

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы  
«Московский научно-практический центр наркологии  
Департамента здравоохранения города Москвы»

*На правах рукописи*

Поплевченков Константин Николаевич

**Персонализированный подход к терапии пациентов  
с зависимостью от психостимуляторов с учетом клинических, личностных и  
генетических факторов**

3.1.17. Психиатрия и наркология

Диссертация  
на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Научный консультант:  
доктор медицинских наук  
Агибалова Татьяна Васильевна

Москва – 2024

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	7
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ	
ПРОБЛЕМЫ ИЗУЧЕНИЯ ЗАВИСИМОСТИ	
ОТ ПСИХОСТИМУЛЯТОРОВ.....	21
1.1. Эпидемиология зависимости от психостимуляторов .....	21
1.2. Клинические проявления разных видов зависимости от психостимуляторов .....	24
1.3. Особенности клинических проявлений зависимости от психостимуляторов в сочетании с другими зависимостями и психическими расстройствами .....	30
1.4. Современные подходы к терапии зависимости от психостимуляторов..	36
1.5. Персонализированный подход к лечению наркологических больных (с учетом генетических исследований) .....	42
ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО	
МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	
2.1. Общая характеристика клинического материала .....	51
2.1.1. Социо-демографическая характеристика исследуемого материала....	59
2.2. Дизайн исследования .....	61
2.3. Характеристика методов исследования .....	64
2.3.1. Инструменты исследования .....	66
2.3.2. Определение полиморфизмов <i>CYP2C19*17</i> , <i>CYP2C19*2</i> , <i>CYP2C19*3</i> , <i>5-HTT LPR</i> , <i>HTR2A</i> , <i>HTR2C</i> и <i>BDNF</i> .....	68
2.3.3. Статистическая обработка результатов исследования .....	69
ГЛАВА 3. АНАЛИЗ ПРЕМОРБИДНЫХ ФАКТОРОВ,	
ОКАЗЫВАЮЩИХ ВЛИЯНИЕ НА ФОРМИРОВАНИЕ И ТЕЧЕНИЕ	
ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПСИХОСТИМУЛЯТОРОВ .....	
3.1. Наследственная отягощенность .....	70

3.2. Преморбидные особенности темперамента, характера и личности у пациентов с зависимостью от психостимуляторов .....	73
3.3. Коморбидные психические расстройства у пациентов с зависимостью от психостимуляторов .....	80
ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ И ТЕЧЕНИЯ ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПСИХОСТИМУЛЯТОРОВ .....	82
4.1. Клинические показатели формирования зависимости от психостимуляторов .....	82
4.2. Исследование патологического влечения к наркотику у пациентов с зависимостью от психостимуляторов в постабстинентном периоде .....	89
4.3. Исследование аффективных расстройств у больных с зависимостью от психостимуляторов в постабстинентном периоде .....	91
4.4. Оценка тяжести зависимости от психостимуляторов в группах обследованных больных в постабстинентном периоде .....	96
4.5. Особенности психофармакотерапии пациентов с зависимостью от психостимуляторов .....	102
ГЛАВА 5. КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕБНЫХ И РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАВИСИМОСТЬЮ ОТ ПСИХОСТИМУЛЯТОРОВ...	107
5.1. Оценка эффективности мотивационной психотерапии в процессе лечебно-реабилитационных мероприятий у больных с зависимостью от психостимуляторов .....	107
5.2. Оценка длительности ремиссий у пациентов с зависимостью от психостимуляторов .....	110
ГЛАВА 6. КАЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕБНЫХ И РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАВИСИМОСТЬЮ ОТ ПСИХОСТИМУЛЯТОРОВ....	115
6.1. Динамика патологического влечения к наркотику у пациентов с зависимостью от психостимуляторов .....	115

6.2. Динамика аффективных расстройств у больных с зависимостью от психостимуляторов .....	120
6.3. Динамика тяжести зависимости от психостимуляторов у больных в результате реабилитации и катamnестического наблюдения .....	124
ГЛАВА 7. ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕБНЫХ И РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАВИСИМОСТЬЮ ОТ ПСИХОСТИМУЛЯТОРОВ .....	
7.1. Влияние полиморфизма гена <i>CYP2C19</i> на эффективность и безопасность терапии селективными ингибиторами обратного захвата серотонина аффективных расстройств у пациентов с зависимостью от психостимуляторов .....	130
7.2. Влияние полиморфизма гена <i>CYP2C19</i> на эффективность реабилитационных мероприятий у пациентов с зависимостью от психостимуляторов .....	134
ГЛАВА 8. ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕБНЫХ И РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАВИСИМОСТЬЮ ОТ ПСИХОСТИМУЛЯТОРОВ .....	
8.1. Влияние вариабельности гена <i>SLC6A4</i> на эффективность и безопасность терапии Эсциталопрамом аффективных нарушений у пациентов с зависимостью от психостимуляторов .....	139
8.2. Влияние полиморфизма гена <i>SLC6A4 (5-HTTLPR)</i> на эффективность реабилитационных мероприятий у пациентов с зависимостью от психостимуляторов .....	140
8.3. Влияние полиморфизма гена <i>HTR2A</i> на эффективность и безопасность терапии Эсциталопрамом аффективных расстройств у пациентов с зависимостью от психостимуляторов .....	142

8.4. Влияние полиморфизма гена <i>HTR2A</i> на эффективность реабилитационных мероприятий у пациентов с зависимостью от психостимуляторов .....	144
8.5. Влияние полиморфизма гена <i>HTR2C</i> на эффективность и безопасность терапии Эсциталопрамом аффективных расстройств у пациентов с зависимостью от психостимуляторов .....	145
8.6. Влияние полиморфизма гена <i>HTR2C</i> на эффективность реабилитационных мероприятий у пациентов с зависимостью от психостимуляторов .....	147
8.7. Влияние полиморфизма гена нейротрофического фактора головного мозга ( <i>BDNF</i> ) на эффективность реабилитационных мероприятий у пациентов с зависимостью от психостимуляторов .....	148
ГЛАВА 9. ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ЗАВИСИМОСТЬЮ ОТ ПСИХОСТИМУЛЯТОРОВ.....	
9.1. Принципы построения персонализированных профилей пациентов с зависимостью от психостимуляторов .....	154
9.2. Персонализированный клинико-генетический профиль пациентов с зависимостью только от психостимуляторов (с клиническим примером).....	155
9.3. Персонализированный клинико-генетический профиль пациентов с зависимостью от психостимуляторов и эпизодическим употреблением других психоактивных веществ (с клиническим примером) .....	164
9.4. Персонализированный клинико-генетический профиль пациентов с зависимостью от психостимуляторов и коморбидной психиатрической патологией (с клиническим примером) .....	174
ГЛАВА 10. РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМА ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО ПОДХОДА К ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ЗАВИСИМОСТЬЮ ОТ ПСИХОСТИМУЛЯТОРОВ.....	
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	183
ВЫВОДЫ .....	194
ВЫВОДЫ .....	202

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	206
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	208
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	210
ПРИЛОЖЕНИЕ А. Программа медицинской реабилитации больных наркологического профиля (МКБ-10 F10–F19) отделения медицинской реабилитации Клинического филиала № 1 ГБУЗ «МНПЦ наркологии ДЗМ» .....	263

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Организация Объединенных Наций (ООН) регистрирует ежегодное увеличение незаконного оборота психостимуляторов в мире. За период с 2014 г. по 2020 г. зарегистрировано удвоение производства и изъятия кокаина, с 2010 г. по 2020 г. увеличилось в 5 раз производство и изъятие метамфетамина [38]. С каждым годом регистрируются новые психоактивные вещества (НПВ) со стимулирующим действием. В 2020 г. было зарегистрировано 548 НПВ в мире. В Европе в 2020 г. было выявлено 46 НПВ, значительную часть которых составляют синтетические катионы, оказывающие выраженный психостимулирующий эффект на психику [242].

Вместе с увеличением производства растет число потребителей психостимуляторов во всем мире. В 2020 г. было зарегистрировано 21,5 млн потребителей кокаина, 20 млн потребителей экстази и 34 млн потребителей амфетамина и других психостимуляторов [38].

Среди больных с зависимостью от наркотиков бóльшую долю составляют пациенты с опиоидной наркоманией, однако в последнее время растет «популярность» психостимуляторов, по механизму действия на организм напоминающих амфетамин [77, 89, 136].

Так, за период с 2016 г. по 2020 г. в России доля больных опиоидной наркоманией снизилась более чем на 40 %. За этот же период произошло увеличение общей заболеваемости зависимостью от психостимуляторов – с 9,8 чел. до 13,3 чел. на 100 тыс. населения (или на 35,7 %), а с сочетанной зависимостью от других наркотиков и психостимуляторов – с 31,5 чел. до 39,4 чел. на 100 тыс. населения (или на 25,1 %) [93].

