.
168. Zulkifli M.F., Radzi M.M., Saludes J.P. et al. Potential of natural honey in controlling obesity and its related complications //Journal of Evidence-Based Integrative Medicine. – 2022. – Vol. 27. – P. 2515690X221103304. – DOI: 10.1177/2515690X221103304.

Дата поступления: 01.11.2024

Received: 01.11.2024

Принята к печати: 29.11.2024

Accepted: 29.11.2024

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

Научный центр психического здоровья для молодых ученых

Для цитирования: Научный центр психического здоровья для молодых ученых. Психиатрия и психофармакотерапия. 2024; 6: 36.
DOI: 10.62202/2075-1761-2024-26-6-36

Mental Health Research Center for Young Scientists

For citation: Mental Health Research Center for Young Scientists. Psychiatry and psychopharmacotherapy. 2024; 6: 36.
DOI: 10.62202/2075-1761-2024-26-6-36



VI Костромская Всероссийская школа молодых ученых и специалистов в области психического здоровья с 3 по 5 октября 2024 г. объединила более 200 специалистов из всех регионов России, а также стран ближнего зарубежья. Организатором научного события выступил Научный центр психического здоровья.

Темой Всероссийской школы в этом году стали актуальные вопросы возрастных аспектов психических заболеваний в условиях современных социальных вызовов. За три дня прозвучало 38 докладов ведущих ученых и врачей из исследовательских научных и медицинских центров, высших образовательных учреждений Москвы, Санкт-Петербурга, Томска, Ростова-на-Дону, Нижнего Новгорода и Минска.

В рамках научных докладов рассматривались клинико-биологические аспекты психических заболеваний, текущие тенденции и перспективы психофармакотерапии, психиатрия чрезвычайных и экстремальных ситуаций, проблемы и тенденции в диагностике и терапии психических заболеваний. Кроме этого, в рамках Школы обсуждались расстройства аутистического спектра, аутоагрессивное поведение в подростково-юношеском возрасте, когнитивное снижение в пожилом возрасте, прошли разборы клинических случаев.

«Шестая Всероссийская школа молодых ученых и специалистов в области психического здоровья – это масштабное научное событие, которое позволяет нам не только обсудить современные тенденции в области психиатрии, но и поделиться опытом, результатами научной и клинической работы. Молодым специалистам здесь предоставлена уникальная возможность выступить с докладами перед ученым с мировым именем, принять участие в дискуссиях. Так мы закладываем будущее психиатрической науки», – отметила д.м.н., исполняющий обязанности директора Научного центра психического здоровья Юлия Александровна Чайка.

В рамках Школы прошел конкурс молодых ученых, его победители выступили с докладами и приняли участие в

работе постерной секции. Тезисы, прошедшие конкурсный отбор, были опубликованы в специальном выпуске в специальном выпуске научно-практического журнала «Психиатрия» (Scopus, РИНЦ) 2024 №4 выпуск 2. Всем слушателям и конкурсантам Школы вручили сертификаты НМО, победителям конкурса научных работ – дипломы.

«Вот уже 80 лет Научный центр психического здоровья является флагманом в разработке новых подходов к профилактике, диагностике, лечению и реабилитации в психиатрии. Одна из наших первоочередных задач – привлечение молодых специалистов к изучению фундаментальных и прикладных научных вопросов психиатрии, этому способствует проведение образовательных школ. Мы планируем продолжать эту хорошую традицию», – подчеркнула Юлия Александровна

Она отметила, что с 2024 года при поддержке Минобрнауки в Центре запланировано расширение исследовательских лабораторий. Это новые, уникальные для страны возможности реализации полученных знаний для молодых ученых.

Неоценимый вклад Научного центра психического здоровья в трансляцию и популяризацию традиций отечественной психиатрической науки отметил в своей приветственной телеграмме министр науки и высшего образования РФ Валерий Фальков. Участники Школы также получили приветствия Комитета по охране здоровья и Комитета по защите семьи, вопросам отцовства, материнства и детства Государственной думы, от д.м.н., профессора, президента Российского общества психиатров Николая Григорьевича Незнанова.

В рамках Школы 2 октября в Костроме состоялась торжественная церемония открытия мемориальной доски выдающемуся отечественному психиатру, академику, Герою социалистического труда Андрею Владимировичу Снежневскому, 120-летие со дня рождения которого мы отмечаем в этом году. Памятный знак установлен на территории Костромской областной психиатрической больницы, где Андрей Владимирович начинал свой профессиональный путь.



Глубокоуважаемые коллеги!

**29–31 января 2025 года в Москве состоится
НЕЙРОПСИХИАТРИЧЕСКИЙ ФОРУМ,**

в рамках которого пройдут

Симпозиум памяти Т. А. Доброхотовой

**и IX научная конференция «ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И ПРИКЛАДНЫЕ АСПЕКТЫ
ВОССТАНОВЛЕНИЯ ПСИХИЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ
ПОСЛЕ ТРАВМЫ МОЗГА: МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД»**

МЕСТО ПРОВЕДЕНИЯ:

ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н. Н. Бурденко»

Минздрава России

(Москва, ул. 4-ая Тверская-Ямская, д. 16, Конгресс-центр, 3 этаж).

ФОРМАТ МЕРОПРИЯТИЯ: аудиторный.

ОРГАНИЗАТОРЫ:

- ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, Москва
- Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. А. Л. Поленова — филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург
- Московский научно-исследовательский институт психиатрии — филиала ФГБУ «НМИЦ ПН им. В. П. Сербского» Минздрава России, Москва
- ФГБУ НМИЦ психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева, Санкт-Петербург
- Ассоциация нейрохирургов России
- Союз реабилитологов России
- Российское общество психиатров

ЦЕЛЕВАЯ АУДИТОРИЯ:

В работе форума примут участие специалисты в области нейрохирургии и нейротравматологии, анестезиологии и реаниматологии, неврологии, психиатрии, философии сознания, нейролингвистики, психологии, нейрофизиологии, физической и реабилитационной медицины.

Ожидаемое количество участников и слушателей — 300–400 человек.

НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ:

- нейронауки: нейропсихиатрия, нейропсихология, нейрофилософия, нейролингвистика;
- философские аспекты феномена сознания;
- клинические аспекты механизмов восстановления психической деятельности;
- диагностика нарушенного сознания;
- проблемы сознания в анестезиологии и реанимации;
- нейрофизиологические и нейровизуализационные корреляты восстановления сознания;
- прогностические критерии восстановления психической деятельности;
- хирургические и реанимационные аспекты нейропротекции и нейрореабилитации;
- нейрореабилитация посткоматозных состояний;
- психологическая реабилитация и психотерапия пациентов с нарушениями сознания;
- психофармакотерапия при расстройствах сознания;
- функциональная асимметрия мозга и психопатология.



ПРЕЗИДЕНТ ФОРУМА:

акад. РАН Усачев Дмитрий Юрьевич

ПРОГРАММНЫЙ КОМИТЕТ:

Председатель:

проф. Зайцев Олег Семенович, Москва

Заместитель председателя:

к.м.н. Максакова Ольга Арсеньевна, Москва

Члены программного комитета:

проф. Белкин Андрей Августович, Екатеринбург

д.м.н. Буклина Светлана Борисовна, Москва

проф. Иванова Галина Евгеньевна, Москва

проф. Иванова Наталия Евгеньевна,

Санкт-Петербург

акад. РАН Коновалов Александр Николаевич,

Москва

проф. Незнанов Николай Григорьевич, Санкт-

Петербург

проф. Лихтерман Леонид Болеславович, Москва

акад. РАН Пронин Игорь Николаевич, Москва

чл.- корр. РАН Супонева Наталья

Александровна, Москва

к.м.н. Ураков Сергей Валерьевич, Москва

д.б.н. Шарова Елена Васильевна, Москва

ОРГАНИЗАЦИОННЫЙ КОМИТЕТ:

Председатель:

чл.- корр. РАН Коновалов Николай Александрович,

Москва

Заместитель председателя:

Федорук Андрей Павлович, Москва

Секретарь:

Пестовская Наталия Андреевна, Москва

ФОРМЫ УЧАСТИЯ В ФОРУМЕ:

- Публикация тезисов
- Участие с докладом
- Участие с презентацией
клинического наблюдения
- Слушатель

Публикация тезисов:

Тезисы могут опубликовать только те участники, которые планируют личное участие в работе форума с докладом или в качестве слушателя.

Зарубежные исследователи могут принимать участие онлайн.

Язык тезисов: русский.

Правила оформления: тезисы принимаются только в электронном виде в текстовом редакторе Word (версия Word 97 и выше). Количество тезисов от первого автора не более двух.

Объем тезисов: тезисы принимаются объемом не более 1 страницы текста, поля по 2 см (сверху, снизу, слева и справа), междустрочный интервал 1,5 строки, шрифт Times Roman, размер 14 кегль.

Порядок оформления тезисов: название тезисов; фамилии и инициалы авторов; названия организаций полностью, город; контакты ответственного лица (телефон, e-mail); текст тезисов.

Прием тезисов до 15 ноября 2024 года.

Публикация тезисов — бесплатно.

Тезисы следует отправлять по электронной почте: conference@scaf-spb.ru с копией NPestovskaya@nsi.ru и обязательно вложенным файлом Документ Word с указанием в теме письма «публикация тезисов в материалах нейрофорума и конференции «Восстановление сознания».

Устное сообщение:

Пленарный доклад — 20 минут

Секционный доклад — 15 минут

Презентация клинического наблюдения — 8 минут

Заявки на устные выступления принимаются вместе с тезисами до 15 ноября 2024 года.

Программный комитет форума рассмотрит заявку и вышлет Вам уведомление о включении доклада в программу в срок до 15 декабря 2024 года.

Оргкомитет оставляет за собой право ограничить количество устных докладов и предложить только публикацию тезисов в сборнике.

УСЛОВИЯ УЧАСТИЯ:

Участие в форуме — бесплатное.

Для участия в работе форума необходимо пройти обязательную онлайн регистрацию на сайте: www.scaf-spb.ru и указать форму участия.

Предварительная регистрация на сайте для слушателей — до 24 января 2025 года.

Зарегистрированный участник форума получает право:

- принять участие в научной программе,
- получить раздаточный материал,
- получить сертификат участника.

Организационный комитет форума будет подавать заявку на получение кредитов в рамках реализации модели отработки основных принципов непрерывного медицинского образования.

КОНТАКТЫ:

**Программный комитет (научная программа форума)
ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко»
Минздрава России**

тел./факс: 8-499-972-86-84,

e-mail: Npestovskaya@nsi.ru, website: www.nsi.ru

Технический комитет (регистрация, НМО)

ООО «Семинары, Конференции и Форумы»

телефоны: +7-812-339-89-70, +7-921-943-36-62

e-mail: conference@scaf-spb.ru,

www.scaf-spb.ru

Психометрические свойства Шкалы депрессии Бека (BDI) в российской выборке

Я.В. Яковлева, Е.Д. Касьянов, Г.Э. Мазо

Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия.

Резюме

Цель исследования. Проанализировать психометрические свойства шкалы депрессии Бека (Beck Depression Inventory, BDI) в российской выборке пациентов с депрессивным эпизодом (ДЭ)/рекуррентным депрессивным расстройством (РДР), биполярным аффективным расстройством (БАП) и у лиц без расстройств настроения и других тяжелых психических расстройств.

Материал и методы. В данное кросс-секционное исследование было включено 270 человек, из которых 70% (n=188) были с расстройством настроения. Все участники исследования проходили структурированное интервью для верификации клинического диагноза, а также самостоятельно заполнили шкалу депрессии Бека (BDI). Статистический анализ производился в RStudio v1.4.1717 с использованием стандартного пакета R и пакета "psych" и "lavaan".

Результаты. По результатам разведочного факторного анализа была выявлена однофакторная структура BDI. Внутренняя согласованность BDI была проанализирована на 21 пункте и продемонстрировала высокие значения (Cronbach's $\alpha = 0.92$ (95% доверительный интервал: 0.90–0.93)). При проведении ROC-анализа было выявлено, что порог в 15 баллов и более является оптимальным для разграничения текущей депрессии и ремиссии у пациентов с расстройствами настроения (чувствительность – 94%, специфичность – 67%), а для разграничения текущей депрессии и нормы у лиц без расстройств настроения – 11 баллов и более (чувствительность – 95%, специфичность – 89%).

Выводы. Шкала BDI продемонстрировала хорошие психометрические характеристики в российской выборке пациентов с расстройствами настроения и без.

Ключевые слова: шкала депрессии Бека, BDI, рекуррентное депрессивное расстройство, депрессивный эпизод, биполярное аффективное расстройство, валидация.

Для цитирования: Яковлева Я.В., Касьянов Е.Д., Мазо Г.Э. Психометрические свойства Шкалы депрессии Бека (BDI) в российской выборке. Психиатрия и психофармакотерапия. 2024; 6: 39–43. DOI: 10.62202/2075-1761-2024-26-6-39-43

Psychometric properties of the Beck Depression Scale (BDI) in the Russian sample

Ya.V. Yakovleva, E.D. Kasyanov, G.E. Maso

V.M. Bekhterev National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology of the Ministry of Health of the Russian Federation, St. Petersburg, Russia.

Resume

The purpose of the study. To analyze the psychometric properties of the Beck Depression Inventory (BDI) in a Russian sample of patients with depressive episode (DE)/recurrent depressive disorder (DDR), bipolar affective disorder (BAR) and in people without mood disorders and other severe mental disorders.

Material and methods. This cross-sectional study included 270 people, of whom 70% (n=188) had a mood disorder. All study participants underwent a structured interview to verify the clinical diagnosis, and also independently completed the Beck Depression Scale (BDI). Statistical analysis was performed in RStudio v1.4.1717 using the standard R package and the "psych" and "lavaan" packages.

Results. Based on the results of exploratory factor analysis, a single-factor structure of BDI was revealed. The internal consistency of the BDI was analyzed at 21 points and demonstrated high values (Cronbach's $\alpha = 0.92$ (95% confidence interval: 0.90–0.93)). During the ROC analysis, it was found that a threshold of 15 points or more is optimal for distinguishing current depression and remission in patients with mood disorders (sensitivity – 94%, specificity – 67%), and for distinguishing current depression and norm in people without mood disorders – 11 points or more (sensitivity – 95%, specificity – 89%).

Conclusions. The BDI scale demonstrated good psychometric characteristics in a Russian sample of patients with and without mood disorders.

Keywords: Beck depression scale, BDI, recurrent depressive disorder, depressive episode, bipolar disorder, validation.

For citation: Yakovleva Ya.V., Kasyanov E.D., Maso G.E. Psychometric properties of the Beck Depression Scale (BDI) in the Russian sample. Psychiatry and psychopharmacotherapy. 2024; 6: 39–43. DOI: 10.62202/2075-1761-2024-26-6-39-43

Введение

Прогнозируемая высокая распространенность депрессивных расстройств во всем мире оправдывает использование шкал самооценки в целях скрининга и количественной оценки выраженности депрессии. Среди доступных инструментов самооценки шкала депрессии Бека (Beck Depression Inventory, BDI) является одним из самых широко используемых методов измерения тяжести симптомов депрессии.

BDI впервые опубликован в 1961 году и представляет собой шкалу самоотчета депрессии, состоящую из 21 пункта. Результат рассчитывается на основании суммирования тяжести отдельных симптомов, которые ранжируются от 0 до 3 так, что суммарные баллы могут варьироваться от 0 до 63 [1]. Вопросы BDI были составлены на основе клинических наблюдений и выделение симптомов, часто встречающимися у психиатрических пациентов с депрессией и редко у психиатрических пациентов без де-

прессии [1]. Теоретическое предположение BDI основывалось на убеждении, что негативные когнитивные искажения являются центральной причиной депрессии [2, 3].

В дальнейшем BDI претерпел два крупных пересмотра: в 1978 году появилась версия BDI-IA, а в 1996 году версия BDI-II [4, 5]. В обновленном BDI-II требовалось обязательное соблюдение временного критерия 2-х недельного периода наличия депрессивных симптомов в соответствии с диагностическим руководством DSM-IV. Также в данной версии было переформулировано несколько пунктов. Четыре пункта BDI-IA, которые оказались менее чувствительными для идентификации типичных симптомов депрессии – потеря веса, искаженный образ тела, озабоченность своим здоровьем и неспособность работать – были исключены и заменены на вопросы про агитацию, ощущение себя никчемным, трудности с концентрацией внимания и потерю энергии для оценки степени выраженности депрессии. Кроме того, в новой версии BDI-II пунк-

ты об изменении аппетита и сна учитывают снижение и повышение аппетита, а также укорочение и увеличение длительности сна. В отличие от оригинальной версии, BDI-II не отражает какую-либо конкретную теорию депрессии [6].

Несмотря на то, что опросник переведен на несколько языков и получил распространение по всему миру, в России, насколько нам известно, психометрические характеристики и факторная структура опросника не изучалась [2, 3].

Целью данного исследования было проанализировать психометрические свойства BDI в российской выборке пациентов с депрессивным эпизодом (ДЭ)/рекуррентным депрессивным расстройством (РДР), биполярным аффективным расстройством (БАР) и у лиц без расстройств настроения и других тяжелых психических расстройств.

Материалы и методы

Данное кросс-секционное исследование проводилось в базах ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, ФГБОУ ВО СПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, а также ФГБОУ ВО СПбГУ. Все участники были набраны в период с 2021 г. по 2023 г. Анализ данных проводился в 2024 г. Исследование одобрено Независимым этическим комитетом при НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева (номер протокола ЭК-2302).

Описание дизайна исследования. Рекрутмент участников, включая как пациентов с расстройствами настроения, так и лиц без таковых, осуществлялся методом клинического наблюдения как в стационарной, так и в амбулаторной сетях. Участники исследования проходили структурированное интервью по Краткому международному нейропсихиатрическому опроснику MINI (Mini-International Neuropsychiatric Interview) с исследователем для верификации клинического диагноза и выявления сопутствующих психических расстройств.

Критерии включения: лица мужского и женского пола европейского происхождения в возрасте от 18 лет включительно, владеющие русским языком, с диагнозом “Биполярное аффективное расстройство”, или “Депрессивный эпизод”, или “Рекуррентное депрессивное расстройство” а также лица от 18 лет без расстройств настроения по результатам проведенного диагностического интервью (контрольная группа).

Критерии невключения: сопутствующий психиатрический диагноз, соответствующий критериям МКБ-10 в рубриках F00-09 и F20-29, а также тяжелые заболевания в фазе обострения, включая сердечно-сосудистые, неврологические, эндокринные, гематологические заболевания, заболевания печени, почек, желудочно-кишечного тракта, дыхательной системы, заболевания щитовидной железы в стадии декомпенсации.

Критерии исключения: отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании или решение врача исключить пациента в связи с тем, что он открыто проявляет агрессивное поведение или представляет угрозу жизни себе и окружающим.

Все участники исследования проходили психометрическое обследование для оценки выраженности депрессии по шкале депрессии Бека (Beck Depression Inventory, BDI).

Структура BDI. Шкала BDI состоит из 21 вопроса, которые могут быть оценены оцененных от 0 до 3 в зависимости от степени выраженности симптомов [1].

Статистический анализ. Распределение количественных переменных исследования не соответствовало нормальному распределению согласно критерию Шапиро-Уилка, в связи с этим в анализе применялись непараметрические методы. Факторная структура шкалы BDI оценивалась с использованием разведочного факторного анализа, который рассчитывался с помощью пакета Lavaan. Был использован тест сферичности Барлетта для оценки соответствия данных и показатель Кайзера-Мейера Олкина (КМО) для определения адекватности выборки. Внутренняя согласованность шкалы BDI оценивалась с помощью коэффициентов Cronbach's α и лямбда Гутмана (Guttman's λ_6). Анализ ROC-кривой (Receiver Operator Characteristic) был выполнен для определения предсказательной силы баллов BDI для депрессии. $P < 0,05$ считалось статистически значимым. Диагностическую чувствительность и специфичность теста оценивали путем ROC-анализа суммарного балла BDI у группы пациентов с расстройствами настроения и без, а также у группы пациентов с текущей депрессией и ремиссией. Метод ROC-анализа представляет собой аналог бинарной классификации с применением ROC-кривой (англ. receiver operating characteristic – рабочая характеристика приемника). Отрезная точка была выбрана таким образом, чтобы соблюдался баланс между чувствительностью и специфичностью (определяли минимальную разность между максимальной долей истинно положительных результатов и максимальной долей истинно отрицательных результатов).

Результаты

Описание исследовательской выборки.

В валидационное исследование было включено 369 участников с диагнозами расстройств настроения и контрольной группой. Всего заполнили шкалу BDI 270 человек, из которых 68.52% ($n=185$) были женщинами.

Средний возраст составил 27.9 (8.2) лет, медианный – 25 (23–31) лет, минимальный – 18 лет, максимальный – 67 лет. Среди всех участников 30.4% ($n=82$) не имели диагнозов расстройства настроения, у 45.9% ($n=124$) участников диагноз БАР, у 23.7% ($n=64$) диагноз ДЭ/РДР. Среднее образование имели 8.5% ($n=23$) участников, среднее специальное – 14.4% ($n=39$), высшее – 49.6% ($n=134$), незаконченное высшее – 26.7% ($n=72$), незаконченное среднее – 0.7% ($n=2$).

Из всех участников с расстройствами настроения ($n=188$) текущее состояние с гипоманией 3.72% ($n=7$), депрессией 39.7% ($n=74$), ремиссией 38.8% ($n=73$), смешанным состоянием 15.43% ($n=29$). Для проведения анализа психометрических характеристик окончательно было отобрано 147 участников с расстройствами настроения и депрессией или ремиссией в текущем статусе.

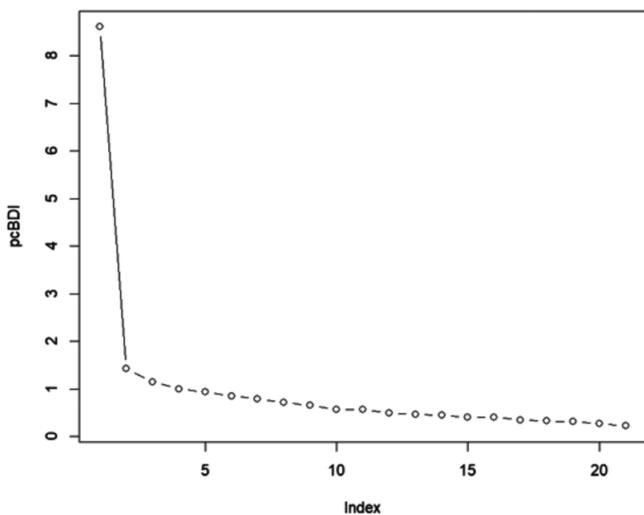
Корреляционный анализ пунктов BDI

В качестве первого шага были проанализированы коэффициенты корреляции отдельных пунктов BDI с общим баллом без коррекции на перекрытие элементов (Таблица 1).

Таблица 1. Статистика по пунктам шкалы (BDI) (n = 147).

Номер вопроса	Среднее	Стандартное отклонение	Коэффициент корреляция с общим баллом	r.cor
1	1.10	0.89	0.74	0.735
2	1.11	0.94	0.74	0.740
3	1.10	1.12	0.66	0.629
4	0.95	0.93	0.80	0.808
5	1.08	1.09	0.70	0.678
6	0.81	1.02	0.64	0.609
7	0.88	0.88	0.68	0.659
8	1.28	1.04	0.64	0.606
9	0.45	0.71	0.63	0.616
10	0.93	1.13	0.51	0.457
11	0.84	0.87	0.53	0.495
12	1.00	0.88	0.69	0.686
13	0.96	0.71	0.65	0.638
14	1.23	1.05	0.69	0.668
15	1.06	0.87	0.65	0.631
16	0.97	0.80	0.53	0.499
17	1.20	0.96	0.69	0.681
18	0.61	0.89	0.39	0.355
19	0.18	0.53	0.12	0.084
20	0.55	0.75	0.45	0.423
21	1.24	1.13	0.63	0.607

Рисунок 1. График осыпи факторов шкалы BDI.



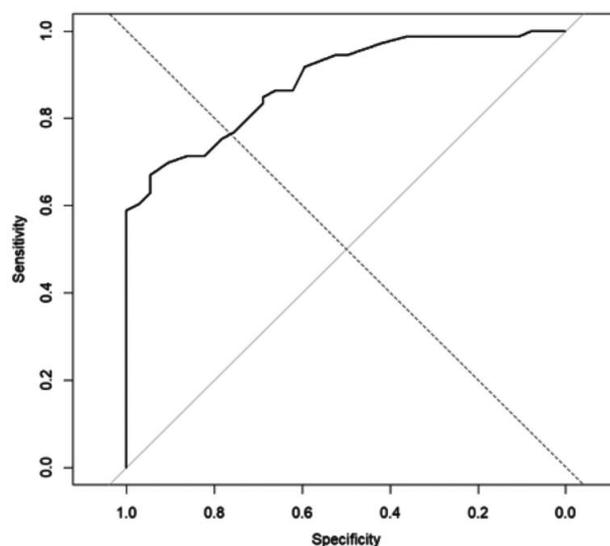
Факторная структура опросника BDI

Анализ главных компонент (PCA) проводился по 21 вопросу с VARIMAX ротацией. Мера Кайзера-Мейера-Олкина подтвердила адекватность выборки для анализа: КМО = 0.92 («отлично» согласно Kaiser, 1974), что является хорошим показателем, выше допустимого предела 0.5. Критерий Бартлетта имел высокую значимость: $\chi^2(15) = 1361.188$, $p < 0.001$, поэтому проведение PCA релевантно. Был проведен первоначальный анализ для получения собственных значений для каждого компонента данных. В ходе анализа была получена однофакторная структура BDI. Данные отражены на графике осыпи (Рис. 1).

Внутренняя согласованность

Внутренняя согласованность BDI была проверена на 21 пункте опросника. Анализ продемонстрировал внутрен-

Рисунок 2. ROC-кривая чувствительности и специфичности оценки депрессии у пациентов с расстройствами настроения.



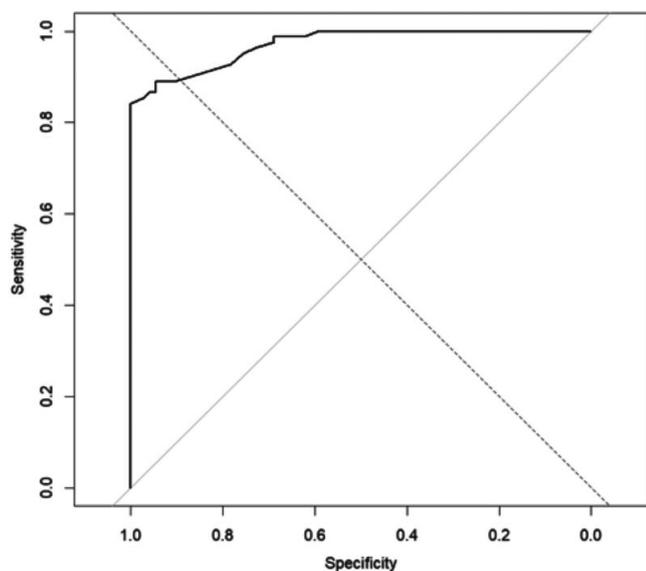
нюю отличную надежность BDI: коэффициент Cronbach's $\alpha = 0.92$ (95% ДИ: 0.90–0.93), стандартизированный коэффициент Cronbach's $\alpha = 0.91$, что указывает на очень хорошую согласованность опросника.

Мы также проверили надежность BDI на 21 пункте, используя коэффициент раздельного коррелирования – лямбда Гутмана (Guttman's λ_6) – 0.93, который измеряет общую согласованность элементов шкалы без учёта факторов или структуры данных. Полученные данные указывают на то, что согласованность BDI является достаточно высокой.

Валидность и оптимальные точки отсечения

Анализ ROC-кривой был проведен для установления способности BDI различать симптомы депрессии и ремис-

Рисунок 3. ROC-кривая чувствительности и специфичности оценки депрессии у пациентов с расстройствами настроения и у здоровых.



сии у пациентов с расстройствами настроения. По результатам ROC-анализа оптимальная граница отсечения с наибольшей чувствительностью и специфичностью была определена как 15 (чувствительность – 94%, специфичность – 67 %).

Также ROC анализ был проведен для установления способности BDI различать депрессию и здоровых людей. Оптимальная граница отсечения с наибольшей чувствительностью и специфичностью была определена как 11, чувствительность – 0.95%, специфичность – 0.89%.

Обсуждение

В данном исследовании впервые были проанализированы психометрические свойства BDI в российской выборке пациентов с расстройствами настроения, а также среди лиц без каких либо психических расстройств. В ходе анализа было продемонстрировано несколько важных результатов. Во-первых, нами была выявлена однофакторная структура BDI. Во-вторых, общая внутренняя согласованность шкалы в российской популяции является достаточно высокой. В-третьих, оптимальным пороговый балл для разграничения текущей депрессии и ремиссии у пациентов с расстройствами настроения - 15 баллов и более, тогда как для разграничения текущей депрессии и нормы у лиц без расстройств настроения - 11 баллов и более.

По результатам разведочного факторного анализа была получена однофакторная структура шкалы BDI, хотя в разных исследованиях число факторов может варьироваться от 1 до 9 [7]. Такая разница во многом объясняется различным составом выборки, методами проведения анализа, критериям оценки числа факторов и целями исследования. Однако, согласно результатам исследований, направленным на изучение воспроизводимости факторов, в большинстве случаев подтверждается наличие одного общего фактора, что соответствует нашим результатам [8, 9].

Результаты оценки внутренней согласованности и надежности 21 пункта BDI оказались приемлемыми, что подтверждается многочисленными исследованиями в психиатрических и непсихиатрических выборках. Боль-

шинство исследователей сообщают, что среднее значение коэффициента альфа выше 0.75 [10].

Согласно анализу пороговых пороговый балл для предсказания текущей депрессии у пациентов с расстройствами настроения выше, чем у пациентов без расстройств настроения. Это связано с тем, что зачастую у пациентов с хроническим течением расстройств настроения наблюдается остаточная депрессивная симптоматика в период ремиссии. Определение четкого порогового значения для депрессии представляется затруднительным, разные авторы используют разную оценку “cut-off” значения. Это связано прежде всего с выборкой конкретных пациентов, наличием сопутствующих психических и соматических заболеваний, а также с возрастом [11] [7, 12]. При пересмотре шкалы BDI во второй версии (BDI-II) на основе оценок 500 амбулаторных пациентов, набранных из четырех клиник, Beck et al. предложили следующие эмпирические правила для интерпретации оценок с различными спецификаторами тяжести: 0-13 для обозначения минимальной или нулевой депрессии; 14-19 легкая депрессия; 20-28 умеренная депрессия; и 29-63 тяжелая депрессия [3].

Данное исследование имело ряд ограничений. Во-первых, анализ психометрических свойств шкалы проводился у пациентов с расстройствами настроения как в ремиссии, так и в депрессии, что могло повлиять на окончательный результат, нежели, если бы анализ проводился только на пациентах с текущей депрессией. Во-вторых, дизайн данного исследование является поперечным, а не проспективным, что ограничивает возможность оценить изменчивость суммарного балла в течение времени.

Заключение

По результатам валидации шкалы BDI в российской выборке пациентов с расстройствами настроения и без была выявлена высокая внутренняя согласованность 21 пункта, а также была определена однофакторная структура шкалы. Также был определен оптимальным пороговый балл для разграничения текущей депрессии и ремиссии у пациентов с расстройствами настроения и для разграничения текущей депрессии у лиц с расстройствами настроения и нормы у лиц без расстройств настроения. Исследование валидации шкалы BDI на российской выборке пациентов с расстройствами настроения и без представляет ценную информацию в клинической практике для выявления депрессий.

Литература

1. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock JE, Erbaugh JK. An inventory for measuring depression. Arch Gen Psychiatry. 1961;4:561-71
2. McDowell I. Measuring health: a guide to rating scales and questionnaires. 3rd ed. New York: Oxford University; 2006
3. Beck AT, Steer RA, Garbin MG. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: twenty-five years of evaluation. Clin Psychol Rev. 1988;8:77-100
4. Beck AT, Rush AJ, Shaw BF, Emery G. Cognitive therapy of depression. New York: Guilford; 1979
5. Beck AT, Steer RA, Brown GK. BDI-II: Beck Depression Inventory Manual. 2nd ed. San Antonio: Psychological Corporation; 1996
6. Whisman MA, Perez JE, Ramel W. Factor structure of the Beck Depression Inventory-Second Edition (BDI-II) in a student sample. J Clin Psychol.

- 2000;56(4):545-551. doi:10.1002/(sici)1097-4679(200004)56:4<545::aid-jclp7>3.0.co;2-u
7. Richter P, Werner J, Heerlein A, Kraus A, Sauer H. On the validity of the Beck Depression Inventory. A review. *Psychopathology*. 1998;31(3):160-168. doi:10.1159/000066239
8. Hautzinger M. Das Beck-Depressionsinventar (BDI) in der Klinik [The Beck Depression Inventory in clinical practice]. *Nervenarzt*. 1991;62(11):689-696
9. Welch G, Hall A, Walkey F. The replicable dimensions of the Beck Depression Inventory. *J Clin Psychol*. 1990;46(6):817-827
10. Wang YP, Gorenstein C. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory-II: a comprehensive review. *Braz J Psychiatry*. 2013;35(4):416-431. doi:10.1590/1516-4446-2012-1048
11. Lustman PJ, Clouse RE, Griffith LS, Carney RM, Freedland KE. Screening for depression in diabetes using the Beck Depression Inventory. *Psychosom Med*. 1997;59(1):24-31. doi:10.1097/00006842-199701000-00004
12. Hayden MJ, Brown WA, Brennan L, O'Brien PE. Validity of the Beck Depression Inventory as a screening tool for a clinical mood disorder in bariatric surgery candidates. *Obes Surg*. 2012;22(11):1666-1675. doi:10.1007/s11695-012-0682-4

Дата поступления: 02.10.2024

Received: 02.10.2024

Принята к печати: 04.11.2024

Accepted: 04.11.2024

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

Источники финансирования: исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда No 23-25-00379, <https://rscf.ru/project/23-25-00379/>



РОССИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ДРУЖБЫ НАРОДОВ
имени Патриса Лумумбы
ФАКУЛЬТЕТ НЕПРЕРЫВНОГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ
Медицинский институт



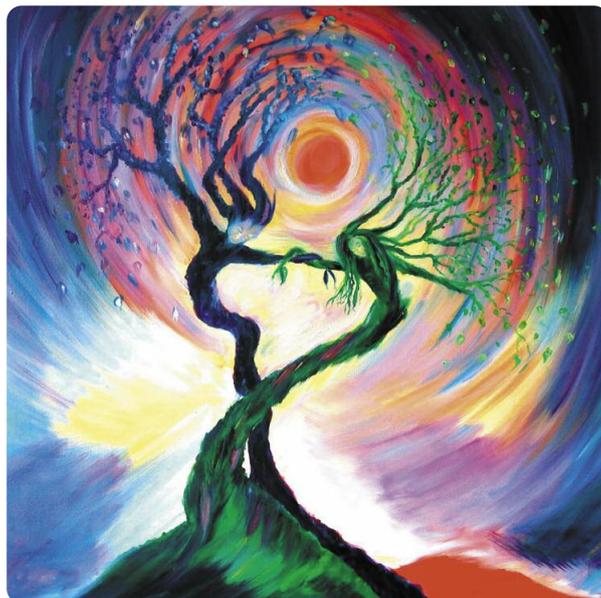
КАФЕДРА ПСИХИАТРИИ, ПСИХОТЕРАПИИ И ПСИХОСОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

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 (МОНКИ) 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-psihiatrii-psihoterapii-i-psihosomaticheskoi-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”

ПРОГРАММА:

Симпозиум 1. Психокардиология “Болезни сердца и сосудов – психосоматический подход”, 60 мин	Кардиолог, 20 мин
	Психиатр, 20 мин
	Психотерапевт, 20 мин
Симпозиум 2. Психоэндокринология “Сахарный диабет, метаболический синдром и гиперпролактинемия”, 60 мин	Эндокринолог/терапевт, 20 мин
	Психиатр, 20 мин
	Психотерапевт, 20 мин
Симпозиум 3. Психогастроэнтерология “Язвенная болезнь, диспепсия, раздраженный кишечник и ГЭРБ”, 60 мин	Гастроэнтеролог/терапевт/ВОП, 20 мин
	Психиатр, 20 мин
	Психотерапевт, 20 мин
Симпозиум 4. Психодерматология “Зуд, дерматит, аллергия”, 60 мин	Дерматолог/иммунолог/аллерголог, 20 мин
	Психиатр, 20 мин
	Психотерапевт, 20 мин
Симпозиум 5. Психогинекология “Репродуктивное здоровье и психические расстройства: от предменструального синдрома до постменопаузы”, 60 мин	Гинеколог/эндокринолог, 20 мин
	Психиатр, 20 мин
	Психотерапевт/клинический психолог, 20 мин
Симпозиум 6. “Психические расстройства в общей медицинской практике (БАР, шизофрения, тревога и депрессия)”, 60 мин	Психиатр, 15 мин
	Психиатр, 15 мин
	Психиатр, 15 мин
	Психиатр, 15 мин
Симпозиум 7. “Нездоровый “здоровый” образ жизни (ЗОЖ)”, 60 мин	Терапевт/ВОП/др., 20 мин
	Психиатр, 20 мин
	Психиатр, 20 мин
Симпозиум 8. Психоневрология “Когнитивные расстройства”, 60 мин	Невролог/гериатр, 20 мин
	Психиатр, 20 мин
	Психотерапевт/ клинический психолог, 20 мин
Симпозиум 9. Психоневрология “Расстройства сна”, 60 мин	Невролог/сомнолог/клинический фармаколог, 20 мин
	Психиатр, 20 мин
	Психотерапевт, 20 мин
Симпозиум 10. Психоневрология “Боль – междисциплинарная проблема”, 60 мин	Невролог, 20 мин
	Психиатр, 20 мин
	Психотерапевт, 20 мин
Симпозиум 11. Психоневрология “Хроническая усталость, астения и синдром выгорания”, 60 мин	Невролог, 20 мин
	Психиатр, 20 мин
	Психотерапевт, 20 мин
Симпозиум 12. Психоневрология “Тревожные, функциональные расстройства, вегетативная дисфункция”, 60 мин	Невролог/ терапевт/ВОП, 20 мин
	Психиатр, 20 мин
	Психотерапевт, 20 мин
Симпозиум 13. Психоневрология “Психические расстройства при неврологических заболеваниях (травма, инсульт, эпилепсия, деменции)”, 60 мин	Невролог/гериатр, 20 мин
	Эпилептолог, 20 мин
	Психиатр, 20 мин

ТЕХНИЧЕСКИЙ ОРГАНИЗАТОР – компания ООО «СИНАПС»

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

Психические расстройства как проявления постковидного синдрома

В.В. Скворцов, А.И. Лагутина, М.А. Сагалаев, Г.Г. Козлов

ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ

Резюме

В конце декабря 2019 года появилась острая респираторная инфекция, первоначально зарегистрированная в Китае и известная как COVID-19. Новая, ранее не выявленная у людей, инфекция быстро распространилась и привела к глобальной пандемии, превратившись в серьезную проблему для общественного здравоохранения [1]. Пациенты, перенесшие COVID-19, часто сталкивались с его многочисленными пагубными последствиями, часто поражающими психическую сферу, что значительно снижало их качество жизни. Постковидный синдром, часто называемый «длинным COVID», включает в себя постоянный набор симптомов, который сохраняется после элиминации коронавируса из организма человека. Исследования показывают, что у 23,98% людей, перенесших COVID-19, были выявлены психические расстройства в постковидный период [2]. Постковидный синдром представлен широким кругом психических расстройств, в развитии которых принимают участие как биологические, так и психосоциальные факторы [3]. Самыми распространенными психическими проблемами были тревожность, депрессия, посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), инсомния и синдром хронической усталости [4].