В связи с неблагоприятной эпидемиологической обстановкой внимание большинства исследователей привлекают различные составляющие зависимости от психостимуляторов [14, 43, 81, 87, 109, 117, 122, 381]. Изучен ряд мишеней и принципов терапевтического воздействия [17, 69, 80, 109, 125]. В современных

условиях из-за наличия на рынке большого количества наркотических веществ и их доступности [203, 260] ряд авторов отмечает актуальность изучения особенностей употребления других психоактивных веществ (ПАВ) на фоне зависимости от психостимуляторов [27, 111, 141].

Для разработки современных методов терапии зависимости от психостимуляторов необходимо опираться на биопсихосоциальную модель развития психиатрических и наркологических заболеваний [18, 132]. Согласно современным представлениям, у большинства пациентов встречаются личностные черты, влияющие на формирование зависимости от ПАВ [16, 50, 70, 121, 137, 257, 300], они же определяют эффективность терапии. Еще одним важным фактором, влияющим на становление зависимости от психостимуляторов и на эффективность терапии, является социальная среда. Также отмечается воздействие «моды» [37, 49, 73, 101].

Другими авторами выделяются гипер- или гипопека в воспитании в семье, особенности в отношениях между родителями и детьми [36, 41, 78], социально-экономическое положение и социальная политика в стране [6, 9, 113], травмирующие переживания в детстве [54]. Коморбидность определяет формирование зависимости (и зависимости от психостимуляторов в частности), также в значительной степени влияет на успешность терапии зависимого поведения [8, 86, 114, 131, 139, 364]. В свою очередь, употребление психостимуляторов затрудняет диагностику и лечение многих психических расстройств [19, 59, 71, 107, 129, 138, 414].

Наследственная отягощенность наркологическими и психиатрическими заболеваниями, которую признают большинство исследователей, наблюдается у 40–70 % больных с наркологической патологией [56]. Предрасположенность к развитию наркологического заболевания влияет на развитие зависимости от психостимуляторов, а также, по данным некоторых исследований, может определять эффективность терапии зависимости [140]. Преморбидные личностные особенности, психиатрическая патология также имеют генетический контроль, а степень их выраженности во многом определяется средовым влиянием [55].

Таким образом, в последнее десятилетие наблюдаются неуклонный рост производства и потребления различных психостимуляторов и, как следствие, – увеличение количества больных с зависимостью от психостимуляторов. Многими авторами выявлены факторы, оказывающие влияние на формирование зависимости от психостимуляторов, описана клиника зависимости от «традиционных» психостимуляторов (кокаин, амфетамин, метамфетамин). В сложившейся обстановке актуально дальнейшее изучение преморбидных факторов в рамках биопсихосоциальной модели, оказывающих влияние не только на формирование и течение зависимости от психостимуляторов, но и на эффективность лечебно-реабилитационных мероприятий, с целью повышения качества оказания помощи таким пациентам.

### **Степень разработанности проблемы**

Несмотря на достижения наркологии в последние годы, принципы лечения пациентов с зависимостью от психостимуляторов остаются общими [84]. Терапия производится согласно стандарту оказания медицинской помощи по профилю «психиатрия-наркология» (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 30 декабря 2015 года № 1034 (зарегистрировано в Минюсте России 22 марта 2016 г., № 41495). Наиболее эффективны для лечения наркологических заболеваний, включая зависимость от психостимуляторов, психотерапевтические интервенции [1, 5, 34, 108, 119]. В последние годы на основании Приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28 февраля 2019 г. № 103н «Об утверждении порядка и сроков разработки клинических рекомендаций» введены в практическую деятельность клинические рекомендации, где сформирован алгоритм реабилитации пациентов с зависимостью от ПАВ, в том числе с зависимостью от психостимуляторов [104].

Нарушение обмена серотонина в головном мозге является одним из звеньев патогенеза зависимости от психостимуляторов [110, 282, 305, 379]. В структуре синдрома отмены (СО) и в постабстинентном периоде, в рамках патологического

влечения к наркотику (ПВН), у большинства (90 %) больных с зависимостью от психостимуляторов преобладают депрессивные расстройства разной степени выраженности. В основе развития депрессивных расстройств многими авторами признаются сниженный синтез и нарушенная нейротрансмиссия в синапсах нейромедиатора – серотонина. Эти механизмы находятся в прямой зависимости от вариантов генов, определяющих серотониновую нейротрансмиссию головного мозга [52, 94, 142, 268]. На основании этого для коррекции аффективных нарушений пациентам широко назначают антидепрессанты, в частности селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) [115, 116]. Но не всегда антидепрессивная терапия приносит желаемый результат. У значительной части пациентов наблюдаются различные нежелательные реакции при приеме СИОЗС, а у части больных препараты данной группы не оказывают должного антидепрессивного эффекта [53, 74].

В современных условиях в наркологию активно внедряются принципы персонализированной медицины. Согласно Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 апреля 2018 г. № 186 «Об утверждении концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины», в основе персонализированного подхода лежит анализ характеристик (клинических, генетических и др.), которые могут служить индикатором патологических и физиологических процессов, измеряемых объективно (биомаркеры) [102]. Выявление характеристик (биомаркеров, клинических особенностей) и установление их связи с риском развития заболевания, эффективностью планируемой и проводимой терапии лежат в основе концепции персонализированной медицины. В последние годы выполнен ряд исследований, доказывающих преимущество персонализированного подхода в лечении наркологических пациентов [66]. При создании персонализированного подхода к терапии различных видов зависимостей авторы исследуют и включают в него ряд характеристик пациентов, но неизменна биологическая (генетическая) составляющая, лежащая в основе остальных характеристик и определяющая эффективность подхода. Большинство разработанных подходов

персонализированного лечения связано с достижениями в области фармакогенетики последних лет. В частности, в некоторых исследованиях показано преимущество персонализированного подхода к применению психофармакотерапии у наркологических пациентов с учетом полиморфизма генов, контролирующей активность ферментов системы цитохромов печени [28, 31, 33, 128]. В других исследованиях представлен персонализированный подход к профилактике наркологических заболеваний, основанный на установлении генетического риска формирования алкогольной или опиоидной зависимости [56]. В некоторых исследованиях персонализированный подход применяется для прогноза тяжелых осложнений СО [61]. Существуют работы, в которых степень генетического риска развития зависимости используется в качестве аргумента мотивационной работы с пациентами для удержания их в программе реабилитации [140]. В других исследованиях показано, что у больных с наркотической зависимостью семейная отягощенность по наркологическим заболеваниям в разы понижает мотивацию к прохождению реабилитации, требуя максимальной психотерапевтической работы [85]. В предыдущем исследовании автора показана ассоциация полиморфизма гена, кодирующего активность нейротрофического фактора головного мозга, с продолжительностью ремиссии у пациентов с зависимостью от психостимуляторов [32, 99]. Очевидно, что существуют отдельные работы, в которых в основном исследуется связь отдельных генетических характеристик больных с эффективностью определенного вида терапии (мотивационная терапия, психофармакотерапия). Необходимы дальнейшие исследования различных характеристик пациентов (клинических, личностных, социальных, генетических и др.), их вклада в формирование и течение зависимости от психостимуляторов, их связи с эффективностью проводимых лечебных и реабилитационных мероприятий. Нужно отметить, что новый персонализированный подход к терапии зависимости от психостимуляторов должен быть основан на биопсихосоциальной модели, включающей комплекс характеристик больных, влияющих на эффективность лечения, а не только основываться на состоянии генетических биомаркеров. В рамках нового подхода

необходимо улучшить результаты лечения больных с зависимостью от психостимуляторов за счет персонализированного выбора тактики и объема существующих методов медикаментозной и психотерапевтической коррекции. Необходимо создание персонализированных алгоритмов терапии, учитывающих связь экспрессии генов с формой течения зависимости от психостимуляторов, личностными особенностями больных, их ответом на психотерапевтическое и медикаментозное воздействие. Подобное направление изучено крайне мало. Комплексных исследований успешности лечебных и реабилитационных мероприятий у больных с зависимостью от психостимуляторов, учитывающих состояние патогенетических биомаркеров, на основе биопсихосоциальной модели не проводилось.

На основании вышеизложенного можно предположить, что успешность лечебных и реабилитационных мероприятий у пациентов с зависимостью от психостимуляторов зависит в первую очередь от их личностных, клинических и генетических характеристик и их комбинаций. Это обуславливает цель исследования.

### **Цель исследования**

Целью исследования является разработка персонализированного подхода к терапии пациентов с зависимостью от психостимуляторов с учетом личностных, клинико-психопатологических и генетических факторов.

### **Задачи исследования**

1. Создать персонализированные клинико-генетические профили пациентов с зависимостью от психостимуляторов для формирования персонализированного подхода к терапии.