Ключевые слова: COVID-19, постковидный синдром, психические расстройства, течение, диагностика, лечение, профилактика.

Для цитирования: Скворцов В.В., Лагутина А.И., Сагалаев М.А., Козлов Г.Г. Психические расстройства как проявления постковидного синдрома. Психиатрия и психофармакотерапия. 2024; 6: 46–51. DOI: 10.62202/2075-1761-2024-26-6-46-51

Mental disorders as manifestations of post-COVID syndrome

V.V. Skvortsov, A.I. Lagutina, M.A. Sagalayev, G.G. Kozlov

Volgograd State Medical University

Summary

At the end of December 2019, an acute respiratory infection initially reported in China and known as COVID-19 emerged. The new, previously undetected infection in humans spread rapidly and led to a global pandemic, becoming a major public health concern.[1] Patients who recovered from COVID-19 often experienced its many adverse effects, often affecting the mental sphere, which significantly reduced their quality of life. Post-COVID syndrome, often referred to as "long COVID", includes a persistent set of symptoms that persist after the coronavirus has been eliminated from the human body. Studies show that 23.98% of people who recovered from COVID-19 were diagnosed with mental disorders in the post-COVID period.[2] Post-COVID syndrome is represented by a wide range of mental disorders, in the development of which both biological and psychosocial factors are involved.[3] The most common mental health problems were anxiety, depression, post-traumatic stress disorder (PTSD), insomnia, and chronic fatigue syndrome [4].

Keywords: COVID-19, post-COVID syndrome, mental disorders, characteristics, diagnostic, treatment, prevention.

For citation: Skvortsov V.V., Lagutina A.I., Sagalayev M.A., Kozlov G.G. Mental disorders as manifestations of post-COVID syndrome. Psychiatry and psychopharmacotherapy. 2024; 6: 46–51. DOI: 10.62202/2075-1761-2024-26-6-46-51

Введение

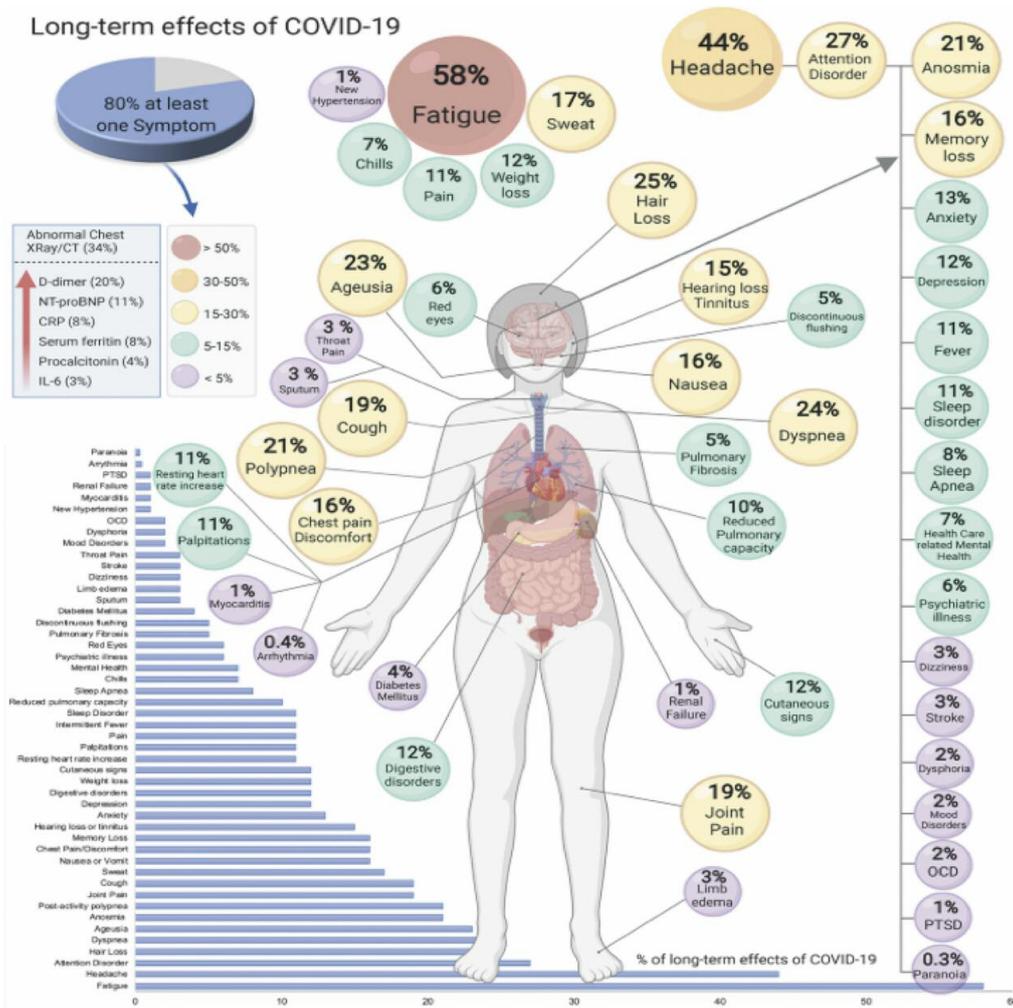
Пандемия COVID-19 началась в конце 2019 года с появления первых случаев заболевания в городе Ухань, провинция Хубэй, Китай. COVID-19 – это вызванное вирусом SARS-CoV-2 высококонтагиозное заболевание, которое быстро переросло в длительно продолжающуюся пандемию. ВОЗ объявила эту вирусную инфекцию чрезвычайной ситуацией в сфере общественного здравоохранения. Исследования показали, что пандемия такого опасного заболевания, как COVID-19, может воздействовать на ментальное здоровье человека и приводить к психическим расстройствам, что описывается как «второе цунами» во время пандемии SARS-CoV-2. Психопатологические проявления у людей, перенесших COVID-19, такие как депрессия, тревожность, ПТСР, инсомния и синдром хронической усталости, теперь признаются основными симптомами постковидного синдрома. Известно, что психические расстройства после COVID-19 влияют на нейрокогнитивное функционирование, сон и качество жизни. Патологические механизмы, лежащие в основе симптомов психических отклонений после COVID-19, в основном связаны с воспалением, вызванным периферической иммуновоспалительной реакцией на вирусную инфекцию, и с постоянным психологическим напряжением во время и после заражения.

Ввиду большого количества пациентов, которые были инфицированы SARS-CoV-2, может значительно увеличиться и количество людей, страдающих в постковидном периоде психическими расстройствами. Крайне важно выявлять и исследовать психические расстройства у пациентов, перенесших COVID-19, чтобы иметь современные методы диагностики, лечения и профилактики психопатологии в постковидном периоде. В данной статье рассматривается современная научная литература с целью подведения итогов о постковидном синдроме, способах лечения и профилактики психических расстройств, возникших после перенесенного COVID-19.

Постковидный синдром

После выздоровления от COVID-19 большое количество людей сообщало о сохранении и/или появлении новых симптомов, которые были объединены в постковидный синдром. Постковидный синдром в настоящее время вариателен в своем определении, представляя собой гетерогенное состояние, которое развивается у пациентов с предшествующей инфекцией SARS-CoV-2. Спектр симптомов и последствий после подтвержденного COVID-19 широк и изменчив. В настоящее время зарегистрировано более 100 симптомов у лиц с постковидным состоянием, все из которых имеют общее то, что они могут оказывать

Рис. 1. Долгосрочные проявления COVID-19 [9].



неблагоприятное влияние на качество жизни, физическую и/или умственную активность.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) разработала следующее определение постковидного синдрома: «Состояние после COVID-19, возникающее у лиц с вероятной или подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 в анамнезе, обычно через 3 месяца после начала COVID-19, с симптомами, которые продолжаются не менее 2 месяцев и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом» [5].

Патогенез постковидного синдрома полностью не изучен и продолжает активно исследоваться. Тем не менее было предложено несколько механизмов и факторов, которые могут способствовать развитию постковидного синдрома:

1. Постоянное воспаление: COVID-19 может вызвать системную воспалительную реакцию, приводя к продолжительному воспалению даже после того, как вирус был устранен. Это хроническое воспаление может влиять на различные органы и системы, способствуя сохранению имеющихся симптомов и добавлению новых [6].

2. Дисрегуляция иммунитета: Реакция иммунной системы на вирус может быть неадекватной, что приводит к продолжительной активации иммунитета и аутоиммунным реакциям.

3. Повреждение сосудов: COVID-19 может вызвать повреждение сосудов и эндотелиальных клеток, что приводит к нарушению питания органов и систем. Нарушение кровоснабжения центральной нервной системы может способствовать развитию неврологических и когнитивных нарушений.

4. Неврологические эффекты: Вирус может напрямую влиять на центральную нервную систему, вызывая воспаление и повреждение нейронов [7].

5. Психологические факторы: Психологическое воздействие тяжелого заболевания, изоляции и неопределенности во время пандемии также может способствовать развитию постковидного синдрома. Проблемы с психическим здоровьем, такие как тревожность, депрессия и ПТСР, могут усугубить физические симптомы и затянуть процесс выздоровления [8].

Основные механизмы, связанные с развитием и проявлением постковидного синдрома, могут также включать вирусную персистенцию при первоначальном инфицировании клеток хозяина SARS-CoV-2 и гемостатические изменения, в основном характеризующиеся нарушениями коагуляции. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что женский пол, социально-экономические условия, детерминанты здоровья и сопутствующие заболевания яв-

ляются значимыми независимыми факторами риска развития постковидного синдрома.

На основании проведенного группой ученых метаанализа можно сделать вывод, что COVID-19 имеет большое количество долгосрочных симптомов, которые не исчезают после выздоровления. В исследование были включены около 50 тысяч пациентов, переболевших COVID-19, возрастом от 17 до 87 лет. За постковидные осложнения были приняты симптомы, имеющиеся у пациентов от 14 до 110 дней после перенесенной вирусной инфекции, и не имеющие других заболеваний, которые могли бы вызвать эти симптомы. По результатам исследования было подсчитано, что у 80% инфицированных пациентов SARS-CoV-2 развился один и более долгосрочных симптомов. [9] Наиболее часто наблюдаемыми симптомами постковидного синдрома являются быстрая утомляемость, снижение памяти, одышка, депрессия, тревожность, anosmia, нарушения сна, миалгии и артралгии. Реже встречается тахикардия [10].

Общая распространенность симптомов в течение четырех или более недель после острой инфекции SARS-CoV-2 оценивается примерно в 43% [11]. Некоторые из этих симптомов, вероятно, вызваны дисавтономией [12]. Автономная дисфункция, по-видимому, является довольно частой особенностью состояния после COVID-19 и может вызывать, например, синдром ортостатической непереносимости, нейрогенную ортостатическую гипотензию, синдром постуральной ортостатической тахикардии и другие последствия [13].

Полиорганные проявления и последствия COVID-19 за пределами острой фазы инфекции SARS-CoV-2 признаны новой болезнью. Однако как патофизиология, так и распространенность постковидного синдрома все еще остаются загадочными и не до конца понятными. Это, отчасти, связано с весьма изменчивым клиническим спектром симптомов, которые стихают или, что довольно редко, ухудшаются или обостряются с течением времени.

Психические расстройства в постковидном периоде

На сегодняшний день накоплено большое количество доказательств относительно психических нарушений у пациентов в постковидном периоде [14, 15]. Инфекция SARS-CoV-2 связана с повышенным риском развития расстройств психики, которые выявляются как в острой фазе, так и в период после COVID-19. Исследование, проведенное с участием 236 379 пациентов, показало, что расстройства настроения, тревожность и психотические расстройства как последствия COVID-19 были выявлены у 23,98% людей, перенесших инфекцию [2]. Согласно другим исследованиям, в выборке из 425 человек, обследованных через 6-9 месяцев после выписки из больницы с умеренным или тяжелым COVID-19, смешанное тревожно-депрессивное расстройство, генерализованное тревожное расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство и депрессия присутствовали у 15,5%, 14,1%, 13,7% и 8% выборки соответственно [16]. Недавний метаанализ и систематический обзор показали, что значительная часть людей через 3-6 месяцев после заражения SARS-CoV-2 испытывали такие симптомы, как нарушения сна (24%), депрессия (14%), тревожность (21%) и повышенная утом-

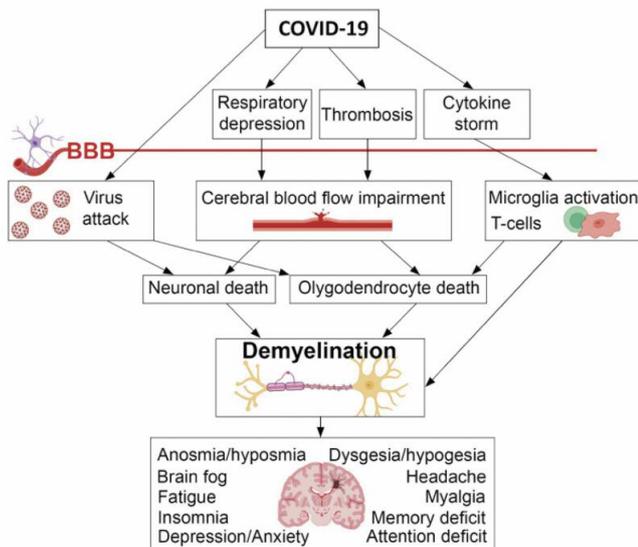
ляемость (32%). Когнитивные симптомы (36%) включали трудности с концентрацией внимания, туманность или спутанность сознания [17]. Также сообщалось, что частота расстройств настроения через 6 месяцев после постановки диагноза COVID-19 была значительно выше, чем частота расстройств настроения после гриппа или других инфекций дыхательных путей за аналогичный период времени [2]. Эти результаты подтверждают гипотезу о том, что инфекция SARS-CoV-2 увеличивает риск психических расстройств в долгосрочной перспективе.

Нейрокогнитивные симптомы могут длиться дольше всех остальных проявлений постковидного синдрома. Это подтверждает исследование проведенное группой ученых из Отделения инфекционных заболеваний, кафедры внутренних болезней, Больницы Национального университета Кюнгпук, по результатам которого выяснилось, что нейрокогнитивные симптомы могут сохраняться даже через 12 месяцев после выздоровления от COVID-19. Основными симптомами были трудности с концентрацией внимания, когнитивная дисфункция, амнезия, депрессия, утомляемость и беспокойство. Только у 59,3% респондентов не было тревоги или депрессии. Со временем симптомы, связанные с COVID-19, улучшаются; однако неврологические симптомы могут длиться дольше других [18].

Основные механизмы, ответственные за психические расстройства у пациентов в постковидном периоде, представляют собой сложный и многогранный процесс, который еще не полностью изучен. Предыдущие исследования патофизиологии этих состояний предполагают, что вирусная инфекция может напрямую влиять на центральную нервную систему, что приводит к развитию психиатрических симптомов. Этот процесс, вероятно, вызван вторжением вируса в ЦНС и последующим повреждением нейронов, включая демиелинизацию и нейродегенерацию (рис. 2) [19, 7]. Кроме того, было показано, что цитокиновый шторм, вызванный инфекцией COVID-19, потенциально может способствовать подавлению уровня серотонина [6], что является общепризнанной биологической основой депрессии и тревоги. Аналогичным образом, уровни мелатонина – продукта серотонина – также были изменены у пациентов с инфекцией COVID-19 [20], что объясняет высокую уязвимость к нарушению сна. Все это в сочетании с негативным влиянием пандемии и страхом перед необычно серьезным и потенциально смертельным заболеванием может объяснить более высокую частоту депрессии, тревожности и бессонницы после COVID-19 [8].

Было определено несколько факторов риска психических расстройств, связанных с COVID-19. Демографические факторы включают пожилой возраст, женский пол, социально-экономический статус и уже существующие психические нарушения [22]. Клинические факторы, такие как тяжесть инфекции COVID-19, сопутствующие заболевания и госпитализация, также были определены как факторы риска психических расстройств [23]. Факторы окружающей среды, такие как социальное дистанцирование и карантин, тоже могут повышать риск проблем с психическим здоровьем среди пациентов [24]. Также была подтверждена гипотеза о том, что распространенность клинически значимых уровней симптомов депрессии, тревоги и посттравматического стресса была повышена у лю-

Рис. 2. Схематическое изображение взаимосвязи между COVID-19, демиелинизацией, неврологическими и психическими расстройствами [21]



дей с большим количеством симптомов COVID-19 на исходном уровне [25]. Однако еще предстоит определить, является ли высокая частота психических расстройств среди лиц с постковидным синдромом долгосрочным следствием вирусной инфекции или результатом социальных и/или экономических последствий пандемии. Одно известно точно – пандемия COVID-19 оказалась пагубной для показателей психического здоровья среди населения в целом.

Наиболее распространенными и долгосрочными психиатрическими последствиями COVID-19 являются депрессивные симптомы [26]. Депрессивная психопатология была зарегистрирована примерно у 35% пациентов после заражения SARS-CoV-2 [27]. Депрессия является основной причиной инвалидности во всем мире. Соответственно, депрессивные симптомы и клинически значимая депрессия при постковидном синдроме могут иметь серьезные последствия в отношении результатов качества жизни. Иными словами, депрессия, характеризующаяся подавленным настроением, нарушением сна, снижением интереса, когнитивными нарушениями и повышенной утомляемостью, отрицательно влияет на повседневную жизнь людей, страдающих постковидным синдромом. Помимо вышеперечисленных состояний, было обнаружено, что симптоматика депрессии после COVID-19 также связана с повышенным риском таких физических симптомов, как боль и одышка [28]. Диагностика депрессивной психопатологии осложнена атипичностью и скрытностью депрессивных проявлений. Многие пациенты предъявляют в первую очередь соматические жалобы, а их депрессивные и тревожные симптомы могут быть скрыты за астеническими нарушениями. Поэтому важно тщательное наблюдение каждого пациента, чтобы не пропустить эти важные диагностические признаки и начать своевременное лечение [29]. Традиционные антидепрессанты доказали свою эффективность в лечении депрессии после COVID-19. Кроме того, раннее лечение селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС), например флу-

воксамином, может предотвратить клиническое ухудшение и частоту госпитализаций у пациентов в постковидном периоде [30].

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) – это психическое расстройство, которое развивается из-за воздействия травмирующего события. Пандемия COVID-19 является потенциально травматичным событием, учитывая ее характеристики (непредсказуемая, экстремальная, продолжительная, основанная на неизвестной/незнакомой опасности, представляющая угрозу смерти). По данным литературы, у одного из пяти пациентов, перенесших COVID-19, было диагностировано ПТСР или субпороговое ПТСР в течение 3 месяцев наблюдения [31]. Согласно другим исследованиям, 17-44% пациентов, особенно те, кому потребовалась госпитализация, сообщили о клинически значимых симптомах ПТСР [32]. Женский пол и ранее установленные психические расстройства были значимыми факторами риска. Клинические проявления включают высокий уровень тревожности, повторяющиеся и навязчивые воспоминания, чувство отчуждения и отстраненности от других людей, истощение эмоциональной сферы, немотивированные вспышки агрессии, утрату смысла жизни, а также когнитивные симптомы [33]. В долгосрочной перспективе ПТСР связано с употреблением алкоголя и наркотиков, суицидальными мыслями и соматическими заболеваниями, такими как гипертония, ожирение и ишемическая болезнь сердца. Наличие клинически значимых симптомов ПТСР, не соответствующих полному пороговому диагнозу (подпороговое или частичное ПТСР), также связано с худшими результатами психического и физического здоровья и серьезным снижением качества жизни. Важно помнить, что ПТСР можно эффективно лечить с помощью фармакологических или психологических вмешательств.

Среди психических расстройств, связанных с пандемией COVID-19, суицидальное поведение представляет собой одну из основных проблем общественного здравоохранения во всем мире. Уровень самоубийств коррелирует с депрессией и связанной с ней психопатологией, такой как тревожность. Суицидальное поведение – это проявление различных форм суицидальной активности: мыслей, намерений, высказываний, угроз и попыток. Механизм, посредством которого COVID-19 может повышать риск самоубийства, неизвестен. Подавляющее большинство исследований предполагает, что гиперовоспалительное состояние представляет собой общий механизм, связывающий постковидный синдром, психопатологию и самоубийство [34]. В этой связи было обнаружено, что IL-6, TNF α и С-реактивный белок аномально повышены в образцах сыворотки депрессивных лиц, пытавшихся покончить жизнь самоубийством [35], тогда как повышенные уровни тучных клеток периферической крови были связаны с повышенным риском самоубийства [36]. Вышеупомянутые механизмы оказывают токсическое действие на мозг в синергии с другими патологическими процессами, такими как гиперактивация макрофагов мозга. Токсичность может быть прямой или опосредованной глутаматергическим/серотонинергическим дисбалансом [37]. Для изучения суицидальности при постковидном синдроме необходимы дальнейшие исследования.

Рутинная оценка психопатологии у людей, перенесших COVID-19, имеет решающее значение для быстрой диагностики и лечения возникающих психиатрических симптомов, тем самым снижая высокое бремя болезней, связанное с этими состояниями. Индивидуально разработанные психологические вмешательства могут помочь проработать нарушения психики после инфекции SARS-CoV-2. Соблюдение режима дня, в том числе сбалансированного питания, сна и физических упражнений, также помогает предотвратить психические расстройства в постковидном периоде [38].

Заключение

Накопленные данные указывают на то, что COVID-19 является мультисистемным заболеванием с долгосрочными последствиями. Постковидный синдром – это сложное и многогранное состояние, которое поражает людей, перенесших инфекцию SARS-CoV-2. Примечательно, что он может развиваться не только после тяжелой инфекции, но даже после легкого случая COVID-19. Постковидные эффекты охватывают широкий спектр, включая легочную, сердечно-сосудистую, нервно-мышечную и психическую системы. Психиатрические симптомы, возникающие у пациентов в постковидном периоде, все чаще признаются одним из основных последствий COVID-19. Эти проявления оказывают большое влияние на качество жизни как в краткосрочной, так и в долгосрочной перспективе. Учитывая большое количество психических расстройств, связанных с постковидным синдромом, крайне важно проводить дальнейшие исследования, чтобы понять механизмы, посредством которых болезнь может способствовать развитию этих состояний. Также необходимо реализовать стратегии реабилитации для предоставления качественной помощи пациентам после выздоровления от инфекции SARS-CoV-2.

Литература

- Rovere Querini P., De Lorenzo R., et al. Post-COVID-19 follow-up clinic: depicting chronicity of a new disease. *Acta Biomed.* 2020; 91 (9-S): 22-28;
- Taquet M., Geddes J.R., Husain M., et al. 6-Month Neurological and Psychiatric Outcomes in 236 379 Survivors of COVID-19: A Retrospective Cohort Study Using Electronic Health Records. *Lancet Psychiatry.* 2021; 8: 416-427;
- Петрова Н.Н., Пряникова Е.В., Пустотин Ю.Л., Якушева Н.В., Дорофейкова М.В. Постковидный синдром в психиатрической практике // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* – 2022. – Т. 14. – № 6. – С. 49-54;
- Higgins V., Sohaei D., Diamandis E.P., Prassas I. COVID-19: from an acute to chronic disease? Potential long-term health consequences. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2021; 58 (5): 297-310;
- World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus. – URL: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1 (дата обращения: 11.08.2024). – Текст: электронный;
- Attademo L., Bernardini F. Are dopamine and serotonin involved in COVID-19 pathophysiology? *Eur J Psychiatry.* 2021; 35 (1): 62-63;
- Thye A.Y., Law J.W., Tan L.T., et al. Psychological Symptoms in COVID-19 Patients: Insights into Pathophysiology and Risk Factors of Long COVID-19. *Biology.* 2022; 11 (1): 61;
- Suzuki K., Takeshima T., Igarashi H., et al. Impact of the COVID-19 pandemic on migraine in Japan: a multicentre cross-sectional study. *J Headache Pain.* 2021; 22 (1): 53;
- Lopez-Leon, S., Wegman-Ostrosky, T., Perelman, C. et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 11, 16144 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95565-8>
- Chen C., Hauptert S.R., Zimmermann L., et al. Global prevalence of post-coronavirus disease 2019 (COVID-19) condition or long COVID: A meta-analysis and systematic review. *J Infect Dis.* 2022; 226 (9): 1593-1607;
- Quinn K.L., Katz G.M., Bobos P., et al. Understanding the post COVID-19 condition (long COVID) in adults and the expected burden for Ontario. *Science Briefs, Ontario COVID-19 Advisory Table.* 2022; 3: 1-32;
- Carmona-Torre F., Mínguez-Olaondo A., et al. Dysautonomia in COVID-19 patients: A narrative review on clinical course, diagnostic and therapeutic strategies. *Front. Neurol.* 2022; 13: 886609;
- Huseynov A., Akin I., Duerschmied D., Scharf R.E. Cardiac arrhythmias in post-COVID syndrome: Prevalence, pathology, diagnosis, and treatment. *Viruses.* 2023; 15: 389;
- Simonetti A., Bernardi E., Margoni S., et al. Mixed Depression in the Post-COVID-19 Syndrome: Correlation between Excitatory Symptoms in Depression and Physical Burden after COVID-19. *Brain Sci.* 2023; 13: 688;
- Sobrinho-Relaño S., Balboa-Bandeira Y., et al. Neuropsychological Deficits in Patients with Persistent COVID-19 Symptoms: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sci. Rep.* 2023; 13: 10309;
- Kasper S., Eckert A., Möller H.J., Volz H.P., Seifritz E. Psychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: the potential benefit of Silexan. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2023; 27 (3): 285-291;
- Alkodaymi M.S., Omrani O.A., Fawzy N.A., et al. Prevalence of post-acute COVID-19 syndrome symptoms at different follow-up periods: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2022; 28 (5): 657-666;
- Kim, Y., Bitna-Ha, Kim, SW. et al. Post-acute COVID-19 syndrome in patients after 12 months from COVID-19 infection in Korea. *BMC Infect Dis* 22, 93 (2022). <https://doi.org/10.1186/s12879-022-07062-6>
- Kubota T., Kuroda N., Sone D. Neuropsychiatric aspects of long COVID: a comprehensive review. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2023; 77 (2): 84-93;
- Anderson G., Reiter R.J. Melatonin: Roles in influenza, Covid-19, and other viral infections. *Rev Med Virol.* 2020; 30 (3): e2109;
- Khodanovich M.Y., Kamaeva D.A., Naumova A.V. Role of Demyelination in the Persistence of Neurological and Mental Impairments after COVID-19. *Int J Mol Sci.* 2022; 23 (19): 11291;
- Sudre C.H., Murray B., Varsavsky T., et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med.* 2021; 27 (4): 626-631;
- Nie X.-D., Wang Q., Wang M.-N., et al. Anxiety and depression and its correlates in patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2021; 25 (2): 109-114;
- Cai X., Hu X., Ekumi I.O., et al. Psychological distress and its correlates among COVID-19 survivors during early convalescence across age groups. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2020; 28 (10): 1030-1039;
- Ismael F., Bizario J.C.S., Battagin T., et al. Post-infection depressive, anxiety and post-traumatic stress symptoms: A prospective cohort study in patients with mild COVID-19. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2021; 111: 110341;
- Khraisat B., Toubasi A., et al. Meta-analysis of prevalence: the psychological sequelae among COVID-19 survivors. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2022; 26 (3): 234-243;
- Mazza M.G., Palladini M., Poletti S., Benedetti F. Post-COVID-19 Depressive Symptoms: Epidemiology, Pathophysiology, and Pharmacological Treatment. *CNS Drugs.* 2022; 36 (7): 681-702;
- Bottemanne H., Gouraud C., et al. Do anxiety and depression predict persistent physical symptoms after a severe COVID-19 episode? A prospective study. *Front Psychiatry.* 2021; 12: 757685;

29. Петрова Н.Н., Кудряшов А.В., Матвиевская О.В. и соавт. Депрессивные состояния в структуре постковидного синдрома: особенности и терапия. Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2022. – № 56 (1). – С. 16-24;
30. Seftel D., Boulware D.R. Prospective cohort of fluvoxamine for early treatment of coronavirus disease 19. Open Forum Infect Dis. 2021; 8 (2): ofab050;
31. Tarsitani L., Vassalini P., Koukopoulos A., et al. Post-traumatic Stress Disorder Among COVID-19 Survivors at 3-Month Follow-up After Hospital Discharge. J Gen Intern Med. 2021; 36 (6): 1702-1707;
32. Giannopoulou I., Galinaki S., Kollintza E., et al. COVID-19 and post-traumatic stress disorder: The perfect «storm» for mental health (Review). Exp Ther Med. 2021; 22 (4): 1162;
33. Yuan K., Gong Y.M., Liu L., et al. Prevalence of posttraumatic stress disorder after infectious disease pandemics in the twenty-first century, including COVID-19: a meta-analysis and systematic review. Mol Psychiatry. 2021; 26 (9): 4982-4998.
34. Castanares-Zapatero D., Chalon P., Kohn L., et al. Pathophysiology and Mechanism of Long COVID: A Comprehensive Review. Ann. Med. 2022; 54: 1473-1487;
35. Aguglia A., Solano P., Giacomini G., et al. The Association between Dyslipidemia and Lethality of Suicide Attempts: A Case-Control Study. Front. Psychiatry. 2019; 10: 70;
36. Keaton S.A., Madaj Z.B., Heilman P., et al. An Inflammatory Profile Linked to Increased Suicide Risk. J. Affect. Disord. 2019; 247: 57-65;
37. Costanza A., Amerio A., Aguglia A., et al. Hyper/neuroinflammation in COVID-19 and suicide etiopathogenesis: Hypothesis for a nefarious collision? Neurosci. Biobehav. Rev. 2022; 136: 104606;
38. Муратова Э.Т. Депрессия в постковидный период // Вестник науки и образования. – 2022. – № 2-1 (122). – С. 91-93.

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)

Лагутина Анна Игоревна – студентка 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ, ann.lagutina2001@yandex.ru,

https://orcid.org/0009-0006-4099-4291

Сагалаев Максим Александрович – студент 6 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ, sagalaev-m@mail.ru, https://orcid.org/0009-0004-1450-5728

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

Дата поступления: 26.09.2024

Received: 26.09.2024

Принята к печати: 16.10.2024

Accepted: 16.10.2024

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

Тревожные и депрессивные расстройства среди студентов медицинского профиля

Е.В. Левченко, А.Ю. Снегирева, В.С. Кузьминов, М.П. Ивенков, Д.В. Щербакова, П.В. Бредихина, А.О. Старкова, М.В. Агеев

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Курск, Россия

Аннотация

Введение. Актуальной проблемой психиатрии на сегодняшний день являются психические расстройства у молодого поколения, основное место среди которых занимают тревожно-депрессивные расстройства (ТДР), которые получили большую распространенность у обучающихся медицинских специальностей. Диагностика тревожно-депрессивных состояний на ранних стадиях их развития основывается на постоянном мониторинге психической картины личности.

Цель исследования: оценить частоту встречаемости и степень тяжести тревожных и депрессивных расстройств у студентов медицинского профиля, выявить гендерные особенности.

Материал и методы. Исследование проходило в 2024 году на базе ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. В анкетировании приняли участие 510 студентов, из них 255 женщин и 255 мужчин, в возрасте от 18 до 27 лет (средний возраст $24,29 \pm 4,39$ года), обучающиеся по программам высшего образования. Респонденты отвечали на вопросы, позволяющие оценить психоэмоциональное состояние обучающихся, с использованием вопросов шкалы тревоги и депрессии HADS. Статистическая обработка производилась с помощью программ Statistica и MS Excel. Значимость достоверных различий оценивалась при помощи t-критерия Стьюдента.

Результаты. По результатам настоящего исследования можно отметить, что более половины обучающихся имеют тревожные состояния, а чуть больше 1/4 – депрессивные. При этом достоверно выше уровень тревоги у девушек. Удалось зафиксировать связь между степенью тревоги и депрессии с курсом обучения и академической успеваемостью, что отмечается также в других исследованиях по данной проблеме.

Заключение. Таким образом, можно сделать вывод, что тревога и депрессия довольно часто встречаются в студенческой среде медицинского ВУЗа. Девушки более склонны к тревоге, чем мужчины. Уровень депрессии и тревоги имеет слабую положительную связь с курсом обучения, и слабую отрицательную связь с академической успеваемостью.

Ключевые слова: депрессия, тревога, студенты медицинского профиля, шкалы тревоги и депрессии HADS.

Для цитирования: Е.В. Левченко, А.Ю. Снегирева, В.С. Кузьминов, М.П. Ивенков, Д.В. Щербакова, П.В. Бредихина, А.О. Старкова, М.В. Агеев. Тревожные и депрессивные расстройства среди студентов медицинского профиля. Психиатрия и психофармакотерапия. 2024; 6: 52–55. DOI: 10.62202/2075-1761-2024-26-6-52-55

Anxiety and depressive disorders among medical students

E.V. Levchenko, A.Yu. Snegireva, V.S. Kuzminov, M.P. Ivenkov, D.V. Shcherbakova, P.V. Bredikhina, A.O. Starkova, M.V. Ageev

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Kursk State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kursk, Russia

Abstract

Introduction: An urgent problem of psychiatry today is mental disorders in the younger generation, the main place among which is occupied by anxiety and depressive disorders (TDD), which have become more common among students of medical specialties. The diagnosis of anxiety-depressive states in the early stages of their development is based on constant monitoring of the mental picture of the personality.

The purpose of the study: to assess the frequency and severity of anxiety and depressive disorders in medical students, to identify gender characteristics.

Material and methods. The study took place in 2024 on the basis of the Federal State Budgetary Educational Institution of the KSMU of the Ministry of Health of the Russian Federation. 510 students took part in the survey, 255 of them women and 255 men, aged 18 to 27 years (average age 24.29 ± 4.39 years), enrolled in higher education programs. The respondents answered questions to assess the psychoemotional state of the students using questions on the HADS anxiety and depression scale. Statistical processing was performed using Statistica and MS Excel programs. The significance of significant differences was assessed using the Student's t-test.

Results. According to the results of this study, it can be noted that more than half of the students have anxiety states, and slightly more than 1/4 are depressed. At the same time, the level of anxiety in girls is significantly higher. It was possible to fix the relationship between the degree of anxiety and depression with the course of study and academic performance, which is also noted in other studies on this issue.

Conclusion. Thus, it can be concluded that anxiety and depression are quite common in the student environment of a medical university. Girls are more prone to anxiety than men. The level of depression and anxiety has a weak positive relationship with the course of study, and a weak negative relationship with academic performance.

Keywords: depression, anxiety, medical students, anxiety and depression scales HADS.