2. Изучить динамику клинико-психопатологических особенностей формирования и течения зависимости от психостимуляторов для формирования персонализированного подхода к терапии.

3. Изучить структуру и тяжесть коморбидных психических расстройств у пациентов с зависимостью от психостимуляторов для формирования персонализированного подхода к терапии.

4. Оценить качество и результативность терапии преобладающих аффективных нарушений в рамках ПВН у больных с зависимостью от психостимуляторов в зависимости от полиморфизма генов, контролирующих работу изоферментов системы цитохрома P-450 *CYP2C19* (*CYP2C19\*17* и *CYP2C19\*2*).

5. Оценить влияние полиморфных вариантов генов, контролирующих работу серотониновой системы (*SLC6A4* (*5-HTTLPR*), *HTR2A*, *HTR2C*) и нейропластических процессов (*BDNF*) головного мозга, на эффективность лечебных и реабилитационных мероприятий у больных с зависимостью от психостимуляторов.

6. Разработать алгоритм персонализированной терапии пациентов с зависимостью от психостимуляторов с учетом выявленных клинико-генетических профилей.

### **Научная новизна**

Изучена роль наследственной отягощенности больных с зависимостью от психостимуляторов психическими и наркологическими заболеваниями как биологического фактора, оказывающего влияние на эффективность лечебных и реабилитационных мероприятий. Впервые выявлены особенности темперамента и характера у больных с зависимостью от психостимуляторов, оказывающие влияние на эффективность лечебных и реабилитационных мероприятий. Установлено, что у больных с зависимостью от психостимуляторов выраженное заострение антисоциальных личностных черт встречалось значительно чаще ( $p < 0,05$ ).

Пациенты с зависимостью от психостимуляторов и эпизодическим приемом других ПАВ отличались более ранним возрастом формирования основных клинических проявлений синдрома зависимости и более тяжелым ее течением.

Впервые определены основные клинические проявления синдрома зависимости, оказывающие влияние на эффективность лечебных и реабилитационных мероприятий у больных с зависимостью от психостимуляторов.

Впервые доказана ассоциация определенных клинических характеристик больных и активности *CYP2C19* (*CYP2C19\*17* и *CYP2C19\*2*) с эффективностью фармакотерапии аффективных нарушений в рамках ПВН у больных с зависимостью от психостимуляторов.

Впервые доказана ассоциация клинических характеристик больных и полиморфизма генов *SLC6A4* (*5-HTTLPR*), *HTR2A*, *HTR2C* и *BDNF* с эффективностью мотивационной работы на прохождение программы реабилитации, ее длительностью и продолжительностью ремиссий у больных с зависимостью от психостимуляторов.

Впервые определены основные жизненные сферы пациентов с зависимостью от психостимуляторов, подверженные наибольшим нарушениям в процессе употребления наркотиков. Впервые выявлены жизненные сферы, требующие дополнительной терапии у таких пациентов. На основании изучения ряда клинических и генетических характеристик больных разработан персонализированный алгоритм по планированию и проведению лечебных и реабилитационных мероприятий у больных с зависимостью от психостимуляторов.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Впервые разработана концепция персонализированного подхода к лечению зависимости от психостимуляторов с учетом состояния ряда клинических и биологических маркеров у пациентов. Сформирована концепция персонализированного клинико-генетического профиля зависимости от психостимуляторов. Показано, что формирование, течение, эпизодическое употребление других ПАВ пациентами с зависимостью от психостимуляторов, а также эффективность лечебных и реабилитационных мероприятий зависят от определенного сочетания клинических, личностных и генетических факторов.

Доказана эффективность определения сочетания ряда факторов при зависимости от психостимуляторов для формирования персонализированного плана мотивационной работы с пациентом, а также мероприятий в рамках программы реабилитации. К таким факторам относятся: особенности темперамента, характера и личности пациента, уровень наследственной отягощенности, клинические особенности формирования и течения зависимости, эпизодическое употребление других ПАВ, наличие коморбидной психиатрической патологии, состояние основных жизненных сфер пациента. Важным биомаркером эффективности реабилитационных мероприятий при зависимости от психостимуляторов является определение вариантов генов, кодирующих работу серотониновой нейромедиации (*SLC6A4 (5-HTTLPR)*, *HTR2A*, *HTR2C*) и нейропластических процессов (*BDNF*) головного мозга. Доказана эффективность фармакогенетического тестирования с целью определения полиморфизма гена *CYP2C19 (CYP2C19\*17 и CYP2C19\*2)* для персонализированного подхода к психофармакотерапии с целью купирования преобладающих аффективных нарушений в рамках ПВН у больных с зависимостью от психостимуляторов.

Результаты работы используются в образовательной деятельности (справка «О внедрении в учебный процесс кафедры психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии, Факультета непрерывного медицинского образования, Медицинского института, РУДН (ФНМО МИ РУДН) результатов диссертационной работы Поплевченкова К.Н.» от 28.05.2024 г.) и в работе отделения медицинской реабилитации для лиц с наркологическими расстройствами № 1 Клинического филиала № 1 ГБУЗ «МНПЦ наркологии ДЗМ» (акт внедрения результатов научного исследования Поплевченкова К.Н. от 27.05.2024 г.).

### **Методология и методы исследования**

Исследование является наблюдательным, проспективным, открытым и рандомизированным. В исследовании использовались следующие методы:

клинико-психопатологический, анамнестический, катамнестический, молекулярно-генетический, психометрический, статистический. Было обследовано 325 человек. Средний возраст больных составил  $28,8 \pm 8,4$  года. Мужчин было 243 человека (75 %), женщин – 82 человека (25 %).

Для исследования характера и темперамента больных использовался опросник темперамента и характера (Temperament and Character Inventory, TCI-125) [207] в адаптации Ениколопова С.Н., Ефремова А.Г. [47], для субъективной оценки степени интенсивности патологического влечения к ПАВ использовалась визуально-аналоговая шкала (Visual Analogue Scale, VAS) [269] в адаптации Крупицкого Е.М., Борцова А.В. [65], для оценки тяжести депрессии использовалась шкала Монтомгери – Асберга (Montgomery – Asberg Depression Rating, MADRS) [323], многие годы используемая для диагностики депрессивных нарушений и адаптированная для русскоязычной популяции Ассановичем М.А. [15, 51, 98], для самодиагностики уровня депрессии применялся тест-опросник «Шкала депрессии Бека» (Beck Depression Inventory, BDI) [165], много лет используемый для самодиагностики депрессивных нарушений и адаптированный для русскоязычной популяции Елшанским С.П. и др. [51, 92], для комплексной оценки медицинского, психологического, социального статуса пациентов с зависимостью от психостимуляторов использовался опросник «Индекс тяжести зависимости» (Addiction Severity Index, ASI), версия TREATNET [72, 226, 343]. Генотипирование осуществлялось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), для этого использовалась венозная кровь пациентов.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Формирование, течение зависимости от психостимуляторов, эпизодический прием других ПАВ пациентами, а также эффективность лечебных и реабилитационных мероприятий зависят от определенного сочетания клинических, личностных и генетических факторов.

2. Качество и результативность терапии преобладающих аффективных нарушений в рамках ПВН у пациентов с зависимостью от психостимуляторов ассоциированы с клинико-психопатологическими особенностями больных и полиморфизмом гена *CYP2C19* (*CYP2C19\*17* и *CYP2C19\*2*).

3. Эффективность мотивационной работы на прохождение программы реабилитации и достигнутая длительность ремиссии ассоциированы с клиническими характеристиками больных и обнаруженными у них вариантами генов, контролирующими работу серотониновой системы (*SLC6A4* (*5-HTTLPR*), *HTR2A*, *HTR2C*) и нейропластических процессов (*BDNF*) головного мозга.

4. Пациенты с зависимостью от психостимуляторов и эпизодически употребляющие другие ПАВ, а также с коморбидной психиатрической патологией отличаются более тяжелым течением зависимости, а нарушения в основных жизненных сферах у данных больных требуют более интенсивного вмешательства.

5. Персонализированный подход к терапии пациентов с зависимостью от психостимуляторов с учетом клинико-генетических профилей больных позволит дифференцированно подходить к лечебным и реабилитационным мероприятиям и увеличит продолжительность ремиссий.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Апробация диссертационной работы состоялась 23 мая 2023 г. во время заседания Ученого совета ГБУЗ «МНПЦ наркологии ДЗМ». Протокол № 3. Проведение диссертационного исследования одобрено Локальным этическим комитетом при ГБУЗ «МНПЦ наркологии ДЗМ» (протокол № 01/18 от 22 февраля 2018 г.).