For citation: E.V. Levchenko, A.Yu. Snegireva, V.S. Kuzminov, M.P. Ivenkov, D.V. Shcherbakova, P.V. Bredikhina, A.O. Starkova, M.V. Ageev. Anxiety and depressive disorders among medical students. Psychiatry and psychopharmacotherapy. 2024; 6: 52–55. DOI: 10.62202/2075-1761-2024-26-6-52-55

Введение. Психические расстройства молодежи являются одной из наиболее актуальных проблем в психиатрии, ключевое место среди которых занимают тревожные и депрессивные расстройства по причине их высокой распространенности, клинического разнообразия, склонности к затяжному течению. Помимо медицинского, тревожно-депрессивные расстройства имеют и экономическое значение: снижается производительность труда, возрастает число случаев нетрудоспособности.

Самым распространенным психопатологическим состоянием является депрессия, которая характеризуется сочетанием подавленного настроения и снижением психической и двигательной активности, и включающая соматовегетативные расстройства [1]. Стоит отметить, что депрессия наиболее распространена среди молодого поколения (15–29 лет), при этом женщины входят в приоритетную группу риска, вследствие высокой распространенности данного расстройства среди них, нежели чем среди

мужчин. Депрессия может быть как самостоятельным явлением, так и сопровождать соматическую патологию [2]. Тревога, в свою очередь, является наименее специфичным психопатологическим проявлением и характеризуется широким диапазоном невротических расстройств, что служит основанием ее высокой распространенности в популяции. Всеобъемлющий характер и значительная распространенность тревоги среди различных групп населения не только в Российской Федерации, но и во всем мире создают повышенный интерес к изучению данной проблемы [1].

Большая распространенность тревоги и депрессии в качестве отдельных состояний и в качестве смешанного состояния зависит во многом от способов преодоления трудных жизненных ситуаций, возникающих в жизни человека, в том числе в процессе обучения. Известно, что студенты высших учебных заведений подвергаются большим физическим и, особенно, психоэмоциональным нагрузкам, которые связаны с учебным процессом, что не может не сказаться на общем состоянии здоровья, следовательно, обучающиеся ВУЗов относятся к категории риска развития ряда заболеваний, при этом закономерности формирования структуры заболеваемости и влияния различных факторов еще до конца не определены, что дает основания на дальнейший поиск направлений совершенствования мероприятий повышения качества жизни данной группы населения [3]. Кроме этого, тревожно-депрессивные расстройства влияют на течение, прогноз и нередко на возникновение соматической патологии: в частности, заболеваний сердечно-сосудистой системы (артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца), желудочно-кишечного тракта, иммунной, эндокринной и других систем [4]. Ряд исследований подтверждают высокую распространенность депрессии и тревоги у студентов-медиков, например, в отличие от обучающихся технических специальностей, кроме этого, они более склонны к генерализованным формам указанных расстройств [5], при этом распространенность тревожных и депрессивных расстройств среди обучающихся медицинского профиля может достигать 65% [6].

Бохан Н.А., Воеводин И.В. и др. в своем исследовании выявили различия в распространенности тревожных и депрессивных расстройств у мужчин и женщин, обучающихся в медицинском ВУЗе: было отмечено незначительное снижение уровня тревожных расстройств за счет мужчин и незначительный рост депрессий за счет женщин [7]. Согласно данным клинико-эпидемиологического исследования Стрижева В.А. в области тревожно-депрессивных расстройств среди студентов первого и пятого курсов медицинского университета было выявлено, что такие расстройства на пятом курсе почти в 2 раза выше, чем на первом, кроме этого, у большинства опрошенных студентов отмечалась клинически выраженная симптоматика, при этом тревожные и депрессивные расстройства на указанных курсах более распространены среди женщин, также было отмечено, что у первого курса преобладает тревожная симптоматика, а на пятом – депрессивная [8]. Аналогичные результаты были получены Деревянных Е.В. и др. в ходе исследования частоты и выраженности ТДР у обучающихся медицинского университета: тревож-

ные расстройства более характерны для младших курсов, а депрессивные – для старших, с преобладанием указанных расстройств в обоих выборках у женщин [9].

В другом исследовании, наоборот, высокий уровень тревожности выявлен у студентов выпускного курса и объясняется нечетким представлением о дальнейшей профессиональной деятельности и внутренней неготовности к ней. Нормальные показатели тревоги и депрессии отмечаются в большей степени у студентов средних курсов ввиду их адаптированности к условиям университетской жизни [10, 11].

Некоторые исследования были направлены на выявление связи между уровнем тревожности и успешностью обучения. Было установлено, что низкий уровень тревожности может способствовать обучению, но при этом снижает успешность профессиональной деятельности [10].

На сегодняшний день диагностика тревожно-депрессивных состояний на ранних стадиях их развития основывается на постоянном мониторинге психической картины личности [2]. В медицинской практике, особенно в первичном звене здравоохранения, специалистами любого профиля для быстрой оценки психического здоровья может быть применена госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS (The Hospital Anxiety and Depression Scale), с помощью которой можно осуществить раннюю оценку распространенности тревожных и депрессивных расстройств среди пациентов. Шкала состоит из 14 вопросов, половина из которых направлена на выявление тревоги, другая – депрессии, оцениваемые независимо друг от друга. Каждый вопрос оценивается от 0 до 3 баллов, сумма которых показывает норму (0-7 баллов), субклинически выраженную тревогу/депрессию (8-10 баллов), клинически выраженную тревогу/депрессию (11 и более баллов). Данная шкала валидизирована и обладает высокой чувствительностью [11].

Цель исследования – оценить частоту встречаемости и степень тяжести тревожных и депрессивных расстройств у студентов медицинского профиля, выявить гендерные особенности.

Материалы и методы. Исследование проходило в 2024 году на базе ФГБОУ ВО КГМУ Минздрава России. В анкетировании приняли участие 510 студентов, из них 255 женщин и 255 мужчин, в возрасте от 18 до 27 лет (средний возраст $24,29 \pm 4,39$ года), обучающиеся по программам высшего образования. Респонденты отвечали на вопросы, позволяющие оценить психоэмоциональное состояние обучающихся, с использованием вопросов шкалы тревоги и депрессии HADS. Статистическая обработка производилась с помощью программ Statistica и MS Excel. Значимость достоверных различий оценивалась при помощи t-критерия Стьюдента.

Результаты. В ходе исследования было выявлено, что у 47,3% испытуемых не было выявлено тревожных расстройств. При этом у 27,4% зафиксирована субклинически выраженная тревога, в то время как у 25,3% – клинически выраженная тревога. Причем у 6 человек был выявлен максимальный балл тревоги по шкале HADS.

При анализе частоты встречаемости тревожных состояний у гендерных групп, были получены следующие результаты: субклиническая форма тревоги была выявлена у

Таблица 1. Описательная статистика по видам психоэмоционального состояния у гендерных групп

Вид психоэмоционального состояния	Общая выборка		Мужчины		Женщины		t-критерий Стьюдента
	ср.	ст. откл.	ср.	ст. откл.	ср.	ст. откл.	
Тревога	7,57	4,37	6,27	3,95	8,87	4,39	7,2
Депрессия	5,49	3,79	5,23	3,87	5,77	3,69	1,6

Таблица 2. Корреляция уровня тревоги с курсом обучения и академической успеваемостью обучающихся разных гендерных групп

Корреляция	Общая выборка	Мужчины	Женщины
С курсом обучения	0,10	0,11	0,06
С академ. успеваемостью	-0,12	-0,18	-0,13

Таблица 3. Корреляция уровня тревоги с курсом обучения и академической успеваемостью обучающихся разных форм обучения

Корреляция	Бюджетная форма	Коммерческая форма
С курсом обучения	0,15	-0,03
С академ. успеваемостью	-0,20	-0,14

Таблица 4. Корреляция уровня депрессии с курсом обучения и академической успеваемостью обучающихся разных гендерных групп

Корреляция	Общая выборка	Мужчины	Женщины
С курсом обучения	0,11	0,10	0,11
С академ. успеваемостью	-0,21	-0,12	-0,31

26,7% девушек и 22,7% мужчин, тогда как клиническая форма – у 12,9% мужчин и 31,2% девушек. Были выявлены статистически значимые различия в распространенности субклинической и клинической форм тревоги между мужчинами и женщинами ($p \leq 0,01$) (таб. 1).

В исследовании проводилась оценка связи тревоги с курсом обучения и с академической успеваемостью. Так, у всех респондентов зафиксированы слабые положительные корреляционные связи между количеством лет обучения в университете и уровнем тревоги. Напротив, между оценками и тревожными состояниями были зарегистрированы слабые отрицательные связи. Аналогичные показатели выявлены у представителей обоих полов (таб. 2).

Установлена слабая положительная связь между уровнем тревоги и курсом обучения у обучающихся на бюджетной форме. При этом академическая успеваемость у бюджетников имела слабую отрицательную связь с исследуемым психоэмоциональным состоянием. Оценки и количество лет обучения у студентов коммерческой формы имели слабую отрицательную корреляционную связь (таб. 3).

В исследовании выявлено, что среди респондентов у 72,2% не было выявлено депрессивных расстройств. Однако у 17,1% обучающихся зарегистрирована субклинически выраженная форма, а у 10,7% – клинически выраженная. Максимальный балл депрессии по шкале HADS был зафиксирован у 3 человек.

При оценке частоты встречаемости депрессии у гендерных групп, было получено следующее: субклинически выраженная депрессия у девушек выявлялась в 18,4% случаев, в то время как у мужчин – в 16,1% случаев. Клинически выраженная депрессия – у 10,2% девушек и 9,1% мужчин. Статистически значимых различий зафиксировано не было ($p > 0,05$) (таб. 1).

При анализе корреляции между депрессией и курсом обучения, выявлена слабая положительная связь у каждой гендерной группы. Академическая успеваемость и депрессия имели слабую отрицательную связь у мужчин, в то время как у женщин отмечалась умеренная отрицательная связь (таб. 4).

Среди обучающихся бюджетной формы зафиксированы слабая положительная связь между уровнем депрессии и

Таблица 5. Корреляция уровня депрессии с курсом обучения и академической успеваемостью обучающихся разных форм обучения

Корреляция	Бюджетная форма	Коммерческая форма
С курсом обучения	0,12	-0,03
С академ. успеваемостью	-0,16	0,04

курсом обучения, и слабая отрицательная связь между исследуемым психоэмоциональным состоянием и академической успеваемостью. Студенты, обучающиеся на коммерции, имели только слабую отрицательную связь между количеством лет обучения, оценками и депрессией (таб. 5).

Обсуждение. Результаты исследования в студенческой среде у студентов-медиков позволили выявить, что чуть больше половины респондентов имеют тревогу. В своих ответах они отмечали большой объем теоретического материала, ответственность и требовательность к собственным знаниям и неопределенность с профилем будущей специальности среди наиболее триггерных моментов, вызывающих тревожные мысли. При этом удалось выявить достоверные различия в распространенности субклинической и клинической форм тревоги между мужчинами и женщинами ($p \leq 0,01$), где девушки имеют более высокую степень, что объясняется психоэмоциональными особенностями и адаптивностью к стрессу.

Уровень тревожности имеет слабые положительные связи с курсом обучения у гендерных групп, и слабые отрицательные связи с академической успеваемостью. С каждым годом растет степень переживания обучающихся, связанная с образовательным процессом и неуверенностью в собственном будущем, правильности своего выбора, что приводит к стрессу. При этом понимание ответственности за получаемые знания и практический опыт нередко являются триггерными моментами, что отражается в повышении тревоги у студентов, имеющих более низкую академическую успеваемость.

Среди студентов-медиков депрессивные состояния встречались в 1/4 случаев. Наиболее частыми причинами являлись эмоциональное выгорание, несоответствие ожи-

даний от учебы с реальностью, недостаточное количества сна и отсутствие свободного времени. У девушек степень депрессии встречалась в большем процентном соотношении, чем у мужчин, однако достоверных различий выявить не удалось ($p > 0,05$).

Корреляция уровня депрессии с курсом обучения и академической успеваемостью обучающихся разных гендерных групп имела схожие тенденции, выявленные при поиске связей между исследуемыми параметрами и уровнем тревоги. При этом удалось выявить умеренную отрицательную связь между оценками и уровнем депрессии у девушек, что говорит о более выраженной эмоциональной реакции девушек к их успеваемости. В то же время форма обучения не имела значительного влияния на изучаемые психоэмоциональные состояния.

Заключение

Таким образом, можно сделать вывод, что тревога и депрессия довольно часто встречаются в студенческой среде медицинского ВУЗа. Девушки более склонны к тревоге, чем мужчины. Уровень депрессии и тревоги имеет слабую положительную связь с курсом обучения, и слабую отрицательную связь с академической успеваемостью.

Список литературы

1. Фасхутдинова Э. А. Копинг-стратегии женщин среднего возраста с проявлениями смешанных тревожных и депрессивных состояний. Вестник магистратуры. 2021. 11: 69-73.
2. Тапалова О. Б., Жапаров Э. Ж. Распространенность тревожно-депрессивных состояний у студентов казахстанских вузов. Вестник. Серия «Психология». 2020. 62. (1): 215-218.
3. Бурькин И. М., Ибрагимов Т. М., Хафизьянова Р. Х. Влияние физической активности, тревожности и депрессии на качество жизни студентов медицинского университета в условиях пандемии COVID-19. Общественное здоровье и здравоохранение. 2023. 1(76): 62-74.
4. Погосова Н. В., Бойцов С. А., Оганов Р. Г., Юферева Ю. М., Костюк Г. П., Курсаков А. А., Аушева А. К., Выгодин В. А. Клинико-эпидемиологическая программа изучения психосоциальных факторов риска в кардиологической практике у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца (КОМЕТА): первые результаты российского многоцентрового исследования. Кардиология. 2018. 58. (9): 47-58.
5. Демчева Н. К., Бухановская О. А., Заика В. Г. Структурно-клиническая характеристика пограничных психических расстройств у студентов медицинского и технического университетов. Российский психиатрический журнал. 2019. 6: 36-44.
6. Соколова А. А., Липанова Л. Л., Гончарова А. С. Оценка состояния здоровья студентов Уральского государственного медицинского университета. Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения: Материалы V Международной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, посвященной 75-летию Победы в Великой Отечественной войне, 90-летию УГМУ и 100-летию медицинского образования на Урале. 2020. 1: 701-706.
7. Бохан Н. А., Воеводин И. В., Лукьянова Н. А., Пушкаренко А. Б. Аддиктивные и тревожно-депрессивные расстройства у студентов Томской области: динамика, половозрастной и миграционный аспекты. Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2017. 3 (96): 38-45.
8. Стрижев В. А. Клинико-эпидемиологические исследования тревожно-депрессивных и аддитивных расстройств у студентов-медиков. Кубанский научный медицинский вестник. 2016. 2 (157): 126-30.
9. Деревянных Е. В. Балашова Н. А., Яскевич Р. А., Москаленко О. Л. Частота и выраженность тревожно-депрессивных нарушений у студентов медицинского вуза. Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. 2017. 9 (1): 10-28.
10. Доника А. Д. Гендерный подход в исследовании социально-психологических детерминант профессионального развития специалиста медицинского профиля. Гендерный подход в гуманитарных исследованиях. 2016. 1: 110-120.
11. Махмудова А. А. Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS). Инновации. Наука. Образование. 2021. 26: 1830-1835.

Сведения об авторах:

Левченко Елена Вадимовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии, Курский государственный медицинский университет, ул. Карла Маркса, 3, e-mail: levchenkoev@kursksmu.net, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5587-4678>.

Снегирева Анастасия Юрьевна – студент, Курский государственный медицинский университет, ул. Карла Маркса, 3, 89606973973, e-mail: snegireva@yahoo.com, ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-5449-8671>.

Кузьминов Владислав Сергеевич – студент, Курский государственный медицинский университет, ул. Карла Маркса, 3, 89513100921, e-mail: kuzminov.vladisav@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-6900-6944>.

Ивенков Максим Петрович – студент, Курский государственный медицинский университет, ул. Карла Маркса, 3, 89510825717, e-mail: ivenkovmp@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1441-7929>.

Щербакова Дарья Владимировна, Курский государственный медицинский университет, ул. Карла Маркса, 3, 89207239390, e-mail: daria261201dv@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-0029-1687>.

Бредихина Полина Владимировна – студент, Курский государственный медицинский университет, г. Курск, ул. Карла Маркса, 3, 89996082394, e-mail: evm4662@mail.ru, ORCID : <https://orcid.org/0009-0001-7810-5692>.

Старкова Алина Олеговна – студент, Курский государственный медицинский университет, г. Курск, ул. Карла Маркса, 3, 89103121280, e-mail: alinastarkova2001@icloud.com, ORCID <https://orcid.org/0009-0006-3873-6410>.

Агеев Михаил Владимирович – студент, Курский государственный медицинский университет, ул. Карла Маркса, 3, 89307690669, e-mail: mihailageev44@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-1043-0752>.

Дата поступления: 14.10.2024

Received: 14.10.2024

Принята к печати: 15.11.2024

Accepted: 15.11.2024

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

Психофизиологические механизмы самоповреждающего поведения у подростков (обзор литературы)

Е.Ю. Антохин, Р.И. Антохина, Ю.В. Падалка, И.С. Якиманская

ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург, Россия

Резюме

В представленном обзоре проведен анализ психофизиологических механизмов самоповреждающего поведения в подростковом возрасте на основе метаанализов и экспериментальных исследований. Помимо преимущественно зарубежных работ, представлены результаты авторов обзора. Приведенные данные улучшают понимание самоповреждающего поведения, с точки зрения комплексной психобиологической модели, которая учитывает реактивность и потенциальную патофизиологию связанных со стрессом систем. Результаты могут способствовать совершенствованию терапевтических вмешательств и выявлению конкретных биомаркеров, чтобы в конечном итоге обеспечить более качественное сопровождение и терапию подростков с самоповреждающим поведением.

Ключевые слова: подростки, самоповреждающее поведение, психофизиологические механизмы.

Для цитирования: Антохин Е. Ю., Антохина Р.И., Падалка Ю. В., Якиманская И.С. Психофизиологические механизмы самоповреждающего поведения у подростков (обзор литературы). Психиатрия и психофармакотерапия. 2024; 6: 56–61. DOI: 10.62202/2075-1761-2024-26-6-56-61

Psychophysiological mechanisms of self-harming behavior in adolescents (literature review)

E.Y. Antokhin, R.I. Antokhina, Y.V. Padalka, I.S. Yakimanskaya

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Orenburg State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Orenburg, Russia

Abstract

The presented review analyzes the psychophysiological mechanisms of self-harming behavior in adolescence based on meta-analyses and experimental studies. In addition to predominantly foreign studies, the authors of the review present their results. The presented data improve the understanding of self-harming behavior from the point of view of a complex psychobiological model that takes into account the reactivity and potential pathophysiology of stress-related systems. The results can contribute to the improvement of therapeutic interventions and the identification of specific biomarkers, which will ultimately provide better support and therapy for adolescents with self-harming behavior.

Keywords: adolescents, self-harming behavior, psychophysiological mechanisms.

For citation: Antokhin E.Y., Antokhina R.I., Padalka Y.V., Yakimanskaya I.S. Psychophysiological mechanisms of self-harming behavior in adolescents (literature review). Psychiatry and psychopharmacotherapy. 2024; 6: 56–61. DOI: 10.62202/2075-1761-2024-26-6-56-61

Самоповреждение, определяемое как преднамеренное поведение по нанесению деструктивных действий в отношении своего тела, независимо от намерения совершить самоубийство [24], является серьезной клинической проблемой у подростков и взрослых. Акты самоповреждения обычно проявляются в форме порезов, царапин или ожогов тканей тела, а также ударов руками или руками по предметам до синяков или кровотечений [23, 46]. Такое поведение часто проявляется в подростковом возрасте. Оценки распространенности самоповреждающего поведения (СП) колеблются от 5,5% (взрослые) до 6,2-16,9% (подростки) в исследуемых группах [17, 33, 42], при этом среди стационарных пациентов в психиатрических учреждениях распространенность достигает 50-80% [48]. СП является одним из основных факторов риска суицида [29], что указывает на необходимость выявления патогенетических механизмов СП. Оно используется для управления сложными эмоциями, для выражения дистресса, обретения чувства контроля, сообщения о потребности в помощи или самонаказания [6]. Психосоциальные характеристики СП относительно хорошо изучены и послужили основой для разработки эффективных психотерапевтических вмешательств [31]. Однако понимание биологических механизмов, лежащих в основе СП, все еще находится на уровне формулировки гипотез. Патофизиологиче-

ские модели рассматривают психобиологические стрессовые системы в качестве базовой модели СП [23]. Обнаружено, что переживание острых или хронических стрессоров (таких как неблагоприятный детский опыт (НДО), продолжительная психогения) являются факторами риска СП, что может впоследствии привести к изменениям в системах регуляции стресс-реактивных психофизиологических систем [39]. Учитывая, что СП часто используется для регуляции интенсивных негативных эмоций [25], закономерно исследование вопросов относительно изменений в психобиологических стрессовых системах с возможным повышением стресс-реактивности пациентов с СП. Целью таких исследований психосоциального стресса является выявление закономерностей стрессовой реактивности и потенциальных изменений в таких закономерностях – биопсихологических маркеров в ответ на психосоциальный стресс. В частности, маркеры вегетативной нервной системы (ВНС) и оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники (ГГН) часто измеряются до, во время и после стрессовых парадигм. ВНС регулирует произвольные функции организма и поддерживает гомеостаз через свои симпатические и парасимпатические ветви, играя решающую роль в реакции организма на внутренние и внешние требования. ВНС высвобождает катехоламины, которые вызывают быстрые реакции «бей или беги» (например,

повышение тонуса сердечно-сосудистой системы и учащенное дыхание), одновременно подавляя поддерживающие функции, такие как пищеварение и аппетит [8]. Ось ГГН – через эндокринные медиаторы, такие как кортизол, – участвует в способности организма координировать поведенческие и физиологические реакции на стресс. Более того, ось ГГН необходима для эффективного преодоления стрессовых ситуаций и восстановления после них [34]. Изменения в реакции на стресс (т.е. сравнительно преувеличенная или притупленная реакция на стресс) связаны с негативными последствиями для здоровья, такими как атеросклероз, гипертония, депрессивные и тревожные расстройства [37].

Исследования, измеряющие параметры симпатической ВНС, обнаружили менее выраженное увеличение показателей физиологического возбуждения, таких как частота сердечных сокращений (ЧСС) и уровень кожной проводимости (УКП), в ответ на острый психосоциальный стресс у лиц, занимающихся СП, по сравнению со здоровыми людьми из контрольной группы [22]. Например, J. Koenig et al. [30] сообщили о более низких реакциях ЧСС на стресс у подростков, причиняющих себе вред (по сравнению с контрольной группой), несмотря на более высокий уровень эмоционального стресса, о котором они сами сообщают, во время парадигмы. Другое исследование выявило более высокую физиологическую реактивность в ответ на стресс среди подростков, у которых фиксировалось СП [35]. В ходе исследований также были изучены другие параметры парасимпатической ВНС, которые, как полагают, связаны с регуляцией эмоций, такие как вагусно-опосредованная вариабельность сердечного ритма (ВСР) и респираторная синусовая аритмия (РСА), с относительно последовательными выводами о том, что более высокие исходные значения в состоянии покоя ВСР и РСА указывают на лучшие регуляторные способности – они ниже у людей с СП [15].

Более низкая ВСР в состоянии покоя также наблюдалась у пациентов с пограничным расстройством личности [28]. В ответ на психосоциальный стресс подростки [10] и взрослые [14] с СП обычно демонстрировали большее снижение парасимпатической активности (т.е. более низкие значения ВСР), чем в группе контроля. Исследование X. Yang et al. [47], смоделировавшее у подростков, совершивших СП, неразрешимую задачу, вызывающую стресс, тем не менее не определило различий в ВСР по сравнению с контрольной группой во время выполнения задания. В целом результаты, относительно различия показателей симпатической и парасимпатической активности ВНС, до конца неоднозначны, возможно, из-за небольшого размера выборки, различий в дизайне исследований. В отличие от ВНС, данные о реактивности оси ГГН, исследуемых с СП, более качественные. В частности, СП было связано с ослабленной активацией оси ГГН в ответ на социальные стрессоры по сравнению со здоровыми людьми [38]. Эта закономерность также была обнаружена у лиц, пытавшихся совершить самоубийство [36], а измененные реакции кортизола предсказывали дальнейшие попытки самоубийства у подростков в ситуации буллинга [12]. Более того, НДО тесно связан с СП [39]. Эта связь является значимой, поскольку снижение реактивности кортизола также

было связано с НДО [7]. Таким образом, низкая реактивность кортизола может быть реакцией на НДО и связанный с ним хронический стресс в результате подавления работы оси ГГН [45]. Остается неясным, как связаны реактивность на психогению и СП. Исследования параметров оси ГГН без стрессовой индукции показали, что базальный уровень кортизола в волосах не различается у подростков СП и группы контроля [39]. Аналогичным образом, недавнее исследование, сравнивающее уровни кортизола в сыворотке крови у 117 подростков с СП в сравнении с контрольной группой, не выявило различий [13]. Вероятно, что различия между группами, совершающими самоповреждения, и здоровыми субъектами проявляются только в реакции на стресс (реактивность), а не в базальных уровнях (покой).

На основе 29 включенных исследований в метаанализе A. Goreis et al. [18] определена реакция ВНС и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси на различные параметры психосоциального стресса. Анализ всех имеющихся данных не выявил различий в самой стрессовой реакции со стороны симпатической, парасимпатической и смешанной ВНС. Однако базальная парасимпатическая активность ВНС (без каких-либо стрессоров) и парасимпатическая активность ВНС в моменты восстановления были сравнительно ниже в группе СП по сравнению с контрольной группой. Кроме того, активность ВНС смешанного влияния в моменты восстановления была ниже в группе СП по сравнению с контрольной группой. Что касается оси ГГН, данные метаанализа показали низкую реактивность оси ГГН на стресс при СП. Наиболее выраженные различия возникли по показателям ВСР, а также ЧСС до и после стресса, что относительно согласуется с теориями регуляции эмоций [23]. Этот вывод также согласуется с предыдущими сообщениями о более высокой лимбической активности у подростков, совершивших СП, независимо от эмоциональной валентности [38]. Это можно интерпретировать как постоянное состояние повышенной активности в нейронных путях, связанных с обработкой эмоций, что само по себе соответствует клиническому представлению о том, что СП чаще всего выполняет функцию регуляции эмоций [43]. Таким образом, при СП может наблюдаться нарушение регуляции парасимпатической активности, что потенциально является результатом изменения вагусно-опосредованных механизмов, контролируемых медуллярными сетями, участвующими в регуляции и выражении эмоций [10]. Нарушение регуляции в областях ВНС связано с аффективными нарушениями в стрессовых ситуациях [30] и может быть важным фактором риска СП. В рамках биопсихосоциальной модели важным является психологическая коррекция протективных факторов, таких как обучение управлению стрессом, усиление социальной поддержки со стороны сверстников и терапевтический альянс в психотерапии. Указанные психологические интервенции приводят к снижению количества эпизодов СП [9], а также, что особенно важно, потенциально повышают парасимпатическую активность ВНС [16]. Более того, несмотря на то, что при СП сопоставимы реакции парасимпатической ВНС на острый стресс, метаанализ A. Goreis et al. [18] показывает, что СП связано с более медленным восстановлением парасимпатической

ВНС до исходного уровня, что указывает на большую физиологическую нагрузку на системы организма даже после того, как стрессовое воздействие прекратилось. В этом же метаанализе результаты исследований реактивности оси ГГН, более определены и в основном соответствуют предыдущим литературным данным: по сравнению с контрольной группой, при СП не было выявлено различий в базальном уровне кортизола, но наблюдались сниженная реактивность его восстановления. Таким образом, СП связано с гипореактивностью оси ГГН. Рабочая гипотеза состоит в том, что ось ГГН, которая обычно подавляет возбудимость и острую реакцию на стресс через сигнальный каскад глюкокортикоидов, может обладать гиперреактивностью, в силу высокого уровня представленности в анамнезе психогений [27]. Аналогичные результаты представлены в метаанализе реактивности оси ГГН у пациентов с пограничным расстройством личности [11], в котором сообщалось об аналогичном снижении интенсивности реакций ГГН на психосоциальный стресс. При психогении ось ГГН, которая также координирует восстановление после стресса и адаптацию [26], пытается интегрировать или подавлять надпочечниковую систему посредством взаимодействия с кортикостероидами. Однако ось ГГН может работать неэффективно и со временем входит в состояние сниженной активности. Таким образом, основным ключевым механизмом, связанным с СП, является вегетативная дисрегуляция, которую M. Kaess et al. обозначили как «несоответствующую требованиям» [22]. Имеются данные, что более высокая концентрация катехоламинов связана с более низким функционированием префронтального контроля, включая дорсолатеральный регион передней поясной извилины, и повышенную активность миндалевидного тела [20], тогда как парасимпатическая гипореактивность связана с более низкой способностью к регуляции эмоций [14]. Состояние дисрегуляции ВНС с сопутствующим притуплением оси ГГН и их психофизиологические эффекты могут представлять механизм, лежащий в основе СП. Продолжаются дискуссии о том, является ли НДО фактором риска СП или является фактором уязвимости психических расстройств (включая ухудшение регуляции эмоций и дисрегуляцию системы стресса), что в конечном итоге увеличивает вероятность СП. Поскольку СП является трансдиагностическим расстройством, которое встречается при ряде, в том числе тяжелых, психических заболеваний, нередко в их дебюте, изучение реакции на стресс при других расстройствах оказывается полезным для дальнейшего понимания его механизмов. Примечательно, что профили стрессовой реактивности относительно схожи в метаанализе пограничного расстройства личности [11] и большого депрессивного расстройства [40] – как гипореактивность оси ГГН и снижение парасимпатической активности в ответ на стресс обычно являются преобладающими результатами исследований пациентов с этими заболеваниями. Представляют интерес исследования уровня альфа-амилазы в слюне, которые показали его снижение в ответ на стресс и во время восстановления в группах СП. Высвобождение альфа-амилазы в слюне стимулируется симпатической ветвью ВНС посредством адренергических механизмов. Было показано, что оно положительно коррелирует с активацией ВНС в ответ

на стресс как у пациентов с тяжелыми психическими расстройствами, так и в группе людей с психогениями [5]. Учитывая асимметричную активацию двух систем стресса (т.е., как правило, высокую реактивность ВНС и низкую реактивность оси ГГН), можно было бы ожидать, что альфа-амилаза будет следовать той же схеме. Однако уровень альфа-амилазы повышался в меньшей степени при СП, чем в контрольной группе, и был ниже после воздействия стрессоров. Сообщалось, что альфа-амилаза слюны более точно отражает центральную норадренергическую, чем периферическую норадренергическую активность [41]. Предположительно более низкий уровень центрального норадреналина при самоповреждении может объяснить различия в реактивности между слюнной альфа-амилазой и другими (более периферически опосредованными) симпатическими параметрами ВНС смешанного влияния. Центральный (но не периферический) норадреналин также стимулирует гипоталамус, а затем и кортизол [44], что также соответствует более низким значениям параметров оси ГГН в ответ на стресс при СП.

Попытки объяснить неоднородность представленных данных показали, что для одной системы стресса – ВНС смешанного влияния – возраст положительно предсказал величину эффекта. Это указывает на то, что немедленные реакции на стресс со стороны ВНС смешанного влияния, возможно, выше у лиц с СП, чем у контрольной группы, по мере взросления. При этом нельзя сделать однозначный вывод о том, был ли этот эффект замедления вызван симпато-вагусными изменениями, которые естественным образом возникают с возрастом, т.е. сдвигом в сторону повышения симпатического и снижения парасимпатического тонуса [21], или же параметры ЧСС и АД несопоставимы при СП в более зрелом возрасте. Для будущих исследований было бы интересно выявить потенциальные различия разных возрастных групп, поскольку это могло бы расширить понимание основных биологических механизмов СП. Кроме того, нельзя исключить влияния на ВНС и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось дополнительных факторов, таких как прием лекарств, в частности адреноблокаторов.

Чтобы более качественно выяснить психобиологические факторы риска и последствия СП, необходимо его изучение на больших выборках, в том числе в группах пациентов с коморбидной патологией. Более того, лонгитудинальные исследования, например, начиная с первого эпизода СП, еще больше улучшат наше понимание психобиологических траекторий этой патологии.

Исследования показывают, что реакция на стресс претерпевает значительные изменения при СП. Формирование более четких представлений о психическом здоровье в условиях стресса возможно только в том случае, если рассматривать механизмы его устойчивости в полимодальном спектре. В дополнение к снижению реактивности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси установлено, что более высокая концентрация катехоламинергических веществ может представлять собой психобиологическую предрасположенность и возможный фактор уязвимости, объясняющий механизмы СП в ответ на психосоциальный стресс. Однако парасимпатическая дисрегуляция ВНС может открыть потенциальные возможности

для нейромодуляционных методов лечения, таких как чрескожная стимуляция блуждающего нерва (tVNS), неинвазивный метод, воздействующий на ушную ветвь вагуса [19]. Сообщалось о многообещающих эффектах tVNS у пациентов с посттравматическим стрессовым расстройством и депрессией [32], где было показано, что функционально tVNS помогает повысить парасимпатическую гиперактивацию за счет увеличения ЧСС и в то же время модулируя нейрональную активность мозга, участвующую в регуляции эмоций, например, голубого пятна. Воздействие на нейромодуляцию – если оно окажется эффективным и практичным при СП – может стать ценным дополнением к уже существующей психотерапии, где когнитивно-поведенческие модели рассматриваются как базовое направление из-за его основной цели – уменьшение эмоционального стресса и повышение навыков преодоления стресса в целом [31].

Нами проведены исследования психофизиологических показателей у подростков с самоповреждающим поведением [1]. Использовались методики «Теппинг-тест» (определяет силу нервных процессов), «Простая зрительно-моторная координация» (выявляет типологические особенности нервной системы и функционального состояния) и «Контактная координаметрия по профилю» (направлена на диагностику подвижности нервных процессов и точности движения). Результаты психофизиологической оценки оценивают слабость нервной системы у подростков с СП. Подростки испытывают значительные трудности при действии сильных, длительных и концентрированных раздражителей, так как обладают слабыми процессами торможения и возбуждения. Наряду с этим отмечается высокая чувствительность (низкий порог) на действия раздражителей. Также наблюдается значительное снижение активной работоспособности. У подростков с СП определены сложности в переключении внимания с одного вида деятельности на другой, статистически значимо ниже показатели сенсомоторной координации. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что тугоподвижность нервных процессов подростков СП обуславливает трудности смены процессов возбуждения и торможения в ходе функционирования нервной системы, что затрудняет адаптацию в социуме. Эти результаты позволили разработать персонализированный психофизиологический тренинг, интегрированный в когнитивно-поведенческую терапию при создании копинг-игры для подростков с программой скрининга аутоагрессивной уязвимости в рамках выполнения гранта Российского научного фонда (проект № 23-25-00397) «Исследование дезадаптивных личностных черт и социально-психологических факторов риска манифестации отклоняющегося поведения в подростковом возрасте с разработкой игры, обучающей тому, как справляться со стрессом» [2-4].

Приведенные данные улучшают понимание СП, с точки зрения комплексной психобиологической модели, которая учитывает реактивность и потенциальную патофизиологию связанных со стрессом систем. Результаты могут способствовать совершенствованию терапевтических вмешательств и выявлению конкретных биомаркеров, чтобы в конечном итоге обеспечить более качественное сопровождение и терапию подростков с СП.