Основные положения диссертационной работы доложены на: XVI Съезде психиатров России; Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Психиатрия на этапах реформ: проблемы и перспективы» (23–26 сентября 2015 года, г. Казань, Россия); Российской конференции с международным участием и школе-семинаре молодых ученых

«Биомаркеры в психиатрии: поиск и перспективы» (12–13 мая 2016 года, г. Томск, Россия); на Шестом национальном конгрессе по социальной психиатрии и наркологии «Общественное психическое здоровье: настоящее и будущее» (18–20 мая 2016 года, г. Уфа, Россия); на Всероссийской научно-практической конференции психиатров «Психиатрия – любовь моя!» (23–24 сентября 2016 года, г. Ростов-на-Дону, Россия); на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Школа В.М. Бехтерева: от истоков до современности» (18–19 мая 2017 года, г. Санкт-Петербург, Россия); на Научно-практической конференции «Междисциплинарные подходы к изучению психического здоровья человека и общества» (29 октября 2018 года, г. Москва, Россия); на 15-й Всероссийской общественной профессиональной медицинской психотерапевтической конференции и 16-й юбилейной Всероссийской общественной профессиональной медицинской психотерапевтической конференции «Амбулаторная и больничная психотерапевтическая и психосоциальная помощь на современном этапе. Амбулаторная и больничная психотерапия, психосоциальная реабилитация и психологическая помощь сегодня» (28 февраля 2019 года, г. Москва, Россия); на Международном конгрессе «Современные технологии в диагностике и терапии психических и неврологических расстройств» (17–18 октября 2019 года, г. Санкт-Петербург, Россия); на Международной научно-практической конференции: «Актуальные вопросы психиатрии, наркологии и клинической психологии, к 115-летию со дня рождения австрийского психиатра и психолога В.Э. Франкла» (18 сентября 2020 года, г. Кемерово, Россия); на XVII Съезде психиатров России совместно с Международным конгрессом Всемирной психиатрической ассоциации «Интердисциплинарный подход к коморбидности психических расстройств на пути к интегративному лечению» (15–18 мая 2021 года, г. Санкт-Петербург, Россия); на Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (6 апреля 2022 года, г. Москва, Россия); на Всероссийском конгрессе с международным участием «Психоневрология: век XIX – век XXI» (12–13 мая 2022 года, г. Санкт-Петербург, Россия); на II Всероссийской научно-практической конференции с

международным участием «Персонализированная психиатрия, наркология и неврология (13–14 мая 2022 года, г. Санкт-Петербург, Россия); на VIII Всероссийской научно-практической конференции «Современные проблемы и психическое здоровье» (3–4 июня 2022 года, г. Рязань, Россия); на Международной научно-практической конференции «Психиатрия и аддиктология в XXI веке: новые задачи и пути решения» (22–23 сентября 2022 года, г. Москва, Россия).

### **Публикации по теме диссертации**

По теме диссертации опубликовано 43 научных труда, в том числе 13 работ в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации результатов диссертационных исследований, 5 из которых в журналах, индексируемых в международной цитатно-аналитической базе данных Scopus.

### **Личный вклад автора**

Автор принимал основное участие на всех этапах диссертационного исследования. Автор самостоятельно участвовал в клинической работе с больными (выявление клинических и личностных особенностей больных, составление клинико-генетических профилей), автором проведен анализ отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации, обоснована актуальность темы диссертации, сформулированы цель и задачи диссертационной работы, определена методология исследования, получены результаты исследования. Автор самостоятельно обследовал и наблюдал в динамике 325 пациентов. Автор участвовал в выделении дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) из образцов венозной крови пациентов, в проведении генотипирования. Автором осуществлен анализ статистической обработки полученных результатов, сформулированы положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации, подготовлены публикации по теме диссертации, проведена апробация результатов научного исследования в клинических условиях.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.17. Психиатрия и наркология и направлениям исследований: п. 4. «Клиника психических расстройств, алкоголизма, наркоманий, токсикоманий и нехимических аддикций»; п. 6. «Терапия психических и наркологических расстройств. Разработка методов прогноза, маркеров безопасности и эффективности психофармакотерапии и немедикаментозных методов лечения»; п. 7. «Психотерапия и реабилитация психически и наркологических и сексологических больных. Социально ориентированные интервенции в психиатрии и наркологии».

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация состоит из введения, 10 глав, заключения, выводов, списка литературы (418 наименований), включающего 141 отечественный и 277 зарубежных источников, списка сокращений и условных обозначений и приложения. Работа изложена на 269 страницах машинописного текста, содержит 97 таблиц и 5 рисунков.

## **ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ ИЗУЧЕНИЯ ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПСИХОСТИМУЛЯТОРОВ**

### **1.1. Эпидемиология зависимости от психостимуляторов**

По данным Организации Объединенных Наций (ООН) за 2021 год, число потребителей наркотиков в мире в возрасте от 15 до 64 лет составило 275 миллионов человек (6 % населения Земли). По сравнению с 2010 г., общее количество людей, употребляющих наркотики, возросло на 22 %. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к 2030 году численность наркопотребителей во всем мире увеличится еще на 11 %. Число выявленных лиц с расстройствами, связанными с употреблением наркотиков, составило 36 миллионов (0,7 % населения Земли). При этом за последнее десятилетие наблюдается удвоение смертности, связанной с употреблением наркотиков, опередив рост количества потребителей. В 2019 году производство кокаина в мире достигло максимального уровня за длительный период наблюдений и составило 1723 тонны. За промежуток с 2009 г. по 2018 г. количество изъятого в мире кокаина увеличилось на 74 % (1131 тонна). По сравнению с 2017 г., показатель изъятия кокаина во всем мире увеличился на 2,7 %. При этом рост производства с 2009 г. по 2018 г. составил 50 %. Этот показатель вырос, по сравнению с 2016 г., на 25 %. За последнее десятилетие частота употребления кокаина на европейском рынке увеличилась на 40 %. Количество потребителей кокаина во всем мире в 2017 г. составило 18 миллионов, а в 2018 г. – 19 миллионов человек (0,4 % населения). Количество потребителей амфетамина и других стимуляторов во всем мире составило 27 миллионов человек (0,6 % населения). Количество незаконного оборота кокаина в Европе с 2013 г. по 2017 г. возросло с 65 тонн до 141 тонны. Растет и рынок потребления, особенно в Северной Америке и Европе. В 2013 г. в США было зафиксировано менее 5000 случаев смерти, связанных с употреблением кокаина, тогда как в 2016 г. эта цифра превысила 10 000. По имеющимся данным, в период 2013–2016 гг. в Северной Америке доступность метамфетамина возросла,

а в 2016 г. этот наркотик стал вторым после героина, крупнейшей наркотической угрозой в США. С 2011 г. по 2019 г. объем изъятий метамфетамина во всем мире увеличился в три раза и к 2019 г. составил 325 т. В Москве, по результатам мониторинга Референс-центра, количество положительных проб на кокаин возросло с 0,5 % в 2014 г. до 0,8 % в 2018 г.

Ограничения, связанные с пандемией COVID-19, не повлияли на распространение психостимуляторов в мире. Производители стали более активно использовать Интернет для продвижения запрещенных препаратов.

Несмотря на сокращение количества ежегодно появляющихся на рынке НПВ с 163 в 2013 г. до 71 в 2019 г., в период с 2009 г. до 2019 г. поступила информация о 950 НПВ. Значительную часть (36 %) НПВ составляют вещества со стимулирующим действием. По данным ВОЗ, в России рынок опиоидов постепенно замещается синтетическими психостимуляторами и употреблением нескольких ПАВ (в том числе со стимулирующим действием) сразу. Употребление кокаина, амфетамина, метамфетамина и других ПАВ со стимулирующим действием больше всего распространено среди молодежи 15–25 лет в социально-экономически благополучных семьях [38]. Существуют исследования, в которых показано, что синтетические психостимуляторы употребляют около 1 % взрослого населения Европы [166]. Опрос в клубах Великобритании показал, что 41 % посетителей употребляли мефедрон, а 10 % – метилон. Треть опрошенных употребляли мефедрон в текущем месяце, а 14 % использовали его еженедельно [159]. В Северной Ирландии уровень распространенности синтетических психостимуляторов составляет до 6 % всей популяции [242]. В последние годы в Европе зарегистрировано более 40 видов наркотиков, по химической структуре похожих на катинон, обладающих мощным психостимулирующим эффектом [263]. Россия в 2017 году заняла первое место среди стран Европы по изъятию метамфетамина (1131 кг). Россия опередила находящуюся на втором месте Францию почти в 10 раз. Также Россия включена в десять стран, где было обнаружено более 100 кг амфетамина (393 кг) [38]. За период с 2013 г. по 2017 г. Россия занимает первые места по уровню изъятия НПВ

с психостимулирующим действием. В Москве за последние несколько лет увеличиваются потребление и определение синтетических катинонов, их доля в общем числе положительных исследований на ПАВ выросла в 10 раз – с 0,5 % в 2014 г. до 5,1 % в 2018 г. [76].