Литература:

1. Антохин Е.Ю. Психофизиологическая оценка подростков, совершивших суицидальную попытку / Е.Ю. Антохин, В.Г. Будза, Р.И. Антохина, Г.А. Епанчинцева // Оренбургский медицинский вестник. - 2020. - Т. 8, № 2 (30). - С. 51-57.
2. Антохин Е.Ю. МЕЕТ - автоматизированный скрининг аутоагрессивной уязвимости / Е.Ю. Антохин, Р.И. Антохина, А.В. Саяпин, М.Н. Маськов // Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2020616944, 25.06.2020. Заявка № 2020615935 от 08.06.2020.
3. Валетова В.М. Копинг-игра для подростков / В.М. Валетова, Е.Ю. Антохин, Р.И. Антохина, Д.М. Дробижев // Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2024612786, 05.02.2024. Заявка от 20.11.2023.
4. Чемезов А.С. Исследование психофизиологических аспектов когнитивных процессов / А.С. Чемезов, Е.Ю. Антохин, А.И. Ерзин // Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ RU 2017617938, 17.07.2017. Заявка № 2017614734 от 23.05.2017.
5. Ali N. Salivary alpha-amylase as a biomarker of stress in behavioral medicine / N. Ali, U.M. Nater // Int J. Behav. Med. - 2020. - № 27. - P. 337-342. DOI:10.1007/s12529-019-09843-x
6. Bentley K.H. The four-function model of nonsuicidal self-injury: key directions for future research / K.H. Bentley, M.K. Nock, D.H. Barlow // Clin. Psychol. Sci. - 2014. - № 2. - P. 638-656. DOI:10.1177/2167702613514563
7. Bunea I.M. Early-life adversity and cortisol response to social stress: a meta-analysis / I.M. Bunea, A. Szentágotai-Tótar, A.C. Miu // Transl. Psychiatry. - 2017. - № 7. - P.1274-1382. DOI:10.1038/s41398-017-0032-3
8. Charmandari E. Endocrinology of the stress response / E. Charmandari, C. Tsigos, G. Chrousos // Annu Rev. Physiol. - 2005. - № 67. - P. 259-284. DOI:10.1146/annurev.physiol.67.040403.120816
9. Claes L. Non-suicidal self-injury in trans people: associations with psychological symptoms, victimization, interpersonal functioning, and perceived social support / L. Claes, W.P. Bouman, G. Witcomb et al. // J. Sex. Med. - 2015. - № 12. - P. 168-179. DOI:10.1111/jsm.12711
10. Crowell S.E. Psychological, autonomic, and serotonergic correlates of parasuicide among adolescent girls / S.E. Crowell, T.P. Beauchaine, E. McCauley et al. // Dev. Psychopathol. - 2005. - № 17 - P. 1105-1127. DOI:10.1017/S0954579405050522
11. Drews E. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis functioning in borderline personality disorder: a meta-analysis // E. Drews, E.A. Fertuck, J. Koenig et al. // Neurosci. Biobehav. Rev. - 2019. - P. 316-334. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2018.11.008
12. Eisenlohr-Moul T.A. HPA axis response and psychosocial stress as interactive predictors of suicidal ideation and behavior in adolescent females: a multilevel diathesis-stress framework / T.A. Eisenlohr-Moul, A.B. Miller, M. Giletta et al. // Neuropsychopharmacology. - 2018. - № 43. - P. 2564-2571. DOI:10.1038/s41386-018-0206-6
13. Flach E. Hypothalamic-pituitary-thyroid axis function in female adolescent nonsuicidal self-injury and its association with comorbid borderline personality disorder and depression / E. Flach, J. Koenig, P. van der Venne et al. // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. - 2021. - № 111. - P.110345. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2021.110345
14. Fox A.R. Respiratory sinus arrhythmia and adaptive emotion regulation as predictors of nonsuicidal self-injury in young adults/ A.R. Fox, L.E. Hammond, A.H. Mezulis // Int. J. Psychophysiol. - 2018. - № 133. - P.1-11. DOI: 201810.1016/j.ijpsycho.2018.09.006
15. Geiss L. Cardiovascular autonomic modulation during metronomic breathing and stress exposure in patients with borderline personality disorder / L. Geiss, B. Beck, W. Hitzl et al. / Neuropsychobiology. - 2021. - № 80. - P. 359-373. DOI:10.1159/000511543.
16. Gerteis A.K.S. When rumination counts: perceived social support and heart rate variability in daily life / A.K.S. Gerteis, A.R. Schwerdtfeger // Psychophysiology. - 2016 - № 53 - P. 1034-1043. DOI: 10.1111/psyp.12652

17. Gillies D. Prevalence and characteristics of self-harm in adolescents: meta-analyses of community-based studies 1990–2015 / D. Gillies, M.A. Christou, A.C. Dixon et al. // *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry.* – 2018. - № 57. - P.733-741. DOI: 10.1016/j.jaac.2018.06.018
18. Goreis A. Physiological stress reactivity and self-harm: A meta-analysis. / K. Prillinger, C. Bedus, R. Lipp et al. // *Psychoneuroendocrinology.* – 2023. - № 158. - P.106406. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2023.106406.
19. Guerriero G. Efficacy of transcutaneous vagus nerve stimulation as treatment for depression: a systematic review / G. Guerriero, C. Wartenberg, S. Bernhardsson et al. // *J. Affect Disord. Rep.* – 2021. - № 6. Art. 100233. DOI:10.1016/j.jadr.2021.100233
20. Hermans E.J. Dynamic adaptation of large-scale brain networks in response to acute stressors / E.J. Hermans, M.J.A.G. Henckens M. Joëls G. Fernández // *Trends Neurosci.* – 2014. - № 6. – 304-314. DOI: 10.1016/j.tins.2014.03.006
21. Jiang Y. The role of age-associated autonomic dysfunction in inflammation and endothelial dysfunction / Y. Jiang, A. Yabluchanskiy, J. Deng et al. // *Geroscience.* – 2022. -№ 44. – P. 2655-2670. DOI: 10.1007/s11357-022-00616-1
22. Kaess M. Dual-task performance under acute stress in female adolescents with borderline personality disorder / M. Kaess, P. Parzer, J. Koenig et al. // *Eur. Child Adolesc. Psychiatry.* -2016. - № 25. – P. 1027-1035. DOI: 10.1007/s00787-016-0824-7.
23. Kaess M. Advancing a temporal framework for understanding the biology of nonsuicidal self-injury: an expert review / M. Kaess, J.M. Hooley, B. Klimes-Dougan et al. // *Neurosci. Biobehav. Rev.*, - 2021. - № 130. - P.228-239. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2021.08.022
24. Kindler J. Increased immunological markers in female adolescents with non-suicidal self-injury / J. Kindler, J. Koenig, S. Lerch et al.// *J. Affect Disord.* - 2022. - № 318 - P. 191-195. DOI: 10.1016/j.jad.2022.08.125.
25. Kleindienst N. Motives for nonsuicidal self-injury among women with borderline personality disorder / N. Kleindienst, M. Bohus, P. Ludäscher et al. // *J. Nerv. Ment. Dis.* – 2008. - № 196. – P. 230-236. DOI: 10.1097/NMD.0b013e3181663026
26. de Kloet E.R. Stress and the brain: from adaptation to disease / E.R. de Kloet, M. Joëls, F. Holsboer // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2005. - № 6. – P. 463-475. DOI: 10.1038/nrn1683
27. Klonsky E.D. The functions of deliberate self-injury: a review of the evidence / E.D. Klonsky // *Clin. Psychol. Rev.* – 2007. - № 2. – P. 226-239. DOI: 10.1016/j.cpr.2006.08.002
28. Koenig J. Resting state vagal tone in borderline personality disorder: a meta-analysis / J. Koenig, A.H. Kemp, N.R. Feeling et al. // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* - 2016. - № 64. - P. 18-26. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2015.07.002
29. Koenig J. Prospective risk for suicidal thoughts and behaviour in adolescents with onset, maintenance or cessation of direct self-injurious behaviour / J. Koenig, R. Brunner, G. Fischer-Waldschmidt et al. // *Eur. Child Adolesc. Psychiatry.* – 2017. - № 26. - P. 345-354. DOI: 10.1007/s00787-016-0896-4
30. Koenig J. Altered psychobiological reactivity but no impairment of emotion recognition following stress in adolescents with non-suicidal self-injury / J. Koenig, A. Lischke, K. Bardtke et al. // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* – 2023. - № 273. – P. 379-395. DOI: 10.1007/s00406-022-01496-4.
31. Kothgassner O.D. Efficacy of dialectical behavior therapy for adolescent self-harm and suicidal ideation: a systematic review and meta-analysis / O.D. Kothgassner, A. Goreis, K. Robinson et al. // *Psychol. Med.* – 2021. - № 51. – P. 1057-1067. DOI: 10.1017/S0033291721001355
32. Lamb D.G. Non-invasive vagal nerve stimulation effects on hyperarousal and autonomic state in patients with Posttraumatic Stress Disorder and history of mild traumatic brain injury: preliminary evidence / D.G. Lamb, E.C. Porges, G.F. Lewis, J.B. Williamson // *Front Med (Lausanne).* -2017. - № 4. – Art.124. DOI: 10.3389/fmed.2017.00124
33. Liu R.T. Prevalence et al. and correlates of suicide and nonsuicidal self-injury in children: a systematic review and meta-analysis R.T. Liu, R.F.L. Walsh, A.E. Sheehan et al. // *JAMA Psychiatry.* – 2022. - № 79(7). – P.718-726. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2022.1256
34. McEwen B.S. Interacting mediators of allostasis and allostatic load: towards an understanding of resilience in aging / B.S. McEwen // *Metabolism.* – 2003. - № 59. - P. 10-16. DOI: 10.1053/s0026-0495(03)00295-6
35. Nock M.K. Physiological arousal, distress tolerance, and social problem-solving deficits among adolescent self-injurers / M.K. Nock, W.B. Mendes // *J. Consult Clin. Psychol.* – 2008. - № 76. - P. 28-38. DOI: 10.1037/0022-006X.76.1.28
36. O'Connor D.B. Effects of childhood trauma on cortisol levels in suicide attempters and ideators / D.B. O'Connor, J.A. Green, E. Ferguson et al. // *Psychoneuroendocrinology.* - 2018. - № 88. – P.9-16. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2017.11.004
37. Phillips A.C. The other side of the coin: blunted cardiovascular and cortisol reactivity are associated with negative health outcomes / A.C. Phillips, A.T. Ginty, B.M. Hughes // *Int. J. Psychophysiol.* – 2013. - № 90. - P. 1-7. DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2013.02.002
38. Plener P.L. Prone to excitement: adolescent females with non-suicidal self-injury (NSSI) show altered cortical pattern to emotional and NSS-related material / P.L. Plener, N. Bubalo, A.K. Fladung et al. // *Psychiatry Res Neuroimaging* - 2012. - № 203. – P.146-152. DOI: 10.1016/j.pscychresns.2011.12.012
39. Reichl C. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, childhood adversity and adolescent nonsuicidal self-injury / C. Reichl, A. Heyer, R. Brunner et al. // *Psychoneuroendocrinology.* – 2016. - № 74. – P. 203-211. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2016.09.011
40. Schiweck C. Heart rate and high frequency heart rate variability during stress as biomarker for clinical depression. A systematic review / C. Schiweck, D. Piette, D. Berckmans, et al. // *Psychol. Med.* – 2019.- № 49. – P. 200-211. DOI: 10.1017/S0033291718001988
41. Schumacher S. Is salivary alpha-amylase an indicator of autonomic nervous system dysregulations in mental disorders?—A review of preliminary findings and the interactions with cortisol / S. Schumacher, C. Kirschbaum, T. Fydrich, A. Ströhle // *Psychoneuroendocrinology.* - 2013. - № 38 - P. 729-743. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2013.02.003
42. Swannell S.V. Prevalence of nonsuicidal self-injury in nonclinical samples: systematic review, meta-analysis and meta-regression /S.V. Swannell, G.E. Martin, A. Page et al. // *Suicide Life Threat Behav.* – 2014. - № 44. – P. 273-303. DOI: 10.1111/sltb.12070
43. Taylor P.J. A meta-analysis of the prevalence of different functions of non-suicidal self-injury / P.J. Taylor, K. Jomar, K. Dhingra et al. // *J. Affect Disord.* - 2018. - P. 759-769. DOI: 10.1016/j.jad.2017.11.073
44. Warren C.M. Norepinephrine transporter blocker atomoxetine increases salivary alpha amylase / C.M. Warren, R.L. van den Brink, S. Nieuwenhuis, J.A. Bosch // *Psychoneuroendocrinology.* – 2017. -№ 78. – P. 233-236. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2017.01.029
45. Westlund Schreiner M. A framework for identifying neurobiologically based intervention targets for NSSI / M. Westlund Schreiner, B. Klimes-Dougan, A. Parenteau et al. // *Curr. Behav. Neurosci. Rep.* - 2019. - № 6. – P. 177-187. DOI: 10.1007/s40473-019-00188-z
46. Whitlock J. Self-injurious behaviors in a college population / J. Whitlock, J. Eckenrode, D. Silverman // *Pediatrics* – 2006. - № 117. - P.1939-1948. DOI: 10.1542/peds.2005-2543
47. Yang X. Autonomic correlates of lifetime suicidal thoughts and behaviors among adolescents with a history of depression / X. Yang, S. Daches, C.J. George et al. // *Psychophysiology.* - 2019. - № 56.- e13378. DOI: 10.1111/psyp.13378
48. Zetterqvist M. The DSM-5 diagnosis of nonsuicidal self-injury disorder: a review of the empirical literature / M. Zetterqvist // *Child Adolesc. Psychiatry Ment. Health.* – 2015. - № 9. – P. 31-43. DOI: 10.1186/s13034-015-0062-7

Вклад авторов:

Антохин Е.Ю. – Разработка дизайна статьи. Сбор литературных источников. Написание и редактирование статьи.

Антохина Р.И. – Сбор и анализ литературных источников русскоязычных. Оформление статьи.

Падалка Ю.В. – Сбор англоязычных источников.

Якиманская И.С. – Сбор англоязычных источников.

Сведения об авторах:

Антохин Евгений Юрьевич

Заведующий кафедрой клинической психологии и психотерапии, доктор медицинских наук, доцент ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург, Россия

E-mail: antioh73@yandex.ru

Антохина Розалия Ильдаровна

Старший преподаватель кафедры клинической психологии и психотерапии, ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург, Россия

E-mail: rozaliana8@mail.ru

Падалка Юлия Викторовна

Доцент кафедры клинической психологии и психотерапии, кандидат психологических наук ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург, Россия

E-mail: chepurnaya-y@mail.ru

Якиманская Ирина Сергеевна

Доцент кафедры клинической психологии и психотерапии, кандидат психологических наук, доцент ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский университет» Минздрава России, Оренбург, Россия

E-mail: yakimanskay@yandex.ru

Antokhin Evgeny Yuryevich

Head of the Department of Clinical Psychology and Psychotherapy, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Orenburg, Russia

E-mail: antioh73@yandex.ru

Antokhina Rozaliya Ildarovna

Senior Lecturer of the Department of Clinical Psychology and Psychotherapy, Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Orenburg, Russia

E-mail: rozaliana8@mail.ru

Padalka Yulia Viktorovna

Associate Professor of the Department of Clinical Psychology and Psychotherapy, Candidate of Psychological Sciences Orenburg State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Orenburg, Russia

E-mail: chepurnaya-y@mail.ru

Yakimanskaya Irina Sergeevna

Associate Professor of the Department of Clinical Psychology and Psychotherapy, Candidate of Psychological Sciences, Associate Professor Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Orenburg State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Orenburg, Russia

E-mail: yakimanskay@yandex.ru

Финансирование:

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 23-25-00397 «Исследование дезадаптивных личностных черт и социально-психологических факторов риска манифестации отклоняющегося поведения в подростковом возрасте с разработкой игры, обучающей тому, как справиться со стрессом»).

Дата поступления: 30.10.2024

Received: 30.10.2024

Принята к печати: 20.11.2024

Accepted: 20.11.2024

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

Расстройства пищевого поведения и суицидальное поведение: современный теоретический анализ проблемы

Р.В. Бисалиев

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

Резюме

Цель заключалась в изучении и анализе работ по проблеме суицидального поведения при расстройствах пищевого поведения.

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 предикторы суицидального поведения, клинико-психопатологические особенности течения расстройств пищевого поведения, ассоциированных суицидальным поведением.

Заключение. Анализ работ подтверждает значимость более глубокого и детального изучения проблемы суицидальной активности пациентов с расстройствами пищевого поведения, а также аспекты методологии исследований, включая вопросы диагностики и профилактики суицидального поведения.

Ключевые слова: суицид, самоповреждения, расстройства пищевого поведения, анорексия, булимия, профилактика.

Для цитирования: Бисалиев Р.В. Расстройства пищевого поведения и суицидальное поведение: современный теоретический анализ проблемы. Психиатрия и психофармакотерапия. 2024; 6: 62–68. DOI: 10.62202/2075-1761-2024-26-6-62-68

Eating disorders and suicidal behavior: a modern theoretical analysis of the problem

R.V. Bisaliev

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

Abstract

The aim was to study and analyze works on the problem of suicidal behavior in eating disorders.

Research methodology. The analysis of the sources of domestic 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. Predictors of suicidal behavior, clinical and psychopathological features of the course of eating disorders associated with suicidal behavior have been determined.

Conclusion. The analysis of the work confirms the importance of a deeper and more detailed study of the problem of suicidal activity in patients with eating disorders, as well as aspects of research methodology, including issues of diagnosis and prevention of suicidal behavior.

Keywords: suicide, self-harm, eating disorders, anorexia, bulimia, prevention.

For citation: Bisaliev R.V. Eating disorders and suicidal behavior: a Modern Theoretical Analysis of the Problem. Psychiatry and psychopharmacotherapy. 2024; 6: 62–68. DOI: 10.62202/2075-1761-2024-26-6-62-68

Введение

Известно, что основным фактором риска всех форм суицидального поведения (мысли, планы, попытки, завершённые самоубийства) являются психические расстройства [4]. Приводятся значения, в которых от 30% до 100% летальных исходов были обусловлены наличием психиатрического диагноза. Хотя к данным показателям, особенно достигающим максимальных значений, следует относиться осторожно, ввиду частого использования психологической или психиатрической аутопсии. Иными словами, в большей степени диагностика строится на предположениях имеющихся каких-либо психических расстройств [7]. Тем не менее у пациентов с шизофренией общий уровень самоубийств на 100 000 человеко-лет составил 74,00, что в 4,5 раза выше, чем у населения США в целом [43], у лиц с аффективными или тревожными, стрессовыми расстройствами, уровень самоубийств в течение первой недели госпитализации и после выписки составил у мужчин 3409 и 3148 на 100 000 человеко-лет, для женщин – 1267 и 1631 [38], у больных с наркологической патологией риск самоубийства колеблется в пределах от 3,4% до 63,5% [49], а у пациентов с интернет-зависимостью распространен-

ность суицидальных мыслей, планов и суицидальных попыток в течение жизни составили 36,31%, 5,13% и 1,00% соответственно [29].

Обращает на себя внимание проблема суицидального поведения пациентов с расстройствами пищевого поведения (РПП). Распространенность РПП в мире варьирует от 9% до 30%, однако вероятность летального исхода остается весьма высокой по сравнению со всеми психическими нарушениями – от 6% до 18% (преобладают самоубийства и заболевания желудочно-кишечного тракта), уступая лишь смертности от передозировки опиоидами (20%) [1, 3, 14]. Помимо того, что они являются инвалидизирующими, смертельными и дорогостоящими заболеваниями, их отличает высокий уровень суицидальности: суицидальные мысли и попытки – 40%; несуйцидальные самоповреждения и завершённые самоубийства – по 10% соответственно [13]. Кстати, в группе РПП среди всех пациентов с непсихотическими расстройствами (892 участника) преобладали индивиды с пирсингом, татуировками или серьезными модификациями тела. Они также были более склонны к несуйцидальному самоповреждающему поведению и совершению суицидальных попыток [35].

Причинами значительной частоты неблагоприятных исходов РПП является сохраняющаяся неясность их в диагностических и клинико-психопатологических подходах, в описании предикторов и факторов суицидального риска, мотивов и способов суицида. В современной литературе практически непредставленными остаются работы по изучению феномена суицидального поведения в структуре расстройств пищевого поведения, что не позволяет в полной мере объяснить клинические особенности развития РПП, ассоциированного суицидальным поведением. Это несмотря на то, что расстройства пищевого поведения относят к одному из видов самоповреждающего поведения [11]. Более того, имеются убедительные доказательства схожести феноменов самоповреждающего поведения и расстройств пищевого поведения, проявляющегося в насильственных манипуляциях со своим телом: нанесение порезов острыми и колющими предметами, вырывание волос, расчесывание ран. Не следует пренебрегать эффектом повторяемости и настойчивости в реализации самоповреждающих и опасных для здоровья действий. Также общим является тесная положительная связь между самооценкой и проявлением соматической и инструментальной аутоагрессии [2]. Зачастую работы ограничиваются фрагментарным описанием суицидального поведения. Мы не нашли работ по глубокому теоретическому анализу проблемы расстройств пищевого поведения в совокупности и по нозологиям в отдельности.

Цель исследования – проведение теоретического анализа отечественных и зарубежных работ по проблеме суицидального поведения при расстройствах пищевого поведения.

Методология исследования

Анализ осуществлялся в соответствии с расширенным протоколом «Предпочтительные сообщения для систематических обзоров и мета-анализов» (PRISMA) для литературных обзоров [41]. 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 данные (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).

Нами проведен анализ 58 источников отечественных и зарубежных авторов. Мы исключили дублирующие материалы (18 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 e-library.ru и КиберЛенинка.

Поиск проводился с помощью следующих ключевых слов: «суицид», «членовредительство» и «расстройства

пищевого поведения», отражающих полноту и направленность изучаемой проблемы. В дальнейшем были добавлены другие слова: «анорексия и суицид», «булимия и суицид», «суицидальные мысли», «попытка самоубийства», «психические расстройства», «профилактика», «коморбидность», 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 с расстройствами пищевого поведения. Мы определили основные составляющие материалов: распространенность суицидальных форм поведения и этих расстройств, клинико-психопатологические проявления расстройств пищевого поведения, стадия суицидального процесса (идея самоубийства, попытка самоубийства, завершённое самоубийство, риск самоповреждения и самоубийства; факторы риска суицидов и расстройств пищевого поведения, 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 расстройствах пищевого поведения.

Обсуждение

Согласно Международной классификации болезней 11 пересмотра (МКБ-11), расстройства питания и пищевого поведения объединены в группу следующих нарушений: «Нервная анорексия», «Нервная булимия», «Патологическое переедание», «Патологическое избирательно-ограничительное потребление пищи», «Пика», «Патологическое пережевывание и срыгивание», «Другие уточненные расстройства питания и пищевого поведения» и «Расстройства питания и пищевого поведения неуточненные» [8]. По данному принципу была сформирована концепция настоящего исследования, ограниченная изучением аноректического и булимического поведения.

Медико-социальная значимость проблемы обозначена тем, что высокий уровень суицидальных наклонностей (умышленные самоповреждения в виде ожогов и порезов, суицидальные идеации и попытки самоубийства) регистрируется у индивидов как с клинически очерченными формами РПП (55,5%, 65%, 45%), так и с его подпороговыми проявлениями, то есть еще до снижения индекса массы тела (35,2%, 51,1%, 7,5%) [10]. Другими исследованиями установлено большее сочетание расстройств пищевого поведения с самоповреждающим несуйцидальным поведением – 72%, а вместе с тем около 25-54% пациентов, имеющих в анамнезе несуйцидальные самоповреждения, имели сопутствующие расстройства пищевого поведения [45, 50]. Высказывалось предположение о прямой или косвенной взаимосвязи РПП и суицидальности. Иными словами, саморазрушение и самоповреждение рассматри-

ваются как типичные паттерны поведения при РПП. В этом прослеживается связь со смертью, либо со стремлением к ней, либо с ее отрицанием, в борьбе за существование в рамках самых узких параметров [58]. Нам импонирует точка зрения, в которой прямо указывается, что аноректическое и булимическое поведение в широком смысле следует относить к аутодеструктивному и потенциально гибельному поведению (по аналогии с аддиктивными расстройствами или увлечением экстремальными видами спорта) и рассматривать эти варианты пищевого поведения как пролонгированный и неосознаваемый суицид [16]. От себя добавим, что, учитывая высокий удельный вес суицидального поведения и имеющуюся тенденцию ненависти к самому себе в развитии расстройств пищевого поведения, целесообразным и обоснованным считаем признать наличие механизмов, сочетающих неосознаваемые и намеренные аутоагрессивные тенденции у данного контингента пациентов.

Нервная анорексия. В целом распространенность нервной анорексии (НА) составляет 1,2% среди женского населения и 0,29% – среди мужчин. При этом летальность, обусловленная заболеваниями системы кровообращения и самоубийствами, весьма высокая и колеблется от 5% до 18%. Кроме того, риск смертельного исхода молодых людей в возрасте 15-24 лет, страдающих НА, в 10-18 раз выше, чем у их сверстников [9, 12], и риск смерти сохраняется на протяжении длительного времени. В когорте обследованных 5169 женщин с нервной анорексией, 227 человек умерли во время наблюдения. Выявлена связь НА с 9,01-кратным риском смерти через пять лет, тогда как с 7,18-кратным риском через 10 лет, а с 2,90-кратным риском через 20 лет. Не было значимой связи со смертностью через 25 лет наблюдения [19]. К сожалению, пациенты с НА попадают в поле зрения специалиста зачастую в состоянии крайнего истощения, упорно скрывая истинные мотивы похудения, что затрудняет постановку диагноза, а также усложняет решение дифференциально-диагностических, профилактических вопросов и прогноза заболевания [17].

Суицидоопасность НА иллюстрируется данными по распространенности различных форм суицидального поведения: суицидальные мысли (24%), самоповреждение (19%) и суицидальная попытка (6%) [40]. При этом в течение жизни суицидальные мысли фиксировались у 34%, а суицидальные попытки – от 3% до 20% соответственно. Показательно то, что попытки самоубийства имели значимую связь с продолжительностью течения нервной анорексии [18]. Саморазрушающая и суицидальная составляющая в клинике нервной анорексии является отражением современной концепции НА как формы отторжения собственного тела в связи со многими неприятными и сложными чувствами, аналогичными эмоциям, которые испытывают те, кто пытался покончить с собой в прошлом [22].

Следует отметить исследования по выявлению предикторов суицидального поведения у больных нервной анорексией. Получены убедительные доказательства по голоданию или ограничению приема пищи. Так, голодание является прогностическим признаком несуйцидальных самоповреждений, в том числе пожизненных, суицидальных мыслей и попыток суицида. Подчеркивалось, что голодание подразумевает ограничение приема пищи до мак-

симальных пределов. В этом заключается его функционирование как формы самоповреждения, повышающая переносимость боли и способность к самоубийству. В то время ограничение определялось как фактор риска и актуализации суицидальных идей [33]. Заметно повышали риск самоубийства пациентов НА одна и более суицидальные попытки в анамнезе (18,8-81,3%), травматическое самоповреждающее несуйцидальное поведение (39,5%) [56]. Вслед за авторами, считаем, что к группе высокого риска самоубийства при НА следует относить больных с сопутствующими диагнозами (73,3%): депрессии и биполярное аффективное расстройство (60,4%), тревожные расстройства (25,7%), обсессивно-компульсивное расстройство (16,8%), злоупотребления психоактивными веществами (7,9%) и расстройства личности [24, 42]. Показательно то, что худшие результаты лечения НА в стационарных условиях являлись предрасполагающим фактором суицидальных мыслей у подростков и взрослых [20]. Дополнительно было показано, что повышенный риск суицида у пациентов с нервной анорексией связан с дефицитом селена [53].

Что касается клинических особенностей анорексии, ассоциированной с суицидальным поведением, то они обнаруживают большую тяжесть психиатрических симптомов, психиатрическую коморбидность, особенно депрессию, по сравнению с пациентами без суицидальности (70,4% против 29,6%) [40]. В целом пациенты, страдающие нервной анорексией, демонстрируют доминирующие намерения в совершении суицидальных попыток с летальным исходом [58]. Наиболее часто самоубийства были зарегистрированы у пациентов с подтипом переживания-очищения (25%), по сравнению с лицами ограничительного подтипа (8,65%) нервной анорексии. Имеющаяся коморбидная депрессия и длительное голодание были тесно связаны с повышенным количеством попыток самоубийства для обоих подтипов. Особенностью клиники НА, сочетанной с суицидальным поведением, является установившийся факт высокой толерантности к боли и дискомфорту в результате повторного воздействия болезненного ограничивающего и очищающего поведения [30]. Кроме того, НА с суицидальным поведением характеризуется большей длительностью, летальные исходы происходят от передозировок психоактивных веществ (опиаты, антидепрессанты) чаще в сравнении с другими психическими расстройствами [31]. В Чувашии за период 2011-2020 гг. острые преднамеренные отравления вследствие анорексии зафиксированы в 4,9% от общего количества отравлений, и в 100% это были подростки женского пола. Авторами работы подчеркивалось, что все отравления психоактивными веществами и отравления на фоне нервной анорексии относятся к формам аутоагрессивного поведения [6]. В клинической картине НА с суицидальным поведением отмечается превалирование злоупотребления слабительными средствами и наличие в анамнезе суицидальных попыток, по сравнению с НА без суицидального поведения [36]. С одной стороны, у пациентов с НА чаще констатируются суицидальные мысли и реже суицидальные попытки. С другой стороны, эти пациенты чаще обнаруживают завершённые самоубийства (в 18 раз), чем, например, пациенты с нервной булимией (в семь раз) [47]. В не-

которых работах определена связь с индексом массы тела и смертностью от соматических осложнений и суицида [19]. Вместе с тем суицидальность необязательно зависит от индекса массы тела. Предполагается, что она связана с конкретной психопатологией расстройства пищевого поведения и сопутствующей психиатрической нозологией [40]. Описанные в литературе клинические случаи, свидетельствующие о наличии склонности к экстремально опасным и рискованным видам поведения. В частности, женщины совершали опасные саморазрушительные действия, находясь в состоянии беременности [51]. Думается, что включение пациентов с НА в систему длительного специального (суицидологического) диспансерного наблюдения позволит снизить показатели как общей, так и суицидальной смертности. Подчеркнем, что риск смертности, в том числе суицидальной, составляет не менее 25 лет от начала заболевания.

Нервная булимия. Распространенность нервной булимии (НБ) у женщин составляет 4%, тогда как у мужчин – 0,3% [27]. Вместе с тем показатели смертности при булимии приходятся на 2,9 смертей на 1000 человеко-лет, и, как правило, у НБ чаще фиксируется более высокий риск смерти от неестественных причин, у НА – от естественных и неестественных причин [55]. При составлении отчета о смертности было определено, что общий коэффициент смертности для мужчин и женщин, страдающих нервной булимией, был 8% и 3%, тогда как стандартизованный коэффициент смертности между обоими полами не различался. Показатель долгосрочного выживания был короче у мужчин, по сравнению с женщинами [28]. В этих данных прослеживаются некоторые особенности по смертности, однако авторами не были представлены статистические подтверждения по выводам. В сравнении с общей популяцией, наибольшая смертность была при нервной булимии, и риск смерти для пациентов с НБ возрастал на 50%. Хотя показатели смертности при нервной булимии ниже, чем при нервной анорексии, тем не менее она (булимия) является тяжелым и инвалидизирующим расстройством пищевого поведения [46].

Заслуживает внимания распространенность суицидальных попыток в группе пациентов с НБ. Данные по их распространенности варьируют от 22,9% до 31,4% в зависимости от вида булимического расстройства [57]. Как правило, суицидальные попытки при булимии носят нелетальный характер, в сравнении с анорексией. Однако приводятся данные смертности больных НБ, где причиной смерти определялся суицид (в 60% случаев) [30]. То есть частота возникновения суицидальных мыслей и попыток самоубийства у пациентов с нервной булимией на 1000 человеко-лет составляет 31,1 и 12,7 соответственно [21]. Одновременно имеются доказательства связи между несуйцидальным самоповреждением и булимией, в данном случае показатели распространенности самоповреждения среди этих лиц колеблются от 26% до 61% [32]. То есть данные пациенты нуждаются в строгом суицидологическом наблюдении, так как суицидальные попытки являются высокопрогностическим фактором риска завершеного самоубийства.

Современные исследования посвящены определению предикторов суицида в структуре нервной булимии. Кли-

ническими предрасполагающими факторами суицидальности для больных НБ являются: высокая распространенность несуйцидального самоповреждения и импульсивность [18, 34]. Кстати, несуйцидальные самоповреждения вследствие импульсивности в поведении выявлены у 62% пациентов с нервной булимией [48]. Среди клинических предикторов суицидальной активности у пациентов с булимией относят и нарушения идентичности. Доказана прямая связь суицидов с проблемами идентичности, наличием суицидальных попыток в анамнезе и симптомами пограничного расстройства личности у этих пациентов [26]. Примечательно, что у пациентов с нервной булимией с суицидальным поведением в анамнезе фиксировались нервная булимия в течение жизни, худшая способность принимать решения, худшее общее и специфическое функционирование, сниженная плотность костей, больше ограничений в питании и частое использование слабительных [52]. В других работах указывалось, что переядание и использование слабительных было меньше связано с различными видами суицидальности, а очищение и чувство потери контроля во время еды коррелировали с разными видами суицидального поведения [39]. Потребление большого объема пищи ведет к формированию депрессии, которая зачастую связана с частотой проявлений и интенсивностью несуйцидального поведения, суицидальными мыслями и попытками самоубийства [50]. На наш взгляд, все пациенты с несуйцидальным поведением автоматически должны быть диагностированы на предмет наличия нервной булимии. И наоборот, пациенты с диагнозом «нервная булимия» должны быть включены в протоколы наблюдений пациентов с несуйцидальными самоповреждениями.

Среди психологических предикторов суицидального поведения у пациентов, страдающих НБ, выделяли низкую самооценку и высокий уровень перфекционизма и ненависть к самому себе [37]. Следует отметить, что низкая самооценка была связана с неудовлетворенностью состоянием своего тела, а не фактическим наличием лишнего веса, то есть имеется когнитивный фактор реализации нездорового питания или переядания [15]. Именно низкий уровень доверия к телу был достоверно напрямую связан с частотой и тяжестью проявлений суицидальных мыслей у пациентов с РПП [25]. Заниженная самооценка, перфекционизм, отрицательное отношение к себе и отрицательный образ тела, чувства неудачи являются ключевыми психологическими причинами самоповреждающего поведения [5]. Иными словами, прослеживается общность психологических механизмов между булимическим и самоповреждающим поведением. Показатели эмоциональной дисрегуляции были выше у пациентов с НБ с суицидальным поведением, чем у больных нервной булимией без попыток самоубийства [54]. Вместе с тем в их личностных чертах обнаруживается высокий уровень стрессоустойчивости и негативная эмоциональность. Значимая связь обнаружена между риском самоубийства и дефицитом интероцепции [23]. В этом контексте возрастает роль клинических психологов, в поле зрения которых данные индивиды должны попадать на ранних этапах развития заболевания. То есть требуется разработка принципов преемственности передачи потенциальных и настоящих

пациентов от школьного психолога к медицинскому психологу.

Внимания заслуживают вопросы по клиническим особенностям нервной булимии, ассоциированной с суицидальным поведением. Отметим, что распространенность нефатальных попыток самоубийства в течение жизни у пациентов с булимией варьирует от 25% до 35%. Из сопутствующей патологии в клинической картине у пациентов-суицидентов превалирует шизотипическое расстройство [18], особенно часто наблюдается депрессия до 50% и самопроизвольное вызывание рвоты [47]. При этом преднамеренные акты рвоты чаще сопряжены с суицидальными мыслями, чем с попытками суицида [44].

Поддерживая концепцию суицидальности в структуре расстройств пищевого поведения, считаем целесообразным очертить ряд сложностей и недостатков при проведении научных исследований и реализации лечебно-реабилитационных мероприятий в этом направлении. В частности, исследования феномена суицидального поведения при расстройствах пищевого поведения проводятся с малым охватом людей. Существует недостаток качественных исследований психических расстройств среди пациентов с РПП в целом, но особенно в отношении суицидального поведения у пациентов с нервной анорексией и нервной булимией. Отсутствуют эпидемиологические данные о распространенности в течение жизни и клинических коррелятах суицидальных мыслей и попыток самоубийства для больных РПП [18]. Фокус исследований направлен на изучение влияния конкретных симптомов самих расстройств пищевого поведения, неудовлетворенности телом, переедания и очищения, а также ограничения и/или голодания на самоповреждающее поведение. Другими словами, акцент в исследованиях делается на изучении психологических составляющих суицидальности у больных РПП, они (психологические составляющие) в определенной мере являются признаками суицидального поведения, однако для полноты и объективности понимания феномена суицидального требуются работы в клинко-психопатологическом направлении на больших выборках групп. Вместе с тем указанные выше составляющие РПП коррелируют с суицидальным поведением, данному феномену уделяется незаслуженно меньшее внимание [33]. В литературе приводятся убедительные доказательства связи суицидального поведения и РПП. В то же время немногие исследования изучали влияние дифференциальных предикторов и факторов суицидального риска в зависимости от имеющейся нозологии. На наш взгляд, подавляющее большинство работ по изучению суицидального поведения проводится с пациентами с нервной анорексией, чем с пациентами с нервной булимией. Думается, что это связано с большей констатируемой суицидальной смертностью у больных нервной анорексией.

Заключение

Таким образом, проблема суицидального поведения при расстройствах пищевого поведения остается малоизученной, актуальной и значимой для общественного здравоохранения.

Больные нервной анорексией и нервной булимией представляют собой группу лиц повышенного суицидального риска.

Определены предикторы суицидального поведения:

- Для пациентов с нервной анорексией предикторами риска суицида являются состояние голода и ограничения приема пищи, многократные суицидальные попытки, не-суицидальные самоповреждения, психиатрическая коморбидность (депрессии, биполярное аффективное расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство, злоупотребление психоактивными веществами, низкие результаты стационарного лечения);

- Для пациентов с нервной булимией предикторами риска суицида являются высокая распространенность не-суицидальных форм самоповреждающего поведения, суицидальные попытки в анамнезе, пограничное расстройство личности, использование слабительных средств, импульсивность, перфекционизм и ненависть к себе.

Выявлены клинические особенности течения расстройств пищевого поведения, ассоциированных с суицидальным поведением:

- Для пациентов с нервной анорексией в клинике характерна большая выраженность и количество психиатрических симптомов, сопутствующая депрессия, летальные формы суицида, большая длительность заболевания и передозировки психоактивных веществ;

- Для пациентов с нервной булимией в клинике характерна нефатальность суицидальных попыток, шизотипическое расстройство, депрессия и самопроизвольное вызывание рвоты.

Результаты теоретического настоящего исследования позволят определить основу концептуализации феномена суицидального поведения при расстройствах пищевого поведения для повышения эффективности мероприятий по суицидальной превенции.

Литература:

1. Бумарсков П.А., Бумарскова Н.Н., Бизяев В.В. Причины возникновения расстройств пищевого поведения и их последствия // Наука и бизнес: пути развития. 2024;5(155):70-73.
2. Гончарова Е.В. Предикторы самоповреждающего поведения у девушек // Мир науки. Педагогика и психология. 2023;11(1). URL: <https://mirnauki.com/PDF/23PSMN123.pdf> (дата обращения 09.10.2024)
3. Горюшкова Е.А. Пищевое расстройство у взрослых людей // University Therapeutic Journal. 2021;3(2):73-80.
4. Грибанов Н.Д., Касьянов Е.Д., Мудракова Т.А., Мазо Г.Э. Суицид и суицидальные мысли у пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством и биполярным аффективным расстройством: систематическое обзорное исследование литературы по методологии scoring review // Психиатрия и психофармакотерапия. 2024;4:18-24. DOI: 10.62202/2075-1761-2024-26-4-18-24.
5. Дарьин Е.В., Зайцева О.Г. Этиология и факторы риска не-суицидального самоповреждающего поведения // Медицинский вестник Юга России. 2023;14(1):13-23. DOI 10.21886/2219-8075-2023-14-1-13-23
6. Жамлиханов Н.Х., Федоров А.Г. Острые преднамеренные отравления как форма аутоагрессивного поведения школьников // Вопросы школьной и университетской медицины и здоровья. 2023;1:22-31.
7. Меринов А.В., Газарян З.Е., Косырева А.В., Нагибина С.В., Комаров В.В. Лица с установленным психиатрическим диагнозом среди покончивших с собой посредством самоповешения и падения с высоты (на примере Рязани, Рязанского и Рыбновского районов) // Суицидология. 2024;5(2):76-93. DOI: [doi.org/10.32878/suiciderus.24-15-02\(55\)-76-93](https://doi.org/10.32878/suiciderus.24-15-02(55)-76-93)

8. МКБ-11. Глава 06. Психические и поведенческие расстройства и нарушения нейropsychического развития. Статистическая классификация. М.: КДУ, Университетская книга, 2021. 432 С. DOI: 10.31453/kdu.ru.91304.0143
9. Орлов Ф.В., Куликова Н.Д., Голенков А.В. Трудности диагностики нервной анорексии // *Здравоохранение Чувашии*. 2024;1:38-50. DOI: 10.25589/GIDUV.2024.22.73.004
10. Семенова Н.Б., Слободская Е.Р., Резун Е.В., Лаптева Л.В. Суицидальные проявления у девушек-подростков с нарушениями пищевого поведения // *Профилактическая медицина*. 2021;24(12):72-78. <https://doi.org/10.17116/profmed20212412172>
11. Солдатова Г.У., Илюхина С.Н. Аутодеструктивный онлайн-контент: особенности оценки и реагирования подростков и молодежи // *Консультативная психология и психотерапия*. 2021;29(1):66 - 91. DOI: <https://doi.org/10.17759/cpp.2021290105>
12. Титиевский С.В., Данилова Е.М., Некрасова И.Н., Фролова И.А. Клинико-психологические аспекты нервной анорексии у детей и подростков // *Журнал психиатрии и медицинской психологии*. 2022;3(59):16-23.
13. Филоненко А.В., Голенков А.В., Филоненко В.А., Сергеева А.И., Зольников З.И. Суицидальное поведение при расстройствах пищевого поведения // *Девиантология*. 2023; 7(1):36-48. DOI: 10.32878/devi.23-7-01(12)-36-48
14. Хороших П.П., Сорокина Н.П. Феномен нарушения пищевого поведения: обзор отечественных и зарубежных исследований // *Азимут научных исследований: педагогика и психология*. 2024;13(2(47)):168-171.
15. Чадаева Д.А., Подсваткин В.Г., Кирюхина С.В. Комплексный обзор генетических, психологических и социальных факторов риска и профилактики нервной булимии: восемь основных теорий // *Научный Альманах ассоциации France-Kazakhstan*. 2023;3:176-188.
16. Шевченко Ю.С., Грачев В.В., Гильбурд О.А. Модель социо-биологически ориентированной психотерапии расстройств пищевого поведения // *Новости медико-биологических наук*. 2023;23(4): 38-44.
17. Шубина С.Н., Скугаревский О.А. Нервная анорексия: обзор и клинический случай // *Медицинский журнал*. 2020;1(71):53-59.
18. Arnold S., Correll C.U., & Jaite C. Frequency and correlates of lifetime suicidal ideation and suicide attempts among consecutively hospitalized youth with anorexia nervosa and bulimia nervosa: results from a retrospective chart review // *Borderline personality disorder and emotion dysregulation*. 2023;10(1)10.
19. Auger N., Potter B.J., Ukah U.V. et al. Anorexia nervosa and the long-term risk of mortality in women // *World Psychiatry*. 2021;20(3):448.
20. Billman Miller M.G., Gioia A.N., Essayli J.H., Forrest L.N. Few differences in psychiatric comorbidities and treatment response among people with anorexia nervosa and atypical anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders*. 2024;57(4):809-818.
21. Bulik C.M., Bertolia M.L., Lu M., Seeger J.D., Spalding W.M. Suicidality risk among adults with binge-eating disorder // *Suicide and Life-Threatening Behavior*. 2021;51(5):897-906.
22. Ciwoniuk N., Wayda-Zalewska M., Kucharska K. Distorted body image and mental pain in anorexia nervosa // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;20(1):718.
23. Clapham R., Laves E., Fergerson A., Nichols P., Brausch A. Interoceptive deficits moderate the relationship between bulimia symptoms and suicide risk // *Journal of American College Health*. 2023;71(5):1612-1621.
24. Cliffe C., Shetty H., Himmerich H., Schmidt U., Stewart R., Dutta R. Suicide attempts requiring hospitalization in patients with eating disorders: A retrospective cohort study // *International Journal of Eating Disorders*. 2020;53(5):728-735. <https://doi.org/10.1002/eat.23240>
25. Duffy M.E., Lieberman A., Siegfried N. et al. Body Trust, agitation, and suicidal ideation in a clinical eating disorder sample // *International Journal of Eating Disorders*. 2020;53(10):1746-1750.
26. Duffy M.E., Lieberman A., Wonderlich S.A. et al. Identity problems and suicidal ideation severity among women with bulimic-spectrum pathology. *Personality Disorders // Theory, Research, and Treatment*. 2022;13(1):24-29. <https://doi.org/10.1037/per0000466>
27. Eeden A.E., Hoeken D., Hoek H. Incidence, prevalence and mortality of anorexia nervosa and bulimia nervosa // *Current Opinion in Psychiatry*. 2021;34(6):515-524. DOI: 10.1097/YCO.0000000000000739.
28. Fichter M.M., Naab S., Voderholzer U., Quadflieg N. Mortality in males as compared to females treated for an eating disorder: a large prospective controlled study // *Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*. 2021;26:1627-37.
29. Guo W., Tao Y., Li X. et al. Associations of internet addiction severity with psychopathology, serious mental illness, and suicidality: large-sample cross-sectional study // *Journal of Medical Internet Research*. 2020;22(8):e17560.
30. Hambleton A., Pepin G., Le A., Maloney D., Touyz S., Maguire S. Psychiatric and medical comorbidities of eating disorders: findings from a rapid review of the literature // *Journal of Eating Disorders*. 2022;10(1):132.
31. Hercus C., Baird A., Ibrahim S. et al. Suicide in individuals with eating disorders who had sought mental health treatment in England: a national retrospective cohort study // *The Lancet Psychiatry*. 2024;11(8):592-600.
32. Hovrud L., Simons R., Simons J., Korkow J. Non-suicidal self-injury and bulimia: the role of emotion dysregulation and body dissatisfaction // *Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*. 2020;25:1089-1097. <https://doi.org/10.1007/s40519-019-00741-5>
33. Izquierdo A.M., Nelson J.D., Daza A. et al. Predictors of current suicidal ideation in a multi-diagnostic sample of individuals with eating disorders // *Journal of Eating Disorders*. 2023;11(1):94. <https://doi.org/10.1186/s40337-023-00789-w>
34. Krug I., Arroyo M.D., Giles S. et al. A new integrative model for the co-occurrence of non-suicidal self-injury behaviours and eating disorder symptoms // *Journal of Eating Disorders*. 2021;9:1-7.
35. Kustov G.V., Zinchuk M.S., Popova S.B. et al. Factors associated with lifetime history of eating disorder in non-psychotic patients with suicidal ideation // *Consortium Psychiatricum*. 2023;4(2):53-63. DOI: 10.17816/CP6555
36. Lengvenyte A., Strumila R., Maimoun L. A specific association between laxative misuse and suicidal behaviours in patients with anorexia nervosa and bulimia nervosa // *Eating and Weight Disorders-Studies on Anorexia, Bulimia and Obesity*. 2021:1-9.
37. Lieberman A., Robison M., Wonderlich S.A. et al. Self-hate, dissociation, and suicidal behavior in bulimia nervosa // *Journal of Affective Disorders*. 2023;335:44-448.
38. Madsen T., Erlangsen A., Hjorthøj C., Nordentoft M. High suicide rates during psychiatric inpatient stay and shortly after discharge // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2020;142(5):355-365.
39. McCord D., Sutphin T., Hicks A. Eating behaviors associated with suicidal behaviors and overall risk // *Authorea Preprints*. 2023. Available at: <https://essopenarchive.org/doi/full/10.22541/au.168568562.29650075> (accessed on: 15.10.2024). DOI: 10.22541/au.168568562.29650075/v1
40. Mereu A., Fantoni T., Cains S. et al. Suicidality in adolescents with onset of anorexia nervosa // *Eating and weight disorders-studies on anorexia, bulimia and obesity*. 2022;27(7):2447-257.
41. 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
42. Nagy H., Paul T., Jain E. et al. A clinical overview of anorexia nervosa and overcoming treatment resistance // *Avicenna Journal of Medicine*. 2023;13(01):3-14.
43. Olfson M., Stroup T.S., Huang C., Wall M.M., Crystal S., Gerhard T. Suicide risk in medicare patients with schizophrenia across the life span // *JAMA Psychiatry*. 2021;78(8):876-885.

44. Ortiz S.N., Forrest L.N., Smith A.R. Correlates of suicidal thoughts and attempts in males engaging in muscle dysmorphia or eating disorder symptoms // *Journal of Clinical Psychology*. 2021;77(4):1106-1115.
45. Oudijn M., Linders J., Mocking R. et al. Psychopathological and Neurobiological Overlap Between Anorexia Nervosa and Self-Injurious Behavior: A Narrative Review and Conceptual Hypotheses // *Frontiers Psychiatry*. 2022;13:756238. DOI: 10.3389/fpsy.2022.756238
46. Quadflieg N. Long-Term Outcome of Inpatients and Outpatients with Bulimia Nervosa // *Eating Disorders*. 2023;17:941-956.
47. Patel R.S., Machado T., Tankersley W.E. Eating disorders and suicidal behaviors in adolescents with major depression: insights from the US hospital // *Behavioral Sciences*. 2021;11(5):78.
48. Peterson C.M., Mara C.A., Conard L.A., Grosseohme D. The relationship of the UPPS model of impulsivity on bulimic symptoms and non-suicidal self-injury in transgender youth // *Eating Behaviors*. 2020;39:101416.
49. Rizk M.M., Herzog S., Dugad S., Stanley B. Suicide risk and addiction: the impact of alcohol and opioid use disorders // *Current Addiction Reports*. 2021;8:194-207.
50. Sagiv E., Gvion Y. A multi factorial model of self-harm behaviors in Anorexia-nervosa and Bulimia-nervosa // *Comprehensive Psychiatry*. 2020;96:152142.
51. Stein D., Keller S., Ifergan I.S. et al. Extreme risk-taking behaviors in patients with eating disorders // *Frontiers in Psychiatry*. 2020;11:89.
52. Strumila R., Nobile B., Maimoun L. et al. The implications of previous history of anorexia nervosa in patients with current bulimia nervosa: Alterations in daily functioning, decision-making, and bone status // *European Eating Disorders Review*. 2020;28(1):34-45.
53. Strumila R., Lengvenyte A., Olie E. et al. Selenium deficiency is associated with disease severity, disrupted reward processing, and increased suicide risk in patients with Anorexia Nervosa // *Psychoneuroendocrinology*. 2022;140:105723.
54. Turton H., Berry K., Danquah A., Pratt D. The relationship between emotion dysregulation and suicide ideation and behaviour: A systematic review // *Journal of Affective Disorders Reports*. 2021;5:100136.
55. Tseng M.C., Chien L.N., Tu C.Y., Liu H.Y. Mortality in anorexia nervosa and bulimia nervosa: A population-based cohort study in Taiwan, 2002–2017 // *International Journal of Eating Disorders*. 2023;56(6):1135-1144.
56. Ucuz İ., Çiçek A.U. Evaluation of the frequency of suicidal thoughts and attempts and related factors in female adolescents with anorexia nervosa // *Middle Black Sea Journal of Health Science*. 2020;6(3):305-315.
57. Valenciano-Mendoza E., Fernández-Aranda F., Granero R. et al. Common and differential risk factors behind suicidal behavior in patients with impulsivity-related disorders: The case of bulimic spectrum eating disorders and gambling disorder // *Journal of Behavioral Addictions*. 2022;11(4):963-978. DOI: <https://doi.org/10.1556/2006.2022.00072>
58. Zeppego P., Calati R., Madeddu F., Gramaglia C. The interpersonal-psychological theory of suicide to explain suicidal risk in eating disorders: a mini-review // *Frontiers in Psychiatry*. 2021;12:690903.

Контактные данные

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: 22.10.2024

Received: 22.10.2024

Принята к печати: 25.11.2024

Accepted: 25.11.2024

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

Опыт применения карипразина при терапии биполярного аффективного расстройства первого типа

И.В. Доровских¹, Т.А. Павлова², Л.А. Краснослободцева³, Ю.В. Сейку⁴

¹Заслуженный врач РФ, доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

²Врач-психиатр, кандидат медицинских наук, Медицинский центр «Сити Клиник»

³Врач-психиатр, кандидат медицинских наук, доцент, кафедра психиатрии ФДПО РГМУ

⁴Врач-психиатр, кандидат медицинских наук, доцент, кафедра психиатрии ФДПО РГМУ

Резюме

Представлены клинические наблюдения, которые демонстрируют эффективность карипразина – современного антипсихотика третьего поколения, одобренного для терапии БАР I типа, как препарата, расширяющего терапевтические возможности и показавшего свою эффективность у пациентов с данным расстройством.

Ключевые слова: клиническое наблюдение, карипразин, терапия, биполярное аффективное расстройство I типа.

Для цитирования: Доровских И.В., Павлова Т.А., Краснослободцева Л.А., Сейку Ю.В. Опыт применения карипразина при терапии биполярного аффективного расстройства первого типа. Психиатрия и психофармакотерапия. 2024; 6: 69–76. DOI: 10.62202/2075-1761-2024-26-6-69-76

The successful use of cariprazine for the treatment of bipolar affective disorder of the first type

I.V. Dorovskikh¹, T.A. Pavlova², L.A. Krasnoslobodtseva³, Yu.V. Seiku⁴

¹Honored doctor of the Russian Federation, PhD, professor, N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

²Psychiatrist, PhD, «City Clinic» Medical Center

³Psychiatrist, PhD, Associate Professor, Department of Psychiatry of Faculty of Continuing Professional Education N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

⁴Psychiatrist, PhD, Associate Professor, Department of Psychiatry of Faculty of Continuing Professional Education N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

Abstract

Clinical observations are presented that demonstrate the effectiveness of cariprazine, a modern third-generation antipsychotic approved for type I BAR therapy, as a drug that expands therapeutic possibilities and has shown its effectiveness in patients with this disorder.

Key words: clinical observation, cariprazine, therapy, bipolar affective disorder type I.

For citation: Dorovskikh I.V., Pavlova T.A., Krasnoslobodtseva L.A., Seiku Yu.V. The successful use of cariprazine in the treatment of bipolar affective disorder of the first type. Psychiatry and psychopharmacotherapy. 2024; 6: 69–76. DOI: 10.62202/2075-1761-2024-26-6-69-76

В настоящее время научные исследования, посвященные проблемам диагностики и терапии биполярного аффективного расстройства (БАР), являются актуальной задачей в психиатрии. Диагностика БАР I типа менее сложна по сравнению с БАР II типа, что связано с дебютом расстройства первого типа у лиц преимущественно молодого возраста с маниакальной фазы, как правило, имеющей яркие и типичные клинические симптомы. Для клинической картины БАР I типа депрессивные фазы характерны в несколько раз чаще, чем маниакальные. Именно депрессивные эпизоды служат причиной для самостоятельного обращения пациентов к психиатру и требуют тщательного подбора терапии. В целом для БАР характерны более высокие суицидальные риски по сравнению с рекуррентным депрессивным расстройством. БАР часто сопряжено с коморбидными расстройствами, такими как тревожные расстройства, расстройства пищевого поведения, алкогольная и наркотическая зависимости. Смена фаз, особенно при быстроциклическом течении БАР, существенно затрудняет подбор терапии. Рекомендованные к применению при БАР I типа нормотимики – препараты вальпроевой кислоты и соли

лития – не всегда достаточно эффективны, с учетом длительного периода развития их терапевтическом действия, а в ряде случаев – плохой переносимости пациентами. Для терапии как маниакальных, так и депрессивных фаз широко используются антипсихотики, в особенности второго поколения (АВП). Тем не менее их использование так же зачастую оказывается неэффективным и приводит к развитию нежелательных побочных эффектов – сонливости, трудностям в концентрации внимания, усилению аппетита и увеличению массы тела, гиперпролактинемии. Все это наряду с низкой комплаентностью пациентов с БАР, в особенности в период маниакальных эпизодов, приводит к отказу пациентов от психофармакотерапии и утяжелению течения заболевания.

Представленные нами клинические наблюдения демонстрируют эффективность карипразина – современного антипсихотика третьего поколения, одобренного для терапии БАР I типа, как препарата, расширяющего терапевтические возможности и показавшего свою эффективность у пациентов с данным расстройством. При этом хорошая переносимость карипразина и отсутствие побочных эффектов, присущих многим АВП, помогает достичь

комплаенса у молодых пациентов с БАР, в том числе отягощенным коморбидными расстройствами.

1. Использование карипразина в лечении пациентки с биполярным аффективным расстройством и поисковым наркотизмом

1. The use of cariprazine in the treatment of a patient with bipolar affective disorder and search narcosis

Пациентка: М.Б., 25 лет.

Обстоятельства госпитализации: госпитализация добровольная, обратилась по настоянию отца, в связи со снижением настроения и предпринятой суицидальной попыткой.

Настоящие жалобы: на сниженное настроение, апатию, трудности в концентрации внимания, трудности засыпания.

Анамнез настоящего заболевания: Наследственность психопатологически не отягощена. Родилась в полной семье, старшей из двоих детей. Беременность у матери протекала без патологии, в родах – у плода внутричерепная гематома. Мать – педантичная, вспыльчивая, требовательная, отношения с ней носили сложный характер. Отец, напротив, «все позволял и постоянно баловал». Росла и развивалась соответственно возрасту. Посещала детский сад. По характеру сформировалась малообщительной, вспыльчивой, тревожно-мнительной, впечатлительной, необязательной. В школу пошла в 7 лет, адаптировалась к коллективу сверстников с трудом, проявляла агрессию в отношении одноклассников, устраивала драки. В 8 лет упала с турника и получила перелом позвоночника, из-за чего 2 класс провела на домашнем обучении. В раннем пубертате, с 5 по 7 класс, была объектом травли одноклассников, так как не поддерживала их в пробах наркотиков. «Они считали, что она рассказала об этих пробах родителям и педагогам». По этой причине со второй половины 7-го класса перевелась в другую школу, где с одноклассниками общалась, однако друзей не обрела. Училась неплохо, но «могла прогуливать уроки, если не хотелось идти». С удовольствием занималась рисованием и фото. В 15 лет (2010 год) появились ситуационные колебания настроения, преимущественно в виде его снижения после очередных ссор с матерью, которая «требовала порядка в доме и устраивала скандалы из-за бытовых вопросов», а также эпизодическая тревога, сопровождавшаяся учащенным сердцебиением, чувством «нехватки» воздуха, «ватностью ног», слабостью, головокружением, страхом падения в обморок. Быстро сформировались тревога ожидания очередного панического приступа и избегающее поведение. Ограничила поездки в транспорте, «везде возил отец». В течение года систематически принимала алпрозолам, привезенный ей знакомыми из-за рубежа. Успешно окончила школу и в 2012 году переехала в г. Москву, где со второй попытки поступила на бюджетное отделение ВУЗа. Учеба нравилась, но также могла «пропускать занятия и оставлять дела на потом». Панических приступов не отмечала, спокойно пользовалась метрополитеном. Снимала квартиру вместе с однокурсницей, а на 2 курсе, в 20 лет (весна 2015 года), переехала от нее, проживала одна. Познакомилась с молодым человеком, к которому «испытывала сильные чувства». Тогда впервые развился эпизод

значительного подъема настроения, с «чувством эйфории», повышением активности, со «скачкой мыслей» и ускорением речи, «казалось, что все может, обладает сверхспособностями». В этот период планировала множество дел, но не завершала их; легко раздражалась на окружающих, спала по 3 часа, повышалось либидо, в ночное время активно посещала клубы, где вступала в интимные отношения с незнакомыми молодыми людьми, изменяла своему молодому человеку. Осенью «бойфренд стал пропадать, обещал и не приезжал к ней». В это время развился эпизод беспричинного значительного снижения настроения, отмечала двигательную заторможенность, апатию, «отсутствие эмоций», «тяжесть на душе», «путаницу» мыслей, трудности в концентрации внимания, эпизодические суицидальные мысли, испытывала трудности засыпания, снизился аппетит, похудела на 15 кг. Засыпала под утро, пропускала занятия в институте, «не видела смысла туда ходить», днем спала, залеживалась, не убиралась в квартире, покупала готовую еду. С целью облегчения душевного состояния наносила самопорезы на внутренней поверхности бедер. За психиатрической помощью не обращалась. Тогда же впервые попробовала наркотики: эпизодически курила марихуану в компании сверстников, однократно пробовала ЛСД, несколько раз – амфетамин. В наркотическом опьянении поднималось настроение, становилась более общительной и раскрепощенной. Формирование зависимости, абстинентные явления отрицает. Постепенно депрессивное состояние выровнялось самостоятельно. В дальнейшем отмечала повторение аналогичных маниакальных эпизодов длительностью до месяца и депрессивных эпизодов длительностью до полугода. Осенью 2017 года впервые обратилась к психиатру амбулаторно по поводу очередного депрессивного эпизода. Со слов пациентки, диагностировано «биполярное аффективное расстройство», принимала алпрозолам, агомелатин, карбамазепин, но вскоре прекратила прием препаратов. Зимой 2020 г. во время очередного депрессивного эпизода не посещала учебу, вновь обратилась к психиатру, принимала зипрасидон 10 мг, флуоксетин 20 мг. Состояние улучшилось, однако пациентка вскоре прекратила терапию. Весной развился очередной эпизод подъема настроения, продлившийся несколько недель. В конце июля 2020 г. произошла инверсия фазы: вновь снизилось настроение, появились апатия, ангедония, суицидальные мысли. В это время вновь разладились отношения с молодым человеком. В августе предприняла суицидальную попытку, употребив 15 таблеток алпрозолама. Вызванной соседом бригадой скорой медицинской помощи госпитализирована в ОРИТ НИИ скорой медицинской помощи им. Н.В. Склифосовского. Впоследствии переведена в психиатрическое отделение, откуда выписана по заявлению отца. По настоянию отца обратилась в психиатрический центр военного госпиталя с целью обследования и лечения. Госпитализирована с согласия.

Соматический статус: Физическое развитие удовлетворительное. Правильного телосложения, пониженного питания. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, бледные. На внутренней поверхности бедер – многочисленные старые линейные следы от самопорезов, без при-

знаков воспаления. Периферические лимфоузлы не увеличены. Над легкими: перкуторно – легочный звук; аускультативно – дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. ЧДД = 17 в мин. Тоны сердца ясные, ритмичные, патологических шумов не выслушивается. Границы сердца в норме. АД = 110/74 мм рт. ст., ЧСС = 90 уд. в минуту. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень не выступает из-под края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Поколачивание по поясничной области безболезненное с обеих сторон. Стул и мочеиспускание без особенностей.

Неврологический статус: Зрачки округлые, D=S, фото-реакции живые. Нистагма, диплопии не отмечается. Лицо симметричное. Оскал симметричный. Язык по средней линии. Мягкое небо подвижно. Сухожильные рефлексы живые, D=S. Брюшные рефлексы живые, симметричные. Патологических рефлексов не выявлено. Пальценосовую пробу выполняет уверенно. В позе Ромберга устойчива. Расстройства чувствительности не выявляются. Менингеальных знаков нет.

Психический статус на момент поступления: Сознание ясное. Доступна продуктивному контакту. Ориентирована верно во всех сферах. Обнаруживает конградную амнезию на период бессознательного состояния после отравления. Испытывает трудности в концентрации внимания. Обманов восприятия не выявлено. Бредовых идей не высказывает. Суицидальных мыслей не высказывает. Мимика печальная. Речь в несколько замедленном темпе. Голос модулированный. Неохотно общается с врачом, с трудом формулирует мысли, анамнестические сведения излагает сбивчиво. Мышление аутичное, с эпизодическими «наплывами» и «путаницей» мыслей. Темп мышления чуть снижен. Фон настроения снижен. Во время беседы напряжена, плаксива, тревожна в отношении собственного будущего. Обнаруживает сверхценные идеи самоуничтожения, чувство вины перед родителями. Зависимость от ПАВ, абстинентные явления отрицает. Критики к употреблению наркотических веществ не имеет, «в этом ничего нет – иногда употребить марихуану или амфетамин». На госпитализацию соглашается неохотно, уверена, что «с ней все в порядке, дело в ситуации». Критика снижена.

Диагноз: Учитывая вышеописанные жалобы, присутствующие с детства преморбидно-личностные особенности пациентки шизоидного, тревожного, сензитивного типов; характерные с пубертатного возраста ситуационные колебания настроения, беспричинный дебют аффективного расстройства с маниакального эпизода, сменившийся в осеннее время депрессивным эпизодом и с последующим неоднократным чередованием маниакальных и депрессивных эпизодов с их отчетливой сезонностью; неоднократные аутоагрессивные действия и истинная суицидальная попытка в анамнезе, положительный эффект проводимой ранее психофармакотерапии, ухудшение состояния после самостоятельного обрыва терапии ввиду низкой приверженности к лечению; характер настоящих психопатологических нарушений (аутичность мышления, сниженный фон настроения, сверхценные идеи самоуничтожения, чувство вины, печальная мимика, плаксивость, тревога за будущее и субъектив-

ная оценка его бесперспективности, сниженная критика), результаты патопсихологического исследования (на первый план выступают тенденции к аффективным колебаниям, нарушения мышления по типу искажения процесса обобщения, черты дисгармоничной личности с противоречивостью мотивов и трудностями адаптации), установлен окончательный диагноз: **Биполярное аффективное расстройство первого типа, текущий тяжелый депрессивный эпизод без психотических симптомов. Поисковый наркотизм.**

Терапевтическая тактика: Ввиду развития у пациентки неоднократных маниакальных и депрессивных эпизодов, ее низкой приверженности к психофармакотерапии и развития очередных обострений биполярного аффективного расстройства вслед за обрывом терапии, настоящий тяжелый депрессивный эпизод, повлекший истинную суицидальную попытку и госпитализацию в отделение реанимации, сниженную критику пациентки к заболеванию и склонность к злоупотреблению психоактивными веществами с целью улучшения душевного состояния, решено проводить терапию нормотимиком – препаратом вальпроевой кислоты в дозе до 1200 мг/сут, тетрациклическим антидепрессантом – мirtазапином до 30 мг/сут, антипсихотиком последнего поколения – карипразином в дозе до 3 мг/сут. В результате проводимой психофармакотерапии в течение 1,5 месяцев стационарного лечения выровнялся фон настроения, редуцировалась тревога, упорядочилось мышление и восстановился его темп, исчезли идеи самоуничтожения, повысилась спонтанная активность, нормализовался ночной сон. Как побочный эффект терапии, вероятно, из-за мirtазапина и вальпроевой кислоты, пациентка отметила усиление аппетита.

Катамнез: в течение 1 года и 9 месяцев пациентка продолжает амбулаторное наблюдение и терапию. В лечении постепенно отменен антидепрессант, после чего исчез усиленный аппетит. За период наблюдения депрессивных эпизодов не повторялось. Дважды отмечались гипоманиакальные эпизоды, длящиеся не более недели. Доза нормотимика увеличена до 1800 мг/сут, так же продолжает прием карипразина 3 мг/сут. Пациентка более не употребляла наркотические вещества, окончила университет, устроилась на работу.

Обсуждение: Настоящий клинический случай описывает развитие биполярного аффективного расстройства первого типа у пациентки с патологически измененной почвой «по С.Г. Жислину» (внутричерепная гематома в родах), смешанными преморбидно-личностными особенностями, ситуационными колебаниями настроения и паническими приступами в пубертатном возрасте, дебютом заболевания с маниакального эпизода и последующим чередованием депрессивных и маниакальных фаз расстройства, развитием коморбидного поискового наркотизма, сниженной критикой к состоянию и низкой приверженностью к психофармакотерапии. Применение нормотимика – вальпроата натрия и антипсихотика последнего поколения – карипразина позволило наладить комплаенс с пациенткой, добиться значительного уменьшения выраженности и частоты аффективных колебаний. Пациентка прекратила пробы психоактивных веществ, адаптирована в социально-трудовом плане.

2. Эффективная терапия карипразином биполярного аффективного расстройства первого типа с коморбидной алкогольной зависимостью

2. Effective therapy with cariprazine for bipolar affective disorder of the first type with comorbid alcohol dependence

Пациент: Т.Г., 26 лет.

Обстоятельства обращения: обратился амбулаторно в связи с подъемом настроения и изменением поведения.

Настоящие жалобы: на беспричинный подъем настроения, ускоренное мышление, повышенную энергию, укороченный сон, гневливость, конфликтность.

Анамнез настоящего заболевания (со слов пациента и его матери): Наследственность отягощена алкоголизмом прабабки по линии матери, которая отличалась излишней аффективностью, страдала алкоголизмом и в конце жизни наблюдалась психиатром по поводу деменции, «голосов», страхов, «агрессии»; алкоголизмом прадеда по линии матери. Родной брат деда по линии отца – алкоголик. Беременность у матери протекала с токсикозом первого триместра, затем – без особенностей, однако роды были «стремительные». В раннем детстве наблюдался педиатрами по поводу «внутричерепной гипертензии, повышенного мышечного тонуса, вальгуса левой стопы, тимомегалии». До 4 лет наблюдались эпизодически тики век, внезапное, быстропроходящее заикание. Говорить начал в 2 года, без предваряющего речь гуления. В 2 года имел место эпизод «беспричинного кусания всех встречающихся детей». До 4 лет играл в отвлеченные, «очень односложные, без понятного извне смысла» игры. Формировался в творческой среде, так как родители – художники. Сформировался общительным, отзывчивым, робким, замкнутым, застенчивым, раздражительным, «трусоватым», поверхностным, неустойчивым в увлечениях и поступках. В школе учился с трудом из-за дислексии, проблем с чтением, рассеянного внимания, но обнаруживал «серьезные математические способности». Однако с началом пубертата, в 13 лет, изменился по характеру, запустил учебу. Стремился погулять, бездельничал, много общался со сверстниками на улице, лгал родителям, требовал постоянного контроля и принуждения к подготовке к занятиям. Имел школьную кличку «ржунчик»: «сам веселился и других веселил». В 15-летнем возрасте пациента родители расторгли брак. Тяжело пережил это, так как отца «боготворит». С трудом окончил среднюю школу из-за постоянных прогулов и безделья. Поступил в ВУЗ, но со второго курса был отчислен из-за академической задолженности. В институте «меня все знали, был душой компании, организатором всех вечеринок». Тем не менее в 2014 году проходил срочную службу, к которой будто бы быстро адаптировался. Уволен в запас в срок. Некоторое время работал, помогая деду-художнику. Затем в 2016 году восстановился с потерей курса в другой ВУЗ, где из-за беспричинно повышенного настроения по-прежнему прогуливал занятия, лгал, фантазировал, пьянствовал, праздно общался с бездельниками. Со слов пациента, осенью 2017 года впервые подъем настроения сменился депрессией: «в большинстве своем это были умеренные спады настроения и энергии!» Летом 2018 года она сменилась беспричинным подъемом настроения, чрезмерным приливом энергии, сил; ускорен-

ностью и путаницей мыслей, трудностью засыпания из-за «неуправляемого потока мыслей». Постоянно лгал матери, манипулировал ею, педагогами, прогуливал занятия. По настоянию матери амбулаторно лечился у частного психиатра по поводу «эмоционально-лабильного расстройства личности, осложненного привычным пьянством». В конце мая 2019 года матерью доставлен в психиатрический центр военного госпиталя, где установлен диагноз: «смешанное расстройство личности, осложненное алкоголизмом первой стадии». Проведено патопсихологическое исследование, обнаружившее негрубые нарушения мышления в виде разноплановости, резонерства, единичных соскальзываний, у дисгармоничной личности с чертами повышенной чувствительности, гипертимности, демонстративности. После выписки из военного госпиталя в июне 2019 года около года принимал нормотимик – лития карбонат 1350 мг/сут. Самочувствие и поведение были стабильными. Устранил учебные задолженности, подготовил дипломный проект, восстановил отношения с родственниками. Однако в начале мая 2020 года самостоятельно прервал лечение. Вскоре настроение резко улучшилось и изменилось поведение: оставил учебу, алкоголизировался, беспорядочно общался с девушками, гневался на попытку матери упорядочить поведение, лгал ей. «При употреблении алкоголя на спаде настроения даже не пьянел, а на его подъеме сложно было остановиться». С трудом, под непрерывным контролем отца, завершил учебу в академии художеств и вновь доставлен лечиться в военный госпиталь, где его психическое состояние расценено как декомпенсация смешанного расстройства личности в форме гипоманиакальной фазы. В результате проведенной психофармакотерапии карипразином 3 мг/сут, карбонатом лития 1200 мг/сут в июле 2020 года упорядочилось мышление, выровнялось настроение, исчезла тяга к алкоголю, сформировалась установка на отказ от его употребления. По выписке «пришло осознание, что полярные колебания настроения носят болезненный характер и мешают жить». Пациент постоянно принимал нормотимик и карипразин 3 мг/сут, был упорядочен в поведении, работал, наладил отношения с девушкой и с родителями. Однако в пандемию коронавирусной инфекции (2021 год) самостоятельно прервал лечение, постоянно занимался спортом и будто бы чувствовал себя хорошо, работал. С весны 2022 года настроение в очередной раз изменилось в маниакальный полюс. Постепенно нарастали тяжесть мании, раздражительность, гневливость, конфликтность. Изменилось поведение: «разлюбил» девушку, практически прервал с ней гражданский брак, конфликтовал на работе, снизил заметно ее продуктивность, хотя стремился успевать в двух местах, мало спал. «Осознав тяжесть аффекта и связанных с ним проблем», обратился за амбулаторной помощью в сентябре 2022 года.

Алкогольный анамнез: первая проба алкоголя в 17 лет (2012 год), когда впервые употребил «много» крепких спиртных напитков и «сильно напился». Защитный рвотный рефлекс отсутствовал. В последующий год употреблял алкоголь в возрастающих количествах, якобы 2-3 раза в месяц до 2 литров пива. Быстро сформировалась психическая зависимость. В 20 лет (2015 год) появились эксцессы с более массивным приемом алкоголя и амнестически-

ми формами опьянения. Толерантность возросла до 300 мл водки, а пьянство приобрело систематический характер 2-3 раза в неделю. Утратил ситуационный и количественный контроль.

Соматический статус: Физическое развитие удовлетворительное. Правильного телосложения, умеренного питания. Кожные покровы и видимые слизистые чистые, нормальной окраски. Периферические лимфоузлы не увеличены. Над легкими: перкуторно – легочный звук; аускультативно – дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. ЧДД = 17 в мин. Тоны сердца ясные, ритмичные, патологических шумов не выслушивается. Границы сердца в норме. АД = 125/70 мм рт. ст., ЧСС = 76 уд. в минуту. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень не выступает из-под края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Поколачивание по поясничной области безболезненное с обеих сторон. Стул регулярный. Мочеиспускание без особенностей.

Неврологический статус: Зрачки округлые, D=S, фото-реакции живые, содружественные. Нистагма не отмечается. Лицо симметричное. Оскал симметричный. Язык по средней линии. Мягкое небо подвижно. Сухожильные рефлексы D=S. Брюшные рефлексы живые, симметричные. Патологических рефлексов не выявлено. Пальце-носовую пробу выполняет уверенно. В позе Ромберга устойчив. Расстройства чувствительности не выявляются. Менингеальных знаков нет.

Психический статус на момент осмотра: Сознание ясное. Ориентирован верно во всех сферах. Психотической симптоматики не обнаружено. Мышление аутичное, с эпизодическими наплывами мыслей помимо воли, их путаницей. Мышление и речь в обычном темпе. Дистанцию в беседе соблюдает. Сверхценных идей переоценки собственной личности не высказывает. Отмечает импульсивность, конфликтность, гневливость, а также невозможность контроля поведения. Фон настроения ровный, несмотря на декларируемый его подъем. Тягу к алкоголю и его употребление в течение последних двух лет, отрицает. Обнаруживает частичную амнезию периодов тяжелого алкогольного опьянения. Критика снижена.