В России в 2020 г. общее количество зафиксированных больных с психическими и поведенческими расстройствами, вызванными употреблением наркотиков, составило 224117 человек, или 152,7 на 100 тыс. населения, это несколько ниже уровня 2019 г. (160,9). Меняется структура наркомании. Показатель общей заболеваемости опиоидной наркоманией снизился на 10 % – с 134247 человек в 2019 г. до 120469 человек в 2020 г. В Москве отмечается схожая динамика – 12880 человек в 2019 г. и 11886 в 2020 г. При этом наблюдается рост показателя общей заболеваемости зависимостью от психостимуляторов с 18 804 человек в 2019 г. до 19549 в 2020 г. В Москве отмечается похожая динамика: общая заболеваемость зависимостью от психостимуляторов в 2019 г. составила 972 человека, а в 2020 г. – 991 человек. Также наблюдается рост показателя общей заболеваемости полинаркоманией с 54977 человек в 2019 г. до 57 765 человек в 2020 г. В Москве этот показатель в 2019 г. составил 7861 человек, а в 2020 г. – 8090 человек [93]. Похожие тенденции прослеживаются и в показателях госпитализации пациентов с наркоманией. Отмечается рост госпитализированных больных с зависимостью от психостимуляторов с 3,2 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 4,0 на 100 тыс. населения в 2017 г., а также больных с сочетанной зависимостью с 10,1 на 100 тыс. населения в 2017 г. до 11,8 на 100 тыс. населения в 2018 г. [77]. В 2020 г. несколько снизилось количество госпитализированных пациентов с психозами вследствие употребления наркотиков и составило 4790 человек (5443 человека в 2019 г.). В Москве этот показатель увеличился, по сравнению с 2016 г., на 42 %. Необходимо отметить, что бóльшая часть психозов вызвана употреблением синтетических психостимуляторов. При этом досрочный отказ от проводимого лечения часто превышает 50 % среди всех обратившихся за помощью. На этом фоне наблюдается дефицит научно обоснованных методик терапии расстройств, связанных с употреблением наркотиков [38].

## **1.2. Клинические проявления разных видов зависимости от психостимуляторов**

Клиника синдрома зависимости от наиболее известных психостимуляторов описана многими авторами [84, 109, 294]. Ряд авторов отмечает, что у подростков с зависимостью от психостимуляторов среди преморбидных характеристик определяются биологические факторы риска, нарушения семейных отношений, гипоопека в воспитании, заострение неустойчивых личностных черт. Молодые люди, употребляющие психостимуляторы, отличаются рискованным поведением, поведением, направленным на поиск эйфории [202]. Формирование зависимости у подростков, в отличие от взрослых, протекает более длительно, прослеживается тенденция к употреблению нескольких ПАВ на начальных этапах, наблюдается периодическая форма употребления, нередко передозировки наркотиками, характерны короткие периоды трезвости. В рамках СО у молодых людей с зависимостью от психостимуляторов преобладают аффективные расстройства над соматовегетативными, нехарактерен болевой компонент. Исследователи подчеркивают более выраженные медико-социальные последствия употребления психостимуляторов у подростков в сравнении со взрослыми пациентами [67, 80, 243, 403].

Встречаются работы, в которых представлены клинические особенности постабстинентного этапа зависимости от психостимуляторов. Авторы отмечают шизофреноподобные проявления (параноидные реакции, гипоманиакальные состояния, бредовые идеи, нарушения мышления в виде соскальзывания, непоследовательности и резонерства), соматоневрологические расстройства (общее физическое истощение, нейротрофические нарушения, полиорганная недостаточность), психоорганический синдром. Эти особенности определяют тактику ведения данных больных на реабилитационном этапе [90, 118].

Большинство синтетических психостимуляторов, выявляемых в последние годы, представляет собой комбинацию синтетических катинонов: мефедрона, метилона и метилendiоксипировалерона (МДПВ). Синтетические катиноны

являются выраженными ингибиторами обратного захвата норадреналина, серотонина и дофамина. Селективность изменяется от одного ПАВ к другому [231, 331, 353]. Некоторые авторы предлагают следующую классификацию: 1) кокаин-подобный тип (мефедрон, метилон): угнетает обратный захват дофамина. Увеличивает уровень серотонина; 2) метамфетамин-подобный тип (катинон, меткатинон): угнетение обратного захвата дофамина и норэпинефрина. Увеличивает уровень дофамина; 3) пировалерон-подобный тип (пировалерон, МДПВ): угнетает обратный захват эндорфинов, не способствуют высвобождению катехоламинов [166, 382].

Действие метилона на организм схоже с действием «экстази» (3,4-метилендиоксиметамфетамин, МДМА). Мефедрон по своим эффектам, оказываемым на организм, схож с метамфетамином, а МДПВ – с кокаином [265, 287, 383]. Другие авторы подчеркивают схожесть клинической картины при интоксикации новыми синтетическими психостимуляторами с амфетамином [301, 363, 370]. Большинство исследователей подчеркивают низкую разработанность проблемы: существуют единичные исследования на небольшом количестве пациентов, в которых авторы пытаются установить механизм формирования, клинические проявления и последствия зависимости от новых синтетических психостимуляторов [232]. Необходимо отметить, что изучение новых синтетических психостимуляторов и формирующейся зависимости от них сопряжено с рядом проблем, среди которых сложность диагностики употребления данных веществ [228, 321, 376], быстрый распад в организме [278, 389] и стертость картины интоксикации до формирования зависимости [316, 342]. Для лабораторной диагностики большинства современных синтетических психостимуляторов необходимо использовать методы газовой хроматографии-масс-спектрометрии и жидкостной хроматографии-масс-спектрометрии [227, 245].

Но все же существуют работы, в которых авторы пытаются показать механизмы формирования и проявления зависимости от новых синтетических психостимуляторов. Исследователи сообщают, что синтетические психостимуляторы чаще всего употребляются интраназально или перорально, реже

– парентерально или путем курения. Психостимулирующий эффект новых препаратов связан с нарушениями в обмене нейромедиаторов в центральной и периферической нервной системе [13, 288, 392]. При интраназальном употреблении действие синтетических психостимуляторов на организм начинается через 5 минут, максимум через 20 минут. Максимальная выраженность эффекта от синтетических психостимуляторов длится около 2 часов, максимально – до 7 часов [83, 197, 220, 255].

Интоксикация синтетическими психостимуляторами отличается эйфорией, повышением настроения, увеличением энергетического потенциала и эмпатией, двигательной расторможенностью и повышением сексуальной активности. Пациенты с зависимостью от психостимуляторов отмечают нежелательные эффекты: сведение мышц челюсти, ухудшение аппетита, гипертермию, потливость, сердцебиение и ухудшение памяти. Часто встречаются соматические осложнения периода острой интоксикации синтетическими психостимуляторами: повышение артериального давления, понижение натрия в крови, тошнота, рвота, боли в области сердца [46].

Зависимость от синтетических психостимуляторов, по некоторым данным, формируется в течение 1–3 месяцев при систематическом употреблении. Авторы разделяют две фазы в структуре СО. В острой фазе наблюдаются аффективные расстройства. Преобладают тревожная депрессия, нарушения сна, ухудшение аппетита, моторное возбуждение, слуховые галлюцинации. Подострая фаза отличается аффективными колебаниями с замедлением двигательной активности, ухудшением аппетита, адинамией, нарушениями сна.

Средняя продолжительность СО составляет от 15 до 25 дней и зависит от вида наркотического вещества, соматического и психического состояния пациента [266, 398].

Некоторые исследователи отмечают, что СО синтетических психостимуляторов имеет схожую картину с отменой других стимуляторов (включая кокаин). Физический компонент практически отсутствует, а характерно выраженное ПВН [83, 91]. По некоторым данным, наркотики данной группы

обладают высокой наркогенностью. Потребители синтетических катинонов отмечают выраженное влечение к наркотику с постоянным желанием увеличить дозу ПАВ [157]. Есть данные о потребителях синтетических катинонов, которые вводили себе до 10 разовых доз ПАВ одна за другой [145, 198, 221].

В другом исследовании авторы отмечают клинико-психопатологические особенности пациентов с зависимостью от психостимуляторов, в том числе от синтетических катинонов. У пациентов чаще всего наблюдалась острая интоксикация с нарушением восприятия (слуховые и зрительные галлюцинации, бред преследования, страх, беспокойство). Неосложненная интоксикация психостимуляторами характеризуется маниакальными проявлениями (неусидчивость, говорливость, переоценка собственных возможностей, мидриаз, сердцебиение). Острая интоксикация с делирием характеризовалась помрачением сознания, психомоторным возбуждением, страхом, яркими тактильными и зрительными галлюцинациями. СО психостимуляторов у обследованных больных характеризовался субдепрессией, дисфорией, гиперестезией по всему телу [164, 336]. Похожие результаты получены в других исследованиях, авторы отмечают, что психотические проявления после употребления «солей для ванн» выражаются в паранойе со слуховыми и зрительными галлюцинациями [284, 297]. Эти проявления могут сохраняться до 4 недель [194, 327]. По некоторым данным, интоксикации с психотическими проявлениями является результатом употребления МДПВ [309]. Авторы подробно описывают клинику делириозного синдрома при употреблении «новых психостимуляторов». Характерны дезориентировка в месте и времени и сохранение правильной ориентировки в собственной личности, психомоторное возбуждение, истинные зрительные и слуховые галлюцинации, бредовые идеи, отражающие галлюцинации. В отдельных случаях при употреблении психостимуляторов наблюдался острый бредовый синдром с бредом преследования, выраженным возбуждением, тревогой и страхом [135, 392].