Диагноз: Учитывая вышеописанные жалобы, психопатологически отягощенную наследственность алкоголизмом, в том числе «излишней аффективностью» прабабки по линии матери; дисгармоническое (органическое) раннее развитие с элементами расстройств аутистического спектра: «внутричерепная гипертензия, повышенный мышечный тонус, вальгус левой стопы, тимомегалия», переходящие моторные навязчивости: эпизодические тики век, внезапные, быстропроходящие заикания, позднее формирование речи без предваряющего речь гуления, дислексия, эпизод «беспричинного кусания всех встречающих детей», отвлеченные, «очень односложные, без понятного извне смысла», игры; мозаичные преморбидно-личностные особенности больного шизоидного, сенситивного, демонстративного и гипертимного типа, которые определяли психопатоподобный характер полярных аффективных расстройств (стремление быть в центре внимания, аутичность, импульсивность, гипертимность, а также невозможность контроля поведения и алкоголизации), в значительной мере их маскируя, в первые три года формирова-

ния болезни с последующим утяжелением и удлинением аффективных фаз к 2020 году, депрессивных длительностью до 1-2 месяцев, а маниакальных – до 10 месяцев; дебют болезни с маниакального состояния; анамнестические указания на злоупотребление алкоголем с 2012 года с формированием психической зависимости, утратой защитного рвотного рефлекса, алкогольными палимпсестами; постепенным ростом толерантности; характер настоящих психопатологических нарушений: отсутствие психотических расстройств, аутичное мышление без заметного ускорения его темпа, колебания настроения, преимущественно гипоманиакального типа, демонстративность, манерность в поведении, сниженная критика; заключение патопсихологического исследования о разноплановости мышления с опорой на случайные ассоциации, эффективность ранее проводимой психофармакотерапии, установлен диагноз: **Биполярное аффективное расстройство первого типа, текущий смешанный аффективный эпизод. Алкогольная зависимость первой стадии.**

Терапевтическая тактика: Учитывая текущий смешанный аффективный эпизод у молодого пациента с биполярным аффективным расстройством первого типа, длительность заболевания, неоднократные госпитализации в психиатрический стационар, низкую приверженность пациента к психофармакотерапии, а именно, самостоятельный обрыв терапии, всякий раз приводивший к обострению расстройства в виде гипоманиакальной или маниакальной его фазы; длительная ремиссия в течение почти двух лет в результате последней проводимой терапии нормотимиком карбонатом лития и антипсихотиком последнего поколения карипразином в средних суточных дозировках, решено восстановить терапию данными препаратами с постепенным увеличением доз. Доза карбоната лития увеличена до 1200 мг/сут, а доза карипразина, с учетом ранее принимаемой эффективной дозы 3 мг/сут, но при этом сохраняющейся низкой приверженности пациента к терапии, увеличена до 6 мг/сут.

В результате проводимой в течение трех месяцев амбулаторной психофармакотерапии выровнялся фон настроения, упорядочились мышление и поведение, пациент восстановил отношения с девушкой, снова продуктивен в работе, алкоголь не употребляет. Настроен на дальнейший постоянный прием препаратов. Как побочный эффект отметил тремор рук, чего ранее не отмечалось при приеме аналогичной дозировки карбоната лития, и, вероятнее всего, связано с применением максимальной дозировки карипразина. Дополнительно введен корректор бипериден 1,5 мг/сут, что полностью устранило данный побочный эффект.

Обсуждение: В представленном клиническом случае у молодого пациента с отягощенной наследственностью аффективным расстройством и алкогольной зависимостью, наличием органической патологической почвы (по С.Г. Жислину), особенностями раннего развития с элементами расстройств аутистического спектра и впоследствии сформировавшимся мозаичным складом личности развилось биполярное аффективное расстройство первого типа, дебютировавшее с маниакального эпизода. Имевшее место психопатоподобное поведение, формирование алкогольной зависимости наряду с полярными аффектив-

ными декомпенсациями личностного расстройства длительное время маскировали собственно биполярное аффективное расстройство, не позволяли установить правильный диагноз, привели к неоднократным госпитализациям в стационар, низкой приверженности пациента к проводимой терапии. Однако последующее утяжеление и завершение клинического оформления аффективных фаз, неоднократное чередование депрессивных и более длительных – маниакальных эпизодов позволило диагностировать биполярное аффективное расстройство первого типа. Тем не менее амбулаторная терапия нормотимиком карбонатом лития 1200 мг/сут и антипсихотиком третьего поколения карипразином в средней дозе 3 мг/сут способствовали формированию длительной ремиссии, продолжавшейся около двух лет. В этот период значительно повысился социальный и трудовой уровень функционирования пациента, он полностью отказался от употребления алкоголя. Настоящий смешанный аффективный эпизод, развившийся на фоне очередного отказа пациента от лечения, был успешно купирован амбулаторным приемом лития карбоната в прежней дозе 1200 мг/сут и антипсихотика карипразина в максимальной дозе 6 мг/сут. Данная терапевтическая тактика, с учетом предыдущего длительного периода стабильного состояния и применением на данном этапе лечения большей дозировки антипсихотика последнего поколения карипразина, на наш взгляд, позволит не только вновь добиться устойчивой многолетней ремиссии заболевания, но и наладить комплаенс с пациентом.

3. Безопасность лечения карипразином пациентки с биполярным расстройством и ожирением **3. Safety of cariprazine treatment in a patient with bipolar disorder and obesity**

Пациент: Е.П., 45 лет.

Обстоятельства обращения: обратилась амбулаторно в связи с подъемом настроения и снижением работоспособности.

Настоящие жалобы: на повышенное настроение, трудности в концентрации внимания, трудности засыпания.

Анамнез настоящего заболевания: Наследственность психопатологически отягощена: у отца наблюдались немотивированные полярные колебания настроения, злоупотребление алкоголем. За психиатрической помощью никогда не обращался. Родная тетка по линии отца совершила суицид. Старший брат пациентки – замкнутый, аутичный, тревожный, проживает с матерью, не работает. Сводный брат по отцу страдал шизофренией, скончался в 45 лет от туберкулеза. Пациентка опережала сверстников в психофизиологическом развитии, с 4 лет читала. Посещала детский сад. По характеру сформировалась общительной, активной, жизнерадостной, «всегда пребывала в отличном настроении». Успешно окончила лицей и ВУЗ. Много лет работает главным бухгалтером в крупной международной компании. Замужем, от брака – сын 21 года, который страдает тревожно-депрессивным расстройством, наблюдается у психиатра.

Впервые немотивированные полярные колебания настроения у пациентки появились в 16 лет. Весной 1994 года, в 10 классе, без видимых причин поднялось настроение, изменилась в поведении: много и активно общалась,

флиртовала с одноклассниками, забросила учебу, не спала ночами, легко раздражалась, гневалась, конфликтовала. В компании сверстников употребляла алкоголь, эпизодически «пробовала» ПАВ – марихуану, ЛСД. Формирование зависимости отрицает. Данное состояние продлилось два месяца и сменилось спадом настроения, апатией, тревогой, трудностью в концентрации внимания и учебе, повышенным аппетитом. Залеживалась в постели, «казалось, что ни на что неспособна», «что Я – это не Я». Наносила самопорезы в области предплечий, с целью облегчения душевного состояния. Депрессивный эпизод продлился около полугода. За психиатрической помощью не обращалась. Аналогичные подъемы и спады настроения повторялись неоднократно, как правило, не имели сезонности. В течение года отмечался один эпизод подъема и один эпизод спада настроения с периодами ровного настроения между ними. Тем не менее успешно училась, вступила в брак, родила ребенка, работала. За последние несколько лет колебания настроения участились, а периодов эутимии практически не наблюдалось: в течение года отмечалось до 2 эпизодов спадов длительностью 3-4 месяца и подъемов длительностью 2-3 месяца. Зачастую аффективные эпизоды носили смешанный характер: подъем настроения, чрезмерная общительность сосуществовали с чувством тревоги и апатией. С 2022 года наблюдалась частным психиатром, длительное время принимала ламотридин 200 мг/сут, алимемазин 15 мг/сут, с незначительным лечебным эффектом. Сохранялись вышеописанные колебания настроения. В феврале 2023 года вновь отметила подъем настроения, чрезмерную активность, общительность, сексуальность. Изменяла супругу, вступала в многочисленные половые связи, сократилась длительность ночного сна. Вместе с тем не могла сконцентрировать внимание на работе, «строила множество идей и планов», но не могла их реализовать. Не справлялась со своими служебными задачами. Обратилась амбулаторно, с целью лечения в начале марта 2023 года.

Соматический статус: Физическое развитие удовлетворительное. Правильного телосложения, избыточного питания. Рост = 170 см. Масса тела = 110 кг. ИМТ = 38 кг/м². Кожные покровы и видимые слизистые чистые, нормальной окраски. Периферические лимфоузлы не увеличены. Над легкими: перкуторно – легочный звук; аускультативно – дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются. ЧДД = 16 в мин. Тоны сердца ясные, ритмичные, патологических шумов не выслушивается. Границы сердца в норме. АД = 130/75 мм рт. ст., ЧСС = 82 уд. в минуту. Живот при пальпации мягкий, безболезненный во всех отделах. Печень не выступает из-под края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Поколачивание по поясничной области безболезненное с обеих сторон. Стул регулярный. Мочепуспускание без особенностей.

Неврологический статус: Зрачки округлые, D=S, фото-реакции живые, содружественные. Нистагма не отмечается. Лицо симметричное. Оскал симметричный. Язык по средней линии. Мягкое небо подвижно. Сухожильные рефлексы D=S. Брюшные рефлексы живые, симметричные. Патологических рефлексов не выявлено. Пальцевосовую пробу выполняет уверенно. В позе Ромберга устой-

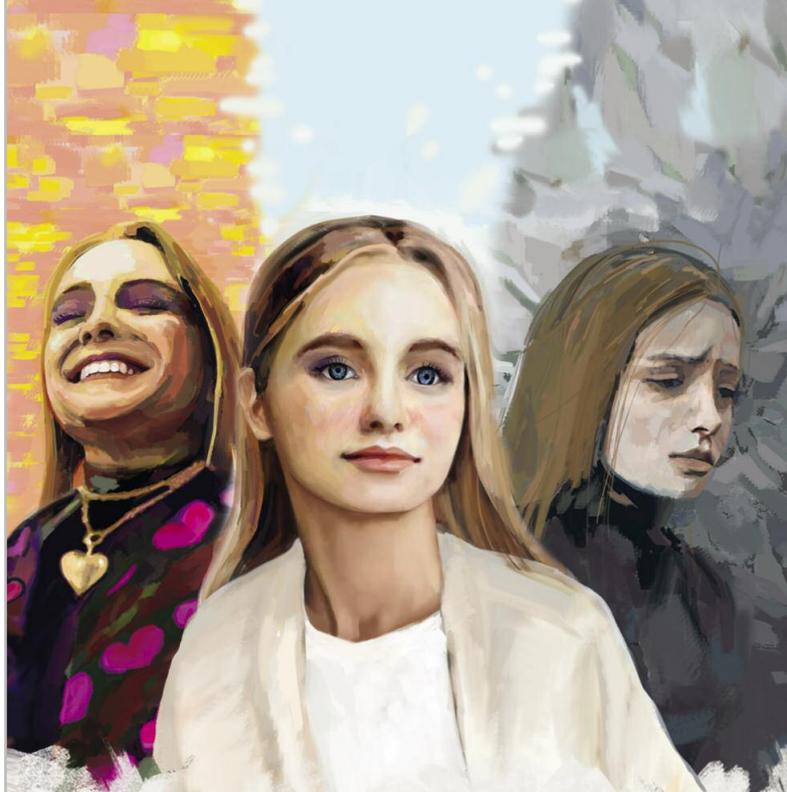
чива. Расстройства чувствительности не выявляются. Менингеальных знаков нет.

Гинекологический анамнез: Б – 1, Р – 1, А – 1, В – 0. Менструальный цикл регулярный.

Психический статус на момент осмотра: Сознание ясное. Ориентирована верно во всех сферах. Память и интеллект сохранены. Испытывает трудности в концентрации внимания. Психотических расстройств не обнаруживает. Суицидальных мыслей не выявлено. Мышление аутичное, в ускоренном темпе, со «скачкой» идей. Фон настроения приподнят. Внешне радостно оживлена, улыбается и смеется, не всегда адекватно теме беседы. На вопросы отвечает в плане заданного, но часто отвлекается, перескакивает с темы на тему, многоречива. Речь в ускоренном темпе, голос громкий. Формально осознает необходимость лечения, так как «настроение эйфоричное, мешает целенаправленной деятельности и работе». Критика формальная.

Диагноз: Учитывая вышеописанные жалобы, психопатологически отягощенную наследственность аффективным расстройством и алкоголизмом отца; вероятно, аффективным расстройством и завершённым суицидом тетки по линии отца, шизофренией сводного брата и чертами шизоидности родного брата; преморбидно-личностные особенности пациентки гипертимного типа, впервые развившийся в пубертатном возрасте маниакальный эпизод с подъемом настроения, повышением идеаторной и двигательной активности, гневливостью, усилением либидо и отсутствием ночного сна, изменением поведения: чрезмерной общительностью, флиртом с одноклассниками, употреблением психоактивных веществ; длительность данного маниакального эпизода до 2 месяцев и последующее развитие полярного депрессивного эпизода длительностью 6 месяцев, со снижением настроения, идеаторной и двигательной заторможенностью, сверхценными идеями самоуничтожения, деперсонализационными нарушениями, аутоагрессивными действиями; последующее неоднократное беспричинное повторение аналогичных маниакальных и депрессивных фаз с сокращением эпизодов эутимии вплоть до полного их исчезновения к 2020 году, отсутствие четкой сезонности данных аффективных колебаний, возрастание частоты смены аффективных фаз и их укорочение, появление в психопатологической картине смешанных аффективных эпизодов; характер психопатологических нарушений на момент осмотра (приподнятый фон настроения, ускорение темпа мышления и речи, «скачка» идей, нецеленаправленность мышления и трудности в концентрации внимания; радостно-оживленная мимика, отсутствие достаточной критики к заболеванию, несмотря на установку на продолжение психофармакотерапии), установлен диагноз: **Биполярное аффективное расстройство первого типа, текущий умеренно тяжелый маниакальный эпизод без психотических симптомов.**

Терапевтическая тактика: Учитывая текущий умеренно тяжелый маниакальный аффективный эпизод без психотических симптомов у пациентки репродуктивного возраста, с биполярным аффективным расстройством первого типа, сопутствующим ожирением второй степени (ИМТ = 38 кг/м²), длительность аффективного расстройства и отсутствие его терапии на протяжении многих лет,



ИСКУССТВО ДОСТИЖЕНИЯ БАЛАНСА

**Реагила® (МНН Карипразин) -
атипичный антипсихотик
для терапии пациентов
с депрессивными, маниакальными,
смешанными эпизодами
при биполярном расстройстве I типа^{1,2}**

 **РЕАГИЛА®**
КАРИПАЗИН
Возвращая жизни смысл



ГЕДЕОН РИХТЕР

Здоровье — наша миссия

ООО «ГЕДЕОН РИХТЕР ФАРМА»
г. Москва, 119049, 4-й
Добрынинский пер., д. 8.
Тел.: +7 (495) 987-18-80,
e-mail: GRFarma@g-richter.ru.
Представительство ОАО
«Гедеон Рихтер» (Венгрия) г.
Москва: г. Москва, 119049, 4-й
Добрынинский пер., д. 8.
Тел.: +7 (495) 987-15-55,
e-mail: centr@g-richter.ru,
www.gedeonrichter.com/ru/ru.
Реклама.

1. Общая характеристика лекарственного препарата Реагила® РУ: № ЛП-№(001510)-(РГ-РУ) от 06.12.2022. 2. Р. А. Беккер, А. Ю. Быкова, Ю. В. Быков, П. В. Морозов "Эффективность, переносимость и безопасность карипразина при расстройствах биполярного спектра", Психиатрия и психофармакотерапия им. П. Б. Ганнушкина № 03 2021. Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением, пожалуйста, ознакомьтесь с общей характеристикой лекарственного препарата Реагила® РУ: № ЛП-№(001510)-(РГ-РУ) от 06.12.2022. Общая характеристика доступна на сайте <https://portal.eaeunion.org/>

учащение смены аффективных фаз за последние несколько лет, неэффективность применяемых в течение года нормотимика ламотриджина в минимальной дозировке 200 мг/сут и «малого» нейрореплетика алимемазина 15 мг/сут, принято решение проводить амбулаторное лечение нормотимиком, рекомендованным для терапии маниакальных и смешанных фаз, – препаратом вальпроевой кислоты пролонгированного действия с постепенной титрацией суточной дозы и контролем его терапевтической концентрации в сыворотке крови; антипсихотиком третьего поколения – карипразином, имеющим благоприятный нейроэндокринный профиль и также рекомендованным для терапии БАР первого типа, с титрацией его дозы от 1,5 мг/сут и последующим ее повышением в зависимости от динамики психического состояния; применением кветиапина до 100 мг/сут с целью купирования расстройств сна.

В результате приема препарата вальпроевой кислоты пролонгированного действия 1800 мг/сут, карипразина 3 мг/сут, кветиапина 100 мг на ночь, в течение месяца выровнялось настроение, упорядочились мышление и поведение, повысились концентрация внимания и работоспособность, нормализовался ночной сон. Однако в мае 2023 года, без видимых причин, отметила снижение настроения, плаксивость, эпизоды переедания, снижение либидо. Появилось немотивированное чувство тревоги из-за работы, преимущественно в дневное время, не могла сконцентрироваться на рабочих задачах, что усиливало тревогу; снизилась продуктивность. Доза карипразина была повышена до 4,5 мг/сут, препарата вальпроевой кислоты до 2000 мг/сут. Анализ крови на терапевтическую концентрацию вальпроевой кислоты от мая 2023 года: 60 мкг/мл (терапевтический диапазон 50-100 мкг/мл). В течение трех недель фон настроения выровнялся, повысилась спонтанная активность, редуцировалась тревога, нормализовалось пищевое поведение, улучшилась концентрация внимания. После увеличения дозы карипразина появились тремор рук и неусидчивость, что потребовало введения в терапию корректора биперидена 4 мг/сут – данные симптомы купировались. С июня 2023 года постепенно отменен кветиапин, ввиду нормализации ночного сна. Дозы остальных препаратов не менялись. Колебаний настроения за данный 8-месячный период наблюдения не отмечалось, снизилась масса тела на 5 кг. Пациентка субъективно довольна своим состоянием, успешно работает, социально активна.

Обсуждение: В представленном клиническом случае у пациентки с психопатологически отягощенной наследственностью аффективным расстройством у отца и тетки по линии отца, шизофренией сводного брата по линии отца; гипертимным складом личности, в пубертатном возрасте развилось биполярное аффективное расстройство первого типа, дебютировавшее с маниакального эпизода, сопровождавшегося изменением поведения и поисковым наркотизмом, без формирования зависимости. Однако последующее течение заболевания, чередование маниакальных и депрессивных фаз, длительное отсутствие обращения за психиатрической помощью не приводили к утрате трудовых и социальных функций пациентки: она

успешно завершила учебу, вышла замуж, родила ребенка, продуктивно работала. За последние несколько лет течение биполярного аффективного расстройства утяжелилось, приобрело быстроциклический характер со сменой фаз до 4 раз в год, с чередованием маниакальных и депрессивных эпизодов, утратой эутимии, появлением в психопатологической картине смешанных аффективных фаз. Трудовая дезадаптация пациентки привела к обращению к психиатру. Амбулаторная терапия малыми дозами нормотимика ламотриджина и нейрореплетика алимемазина – не являющимися препаратами выбора для лечения БАР первого типа – не имела эффекта. Маниакальный эпизод, имевший место на момент амбулаторного обращения пациентки за помощью, был успешно купирован назначением препарата вальпроевой кислоты пролонгированного действия в адекватной дозе 1800 мг/сут (20 мг/кг) и антипсихотика третьего поколения карипразина 3 мг/сут, антипсихотика кветиапина 100 мг на ночь с целью купирования нарушений ночного сна. Последующее развитие умеренно выраженного депрессивного эпизода удалось купировать увеличением дозы препарата вальпроевой кислоты до 2000 мг/сут, что привело к достижению его средней терапевтической концентрации в сыворотке крови, а также увеличением дозы антипсихотика карипразина до 4,5 мг/сут. Учитывая репродуктивный возраст пациентки и наличие сопутствующего ожирения второй степени, возможное усиление аппетита и повышение массы тела на фоне приема вальпроатов, выбранный антипсихотик третьего поколения карипразин помог не только купировать аффективные колебания и впервые достичь длительной 8-месячной ремиссии у пациентки с быстроциклическим течением БАР первого типа, но и избежать возможных нежелательных метаболических эффектов – за время терапии масса тела пациентки снизилась. Развившаяся в результате приема карипразина акатизия успешно купирована средними дозами корректора. Достигнутые терапевтические эффекты проводимой терапии и отсутствие побочных эффектов, в том числе нейроэндокринных, позволили установить комплаенс с пациенткой и значительно улучшить дальнейший прогноз заболевания.

Представленные клинические наблюдения наглядно показали эффективность и безопасность (в т.ч. нейроэндокринную) применения карипразина в сложных случаях БАР I типа – коморбидных с поисковым наркотизмом, алкогольной зависимостью, метаболическими нарушениями, а также развившимся на патологически измененной почве. Комбинация карипразина с нормотимиками демонстрирует эффективность как при маниакальных фазах, так и при тяжелых депрессивных с добавлением антидепрессантов, чем достигаются качественные и длительные ремиссии, отказ от психоактивных средств, высокий комплаенс.

Дата поступления: 18.11.2024

Received: 18.11.2024

Принята к печати: 02.12.2024

Accepted: 02.12.2024

Рациональные подходы к применению миртазапина в психоневрологической и общесоматической практике. Обзор литературы

К.Ю. Зальмунин¹, В.Д. Менделевич²

¹ ФГАОУ ВО Казанский (Приволжский) Федеральный университет, кафедра неврологии с курсами психиатрии, клинической психологии и медицинской генетики, 420012, Россия, г. Казань, ул. Чехова, 1а; zalmunin.konstantin@yandex.ru;

² ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, кафедра психиатрии и медицинской психологии, 420012, Россия, г. Казань, ул. Волкова, 80.

Аннотация

Антидепрессант миртазапин широко известен как препарат с уникальным фармакологическим профилем, характеризующийся высокой эффективностью, безопасностью, переносимостью и широко применяется в практике медицинских специалистов различного профиля. Несмотря на то, что миртазапин часто рассматривают как тетрациклический антидепрессант (АД) III поколения, синергия фармакологических эффектов позволяет рассматривать его как антидепрессант отдельной фармакологической категории препаратов так называемого тройного действия. В настоящем обзоре авторы рассмотрели фармакологические обновления миртазапина и обобщили результаты исследований его эффектов при депрессии, коморбидной различным психоневрологическим и общесоматическим патологиям. Миртазапин характеризуется сравнительно скорым наступлением антидепрессивного эффекта, отсутствием явлений инициальной тревоги и беспокойства на старте терапии, фармакологически индуцированной апатии, а также таких нежелательных явлений, как угнетение сексуальных функций и тошнота (напротив, препарат стимулирует сексуальное влечение и обладает противорвотным действием). В психиатрической практике доказали свою эффективность комбинации с включением миртазапина и других АД при лечении терапевтически резистентных депрессий. Кроме того, миртазапин эффективен как средство дополнительной терапии шизофрении. Широкое клиническое применение миртазапина для лечения депрессий, сопровождающихся нарушениями сна, сниженным аппетитом, продиктовано его анксиолитической, противоболевой, антигистаминной и антикрейвигиновой активностью. Миртазапин имеет доказанное положительное влияние на качество жизни пациентов с депрессией, при коморбидных состояниях в наркологической и психоневрологической практике, а также как средство дополнительной терапии мультиморбидных состояний у онкобольных. Появление на российском фармацевтическом рынке ородисперсных таблеток (ОДТ) миртазапина – препарата Мирзатен® Ку-таб® – открывает новые возможности в клинической практике в связи с более высокой терапевтической приверженностью пациентов, принимающих такую лекарственную форму. В связи с чем видится перспективным дальнейшее изучение указанных эффектов данного препарата и расширение границ его применения не только в психоневрологической, но и в общемедицинской практике.

Ключевые слова: ородисперсные таблетки, повышение комплаентности терапии, расстройства сна, депрессия, тревога, нарушения пищевого поведения.

Для цитирования: К.Ю. Зальмунин, В.Д. Менделевич. Рациональные подходы к применению миртазапина в психоневрологической и общесоматической практике. Обзор литературы. Психиатрия и психофармакотерапия. 2024; 6: 77–83. DOI: 10.62202/2075-1761-2024-26-6-77-83

Rational approaches to the use of mirtazapine in neuropsychiatric and general somatic practice. Literature review

K.Yu. Zalmunin¹, V.D. Mendelevich²

¹ Kazan (Volga Region) Federal University, Department of Neurology with courses in Psychiatry, Clinical Psychology and Medical Genetics, 1A Chehova str., 420012, Kazan, Russia; zalmunin.konstantin@yandex.ru;

² Kazan State Medical University, Department of Psychiatry and Medical Psychology, 80 Volkova str., 420012, Kazan, Russia.

Abstract

The antidepressant mirtazapine is widely known as a drug with a unique pharmacological profile, characterized by high efficacy, safety, tolerability and is widely used in the practice of medical specialists of various profiles. Despite the fact that mirtazapine is often considered as a tetracyclic antidepressant of the third generation, the synergy of pharmacological effects allows it to be considered as an antidepressant of a separate pharmacological category of drugs of the so-called triple action. In this review, the authors reviewed the pharmacological updates of mirtazapine and summarized the results of studies of its effects in depression, comorbid to various neuropsychiatric and general somatic pathologies. Mirtazapine is characterized by a relatively rapid onset of an antidepressant effect, the absence of phenomena of initial anxiety and anxiety at the start of therapy, pharmacologically induced apathy, as well as undesirable phenomena such as suppression of sexual functions and nausea (on the contrary, the drug stimulates sexual desire and has an antiemetic effect). In psychiatric practice, combinations with mirtazapine and other antidepressants have proven effective in the treatment of therapeutically resistant depression. In addition, mirtazapine is effective as a means of complementary therapy for schizophrenia. The widespread clinical use of mirtazapine for the treatment of depression, accompanied by sleep disorders, decreased appetite, is dictated by its anxiolytic, analgesic, antihistamine and anti-craving activity. Mirtazapine has a proven positive effect on the quality of life of patients with depression, comorbid conditions in narcological and neuropsychiatric practice, as well as as a means of additional therapy for multimorbid conditions in cancer patients. The appearance of orodispersible tablets (ODT) of mirtazapine – the drug Mirzaten® Q-tab® on the Russian pharmaceutical market opens up new opportunities in clinical practice due to the higher therapeutic commitment of patients taking this dosage form. Current data indicate that mirtazapine also has antioxidant, anti-inflammatory and anti-apoptotic effects, which makes it promising to further study the indicated effects of this drug and expand the boundaries of its use not only in neuropsychiatric, but also in general medical practice.

Keywords: orodispersible tablets, increasing therapy compliance, sleep disorders, depression, anxiety, eating disorders.

For citation: K.Yu. Zalmunin, V.D. Mendelevich. Rational approaches to the use of mirtazapine in neuropsychiatric and general somatic practice. Literature review. Psychiatry and psychopharmacotherapy. 2024; 6: 77–83. DOI: 10.62202/2075-1761-2024-26-6-77-83

Введение

Выполненное в 1988 г. De Boer T. et al. исследование под названием ORG-3770 положило начало пониманию ней-

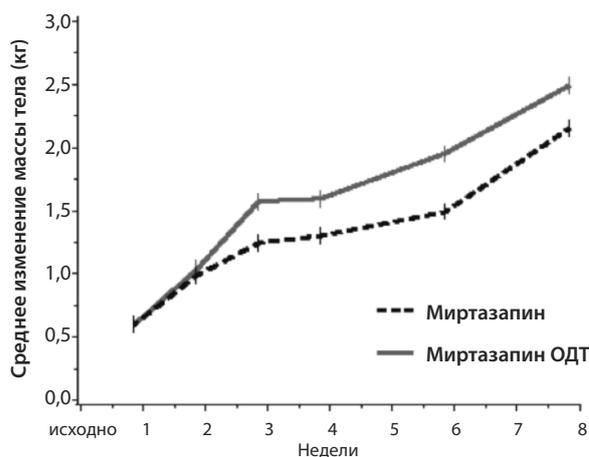
рофармакологического действия молекулы [12], которая в 1994 году в Нидерландах была зарегистрирована как лекарственное вещество миртазапин. Впоследствии мирта-

запин стал одним из самых высоковольтных клиницистами и наиболее эффективных антидепрессантов [10], применяемых в психиатрии, наркологии, неврологии и общесоматической медицине.

Широкая распространенность назначений миртазапина объясняется удобством его применения (1 раз в сутки), отсутствием в начале терапии миртазапином характерного для ряда других АД преходящего усиления тревоги (инициальной тревоги) за счет мягкого седативного действия, а также многообразием клинических эффектов, рассматриваемых в этой статье. Появление новой, не имеющей аналогов в РФ, диспергируемой в полости рта формы выпуска миртазапина (Мирзатен® Ку-таб®) открывает новые терапевтические возможности перед врачами. Применение ородисперсных таблеток (ОДТ) позволяет сделать прием миртазапина еще более удобным (растворяются за несколько секунд, обладают приятным вкусом, не требуют запивания¹), что положительным образом отражается на комплаентности терапии [28]. Пациент, принимающий ородисперсные таблетки, избавлен от излишнего внимания и не будет вынужден отвечать на часто неудобные вопросы окружающих. Delini-Stula A. et al. (2009) выяснили, что 75% пациентов отдают предпочтение ОДТ миртазапина в сравнении с обычной таблетированной формой, что обусловлено, в том числе, достоверно меньшим набором массы тела респондентами ($P=0,0015$) в ходе 6 недель лечения (рис. 1) [16].

Клинические данные свидетельствуют о том, что увеличение массы тела, которое рассматривается как наиболее частый побочный эффект во время лечения миртазапином, наблюдается примерно у 10-15% пациентов. Предполагается, что набор массы тела является результатом блокады гистаминергических, а также серотонинергических 5-HT₂ и 5-HT₃ рецепторов, которые играют важную роль в регуляции процесса питания и чувства насыщения. Соответственно, блокада этих рецепторов стимулирует увеличение объема потребляемой пищи, уменьшая чувство сытости [16, 30, 34]. Ранее ородисперсные таблетки антипсихотика оланзапин исследовались на предмет более быстрого (в сравнении с обычной таблетированной формой выпуска оланзапина) прохождения по желудочно-кишечному тракту, что, по мнению исследователей, проводило к сокращению продолжительности взаимодействия препарата с пилорическими 5-HT₂-, а также желудочно-кишечными 5-HT₂- и 5-HT₃-рецепторами. Это привело к меньшему нарушению механизма обратной связи по чувству насыщения и, как следствие, к меньшему увеличению веса у респондентов, что подтвердилось клиническими исследованиями [16, 14, 36]. Поскольку миртазапин, как и оланзапин, обладает высоким сродством к центральному, а также желудочно-кишечным 5-HT₂- и 5-HT₃-рецепторам, предположительно, более быстрое прохождение ОДТ миртазапина по ЖКТ и сокращение продолжительности взаимодействия с данными рецепторами объясняет меньший набор веса пациентами, принимающими ородисперсную форму миртазапина, в сравнении с его обычной формой [13]. Важно отметить, что при этом не было зарегистрировано изменений в антидепресс-

Рис. 1. Сравнение влияния различных форм выпуска миртазапина на набор массы тела респондентами [16]



сивной эффективности миртазапина в зависимости от формы его выпуска.

Упоминания также заслуживает тот факт, что прием ОДТ миртазапина положительно отражается на частоте явлений тошноты у пациентов, в том числе с коморбидными заболеваниями, в сравнении с обычной таблетированной формой [21].

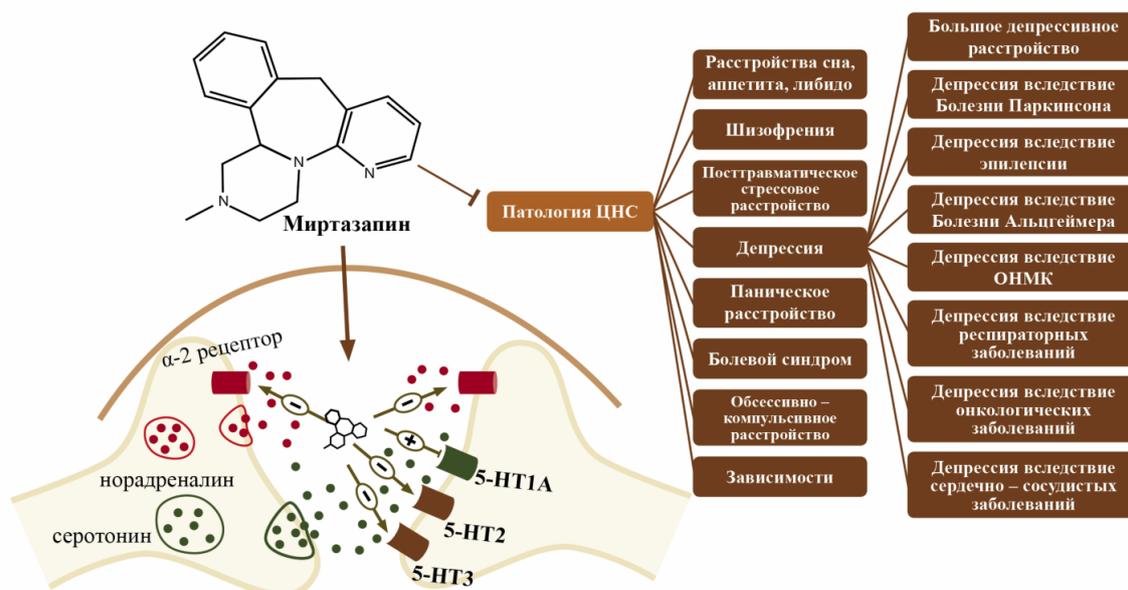
Фармакодинамика, фармакокинетика и фармакологические эффекты миртазапина

Миртазапин классифицируют как норадренергический и специфический серотонинергический антидепрессант (НиССА) [35], однако его можно отнести к антидепрессантам так называемого тройного действия, восполняющим дефицит трех моноаминов (дофамина, серотонина, норадреналина) [2]. Блокируя серотониновые 5-HT₂- и 5-HT₃-рецепторы, молекула миртазапина усиливает серотонинергическую передачу только через серотониновые 5-HT₁-рецепторы. В эффектах участвуют оба пространственных энантиомера: S(+)-энантиомер блокирует α₂-адренорецепторы и серотониновые 5-HT₂-рецепторы, а также происходит блокада гистаминовых H₁-рецепторов [15], чем обусловлено седативное действие. По сравнению с различными другими типами антидепрессантов, миртазапин отличается тем, что не препятствует обратному захвату серотонина, норадреналина или активности моноаминоксидазы [11]. Фармакодинамика миртазапина и ее связь с клиническими эффектами при различных патологиях выглядит следующим образом (рис. 2), однако в данной статье авторами представлен материал по эффектам миртазапина в лечении депрессии и сопутствующей патологии, в соответствии с показаниями к применению препарата.

Кроме непосредственного антидепрессивного действия, миртазапин имеет многочисленные дополнительные фармакодинамические эффекты, актуальные для лечений коморбидных состояний. Например, его положительное влияние на архитектуру сна связано с блокировкой рецепторов 5-HT₂, при этом миртазапин, улучшая качество и продолжительность сна, не угнетает фазу REM-сна, в от-

¹ Возможно также растворение в воде, и прием как обыкновенной таблетки, согласно предпочтениям конкретного пациента.

Рис. 2. Действие миртазапина на рецепторы и его применение при различных патологиях [18]



Эффективность миртазапина в терапии большого депрессивного расстройства и депрессии, ассоциированной с различными состояниями. Адаптация Е.Н.М. Hassanein et al. (2023) с обновлениями.

личие от антидепрессантов группы СИОЗС [40]. Как известно, антидепрессанты из группы СИОЗС могут повышать уровень кортизола, а секреция кортизола под действием миртазапина, напротив, снижается [23]. Тот факт, что молекула миртазапина увеличивает серотонинергическую передачу, дает основания считать, что действие этого препарата наступает быстрее, чем при использовании препаратов СИОЗС [18].

Миртазапин в психиатрической практике

Депрессивный эпизод

Миртазапин эффективен при лечении большого депрессивного расстройства и при лечении других депрессий, что подтверждено в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях, в которых его сравнивали с плацебо и другими антидепрессантами [10]. В психиатрической практике находят свое применение комбинации миртазапина с другими антидепрессантами с целью преодоления терапевтической резистентности при лечении пациентов с тяжелыми депрессивными эпизодами. Вместе с тем комбинация миртазапина с СИОЗС, СИОЗСиН, или ТЦА, или с другим атипичным АД (например, тразодоном) считается относительно безопасной [1]. Комбинация миртазапина и антидепрессантов группы СИОЗСиН получила название «Калифорнийское ракетное топливо» [35]. Дозы антидепрессантов в подобных комбинациях варьируются в зависимости от переносимости обоих препаратов, тяжести и длительности депрессии, степени терапевтической резистентности и эффекта комбинированной терапии от средних (например, 150-225 мг венлафаксина + 15-30 мг миртазапина) до высоких, субмаксимальных и даже максимальных (например, 300-375 мг венлафаксина + 45 мг миртазапина). Такая комбинация может применяться длительно на протяжении многих месяцев и даже лет, при наличии к ней показаний. Она может быть избрана уже на 2-3-м шаге алгоритма терапии резистентных депрессий, хорошо переносится, безопасна

и не ассоциируется с возникновением каких-либо дополнительных проблем, помимо известных НЯ обоих препаратов [1, 35, 36]. Кроме того, Meagher D. et al. (2006) описали эффективную комбинацию дулоксетина и миртазапина под названием «Лимерикское ракетное топливо» (применялись дозировки 60 мг дулоксетина и 30 мг миртазапина соответственно) [25].

Сам по себе миртазапин, судя по данным литературы, крайне редко вызывает или даже вообще никогда не вызывает развития серотонинового синдрома (СС), тем не менее, несмотря на потенциальное повышение риска СС, «серотониновые коктейли», включающие сразу несколько серотонинергических агентов, в том числе миртазапин, и рассчитанные на максимально возможное усиление серотонинергической нейротрансмиссии, имеют применение только в особо резистентных случаях [1]. Один из популярных «коктейлей» подобного типа, получивший особое название – «Ньюкаслский серотониновый коктейль», включает в себя одновременное назначение сильного ингибитора ОЗ серотонина (кломипрамина 150-300 мг/сут или венлафаксина 150-375 мг/сут), миртазапина (15-45 мг/сут), 5-гидрокситриптофана (50-150 мг/сут; прекурсор серотонина), какого-либо 5-HT1A-парциального агониста или 5-HT2A/C-антагониста (например, буспирона 30 мг/сут, или арипипразола 5-7,5 мг/сут, или кветиапина 100-300 мг/сут) и лития (600-900 мг/сут; кофактор триптофан-декарбоксилазы) [1]. Авторы обращают внимание на то, что применение подобных комбинаций имеет смысл рассматривать исключительно в ходе нахождения пациента в психиатрическом стационаре.

Расстройства сна при депрессии

Большинство страдающих депрессией людей предъявляют жалобы на различные нарушения сна [22]. Прием миртазапина значительно улучшает непрерывность сна, сокращает его латентность, значительно увеличивает общее время сна и его качество, при этом не сокращая

фазу REM-сна у депрессивных пациентов. С одной стороны, давно известно, что депрессивные состояния сопровождаются резким уменьшением латентности REM-фаз сна (времени до наступления первой REM-фазы), увеличением общего количества и продолжительности REM-фаз, что приводит к частым ночным пробуждениям, кошмарам, развитию субъективного ощущения «невыспанности», поверхностного, беспокойного сна. Известно также, что депривация сна (полная или частичная – лишение только REM-фаз) оказывает антидепрессивное действие и что применение большинства АД, в том числе флуоксетина, оказывает сильное подавляющее влияние на REM-сон. Это признается важной частью их антидепрессивного эффекта [40, 1]. С другой стороны, подавление REM-сна, свойственное большинству АД, в частности из групп СИОЗС и СИОЗСиН, ассоциируется с возникновением чувства усталости, сонливости, вялости, апатии днем (по аналогии с искусственной депривацией REM-сна), с нарушениями памяти и другими когнитивными нарушениями (т.к. REM-сон играет важную роль в консолидации памяти и в переработке накопленной за день информации). В том числе это тоже может объяснять, почему мirtазапин улучшает не только сон, но и когнитивное функционирование больных с депрессиями (ведь он не нарушает консолидацию памяти во сне, происходящую именно в REM-фазах) [40, 1]. Было проведено исследование на здоровых добровольцах, которым было предложено принять однократную дозу мirtазапина. В результате анализа данных было установлено, что мirtазапин оказывал положительное влияние на медленноволновой сон по сравнению с плацебо, а также его прием улучшил показатель непрерывности сна и уменьшил количество и продолжительность пробуждений, одновременно повысив индекс эффективности сна [7].

Депрессия с нарушениями пищевого поведения

Способность мirtазапина значительно повышать аппетит и вызывать прибавку массы тела у пациентов с депрессией в большинстве случаев рассматривается как нежелательное явление, однако этот эффект может выступить положительным свойством в контексте лечения состояний, сопровождающихся пониженным аппетитом. Выраженная противорвотная, снотворно-седативная, анксиолитическая и антидепрессивная активность мirtазапина способствует не только эффективному купированию коморбидных с нервной анорексией (НА) депрессий, тревоги и бессонницы, но и снижению за счет развивающейся при приеме мirtазапина седации, свойственной многим больным с НА чрезмерной, порой даже изнуряющей физической активности, предпринимаемой «в целях похудения». Важно, что стабильность ремиссии при лечении нарушений аппетита мirtазапином сохранялась на протяжении последующих 11 мес. наблюдения [1, 30, 33, 35].

Шизофрения

Шизофрения – это хроническое психическое расстройство с тяжелым течением. Шизофрения входит в 15 ведущих причин инвалидности во всем мире: продолжительность жизни больных шизофренией короче, чем в среднем

в популяции; они более подвержены риску суицида и соматических заболеваний (включая сердечно-сосудистые, пульмонологические, онкологические заболевания и ожирение). Качество жизни пациентов с шизофренией снижено, а функциональные исходы, как правило, неблагоприятны [3]. Ангедония, абulia, социальная отчужденность, скудность мышления и когнитивная дисфункция – вот некоторые из негативных симптомов шизофрении [3, 41]. Миртазапин оценивали в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании в лечении негативных симптомов шизофрении. Миртазапин присоединяли к антипсихотику (клозапин) в качестве дополнительной терапии для лечения негативных симптомов шизофрении в 8-недельном эксперименте. Результаты показали, что лечение значительно снизило баллы SANS по сравнению с плацебо, особенно по подшкалам SANS абulia/апатия и ангедония/асоциальность [42].

Зависимости

В исследовании Liappas J. et al. (2005) среди респондентов, злоупотреблявших алкоголем, у 41,7% испытуемых, наряду с аддикцией, были диагностированы тревожно-депрессивные симптомы [24]. В течение 4–5 недель после детоксикации пациенты с алкоголизмом были случайным образом распределены для прохождения лечения мirtазапином в сочетании с психотерапией, вторая группа получала только психотерапию. Группа с комбинированным подходом значительно превзошла контрольную группу с точки зрения доказанного снижения симптомов. В последующем исследовании было установлено превосходство мirtазапина над венлафаксином в лечении пациентов с коморбидной алкогольной зависимостью [24].

Миртазапин в неврологической практике

Депрессия при эпилепсии

Депрессия является одним из основных психиатрических состояний, которое оказывает пагубное влияние на качество жизни людей с эпилепсией (11-62%) [27, 39]. Эпилепсия и депрессия могут быть связаны двунаправленным образом: наличие эпилепсии увеличивает риск депрессии, в то время как наличие депрессии увеличивает вероятность эпилепсии, а пациенты с эпилепсией, находящиеся в депрессии, склонны к суициду в 4-5 раз чаще, чем люди без эпилепсии [8]. Согласно клиническим исследованиям, антидепрессанты, в т.ч. мirtазапин, безопасны для пациентов с эпилепсией при использовании в терапевтических дозах [17].

Депрессия при болезни Альцгеймера

Основным фактором ранней госпитализации пациентов с болезнью Альцгеймера (БА) чаще всего являются психиатрические и поведенческие симптомы. Высокая частота этих симптомов у пациентов с депрессией и БА подчеркивает необходимость приема антидепрессанта, который сочетает в себе благотворное воздействие на эти симптомы и имеет хороший профиль безопасности [9]. Поскольку серотонинергическая и норадренергическая нейротрансмиссия регулируют настроение, сон и аппетит, мirtазапин может быть эффективен при лечении пациентов с депрессией, страдающих БА. Миртазапин продемон-

стрировал многообещающие эффекты для пациентов с БА, которые также сталкиваются с грустью, инсомнией, беспокойством и потерей веса [31].

Постинсультная депрессия

Наиболее распространенными и сложными нейropsихиатрическими последствиями сосудистых катастроф являются те, что связаны с депрессией, которая может возникнуть вследствие перенесенного инсульта (20-40% перенесших инсульт) [37]. Исследование показало, что миртазапин успешно купировал постинсультную депрессию, и лишь 5,7% пациентов, получавших лечение миртазапином, продолжали испытывать соответствующие симптомы [29].

Миртазапин в общесоматической практике

Депрессия при респираторных заболеваниях

Большинство пациентов с хронической обструктивной болезнью легких испытывают одышку, которая существенно снижает качество их жизни и может приводить к депрессии [26]. Миртазапин обладает эффектами, которые, возможно, могут улучшать настроение за счет изменения обработки и восприятия афферентной информации в мозге у пациентов с одышкой и коморбидной депрессией. Способность миртазапина ингибировать рецепторы 5-HT₂ и 5-HT₃ позволяет ему не проявлять некоторые негативные эффекты других регулярно назначаемых антидепрессантов, а ингибирование рецепторов H₁ помогает улучшить аппетит и сон у пациентов [19].

Депрессия при онкозаболеваниях

Тошнота и нарушения сна являются частыми и неприятными побочными эффектами при лечении онкозаболеваний [21]. Эффективность ородисперсных таблеток миртазапина оценивалась для купирования тревожно-депрессивных симптомов в пилотном открытом перекрестном исследовании на респондентах с онкопатологией на поздних стадиях. Было изучено, как терапия миртазапином повлияла на уровень выраженности симптомов депрессии у пациентов с онкозаболеваниями (тяжесть их боли, аппетит, ре-

жим сна, вес и общее качество жизни). Согласно результатам открытого исследования, миртазапин может быть эффективен при лечении симптомов депрессии, а также для улучшения качества жизни у пациентов с онкозаболеваниями, в том числе на поздних стадиях болезни [38].

Депрессия при сердечно-сосудистых заболеваниях

Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование продемонстрировало эффективность и безопасность миртазапина среди пациентов кардиологического профиля, госпитализированных с инфарктом миокарда, у которых также развилась

депрессия. Миртазапин не повлиял на артериальное давление, частоту сердечных сокращений, интервалы QT или QRS, что позволило сделать выводы о безопасности миртазапина для пациентов с отягощенным кардиологическим анамнезом, включая тех, которые недавно перенесли инфаркт миокарда [20]. Это подтвердилось в ретроспективном исследовании на основании катмнеза ранее госпитализированных респондентов с кардиологической патологией [6].

Режим дозирования

Миртазапин, как и другие АД рецепторного действия (например, миансерин или тразодон), обладает до-





МИРЗАТЕН® КУ-ТАБ®

таблетки, диспергируемые в полости рта
30 мг, 45 мг

МИРЗАПАИН





ЯРЧЕ ДНИ, СПОКОЙНЕЕ НОЧИ

Источник информации: 1. Общая характеристика лекарственного препарата для медицинского применения препарата Мирзатен® Ку-таб®
На правах рекламы
Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников
Заказчик размещения рекламы: ООО «КРКА ФАРМА»
125212, г. Москва, Головинское ш., д. 5, корп. 1
Тел.: (495) 981-10-95. Факс: (495) 981-10-91. E-mail: info.ru@krka.biz, www.krka.ru



зозависимыми эффектами. При малых дозах (до 15 мг/сут) мirtазапин является фактически сильным и высокоселективным инверсным агонистом H1-гистаминовых рецепторов и оказывает исключительно снотворно-седативное действие, а также стимулирующее воздействие на аппетит, не проявляя выраженного антидепрессивного действия [1, 4, 32, 35]. С увеличением дозировки мirtазапина в его рецепторном профиле начинают играть заметную роль другие его свойства, как то сильный инверсный агонизм к пресинаптическим тормозным α_2 -адренорецепторам, что приводит к увеличению высвобождения в синаптическую щель всех трех основных моноаминовых нейромедиаторов – серотонина, норадреналина и дофамина. С увеличением дозы мirtазапина в рекомендованном производителем диапазоне доз для лечения депрессий (15-30-45 мг/сут) прогрессивно усиливаются не только его общий антидепрессивный эффект, но и его стимулирующие, психоэнергизирующие, антиангедонические, антипатические, норадренергические и дофаминергические свойства [1]. В случае наличия обоснованных опасений возможных в начале терапии нежелательных явлений (НЯ), таких как чрезмерная сонливость и седация, ортостатическая гипотензия и тахикардия и т.д., лечение мirtазапином рекомендовано начинать с малых доз, равно как и у пациентов с мультиморбидной патологией, выраженной инсомнией, и у получающих препараты, которые могут ингибировать метаболизм мirtазапина в печени (например, некоторые СИОЗС, такие как флувоксамин), дальнейшее увеличение дозировки, при необходимости, рекомендуется проводить плавно [1, 2, 4, 5, 32, 35].

Многие специалисты в области психофармакотерапии согласны, что полная терапевтическая доза мirtазапина хорошо переносится и редко сопровождается развитием М-холиноблокирующих и α_1 -адреноблокирующих НЯ. Сонливость чаще развивается на низких дозах, чем на высоких, поскольку при использовании мirtазапина в дозах менее 15 мг/сут антигистаминные эффекты преобладают над норадренергическими и серотонинергическими. Таким образом, в контексте седации начальная доза 30 мг/сут часто более эффективна и не уступает по переносимости в сравнении с дозой 7,5 мг/сут. В европейских исследованиях не обнаружено различий между дозами мirtазапина 15 и 30 мг/сут по выраженности седативного эффекта [1, 4, 5, 32, 35]. По мнению Schatzberg A.F., DeBattista C. (2019), основанному на анализе европейских исследований, *в большинстве случаев лечение депрессии мirtазапином рекомендуется начинать сразу с полной терапевтической дозы (30 мг/сут), без опасений излишней седации* [5].

Заключение

1. Антидепрессант мirtазапин обладает высоким профилем эффективности, безопасности и переносимости, а его уникальная фармакологическая характеристика позволяет считать его антидепрессантом тройного (серотонинергического, дофаминергического и норадренергического) действия. Кроме собственно антидепрессивного и анксиолитического действия, мirtазапин улучшает качество сна, стимулирует аппетит, сексуальное влечение, эф-

фективен в лечении терапевтически резистентных депрессий, а также как средство для лечения депрессий, коморбидных различным патологиям в психоневрологической и общесоматической практике.

2. Появление на российском фармакологическом рынке диспергируемых в полости рта таблеток мirtазапина (Мирзатен® Ку-таб®) открывает новые терапевтические возможности перед врачами. Ородисперсные таблетки позволяют сделать прием мirtазапина еще более удобным (растворяются за несколько секунд, обладают приятным вкусом, не требуют запивания), что положительным образом отражается на комплаентности терапии.

Литература

1. Беккер Р.А., Быков Ю.В. Каликта (мirtазапин) – ценный терапевтический агент при резистентных депрессиях и не только. Обзор литературы с комментариями. Психиатрия и психофармакотерапия. 2019; 5: 36-49. [Bekker R.A., Bykov Yu.V. Kaliksta (mirtazapin) – cennyj terapevticheskij agent pri rezistentnyh depressiyah i ne tol'ko. Obzor literatury s kommentariyami. Psihiatriya i psihofarmakoterapiya. 2019; 5: 36-49. (In Russ.)]
2. Дробижев М.Ю., Кикта С.В. Как выбирать антидепрессант для лечения депрессии? Социальная и клиническая психиатрия. 2008. 4(18); 82-92. [Drobizhev M.YU., Kikta S.V. Kak vybirat' antidepressant dlya lecheniya depressii? Social'naya i klinicheskaya psihiatriya. 2008. 4(18); 82-92. (In Russ.)]
3. Медведев В.Э. Комплексная терапия шизофрении: проблемы и решения. Психиатрия и психофармакотерапия. 2023. 5(25); 29-42. [Medvedev V.E. Kompleksnaya terapiya shizofrenii: problemy i resheniya. Psihiatriya i psihofarmakoterapiya. 2023. 5(25); 29-42. (In Russ.)]
4. Морозов П.В. Клинические особенности действия мirtазапина (ремерона). Психиатрия и психофармакотерапия. 2005. 7(4); 223-225. [Morozov P.V. Klinicheskie osobennosti dejstviya mirtazapina (remerona). Psihiatriya i psihofarmakoterapiya. 2005. 7(4); 223-225. (In Russ.)]
5. Шацберг А.Ф., ДеБаттиста Ч. Руководство по клинической психофармакологии (пер. с англ.; под общ. ред. Смулевича А.Б., Иванова С.В.). 3е изд. М.: МЕДпресс-информ. 2019. 656 с. [Schatzberg A.F., DeBattista C. Manual of Clinical Psychopharmacology (per. s angl.; pod obshch. red. Smulevicha A.B., Ivanova S.V.). 3e izd. M.: MEDpress-inform. 2019. 656 s.]
6. Allen N.D., Leung J.G., Palmer B.A. Mirtazapine's effect on the QT interval in medically hospitalized patients. Mental Health Clin. 2020; 10(1): 30-33. doi: 10.9740/mhc.2020.01.030.
7. Aslan S., Isik E., Cosar B. The effects of mirtazapine on sleep: a placebo controlled, double-blind study in young healthy volunteers. Sleep. 2002; 25: 677-679.
8. Blumer D. Epilepsy and suicide: a neuropsychiatric analysis. In: Trimble M., Schmitz B. (Eds). The neuropsychiatry of epilepsy. Cambridge University Press. 2002; 107-116. doi: 10.1017/CBO9780511544354.008.
9. Caraci F., Copani A., Nicoletti F., Drago F. Depression and Alzheimer's disease: neurobiological links and common pharmacological targets. Eur J Pharmacol. 2010 626(1):64-71. doi: 10.1016/j.ejphar.2009.10.022.
10. Cipriani A., Toshiaki A.F., Salanti G., et al. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. The Lancet. 2009; 373(9665):746-58. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60046-5.
11. Ciraulo D., Shader R. Pharmacotherapy of Depression (2nd ed.). Humana Press. 2011; 423 p.
12. De Boer T., Maura G., Raiteri M., et al. Neurochemical and autonomic pharmacological profiles of the 6-aza-analogue of mianserin, Org 3770 and its enantiomers. Neuropharmacology. 1988; 27(4):399-408. doi: 10.1016/0028-3908(88)90149-9.
13. De Boer T. The effects of mirtazapine on central noradrenergic and serotonergic neurotransmission. Int Clin Psychopharmacol 1995; 10(4):19-23. doi: 10.1097/00004850-199512004-00004.
14. De Haan L., van Amelsvoort T., Rosien K., Linszen D. Weight loss after switching from conventional olanzapine tablets to orally disintegrating olanzapine tablets. Psychopharmacology (Berl). 2004; 175(3): 389-90. doi: 10.1007/s00213-004-1951-2.

15. Delbressine L., Moonen M., Kaspersen F., et al. Pharmacokinetics and bio-transformation of mirtazapine in human volunteers. *Clin Drug Investig.* 1998; 15(1):45-55. doi: 10.2165/00044011-199815010-00006.
16. Delini-Stula A., van Oers H., van Willigenburg A., et al. Treating depression with different galenical drug formulations: Does it make a difference? The comparison of mirtazapine fast dissolving formulation (FDT) with conventional mirtazapine tablets (CT). *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2009; 13(2): 109-16. doi: 10.1080/13651500802485262.
17. Górska N., Słupski J., Cudała W.J., et al. Antidepressants in epilepsy. *Neurol Neurochir Pol.* 2018; 52(6): 657-661. doi: 10.1016/j.pjnns.2018.07.005.
18. Hassanein E.H.M., Althagafy H.S., Baraka M.A., et al. Pharmacological update of mirtazapine: a narrative literature review. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology.* 2024; 397: 2603-2619. doi.org/10.1007/s00210-023-02818-6.
19. Higginson I., Brown S., Oluyase A., et al. Mirtazapine to alleviate severe breathlessness in patients with COPD or interstitial lung diseases (BETTER-B): an international, multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 mixed-method trial. *The Lancet Respiratory Medicine.* 2024; 12 (10): 763-774.
20. Honig A., Kuyper A.M., Schene A.H., et al. Treatment of post-myocardial infarction depressive disorder: a randomized, placebo-controlled trial with mirtazapine. *Psychosom Med.* 2007; 69(7): 606-13. doi: 10.1097/PSY.0b013e31814b260d.
21. Kim S.W., Shin I.S., Kim J.M., et al. Effectiveness of mirtazapine for nausea and insomnia in cancer patients with depression. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2008; 62(1): 75-83. doi: 10.1111/j.1440-1819.2007.01778.x.
22. Krystal A.D. Sleep and psychiatric disorders: future directions. *Psychiatr Clin North Am.* 2006; 29(4): 1115-30. doi: 10.1016/j.psc.2006.09.001.
23. Laakmann G., Hennig J., Baghai T., Schule C. Mirtazapine acutely inhibits salivary cortisol concentrations in depressed patients. *Ann NY Acad Sci.* 2004; 1032: 279-82. doi: 10.1196/annals.1314.038.
24. Liappas J., Paparrigopoulos T., Tzavellas E., Rabavilas A. Mirtazapine and venlafaxine in the management of collateral psychopathology during alcohol detoxification. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2005; 29(1): 55-60. doi: 10.1016/j.pnpbp.2004.10.005.
25. Meagher D., Hannan N., Leonard M. Duloxetine-mirtazapine combination in depressive illness: The case for Limerick 'rocket fuel'. *Irish Journal of Psychological Medicine.* 23(3): 116-118. doi: 10.1017/S0790966700009782.
26. Moens K., Higginson I.J., Harding R., et al. Are there differences in the prevalence of palliative care-related problems in people living with advanced cancer and eight non-cancer conditions? A systematic review. *J Pain Symptom Manage.* 2014; 48(4): 660-77. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2013.11.009.
27. Mula M. Epilepsy and psychiatric comorbidities: drug selection. *Curr Treat Options Neurol.* 2017; 19(12):44. doi: 10.1007/s11940-017-0483-0.
28. Navarro V. Improving Medication Compliance in Patients with Depression: Use of Orodispersible Tablets. *Adv Ther.* 2010; 27(11): 11. doi: 10.1007/s12325-010-0073-y.
29. Niedermaier N., Bohrer E., Schulte K., et al. Prevention and treatment of poststroke depression with mirtazapine in patients with acute stroke. *J Clin Psychiatry.* 2004; 65(12): 1619-23. doi: 10.4088/jcp.v65n1206.
30. Nutt D. Mirtazapine: pharmacology in relation to adverse effects. *Acta Psychiatr Scand.* 1997; 96(391): 31-7. doi: 10.1111/j.1600-0447.1997.tb05956.x.
31. Raji M.A., Brady S.R. Mirtazapine for treatment of depression and comorbidities in Alzheimer disease. *Ann Pharmacother.* 2001; 35(9):1024-7. doi: 10.1345/aph.10371.
32. Sadock B.J., Sadock V.A., Ruiz P. Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry, behavioral sciences/clinical psychiatry. 11th edition. Philadelphia: Wolters Kluwer. 2015.
33. Safer D.L., Darcy A.M., Lock J. Use of mirtazapine in an adult with refractory anorexia nervosa and comorbid depression: A case report. *Int J Eat Disord.* 2011; 44(2): 178-181. doi: 10.1002/eat.20793.
34. Simansky K.J. Serotonergic control of the organization of feeding and satiety. *Behav Brain Res.* 1996; 73(1-2):37-42. doi: 10.1016/0166-4328(96)00066-6.
35. Stahl S. Stahl's essential psychopharmacology: Neuroscientific basis and practical applications (4th ed.). Cambridge University Press. 2013.
36. Stip E., Anselmo K., Wolfe M., et al. Longterm treatment with atypical antipsychotics and risk of weight gain. *Drug Saf.* 2006; 29: 550-2.
37. Taylor-Rowan M., Momoh O., Ayerbe L., et al. Prevalence of pre-stroke depression and its association with post-stroke depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med.* 2019; 49(4):685-696. doi: 10.1017/S0033291718002003.
38. Theobald D.E., Kirsh K.L., Holtsclaw E., et al. An open-label, crossover trial of mirtazapine (15 and 30 mg) in cancer patients with pain and other distressing symptoms. *J Pain Symptom Manage.* 2002; 23(5): 442-7. doi: 10.1016/s0885-3924(02)00381-0.
39. Wiglusz M.S., Cudała W.J., Gałuszko-Węgielnik M., et al. Mood disorders in epilepsy-diagnostic and methodological considerations. *Psychiatr Danub.* 2012; 24:44-50.
40. Winokur A., De Martinis N., McNally D., et al. Comparative effects of mirtazapine and fluoxetine on sleep physiology measures in patients with major depression and insomnia. *J Clin Psychiatry* 2003; 64(10): 1224-9. doi: 10.4088/jcp.v64n1013.
41. Yang A.C., Tsai S.-J. New targets for schizophrenia treatment beyond the dopamine hypothesis. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(8): 1689. doi: 10.3390/ijms 18081689.
42. Zoccali R., Muscatello M.R., Cedro C., et al. The effect of mirtazapine augmentation of clozapine in the treatment of negative symptoms of schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2004; 19(2): 71-6. doi: 10.1097/00004850-200403000-00003.

Дата поступления: 15.11.2024

Received: 15.11.2024

Принята к печати: 03.12.2024

Accepted: 03.12.2024

Эволюционная концепция суицидального поведения «боль – мозг»

Н.Ю. Пятницкий, С.А. Ениколопов

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва

Аннотация

Для психиатров и клинических психологов оценка суицидального риска пациентов традиционно является необходимым компонентом их профессиональной деятельности. За последние годы накопились многочисленные данные о неоднозначности и сомнительности оценки риска суицида. Ключ к пониманию этого феномена предлагают концепции, разработанные в области эволюционной психологии и психиатрии. Эволюционная концепция человеческой суицидальности «боль – мозг» (pain – brain) приводит к выводу о невозможности корректного определения риска суицида на индивидуальном уровне. Эволюционная теория позволяет рассматривать суицид у человека как «побочный продукт» адаптации. Среди млекопитающих и приматов суицид встречается только у человека. Побочным эффектом таких адаптивных нормальных свойств человеческой психики, как способность к переживанию эмоциональной боли, обучению, интенциональности и дальновидности, сознанию и самосознанию, могла стать суицидальность. У большинства людей действуют определенные эволюционные блокировки и барьеры суицидальных тенденций. В виде несовершенных блокировок суицида могут выступать обычные психические расстройства, в виде барьеров – религиозность, культуральная запретность темы суицида, поддержание «гомеостаза духа» выше нейтрального и элементы «улучшающего себя» самообмана.

Ключевые слова: суицидальность, предикторы суицидальности, «распространенные» психические расстройства, эволюционная психиатрия и психология

Для цитирования: Эволюционная концепция суицидального поведения «боль – мозг». Пятницкий Н.Ю., Ениколопов С.А. Психиатрия и психофармакотерапия. 2024; 6: 84–90. DOI: 10.62202/2075-1761-2024-26-6-84-90

Evolutionary concept of suicidal behavior “pain – brain”

N.Yu. Pyatnitskiy, S.A. Enikolopov

FSBSI «Mental Health Research Center», Moscow, Russia

Abstract

For psychiatrists and clinical psychologists, assessing patients' suicidal risk has traditionally been a necessary component of their professional work. In recent years, numerous data have accumulated on the ambiguity and dubiousness of suicide risk assessment. The key to understanding this phenomenon is offered by concepts developed in the fields of evolutionary psychology and psychiatry. The evolutionary concept of human suicidality “pain – brain” comes to the conclusion that it is impossible to correctly determine the risk of suicide at the individual level. Evolutionary theory allows us to consider suicide in humans as a “by-product” of adaptation. Among mammals and primates, suicide occurs only in humans. A side effect of such adaptive normal properties of the human psyche, such as the ability to experience emotional pain, learning, intentionality and foresight, consciousness and self-awareness, could become suicidality. Most people have certain evolutionary blockages and barriers to suicidal tendencies. Common mental disorders can act as imperfect blocks to suicide; barriers can include religiosity, the cultural prohibition of the topic of suicide, maintaining “spirit homeostasis” above neutral, and elements of “self-improving” self-deception.

Keywords: suicidality, predictors of suicidality, common mental disorders, evolutionary psychiatry and psychology

For citation: Pyatnitskiy N.Yu., Enikolopov S.A. Evolutionary concept of suicidal behavior “pain - brain”. Psychiatry and psychopharmacotherapy. 2024; 6: 84–90. DOI: 10.62202/2075-1761-2024-26-6-84-90

Для психиатров и клинических психологов оценка суицидального риска пациентов традиционно является необходимым компонентом их профессиональной деятельности. За последние годы накопились многочисленные данные о неоднозначности и сомнительности оценки риска суицида (а порой даже о ее потенциальной вредности для пациента). Суицид оказывается «фундаментально случайным» событием [1]. Ключ к пониманию этого феномена предлагают концепции, разработанные в области эволюционной психологии и психиатрии. Одна из первых эволюционных концепций суицидального поведения, концепция «сниженной биологической приспособленности» суицидентов D. de Catanzaro [2], позволяла выделять лишь «категорию», группу лиц с повышенным риском суицида, но не претендовала на верную оценку риска в индивидуальных случаях. Новейшая эволюционная концепция человеческой суицидальности С. Soper [3] «боль – мозг» (pain – brain) приводит к выводу о невозможности корректного определения риска суицида на индивидуальном уровне. Прежде чем перейти к анализу концепции «боль – мозг» (или «pain – brain» [3]), обратимся к опреде-

лению суицида, которым пользовался ее автор. Суицид определяется автором как «намеренное самоубийство», при этом под «намерением» С. Soper, в соответствии с формулировкой одного из основателей суицидологии Е. Shneidman [4], подразумевает стремление суицидента «прекратить свое сознание» (поэтому феномены «суицидального терроризма» и «альтруистического» суицида (на поле битвы), в намерениях инициаторов которых доминируют другие составляющие, оказываются, преимущественно, вне поля настоящего обсуждения). Е. Shneidman [5] полагал, что само начало суицидального акта состоит в появлении идей о «прекращении сознания» для «освобождения от всех проблем»¹. Однако, согласно современным эпидемиологическим исследованиям, у большинства людей дальше «идей» о суициде (так называемая «пассивная» суицидальная идеация) дело не развивается. Так, например, 1 из 5 (21%) европейцев [6] и половина студентов американских колледжей [7] признавали, что в какой-то период своей жизни желали себе смерти². Четверть молодых американцев в возрасте от 18 до 24 лет (25,5%) сообщали, что «серьезно задумывались о самоубийстве» уже

¹ Е. Shneidman [4] также подчеркивал, что слово «суицид» появилось в английском языке только в XVII веке, и связывал этот факт с формированием атеистического мировоззрения; хотя еще в древнегреческом существовало понятие «katakeinein heauton» – «убить себя», совершить суицид, согласно представлениям Е. Shneidman, способен только тот, кто уверен, что «после жизни» не существует.

² Актуальная «глобальная» годовая популяционная частота суицида составляет 11,4 на 100 000 [3].

Таблица 1. Ключевые психологические факторы риска суицидальной идеации и поведения [по R. O'Connor и M. Nock [13]]

Личность и индивидуальные различия	Когнитивные факторы	Социальные факторы	Негативные события жизни
Безнадежность Безнадежность Импульсивность Перфекционизм Нейротизм	Когнитивная ригидность Умственная жвачка Подавление мыслей Двусмысленные автобиографические воспоминания Бесстрашие к повреждениям и смерти Нечувствительность к боли Возбужденность Переживание поражения и «захлопнувшейся ловушки»	Экспозиция суицидальному событию у других Социальная изоляция Социальная «трансмиссия» и моделирование Контагиозность	Психотравмирующие события в детстве и во взрослой жизни Физическая болезнь Другие интерперсональные стрессоры

в течение одного месяца стрессового события (пандемии COVID-19) [8]. Подобные эпидемиологические данные свидетельствуют против утверждения некоторых авторов [9], что «суицидальная коммуникация» является значимым предиктором суицида. При известном ряде эмпирически полученных факторов, коррелирующих с суицидальным риском: 1) истории предшествующих суицидальных попыток; 2) наличии психических расстройств в анамнезе; 3) статусе безработного и одинокого; 4) переживании чувства безнадежности [10]; 5) генетической предрасположенности [11]; 6) особых нейрхимических характеристиках [12] (около двух десятков только психологических факторов суицидального риска представлены в Табл. 1), до сих пор не обнаружена их комбинация, позволяющая служить достоверным предиктором суицида [14-16].

Так, например, согласно метаанализу G. Carter и др. [17], 95% пациентов, отнесенных в группу «высокого риска суицида», его не совершают, а большая часть лиц, совершивших суицид, оказалась предварительно отнесенной в группу «низкого риска суицида». По приводимым R. Mulder и др. [18] сведениям, 86% суицидов происходит в группах «низкого» риска. Эволюционная гипотеза «сниженной биологической адаптивности и репродуктивности» суицидентов D. de Catanzaro [2, 19] не объясняет проблему суицидальности, затрагивающую преимущественно лиц подросткового возраста и периода «молодой зрелости» (до 45 лет) [20]. Так, например, с учетом феномена «плейотропии» генов, если ген улучшает «приспособленность» (fitness) на пике репродуктивной активности, а позже приводит к ухудшению адаптации, естественный отбор будет благоприятствовать этому гену благодаря создаваемому им репродуктивному преимуществу в течение жизни. Подобная динамика объясняет тотальную гибель тихоокеанских лососей (без перспектив дальнейшей репродукции) после нереста, на который те устремляются из океана в родные реки, преодолевая на пути огромные трудности [21, 22]: средства для селекции «против» летального гена отсутствуют. По теории D. de Catanzaro [2], организм с нулевым репродуктивным потенциалом обеспечивает себе аналогичную смерть, а человек – склонность к суициду [3]. Однако, по наблюдениям B. Skinner [23], обстоятельства, в которых смерть индивидуума приводит к преимуществам у других представителей его же вида, благоприятствуют селекции такого поведения, при котором происходит не самоубийство, а «убийство другими». R. Wright [24] полагал, что только в условиях голодания суицид может обладать «дарвиновской логикой», но R. O'Connor [25] на модели поведения голодающих птенцов в гнезде продемонстрировал, что фратрицид³ всегда предпочитается

суициду: «ни один птенец добровольно не менял определенность собственной смерти на неопределенность выживания сиблинга». S. Perry [26], развивая идеи D. de Catanzaro [2], стремилась рассматривать одни категории суицида в качестве «дезадаптивных» (подростковый суицид), другие – в качестве «адаптивных» (суицид в пожилом возрасте). Более того, она высказывала предположение о существовании в нормальной человеческой психике своеобразного «монитора инклюзивной приспособленности» (inclusive fitness monitor), отслеживающего «будущую плодовитость, способность вкладываться и возможную обременительность для родственников», при прочтении «негативной информации» по показателям инклюзивной приспособленности включается «суицидальный механизм». Однако современная эволюционная теория не считает возможным развитие такого «всевидающего» монитора под действием естественного отбора [3], что подтверждается распространенным поведением людей, противоречащим их генетическим интересам: усыновлением чужих детей, контрацепцией, увлечением экстремальными видами спорта, курением, небезопасным сексом и пр. Кроме того, для млекопитающих и человека «эволюционно стабильной стратегией», т.е. «выигрышной», позволяющей генам индивидуума сохраняться в популяции [27], является стратегия «помоги своему ближнему (родственнику или «фиктивному» родственнику), но, если эта помощь приводит к серьезному повреждению или смерти, спасайся сам» [28]. Так, например, у млекопитающих материнская агрессия в ответ на угрозу детенышу не несет в себе намерения самоубийства, целью является защитить детеныша и выжить самой, в природе при успешной атаке хищника или агрессора собственного вида обычно выживает родитель, но погибает детеныш (случаев гибели матери при инфантициде у львов, горилл и шимпанзе не установлено) [28]. Иная стратегия с актами «самопожертвования» для защиты своих «родственников» наблюдается только у некоторых насекомых и арахнидов, обладающих и иной структурой репродукции (например, среди стерильных рабочих пчел и «солдат»-термитов).

Однако эволюционная теория позволяет рассматривать суицид у человека как «побочный продукт» адаптации; плохо понятные «модификации», сопряженные с другими, сформированными в результате естественного отбора, отмечал еще Чарльз Дарвин в «Происхождении видов» [29]. Так, например, подверженность человека хроническим болям в спине не обладает прямой адаптационной ценностью, а объясняется побочным эффектом прямохождения и бипедализма, последние черты принесли своим обладателям значительное репродуктивное преимуще-

³ Под «фратрицидом» (от лат. frater – брат и caedo – убивать) подразумевается лишение жизни одного из своих братьев, в этологии в понятие фратрицида включаются и сестры.