В другой работе подчеркивается, что наличие травмы головы повышает риск развития психотических осложнений при употреблении синтетических катинонов.

У потребителей синтетических катинонов без сформированной зависимости осложнения интоксикации чаще всего представлены в виде кататонического возбуждения. У пациентов со сформированной зависимостью от психостимуляторов психотические осложнения представлены чаще всего в виде параноидного синдрома. Для больных со сформированной зависимостью от психостимуляторов и перенесших психотическое состояние в результате употребления синтетических катинонов характерно употребление опиоидов (героин) в анамнезе. Эти же больные чаще всего употребляют наркотики внутривенно. Пациенты без сформированной зависимости от психостимуляторов и употребляющие катиноны чаще совмещают употребление наркотика с алкоголем и преимущественно употребляют наркотик не внутривенным способом [43].

В другом исследовании по результатам химико-токсикологического скрининга было установлено, что наиболее употребляемым наркотическим веществом на территории Республики Башкортостан является альфа-пирролидиновалерофенон ( $\alpha$ -PVP), относящийся к синтетическим катинонам. Были выявлены личностные особенности 182 пациентов, а также клинические особенности интоксикации и синдрома зависимости от синтетических катинонов. Выявлены генотипы на основе аллельных вариантов генов дофаминергической и серотонинергической систем, характерные для зависимости от синтетических катинонов. Выявлена клинико-генетическая ассоциация между выявленными генотипами с фенотипом зависимости от синтетических катинонов и индивидуально-психологическими особенностями больных [48]. Результаты генотипирования в данной работе не могут быть применены ко всей популяции, так как в исследование вошли пациенты – этнические татары. Необходимы дальнейшие исследования в других этнических группах.

В другом исследовании описаны клинические проявления зависимости от психостимуляторов и серотонинергических психотомиметиков нового поколения ( $\alpha$ -PVP, 3-СМС, 4-СМС, 4-метил I-N, N-диметилкатинон и 3-ММС). Для картины опьянения характерны психическая активность, повышенная работоспособность, повышение настроения, снижение аппетита. Авторы подчеркивают большúю

вероятность развития галлюцинаторно-бредового синдрома при употреблении психостимуляторов, а также различных соматоневрологических расстройств. Вещества данного класса обладают большой токсичностью в минимальных дозах, что часто ведет к передозировкам и летальному исходу [7].

В ряде работ описаны клинические особенности зависимости от МДПВ. Авторы отмечают быстрый темп формирования зависимости, быстрый рост толерантности к ПАВ, развитие психотических шизофреноподобных состояний на высоте наркотизации. Также авторы отмечают выраженную социальную дезадаптацию таких больных и длительно сохраняющуюся депрессивную постпсихотическую симптоматику [62, 219, 275, 308].

Некоторыми авторами подчеркивается, что в последнее время растет количество пациентов с психотическими расстройствами после употребления современных синтетических психостимуляторов [58, 60, 161]. Исследователи отмечают, что психотические расстройства наблюдаются не только у пациентов со сформированной зависимостью, но и при однократном употреблении ПАВ [135, 259, 290, 402]. В клинической картине таких психозов преобладает шизофреноформная симптоматика, данные состояния склонны к затяжному течению. Их диагностика осложняется трудностью выявления современных синтетических психостимуляторов в биологических средах, что требует дальнейшего изучения данной проблемы [229, 277]. Подобные данные получены и в другом исследовании. В г. Владивостоке в период с 2012 г. по 2014 г. количество госпитализированных больных с психотическими расстройствами вследствие употребления синтетических психостимуляторов увеличилось в 3 раза и составило 72 % от общего количества больных с интоксикационными психозами. В большинстве случаев психотическое расстройство развивалось через 0,5–2 часа после употребления ПАВ и характеризовалось расстройствами восприятия, идеями воздействия, слезкой, слуховыми, тактильными и зрительными галлюцинациями. Длительность психозов составляла от нескольких дней до 2–3 недель [10].

На основании проведенного анализа данных литературы можно сделать вывод, что за последние годы появилось большое количество отдельных

исследований с описанием клинических проявлений интоксикации и синдрома зависимости при эпизодическом и систематическом употреблении различных современных психостимуляторов. Авторами подчеркиваются сложности в выявлении новых ПАВ с психостимулирующим действием, размытость клинической картины, сложности в дифференциальной диагностике многих клинических проявлений зависимости с психическими заболеваниями. Необходимы дальнейшее изучение данной проблемы с целью систематизации получаемых клинических результатов, совершенствование диагностических возможностей, что повысит качество оказания помощи больным с психическими и поведенческими расстройствами, вызванными употреблением различных психостимуляторов.

### **1.3. Особенности клинических проявлений зависимости от психостимуляторов в сочетании с другими зависимостями и психическими расстройствами**

В современных условиях наблюдается рост употребления наркотических веществ с психостимулирующим действием, увеличивается число случаев сочетанного употребления психостимуляторов с другими ПАВ. Это особенность современных наркологических заболеваний [27, 84, 411]. В Европе среди пациентов, сочетано употребляющих ПАВ, наиболее часто встречается сочетание употребления опиоидов и кокаина (37 %), стимуляторов с опиоидами и транквилизаторами (25 %). Отмечается большое количество пациентов, употребляющих несколько ПАВ одновременно (30 %) [248, 272, 295]. В США чаще всего встречается сочетанное употребление опиоидов вместе с каннабиноидами или стимуляторами [251, 358, 378].

В публикации Рохлиной М.Л. рассмотрены различные варианты комбинированного употребления ПАВ, в том числе опиатов и психостимуляторов, психостимуляторов с холинолитиком тропикамидом. Автор подчеркивает, что сочетанное употребление ПАВ приводит к искажению клинических проявлений,

оказывает влияние на скорость формирования зависимости, приводит к тяжелым медицинским и социальным последствиям заболевания.

Описаны возможные причины сочетанного употребления ПАВ. На начальных этапах формирования зависимости употребление нескольких веществ возможно с целью изменения своего состояния в рамках периода, когда происходит выбор предпочитаемого наркотика. В отдельных случаях наблюдается заместительная наркотизация вследствие отсутствия предпочитаемого наркотического вещества. Комбинированное употребление ПАВ часто связано с особенностями рынка: больные употребляют те вещества, которые более доступны. Сочетанное употребление двух и более веществ может быть связано с пролонгированием эйфории или с целью достижения определенной эйфории.

Сочетанному употреблению опиатов и психостимуляторов, в большинстве случаев, предшествует период приема одного из этих ПАВ с формированием зависимости к нему. При опиной наркомании больные вводят себе психостимуляторы с целью поиска новых ощущений или с целью смягчения абстинентных расстройств (опийного абстинентного синдрома, ОАС). При этом употребление психостимуляторов приводит к облегчению болевой симптоматики, уменьшению астеновегетативных проявлений, приливу сил и бодрости в рамках ОАС.

Чаще встречается опиная наркомания с эпизодическим употреблением психостимуляторов и реже – зависимость от психостимуляторов с эпизодическим употреблением опиатов.

В клинике смешанной интоксикации при одновременном введении опиатов и психостимуляторов в организм выделяют две фазы, сменяющие друг друга. Первая фаза отличается большей длительностью, интенсивностью «прихода». Для второй фазы характерны повышение настроения, благодушие, расслабленность, но при этом пациенты испытывают прилив сил, ощущение всемогущества и бодрости. В случае превалирования в употреблении опиатов в структуре ОАС преобладают алгические и вегетативные расстройства. При превалировании психостимуляторов преобладают астено-депрессивные расстройства, аффективные колебания со

вспышками раздражительности и агрессии и нарушения сна. Аффективные колебания при сочетанном употреблении опиатов и психостимуляторов сохраняются длительное время. Сочетанное употребление психостимуляторов и опиатов приводит к ранним и глубоким личностным изменениям, тяжелым соматоневрологическим осложнениям, социальной отгороженности больных.

Также Рохлина М.Л. отмечает учащение случаев сочетанного употребления амфетаминов и тропикамида. Тропикамид вводится внутривенно, после введения амфетамина, с целью усилить эйфорию. По описанию больных, употребление тропикамида усиливает «приход» от психостимуляторов. Через несколько дней такого сочетанного употребления у больных могут возникать психотические расстройства в виде зрительных галлюцинаций, бреда преследования и отравления. Также в этот период отмечается отсутствие сна и аппетита. Характерны быстрое увеличение толерантности к тропикамиду (до 50 мл в сутки), а также утрата количественного контроля при его употреблении и генерализованное влечение к нему. Автор отмечает увеличение толерантности к психофармакотерапии при лечении больных с сочетанной зависимостью от психостимуляторов и тропикамида [111].

В работе Винниковой М.А. с соавторами определены сочетания ПАВ, которые наиболее часто встречаются в практической работе. Исследователи выделяют сочетанное употребление опиоидов и алкоголя, кокаина и алкоголя, психостимуляторов (кокаин, амфетамин) и опиоидов, седативно-снотворных веществ и алкоголя, опиоидов и седативно-снотворных препаратов, прием каннабиноидов, синтетических каннабиноидов и других ПАВ. Авторы на основании литературных данных дают рекомендации по диагностике и лечению различных вариантов полинаркомании, при этом подчеркивают низкую эффективность существующих медикаментозных методов терапии [27].

По данным зарубежных исследователей, употребление синтетических катинонов часто сочетается с другими ПАВ (алкоголь, МДМА, гашиш, кокаин). Об этом сообщило более 80 % пациентов [299, 310, 313, 361]. Все пациенты с передозировкой мефедроном, поступившие в отделение реанимации, употребляли

несколько ПАВ [200, 355]. Скрининговое исследование мочи на ПАВ и посмертные токсикологические исследования в большинстве случаев показывают наличие вместе с синтетическими психостимуляторами других ПАВ [374]. В результате обследования 486 человек, находившихся на лечении в наркологической клинике, три четверти употребляли вместе с опиоидами несколько ПАВ одновременно. Из этих же пациентов более половины употребляли более одного ПАВ до поступления. Из пациентов, употребляющих опиоиды, почти три четверти ( $n = 187$ , 69,5 %) за предыдущие 30 дней до поступления употребляли вместе с опиоидами алкоголь ( $n = 80$ , 29,7 %), кокаин ( $n = 25$ , 9,3 %) или амфетамин ( $n = 142$ , 52,8 %). Авторы выделили три доминирующих модели употребления ПАВ у пациентов: 1) доминирующее употребление алкоголя; 2) доминирующее употребление нескольких ПАВ; 3) доминирующее употребление опиоидов. Исследователи подчеркивают важность изучения причин и механизмов употребления пациентами нескольких ПАВ. Авторы призывают более тщательно обследовать пациентов при поступлении для выявления употребления нескольких ПАВ [344].

В ряде работ подчеркнута, что диагностика и лечение пациентов с зависимостью от нескольких ПАВ, в том числе и с зависимостью от психостимуляторов, осложняются наличием большого процента коморбидной патологии у таких пациентов. Авторы отмечают, что в подростковом возрасте у больных с полинаркоманией часто встречаются различные формы антисоциального поведения, во взрослом возрасте встречаются синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ), расстройства личности, аффективные расстройства, эндогенные расстройства (шизофрения и шизотипическое расстройство) [156, 179, 223, 233, 312]. По разным данным, доля больных с зависимостью от наркотиков, в том числе с зависимостью от психостимуляторов, и эндогенными процессуальными расстройствами составляет от 10 % до 20 %. В работах 1950–1960-х годов говорилось о 2–4 % больных шизофренией и биполярным аффективным расстройством, имеющих наркоманию. В последние годы количество данных пациентов возросло до 20–25 % [256, 262, 375, 397]. Некоторые исследователи подчеркивают неслучайность достаточно большого

процента встречаемости коморбидной патологии у больных, употребляющих психостимуляторы. Например, авторы отмечают общность патогенетических механизмов формирования зависимости от ПАВ, и психостимуляторов в частности, и СДВГ. Эти отдельные заболевания имеют общую биологическую основу [252, 254, 276], а также общий эндотип (импульсивность), которые определяют развитие каждого расстройства [271]. Это находит подтверждение в работах ряда авторов, которые указывают на наличие антисоциального расстройства личности и зависимости, в том числе от психостимуляторов, у подростков с СДВГ [151, 180, 222]. До настоящего времени нет четко установленной причинно-следственной связи коморбидной психической патологии и зависимости от психостимуляторов. Наиболее распространенной точкой зрения среди исследователей является гипотеза «самолечения», которую предложил Khantzian E.J. Согласно данной гипотезе, больные с психическим расстройством (СДВГ), используют наркотические вещества (психостимуляторы) для стабилизации своего психического статуса и психологической адаптации в социуме. Повторное употребление может приводить к формированию зависимости у таких пациентов [35, 120]. По некоторым данным, употребление синтетических психостимуляторов может быть причиной развития шизофрении [163, 377].

На основе анализа литературы ряд авторов формируют особенности взаимного влияния зависимости от психостимуляторов и шизофрении. Авторы отмечают, что процент встречаемости аддиктивной патологии у больных шизофренией, по разным данным, составляет не менее 50 %. Зависимость от психостимуляторов у больных шизофренией имеет свои особенности: часто беспорядочное употребление ПАВ, темп прогрессивности формирования зависимости высокий или замедленный, одновременное употребление нескольких ПАВ, характерна нерегулярность введения ПАВ. Больные шизофренией предпочитают ПАВ, вызывающие психотические состояния, влечение к наркотику резко выражено, при этом клиника СО выражена слабо [162, 340, 400]. По мнению Овсянникова М., у больных шизофренией формируется своеобразная субпсихотическая основа, на которую накладывается аддиктивная патология. К

особенностям патологического влечения к психостимуляторам у больных шизофренией относятся: стойкая сверхценность, отсутствие критики к зависимости и шизофреническому процессу, аффективное напряжение. Актуализация ПВН обуславливается субдепрессивным аффектом, тревожной и невротоподобной симптоматикой в рамках подострых приступов шизофренического процесса. Дезактуализация ПВН происходит на фоне обострения параноидной или онейроидной симптоматики. Во время ремиссии шизофренического процесса актуализация ПВН происходит на фоне дисфорических вспышек, дезактуализация ПВН происходит на фоне полноценной ремиссии или преобладания негативной симптоматики по типу апато-абулического синдрома [88]. По мнению некоторых авторов, амфетамин является триггером шизофренического процесса. Схожесть нейрхимических механизмов психопатологических расстройств при эндогенном заболевании и воздействии психостимулятора на головной мозг является причиной длительного и низкоэффективного лечения зависимости от психостимуляторов, маскирующих эндогенное расстройство. При употреблении психостимуляторов наблюдается высокий риск развития параноидного или галлюцинаторно-параноидного синдрома, которые характерны для шизофрении. Психотические состояния могут возникать как в состоянии интоксикации, так и в период СО психостимуляторов. При купировании интоксикации и СО в некоторых случаях психотические переживания затягиваются и дальше патологический процесс протекает по типу эндогенного заболевания [307, 325].

Ряд авторов сообщает, что большинство интоксикационных психозов вследствие употребления синтетических психостимуляторов протекает по типу шизофреноподобных. Авторы говорят о сложности дифференциальной диагностики эндогенных психозов и психозов после употребления психостимуляторов. В литературе недостаточно информации по дифференциальной диагностике таких состояний, эта проблема требует дальнейшего изучения [152, 279, 333].

В современных условиях, при наличии на рынке большого количества различных наркотических веществ, в поле зрения врача психиатра-нарколога все чаще попадают пациенты с полинаркоманией, имеющие различную психиатрическую коморбидную патологию [26]. Большинство исследователей отмечают трудности в дифференциальной диагностике психического статуса в результате употребления психостимуляторов или обострения психиатрической патологии. Необходимо дальнейшее изучение таких пациентов для совершенствования диагностических критериев с целью верификации диагноза и разработки индивидуального плана терапии выявляемых состояний.

#### **1.4. Современные подходы к терапии зависимости от психостимуляторов**

В современных условиях комплексной, патогенетически обоснованной психофармакотерапии зависимости от психостимуляторов не разработано [161, 192, 386, 415].