ство. Если суицид является побочным продуктом эволюции, то возникает закономерный вопрос: с какими адаптивными чертами он сопряжен? С. Soper [3] выделил набор таких адаптивных черт, уже приводимых по отдельности другими авторами: 1) способность испытывать эмоциональную боль: боль приносила преимущество в «приспособленности», делая наших предков внимательнее к угрозам витальным социальным отношениям, та же боль, как дезадаптивный побочный эффект, могла способствовать суициду [30]; 2) обучаемость и «поведенческая гибкость» помогли справиться человеку с вызовами меняющегося климата и окружающей среды при распространении из Африки, при этом подарив человеку определенный уровень независимости от «биологической обусловленности», они же создали суицидальность и самоповреждающее поведение [2, 23]; 3) уникальные человеческие способности к интенциональности и дальновидности [31]; 4) сознание [32] и самосознание (рефлексивность). Побочным эффектом всех вышеназванных адаптивных нормальных свойств человеческой психики могла быть суицидальность. Согласно гипотезе С. Soper [3], суицидальность у человека является «вторичным эффектом первичной адаптации». Самым близким «коррелятом» суицидальности С. Soper полагает «психологическую боль», или, по выражению Е. Shneidman [33], «психалгию» – боль «от избыточно переживаемого стыда, вины, унижения, одиночества, тревоги, страха состариться, страха «плохой смерти» и пр.». Способность испытывать боль дает селективное преимущество (с учетом протективной функции боли) – возможно, ценой этого преимущества является суицидальность. Боль, как «биологический императив» [3], эссенциально создана для мотивации действия к ее прекращению или избеганию. «Овладевающая» боль, как психическая, так и физическая, усиленная отчаянием при отсутствии изменений к лучшему, является основой суицидальности [34]. При этом как психическая, так и физическая боль являются адаптивными. Хотя существует тенденции рассматривать их «интегративно», все же эмоциональная боль может переживаться в отсутствии физикальных ощущений определенной локализации. Хотя эмоциональная боль имеет глубокие корни, и может, как считается, испытываться другими животными [35], система «физической боли» эволюционно является более древней. Существуют две эволюционные «школы мысли» в связи с интерпретацией значения психологической боли: согласно одним представлениям [36], она сигнализирует угрозу «системе значений»: пониманию мира и собственной роли в нем. Наше выживание в «эволюционном прошлом» зависело от того, насколько хорошо мы улавливаем повторяющиеся причинные связи в физической и социальной окружающей среде и способны в ней компетентно действовать. Если окружающая среда ведет себя в противоречии с «системой значений» личности, что происходит при травматическом стрессе или ситуации «злоупотребления» (abuse), психологическая боль является сигналом «разногласий» и привлекает внимание к их разрешению. Другая «школа мысли» понимает функцию психологической боли как сигнал повреждения социальных отношений индивидуума [37, 38]. Согласно J. Bowlby [37, 38], регуляция привязанностей была настолько важна для млекопитающих и

человека, что невральная система «физической боли» была модифицирована в сигнальную социальную систему для удержания отношений, обеспечивающих выживание и репродукцию. Согласно этой модели, психологическая боль понимается как первично «социальная» боль, адаптационная функция которой состоит в привлечении внимания индивидуума к неудачам в достижении социальных целей. При этом интенсивность психологической боли может быть пропорциональна реальному или потенциальному повреждению индивидуальной «инклюзивной приспособленности» [39]. Экстремальная боль может вести к временной блокаде доступа к долгосрочной памяти и способности к рефлексивному мышлению [40], болезненные эмоции, в целом, сужают объем перцепции и мышления. Переживание эмоциональной боли, по сравнению с физической, может быть таким же нестерпимым, и часто даже «хуже» [41]. Компульсивное стремление прекратить боль посредством ее избегания («escape») рассматривается как «базисный ответ» у животных и человека [42]. В концепции С. Soper [3] суицидальность понимается как дезадаптивный исход потенциального конфликта между дуальной биологической ролью боли: с одной стороны, сигнал боли адресует к ее значению, с другой – ее сигнал может быть таким интенсивным, что императив облегчения страдания превалирует и побеждает «бегство в забвение». Суицид является способом «прекращения боли без обращения к ее источнику» [3]. Фундаментальное неприятие боли (или «психалгии», по Е. Shneidman [33], понятия, подобно «зонтику», объединяющего стыд, вину, унижение, горе, одиночество, страх) приводит к канализированному ответу «эскапизма». Не вариабельность боли, а ее степень делает боль «суицидогенной». Таким образом, согласно концепции суицида С. Soper, психологическая боль, которая может быть более непереносимой, чем физическая боль, в эволюционном смысле предназначена для защиты витальных социальных отношений и «системы значений» и представляет собой «адаптивное» свойство организма, побочным продуктом которого явилась суицидальность.

Переживание эмоциональной боли является, по-видимому, необходимым условием, мотивирующим «суицидальный эскапизм», но не достаточным. Многие люди испытывают эмоциональную боль, но не прибегают к суициду. Так и другие приматы, хотя и демонстрируют, подобно человеку, признаки переживаемой боли и несчастья, никогда не совершают суицида [43]. Вторая «первичная адаптация» человека, генерирующая суицид в виде «побочного эффекта», – это зрелый когнитивный аппарат [3]. Встреча предков современного человека из сообществ «охотников и собирателей» с новыми, быстро меняющимися климатическими условиями способствовала летучему, «абстрактному когнитивному стилю» и «мышлению по аналогии» [44]. В применимости человеческого мышления к любой проблеме в любой области скрывается, как полагают эволюционисты [3], «слабость»: «свободно плавающий» образ мышления позволил человеку прийти к «неадаптивным» открытиям, включая нашу смертность. Специальным суицидогенным потенциалом, по-видимому, обладали концепции «каузальности», подразделения на «классы» и «хронэстезия» [45] (способность представлять себя в прошлом и будущем, «путешествовать в мен-

тальном времени»), последняя способность обуславливает понимание неизбежности забвения и наличия возможности достигнуть его раньше естественного времени. Наконец, еще одним «адаптивным» и одновременно суицидогенным компонентом когнитивной эволюции человека является способность к социальному обучению [2, 23]. Врожденная склонность человека к имитации может способствовать суицидальному поведению при столкновениях с суицидами в социальном окружении, и выбор метода суицида обычно обуславливается культуральными предпочтениями.

Таким образом, по концепции С.А. Soper [3], для суицидального акта достаточно двух развившихся «адаптаций» человека: переживания боли, в особенности эмоциональной – биологического сигнала, заставляющего всех млекопитающих действовать для того, чтобы ее избежать; и зрелого мозга, для достижения этого дезадаптивно способного на самоуничтожение. Согласно модели «боль – мозг» (pain – brain) [3], все взрослые люди подвержены суицидогенному призыву эмоциональной боли и способны устранить ее посредством суицида. Но у большинства людей действуют еще и другие эволюционные механизмы, не позволяющие это сделать, «антисуицидальные защиты», названные С. Soper [3] блокировками, или «киперами» (keepers). Целью этих психологических механизмов является блокировка суицида. Если же суициденту удастся обойти эти блокировки – значит, полезные сигналы, по которым организм может устанавливать опасность суицида, или не существуют, или малоразборчивы. «Блокировки» («киперы») могут действовать, как подавляя суицидальную болевую мотивацию для «ухода», так и препятствуя интеллектуальной и психомоторной способности планировать и предпринимать суицидальную попытку. «Киперы» действуют временно, непроизвольно и автономно, они «инстинктивно слепы» [3], эволюционным обоснованием такого инстинктивного реактивного ответа «киперов» служит тот факт, что суицид представляет собой, по определению, смертельную и потенциально возникающую «единственный раз в жизни» угрозу «приспособленности», обучение организма методом «проб и ошибок» имеет в этом случае свои ограничения, вмешательство «киперов» основывается не на выученном поведении, а на «автономных системах», «первичных процессах без их осознания». В концепции С. Soper «киперы» подразделяются на две категории: действующие на болевые ощущения (ограничивают мотивацию к суициду) и действующие на когнитивные способности мозга (ограничивают способность организовать суицид). При действии болевых киперов боль может притупляться за счет общего эмоционального притупления, компульсивной «самомедикации» доступными обезболивающими средствами (подобно некоторым млекопитающим, инстинктивно поедающим определенные растения для облегчения боли), посредством причинения себе другой боли. «Отвлекающим» от боли может оказаться obsессивно-компульсивное поведение или «отстранение» от «вызывающей боль реальности» (к последнему относятся и бредовые идеи, так, например, одно из исследований обнаружило, что пациенты, избавившиеся от бредовых расстройств, стали более суицидальными, нежели пациенты со стойким хроническим

бредом [46]). Облегчает болевые ощущения и «нахождение смысла» боли (если «объяснение боли» соответствует «системе знаний» индивидуума, то людям легче терпеть физиологическую боль; при этом объяснение, убедительное для одного, представляется абсурдным для другого [47]); и «причины» для того, чтобы «жить с болью» [48]. Если защита «болевых» киперов ослабляет суицидогенное «отвращение к психалгии», то действие «мозговых» киперов направлено на предотвращение или ограничение когнитивного доступа к летальным средствам [3]. К «мозговым» киперам С. Soper относит нарушение когнитивной способности планировать и выполнять задачи (включая и нерешительность, потерю памяти, страх действия), а также ограниченную «потерю психомоторной энергии». Действие «киперов» ведет к низкому, но не нулевому, уровню суицидов в популяции; активированные, они всегда ассоциированы с суицидом и сами могут стать патологическими. Согласно концепции С. Soper [3], «киперами» являются «распространенные и обычные психические расстройства» (Common Mental Disorders, CMD [49]) (за исключением аутизма и нейродегенеративных заболеваний), при этом симптомы генерализованного тревожного расстройства, часто сопровождающие «киперы», являются признаками прототипического адаптивного ответа на неопределенные угрозы «приспособленности», но не собственно суицидальные. Таким образом, по С. Soper [3], различные распространенные психические расстройства являются эволюционными ответами на эмоциональную боль. Для аргументации в пользу такого предположения автор привлекает данные об эмоционально болезненных «жизненных событиях» (life events), предшествующих развитию депрессий [50], биполярного расстройства [51], шизофрении [52], алкогольной и наркотической зависимости [53], булимии [54] и, по определению, посттравматического стрессового расстройства [55]. Так, например, в 61-65% депрессий им предшествовало «тяжелое жизненное событие», при этом и тип раннего травматического опыта ассоциировался с формой депрессии: ранний опыт смертей в окружении пациента был связан с «психотической» депрессией, ранний опыт сепарации – с невротической [50]. При биполярном расстройстве – при отдельном анализе маниакальных и депрессивных пациентов – события, «нарушающие социальный ритм» (social rhythm disruption, SRD), или «нарушающие время» (Zeitstoerer), наблюдались значительно чаще перед развитием маниакального эпизода (65%), нежели перед развитием депрессивного (16%) [51]. По данным метаанализа эпидемиологических работ, посвященных связи психотравмирующих событий в детстве и последующего психоза, было установлено, что экспозиция к психотравмам в детском возрасте (физические и эмоциональные злоупотребления, издевательства) у пациентов с шизофреническими психозами обнаруживалась в 2,75 раза чаще, чем в группе контроля [52]. Таким образом, согласно С. Soper [3], распространенные психические расстройства (CMD) эволюционно преследуют одну цель – предотвращение суицида, их функциональность согласуется с их чрезвычайной психопатологической мультивариантностью и коморбидностью; для концептуального объяснения симультанной и последовательной коморбидности психических расстройств было введено

понятие «р-фактора» [56], указывающего на общую уязвимость к психическим расстройствам и объединяющего экстернализирующие (антисоциальное поведение, наркотические зависимости), интернализирующие расстройства (депрессивные и тревожные) и расстройства мышления (шизофрения, мания, обсессивно-компульсивное расстройство). При депрессии притупление аффекта, «эмоциональная аналгезия», апатия снижают стремление к суициду. При алкоголизме и других зависимостях алкоголь и наркотические вещества употребляются для ослабления эмоциональной боли; хотя злоупотребление алкоголем обычно ассоциируется с суицидальностью, соотношение между случаями, в которых опьянение предотвратило суицид, и теми, в которых оно его спровоцировало, неизвестно. Больные алкоголизмом часто высказываются достаточно амбивалентно в отношении своей зависимости, нередко заявляя, что «пьянство спасло им жизнь». Люди, намеренно наносящие себе порезы или причиняющие ожоги, нередко объясняют, что благодаря этому им было легче переносить психологическую боль [3]. Тот факт, что у существенной части пациентов с «обычными психическими расстройствами» не выявляется суицидальной идеации, С. Soper объясняет «ложными позитивными ответами», «ложной тревогой»; «гиперчувствительность» киперов основывается на асимметричности цены ошибки для организма при суициде: цена ошибочной неактивации кипера: смерть путем суицида – намного выше, чем активация кипера без необходимости, приводящей лишь к частичной потере фертильности в рамках снижения приспособленности. У большинства людей различные потенциально травматичные события жизни не приводят к психическим заболеваниям, их «киперы» находятся в латентном, «спящем» состоянии. «Киперы» являются реактивной защитой «последней линии» от суицида, находясь в «спящем» состоянии им позволяет активная защита «первой линии» [3]. Механизмы защиты «первой линии» С. Soper предложил называть «барьерами» (fenders) от суицидальных тенденций. Механизм «барьеров» формируется естественным отбором таким образом, чтобы поступающая болезненная информация не превысила суицидогенный порог толерантности боли. Одним из таких барьеров является свойство человеческой психики бессознательно (инстинктивно) исказить нежелательную болезненную реальность для сохранения собственной психической уравновешенности, или «самообман в собственных интересах» [3], выражающийся в трех компонентах: нереалистично позитивных представлениях о себе, нереалистично благоприятной оценке личного контроля над окружающей ситуацией и нереалистичного оптимизма в отношении будущего [57]. Умеренное «самоулучшение» является нормативной транскультуральной чертой человеческой психики [58]. При этом однозначных эволюционных объяснений формирования свойственной только человеку черты «самообмана в собственных интересах», за которую порой приходится платить значительным снижением «приспособленности», пока предложено не было. R. Trivers [59] высказывал предположение, что мы обманываем себя для того, чтобы более убедительно обмануть других. Другое объяснение феномена «улучшения себя» подчеркивает его интрапсихическое, а не интерперсо-

нальное свойство: основной целью является не обман других, а, независимо от этого, сохранение ощущения собственного благополучия и «позитивности» [60]. Обратный феномен – «депрессивный реализм» [61] – может пониматься как эволюционный компромисс: склонность к реализму обеспечивает более верные прогнозы развития ситуаций, но ее ценой является уязвимость к депрессии. Склонность к оптимизму и «самоулучшению», при недостатке верности прогнозирования, ассоциирована с лучшим исходом для собственного психического здоровья [62]. Таким образом, оба феномена могут выступать в качестве «защиты» от суицидальности: если суицидогенная информация не блокируется одним из «ограждений», оптимизмом, то она проникает глубже, активизируя «кипер», например, депрессию; чем прочнее «барьер», тем меньше давление на «киперы» [3]. Модель антисуицидальных «барьеров» предполагает, что самообман может входить в специфичную для человека систему психологического функционирования. При этом некоторые психопатологи [63] считают, что даже такой «эксклюзивный» для психически больных феномен, как бред, в человеческой популяции представляет собой континуум.

Вера в бога, в рамках концепции С. Soper [3], также выступает в роли барьера от суицидальности: она создает мировоззрение, при котором индивидуум убежден в том, что кто-то заботится о нем, что счастье возможно, несмотря на происходящее в физическом мире. Для того, чтобы «гомеостаз человеческого духа» находился выше «нейтрального» уровня, человек обращается и к «вознаграждающей активности», к которой относятся различные несерьезные занятия, хобби, не обладающие очевидным смыслом в борьбе за существования, но дающие эмоциональный «противовес» потенциальному переживанию боли. Вышеперечисленные «профилактические барьеры» от суицидальности С. Soper относит к «болевого типа» (аналогично систематизации «киперов»). Если антисуицидальные барьеры болевого типа действуют, преимущественно, на аффективном уровне, то барьеры «мозгового типа» представляют собой когнитивные блоки, относительно независимые от эмоционального состояния, иначе называемые «культуральными запретами». Отвращение к специфической идее суицида возникает не только за счет генетического естественного отбора, но и путем обучения с использованием такого врожденного эволюционного свойства, как отвращение (предположительно, первоначально развившегося на прототипические визуальные восприятия и запахи, связанные с угрозой заражения и болезни). «Антисуицидальная мораль на основе неврологического отвращения» [3] передается в поколениях путем культуральной трансмиссии. Это подтверждается и уровнем суицидальности у мигрантов, первоначально отражающим распространенность суицидов в стране происхождения, и лишь постепенно сравнивающимся с уровнем суицидальности в стране проживания [64]. С одной стороны, существует психологический феномен «немыслимости» суицида [3], проявляющийся не только в нежелании большинства людей и пациентов обсуждать эту тему, но и в очевидной готовности забывать собственную суицидальную идеацию в прошлом. С другой стороны, при доступности рационального обдумывания темы суи-

Таблица 2. Эволюционная система защит от суицидальности (по С.А. Сопер [3])

Барьеры «болевого» типа: милосердный взгляд на мир (часто религиозный), самообман в собственных интересах, вознаграждающие увлечения и хобби, поддержание аффекта на уровне выше нейтрального

Барьеры «мозгового» типа (культуральные защиты от идеи суицида):

Суицид является немислимым (табу)

Суицид бессмысленен (возможность «послежизни»)

Суицид «неправильен» (стигма)

Киперы (антисуицидальные ответы на интенсивную боль) «болевого» типа: эмоциональное притупление, компульсивная «самомедикация», отвлечение от боли, отгороженность от болезненной реальности (включая бредовые идеи), придание смысла боли, нахождение причины жить с болью

Киперы «мозгового» типа: расстройство способности планировать и выполнять задачи, потеря психомоторной энергии

цида, принятие того, что возможно некое «существование после жизни», в котором, по распространенным представлениям, суицидентов ожидает строгое наказание, также будет удерживать от суицидальных поступков, как и предполагаемое переживание боли при самом суицидальном акте. Но даже у тех, кто способен обдумывать суицид и уверен в наступлении после него «освобождения от боли», присутствует барьер «неправильности» самоубийства, обусловленный не только религиозной, но и светской этикой, при этом стигматизация может касаться не только суицидента, но и его близких. Напротив, в тех сообществах, где акты суицида считаются приемлемыми, они чаще и происходят [65].

Таким образом, согласно С. Сопер [3], эволюция создала для специфического «побочного продукта» человеческой психики – суицидальности – защиту в виде реактивных («киперы») и постоянных («барьеры») систем. В сводном виде системы киперов и барьеров представлены в Табл. 2.

В заключение следует отметить, что за рамками эволюционной концепции суицидальности «боль – мозг» остаются те редкие суициды, которые, согласно приводимым описаниям суицидологов [66], осуществляются на фоне гипоманиакального или эутимического аффекта. Следует также учитывать, что автор концепции «боль – мозг» С.А. Сопер, в отличие от, например, таких эволюционистов, как А. Стивенс, J. Price [67] и М. Бруене [68], является сторонником весьма ограниченной возможности сопоставления психических расстройств человека с поведением животных, полагая, что можно найти общность лишь в отдельных симптомах и элементах поведения, в то время как обнаружить у животных цельную картину психического расстройства, сопоставимую с разнообразными развернутыми симптомокомплексами психических расстройств у человека, представляется невозможным.

Список литературы

- Soper C.A., Oejo P.M., Large M. M. On the Randomness of suicide. An evolutionary, clinical call to transcend suicide risk assessment. In: *Evolutionary Psychiatry. Current Perspectives on Evolution and Mental Health.* (Edited by Riadh Abed, Paul St John-Smith). United Kingdom: Cambridge University Press, 2022. P.134-152.
- deCatanaro D. Suicide and self-damaging behavior. A sociobiological perspective. New York – London – Toronto – Sydney – San Francisco: Academic Press, 1981.
- Soper C.A. *The Evolution of Suicide* (Evolutionary Psychology Series, Editors Todd K. Shakelford, Viviana A. Weekes-Shakelford). Rochester, USA: Springer, 2018.
- Shneidman E.S. *Definition of suicide.* New York – Chichester – Brisbane – Toronto – Singapore: A Wiley Interscience Publication, John Wiley and Sons, 1985.

- Shneidman E. *Voices of Death.* New York: Harper & Row Publishers, 1980.
- Castillejos M.A., Huertas P., Martin P., Kustner B.M. Prevalence of the Suicidality in the European General Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Archives of Suicide Research.* 2021. Vol. 25, Issue 4., P. 810-828. DOI: 10.1080/13811118.2020.1765928
- Drum D.J., Brownson Ch., Denmark A.B., Smith S.E. New Data on the Nature of Suicidal Crises in College Students: Shifting the Paradigm. *Professional Psychology Research and Practice.* 2009; 40:213-222. DOI: 10.1037a0014465
- Czeisler M.E., Lane R.L., Petrosky E., Wiley J.F., Christensen A., R. Njai, Weaver M.D., Robins R., Facer-Childs E.R., Barger L.K., Czeisler C.A., Howard M.E., Rajaratnam S. M.W. Mental Health, Substance Use and Suicidal Ideation during the COVID-19 Pandemic – United States, June 24-30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020. Aug 14;69(32):1049-1057. DOI: 10.15585/mmwr.mm6932a1
- Pompili M., Murri M.B., Patti S., Innamorati M., Lester D., Gerardi P., Amore M. The communication of suicidal intentions: a meta-analysis. *Psychological Medicine* 2016; 46(11): 2239-2253. DOI: 10.1017/S0033291716000696
- Morrow C.E., Bryan C.J., Appolonio K.K. Empirically based assessment of suicide risk. In: *Suicidal Behaviour. Assessment of People-at-Risk* (Edited by Updesh Kumar, Manas K. Mandal). Los Angeles – London – New Dehli – Singapore – Washington DC: SAGE Publications Ltd., P. 20-41.
- Zai C.C., de Luca V., Strauss J., Tong R.P., Sakinofsky I., Kennedy J.L. Genetic Factors and Suicidal Behavior. In: *Neurobiological Basis of Suicide* (Edited by Yogesh Dwivedi). London – New York: CRC Press, Taylor & Francis Group, 2012. P. 213-254.
- Neurobiological Basis of Suicide (Edited by Yogesh Dwivedi). London – New York: CRC Press, Taylor & Francis Group, 2012.
- O'Connor R. C., Nock M.K. The psychology of suicidal behavior. *The Lancet Psychiatry.* 2014;1(1):73-85. DOI: 10.1016/S2215-0366(14)70222-6
- Large M., Kaneson M., Myles N., Myles H., Gunaratne P., Ryan C. Meta-Analysis of Longitudinal Cohort Studies of Suicidal Risk Assessment among Psychiatric Patients: Heterogeneity in Results and Lack of Improvement over Time. *PLoS ONE* 11(6): e0156322. DOI: 10.1371/journal.pone.0156322
- Chang B.P., Franklin J.C., Ribeiro J.D., Fox K.R., Bentley K.H., Kleiman E.M., Nock M.K. Biological Risk Factors for Suicidal behavior: a Meta-analysis. *Translational Psychiatry.* 2016 6, e887. DOI: 10.1038/tp.2016.165 published online 13 September 2016
- Hawgood J., De Leo D. Suicide Prediction – A shift in paradigm is needed. *Crisis.* 37(4):251-255. DOI: 10.1027/0227-5910/a000440.
- Carter G., Milner A., McGill K., Pirkis J., Kapur N., Spittal, M. J. Predicting suicidal behaviours using clinical instrument: systematic review and meta-analysis of positive predictive values for risk scales. *British Journal of Psychiatry.* 2017. 210;(6): 387-395. DOI: 10.1192/bjp.bp.116.182717
- Mulder R., Newton-Howes G., Coid J.W. The futility of risk prediction in psychiatry. *The British Journal of Psychiatry: the journal of mental science.* 2016. 209(4): 271-272. DOI: 10.1192/bjp.bp.116.184960
- Пятницкий Н.Ю. Эволюционные трактовки суицидального поведения. *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2024; 3: 11-18. DOI: 10.62202/2075-1761-2024-26-3-11-18
- Pyatnitskiy N.Yu. Evolutional interpretations of suicidal behavior. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy.* 2024; 3: 11-18. DOI: 10.62202/2075-1761-2024-26-3-11-18
- Varnik P. Suicide in the World. *International Journal of Environmental Research and Public Health.* 2012; 9: 760-771. DOI: 10.3390/ijerph9030760
- Hamilton III W. J. Do nonhuman animals commit suicide? *Behavioral and Brain Sciences* 1980;3(02): 278-279. DOI: 10.1017/s0140525x00004830
- Савваитова К.А., Медников Б.Н. Подотряд Лососевидные (Salmoidei). В кн.: *Жизнь животных в 6 томах. Том 4. Часть 1. Рыбы* (Под редакцией профессора Т.С. Пасса). С. 160-187. [Savvaitova K.A., Mednikov B.N. Podotryad Lososovidnye (Salmoidei). V kn.: *Zhizn' zhivotnyh v 6 tomah* [Life of animals in 6 Volumes]. Tom 4. Chast' 1. Ryby [Fishes] (Pod redakciej professora T.S. Rassa). P. 160-187.
- Skinner B.F. *Contingencies of Reinforcement. A Theoretical Analysis.* New York: Appleton-Century-Crofts. Educational Division Meredith Corporation, 1969.
- Wright R. *The moral animal: Why we are the way we are: The new science of evolutionary psychology.* New York: Vintage, 2010.
- O'Connor R.J. Brood reduction in birds: Selection for fratricide, infanticide and suicide? *Animal Behavior.* 1978;26(1):79-96. DOI: 10.1016/0003-3472(78)90008-8
- Perry S. Antinatalism in Biological and Cultural Revolution: Fertility and Suicide. In: *The evolution of morality* (Editors Todd K. Shakelford, Ranald D. Hansen). Heidelberg – New York – Dordrecht: Springer, 2016. P. 141-154.
- Dawkins R. (1976). *The selfish gene.* 30th anniversary edition. Oxford – New York: Oxford University Press, 2006.
- Lankford A. Is suicide Terrorism really the Product of an evolved sacrificial tendency? A review of Mammalian Research and Application of Evolutionary Theory. *Comprehensive Psychology.* 2015. 4(21) DOI: 10.2466/12.19.CP.4.21 https://journals.sagepub.com/doi/epub/10.2466/12.19.CP.4.21
- 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.

- [Darwin Charles. Proishozhdenie vidov putem estestvennogo otbora ili sohranenie blagopriyatnyh raz v bor'be za zhizn' [On the Origin of Species by Means of Natural Selection]. Izdanie vtoroe, dopolnennoe. Perevod s shestogo izdaniya (London, 1872). (Otv. redaktor Akad. A.L. Tahtadzhan). Sankt-Peterburg: «Nauka», 2001. (In Russ.)]
30. Gunn J.F. III. The social pain model. Understanding suicide through evolutionary psychology. *Crisis*. 2017;38(5): 281-286. DOI: 10.1027/0227-5910/a000510
 31. Preti A. Animal Model and Neurobiology of Suicide. *Progress in Neuropsychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2011;35(4):818-830. DOI: 10.1016/j.pnpb.2010.10.027
 32. Bering J. M., Shackelford, T. K. The causal role of consciousness: A conceptual addendum to human evolutionary psychology. *Review of General Psychology*. 2004;8(4):227-248. DOI: 10.1037/1089-2680.8.4.227
 33. Shneidman E.S. Commentary: Suicide as psychache. *Journal of Nervous and Mental Disease*. 1993;181(3):145-147. DOI: 10.1097/00005053-199303000-00001
 34. Klonsky E.D., May A.M., Saffer B.Y. Suicide, Suicide Attempts and Suicidal Ideation. *Annual Review of Clinical Psychology*. 2016; 12:307-330. DOI: 10.1146/annurev-clinpsy-021815-093204
 35. Panksepp J. *Affective neuroscience: The foundations of human and animal emotions*. New York, NY: Oxford University Press, 2004.
 36. Hirsh J. B. Meaning and the horizon of interpretation: How goals structure our experience of the world. In: *The experience of meaning in life. Classical Perspectives, Emerging Themes and Controversies* (Joshua Hicks, Clay Routledge Editors), Dordrecht – Heidelberg – New York – London: Springer, 2013. P. 129-139.
 37. Bowlby J. The Making and Breaking of Affectional Bonds. I. Aetiology and psychopathology in the light of attachment theory. An expanded version of the Fiftieth Maudsley Lecture, delivered before the Royal College of Psychiatrists, 19 November 1976. *The British Journal of Psychiatry*. 1977. 130:201-210. DOI: 10.1192/bjp.130.3.201
 38. Bowlby J. *Attachment and Loss. Vol. I. Attachment*. New York: Basic Books Publishers, 1969.
 39. Thornhill R., Thornhill N. W. The evolution of psychological pain. In: *Sociobiology and the social sciences* (Edited by Robert Bell & Nancy J. Bell). Lubbock Texas, U.S.A.: Texas Tech University Press, 1989. P. 73-104.
 40. Reisch T., Seifritz E., Esposito F., Wiest R., Valach L., Michel K. An fMRI study on mental pain and suicidal behavior. *Journal of Affective Disorders*. 2010;126(1-2):321-325. DOI: 10.1016/j.jad.2010.03.005
 41. Biro D. Is there such a thing as psychological pain? And why it matters. *Culture, Medicine, and Psychiatry*. 2010;34(4):658-667. DOI: 10.1007/s11013-010-9190-y
 42. Wechsler B. Coping and coping strategies: A behavioural view. *Applied Animal Behaviour Science*. 1995; 43(2):123-134. DOI: 10.1016/0168-1591(95)00557-9
 43. Comai S., Gobbi G. Translational research in suicide: Is it possible to study suicide in animal models? In: *Understanding suicide: From diagnosis to personalized treatment* (Philippe Courtet Editor). Cham, Switzerland: Springer International Publishing, 2016. P. 177-188.
 44. Penn D. C., Holyoak K. J., Povinelli D. J. Darwin's mistake: Explaining the discontinuity between human and nonhuman minds. *Behavioral and Brain Sciences*. 2008; 31(02): 109-130. DOI: 10.1017/S0140525X08003543
 45. Tulving E. Chronesthesia: Conscious awareness of subjective time. In: *Principles of frontal lobe function* (Edited by Donald T. Stuss, Robert T. Knight). Oxford – New York – Auckland – Bangkok – Buenos Aires: Oxford University Press, 2002. P. 311-325.
 46. Roberts G. Delusional belief systems and meaning in life: A preferred reality? *The British Journal of Psychiatry. Supplement*. 1991; Nov (14): 19-28. PMID: 1840775
 47. Eccleston C. Role of psychology in pain management. *British Journal of Anaesthesia*. 2001; 87(1): 144-152. DOI: 10.1093/bja/87.1.144
 48. Klinger E. The search for meaning in evolutionary goal-theory perspective and its clinical perspectives. In: *The human quest for meaning: Theories, research, and applications* (Edited by Paul T. P. Wong). 2nd Edition. New York, NY: Routledge, 2012. P. 23-56.
 49. Goldberg D., Goodyer I. The origins and course of common mental disorders. New York and London: Routledge, Taylor & Francis Group, 2005.
 50. Brown G.W., Harris T. O. Depression. In: *Life events and illness* (Edited by George W. Brown and Tirril O. Harris). London – Boston – Sydney – Wellington: Unwin Hyman, 1989. P. 49-93.
 51. Frank E., Kupfer D. J., Malkoff-Schwarz S. Life stress and bipolar disorder: Is the dimension of social rhythm disruption specific to onset of manic episodes? In: *Where inner and outer worlds meet: Psychosocial research in the tradition of George W. Brown* (Edited by Tirril Harris). London and New York: Routledge, 2000. P. 263-275.
 52. Varese F., Smeets F., Drukker M., Lieveer R., Lataster T., Viechtbauer W., Read J., van Os J., Bental R. P. Childhood adversities increase the risk of psychosis: A meta-analysis of patient-control, prospective and cross-sectional cohort studies. *Schizophrenia Bulletin*. 2012;38(4):661-671. DOI: 10.1093/schbul/sbs050
 53. Sinha R. Chronic Stress, Drug Use and Vulnerability to Addiction. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2008 October 1141:105-130. DOI: 10.1196/annals.1441.030
 54. Welch S. L., Doll H., Fairburn C. Life events and the onset of bulimia nervosa: A controlled study. *Psychological Medicine*. 1997;27(3): 515-522. DOI: 10.1017/s0033291796004370
 55. Breslau N., Kessler R. C., Chilcoat H. D., Schultz L. R., Davis G. C., Andreski P. Trauma and posttraumatic stress disorder in the community: The 1996 Detroit Area Survey of Trauma. *Archives of General Psychiatry*. 1998; 55(7): 626-632. DOI: 10.1001/archpsyc.55.7.526
 56. Caspi A., Houts R. M., Belsky D. W., Goldman-Mellor S. J., Harrington H., Israel S., Meier M.H., Ramrakha S., Shalev I., Poulton R., Moffitt T. E. (2014). The p factor: One general psychopathology factor in the structure of psychiatric disorders? *Clinical Psychological Science*. 2014; 2(2): 119-137. DOI:10.1177/2167702613497473
 57. Taylor S.E., Brown J.D. Illusion and well-being: A social psychological perspective on mental health. *Psychological Bulletin*. 1988; 103(2): 193-210. PMID: 3283814
 58. Sedikides C., Gaertner L., Toguchi Y. Pancultural self-enhancement. *Journal of Personality and Social Psychology*. 2003; 84(1): 60-79. DOI: 10.1037/0022-3514.84.1.60
 59. Trivers R.L. Deceit and self-deception. In: *Mind the gap. Tracing the Origins of Human Universals* (Edited by Peter M. Kappeler, Joan B. Silk). Heidelberg – Dordrecht – London: Springer, 2010. P. 373-393.
 60. Weinberger D. A. The construct validity of the repressive coping style. In: *Repression and dissociation: Implications for personality theory, psychopathology, and health* (Edited by Jerome L. Singer). Chicago: The University of Chicago Press, 1990. P. 337-386.
 61. Alloy L. B., Abramson L. Y. Judgment of contingency in depressed and nondepressed students: Sadder but wiser? *Journal of Experimental Psychology General*. 1980; 108(4): 441-485. DOI: 10.1037/0096-3445.108.4.441
 62. Gupta S., Bonanno G. A. Trait self-enhancement as a buffer against potentially traumatic events: A prospective study. *Psychological Trauma: Theory, Research, Practice, and Policy*. 2010; 2(2):83-92. DOI: 10.1037/a0018959
 63. Peters E. Are delusions on a continuum? The case of religious and delusional beliefs. In: *Psychosis and spirituality: Consolidating the new paradigm* (Edited by Isabel Clarke). Second Edition. Chichester: John Wiley & Sons Ltd., 2010. P. 127-207.
 64. Spallek J., Reeske A., Norredam M., Nielsen S. S., Lehnhardt J., Razum O. Suicide among immigrants in Europe — A systematic literature review. *The European Journal of Public Health*. 2014; 25(1): 63-71. DOI: 10.1093/eurpub/cku121
 65. Macdonald C. J.-H. Uncultural behavior: An anthropological investigation of suicide in the southern Philippines. Honolulu: University of Hawai'i Press, 2007.
 66. Rihmer Z. Depression and suicidal behavior. In: *International handbook of suicide prevention: Research, Policy and Practice* (Edited by Rory C. O'Connor, Stephen Platt, Jacki Gordon). Chichester, UK: Wiley-Blackwell, A John Wiley & Sons, Ltd., Publication, 2011. P. 59-74.
 67. Stevens A., Price J. *Evolutionary Psychiatry. A new beginning*. Second Edition. London and New York: Routledge, Taylor&Francis Group, 2000.
 68. Bruene M. *Textbook of Evolutionary Psychiatry and Psychosomatic Medicine. The origins of Psychopathology*. Second Edition. Oxford, United Kingdom: Oxford University Press, 2016.

Информация об авторах

Пятницкий Николай Юрьевич, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела медицинской психологии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Москва, Россия; ORCID ID 0000-0002-2413-8544; E-mail: piatnits09@mail.ru
 Ениколопов Сергей Николаевич, кандидат психологических наук, заведующий отделом медицинской психологии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Москва, Россия; E-mail: enikolopov@mail.ru

Information about the authors

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
 Sergey N. Enikolopov PhD, Cand of Sci. (Psychology), Chief of Medical Psychology Department, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia
 E-mail: enikolopov@mail.ru

Автор для корреспонденции / Corresponding author

Пятницкий Николай Юрьевич / Nikolay Yu. Pyatnitskiy
 E-mail: piatnits09@mail.ru

Дата поступления: 26.06.2024

Received: 26.06.2024

Принята к печати: 16.10.2024

Accepted: 16.10.2024

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.



Психиатрия и психофармакотерапия

Журнал имени

П.Б.ГАННУШКИНА

Время – деньги

Зигмунд Фрейд – основатель
теории психоанализа



Огюст Анри Форель – создатель
психологической картины мозга
человека



Benjamin Rush



Бенджамин Раш – автор первых
американских трудов в области
психиатрии

Юлиус Вагнер фон Яурегг –
лауреат Нобелевской премии,
предложивший маляротерапию
как средство лечения
прогрессивного паралича



Всё о психиатрии
на сайте: 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 «Суздаль-2025» с международным участием



Образовательная программа Российского Общества Психиатров



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:

Суздальские 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>