По устоявшимся принципам, лечение зависимости от психостимуляторов состоит из ряда этапов, оно комплексное, подбирается индивидуально и имеет длительный срок. Терапия зависимости осуществляется в стационарных и амбулаторных условиях согласно утвержденным стандартам оказания медицинской помощи по профилю «психиатрия-наркология» (Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 30 декабря 2015 г. № 1034 (зарегистрировано в Минюсте России 22 марта 2016 г., № 41495) «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «психиатрия-наркология» и порядка диспансерного наблюдения за лицами с психическими расстройствами и/или расстройствами поведения, связанными с употреблением психоактивных веществ»). Лечение в стационарных условиях показано при тяжелом или среднетяжелом состоянии пациента: тяжелое течение заболевания (высокая прогрессивность течения, высокая толерантность к ПАВ, постоянная форма употребления ПАВ); тяжело и/или длительно протекающий СО; выраженные соматические и неврологические осложнения зависимости;

неодолимое влечение к ПАВ; низкая мотивационная установка на сохранение трезвого образа жизни; короткие ремиссии или их отсутствие. Основные этапы лечения зависимости от психостимуляторов: 1) терапия основных проявлений СО; 2) терапия ПВН; 3) реабилитационный этап.

В структуре СО психостимуляторов преобладает психопатологическая симптоматика. Как правило, отмечаются депрессивные расстройства по дисфорическому типу, стойкие диссомнические расстройства, суицидальноопасные состояния, чувство страха, выраженное влечение к ПАВ. Возможны нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы [84, 380]. По современным представлениям, препаратами выбора при лечении СО психостимуляторов являются антидепрессанты [320, 348, 349, 371]. Предпочтительнее использование антидепрессантов, влияющих на дофаминергическую и серотонинергическую нейромедиаторные системы [149, 329, 369, 405]. В исследованиях было показано, что антидепрессанты влияют на ПВН в краткосрочной перспективе [103], и однозначного мнения по их использованию при СО психостимуляторов нет [196, 213, 350, 359]. Остальная психофармакотерапия (антипсихотики, бензодиазепины, нормотимики) применяются строго по показаниям [84, 103, 130, 406]. Имеются отдельные сообщения по эффективности психофармакотерапии при психотических состояниях, вызванных употреблением синтетических психостимуляторов, авторы даже рекомендуют комбинации препаратов (Лоразепам + Галоперидол; Диазепам + Галоперидол) с целью более эффективного купирования психотических состояний, вызванных синтетическими катинонами. Данные исследования выполнены на небольшом количестве пациентов и требуют дальнейшего изучения [304, 408]. Эффективность применения препаратов из группы «Психостимуляторы» для лечения СО при зависимости от психостимуляторов не была доказана [357]. В частности, в одном из обзоров авторы объединили результаты исследований по эффективности фармакотерапии у пациентов с зависимостью от психостимуляторов с СДВГ. При зависимости от амфетамина или кокаина и СДВГ на фоне терапии Метилфенидатом у пациентов отмечалась

редукция симптомов СДВГ, при этом существенной положительной динамики и значимой ремиссии в отношении зависимости не наблюдалось [35, 120].

В ряде исследований доказана эффективность назначения Дисульфирама при сочетанной зависимости от кокаина и алкоголя [289]. В последующем было показано, что применение Дисульфирама эффективно снижает влечение к кокаину и другим психостимуляторам без сочетанного употребления алкоголя при совместном использовании психотерапевтических методик [181]. По некоторым данным, эффективна комбинация Дисульфирама и Налтрексона при сочетанной зависимости от психостимуляторов и алкоголя [144]. В настоящее время имеется единственное доказательное исследование, которое показало, что Клозапин уменьшает тягу к каннабису у амбулаторных больных с шизофренией.

Многими исследователями подчеркивается, что лечение зависимости от психостимуляторов является сложной задачей современной наркологии [348, 360]. В отличие от опиоидной наркомании, при зависимости от психостимуляторов отсутствуют лекарства, блокирующие связь наркотика с биологической мишенью [285].

Имеются данные, согласно которым некоторые исследователи пытались создать вакцину к кокаину и другим стимуляторам, однако результаты этих исследований не получили широкого практического применения ввиду низкого титра экспрессируемых антител, отсутствия перекрестной защиты от других видов психостимуляторов, большого количества нежелательных лекарственных реакций [241, 270, 339, 418]. В работах Головки А.И. с соавторами показана перспектива применения модуляторов систем транспорта моноаминов в качестве лекарственных средств для лечения зависимости от психостимуляторов. Авторы особенно выделяют атипичные ингибиторы цитоплазматического транспортера дофамина, двойные релизеры дофамина и серотонина, вещества с гибридной активностью, аллостерические лиганды транспортера дофамина и модуляторы везикулярного переносчика VMAT-2. Исследователи подчеркивают эффективность данных средств при зависимости от кокаина, амфетамина и метамфетамина. Результаты данных исследований требуют дальнейших

изучений [69].

Что касается дизайнерских наркотиков, в том числе современных психостимуляторов, исследования, доказывающие эффективность фармакотерапии, в настоящее время отсутствуют. По мнению многих исследователей и практикующих специалистов, нужна срочная разработка алгоритмов фармакологического и психотерапевтического лечения зависимости от дизайнерских наркотиков [224, 225].

Как и при других видах зависимостей, у пациентов с зависимостью от психостимуляторов в комплексной терапии активно применяются психотерапевтические методы. Психотерапия ориентирована на коррекцию поведенческих нарушений, аффективных расстройств, личностных девиаций, нормализацию социального функционирования пациента, мотивацию на продолжение терапии в рамках лечебно-реабилитационной программы (ЛРП), на отказ от употребления ПАВ, восстановление социального и профессионального статусов [2]. В соответствии с поставленными целями психотерапии, необходимо выбирать оптимальные мишени психотерапевтического воздействия у конкретного пациента [124]. В процессе психотерапии, независимо от выбранного метода, формируются неспецифические лечебные факторы (психотерапевтические отношения, обратная связь, эффект ожиданий (плацебо), групповая динамика), которые важно учитывать в процессе работы [334, 335]. В настоящее время для психотерапии пациентов с зависимостью от психостимуляторов используются психотерапевтические методики с доказанной эффективностью: мотивационная психотерапия (мотивационное интервью) [237, 404], когнитивно-поведенческая психотерапия [148], терапия ситуационного контроля [146, 230, 249, 281], профилактика рецидива [319], семейная терапия [79, 311, 326], терапия средой, трудотерапия, оккупационная терапия [246], краткосрочные мотивационные и поведенческие интервенции [362], терапия, стимулирующая на участие в 12-шаговых программах [160], транзакционный анализ [240, 250], психодинамическая психотерапия [258]. Критериями эффективности психотерапевтического воздействия являются: неупотребление ПАВ, развитие стойкой ремиссии, прием

психофармакотерапии, удержание пациента в ЛРП, повышение его качества жизни, решение проблем, стоящих перед пациентом.

По современным представлениям, неотъемлемой частью лечения зависимости от психостимуляторов является реабилитация [20]. Она влияет на сохранение положительных результатов, которых удалось добиться на предыдущих этапах лечения. Это реализуется за счет восстановления или формирования оптимального социального функционирования больного с зависимостью от психостимуляторов. В процессе реабилитации наблюдаются сохранение трезвого образа жизни, формирование личностного, морально-этического, интеллектуального, эмоционального и творческого потенциала пациента [158, 195, 280, 296, 338, 407]. Существенной проблемой в реабилитации пациентов с зависимостью от психостимуляторов является повреждение ряда психологических функций [303], однако эти функции могут быть сформированы или заменены развитием других функций или формированием новых навыков [22, 44]. Реабилитационная программа при зависимости от психостимуляторов включает три сменяющих друг друга этапа: восстановительный (предреабилитационный), медицинская реабилитация (МР), профилактический (постреабилитационный). Медицинская часть также проходит в три этапа: адаптационный, интеграционный и стабилизационный. Авторами рекомендуется придерживаться принципов этапности и непрерывности лечебных и реабилитационных мероприятий на всех этапах медицинской реабилитации [147, 212, 273]. Необходимо применять мультидисциплинарный подход в реабилитации пациентов с синдромом зависимости, включая зависимость от психостимуляторов [324, 373]. Для формирования наиболее оптимальной программы реабилитации авторы рекомендуют определять уровень реабилитационного потенциала (УРП) у всех пациентов, поступающих на реабилитацию [45]. Рекомендовано проводить краткосрочную интервенцию в виде консультации и мотивационное интервью при поступлении пациента на реабилитацию [317, 328]. Исследователями рекомендуется использовать наиболее эффективные методы психотерапии с целью удержания пациента в рамках

реабилитационного процесса, купирования ПВН [385, 409]. На всем протяжении реабилитационной программы рекомендовано проводить психообразовательную работу для пациентов и их родственников [264, 341, 365, 393], а также осуществлять психокоррекционную и психотерапевтическую работу с родственниками пациента [247]. По данным литературы, наиболее эффективно проводить личностно-ориентированную психотерапию [3], а также психотерапию, направленную на формирование межличностных и поведенческих навыков, а также коррекцию социальных отношений [209, 250] на всех этапах реабилитации. В процесс реабилитации пациентов с зависимостью от психостимуляторов необходимо включать трудотерапию [315, 395], поощрять и мотивировать пациентов на участие в группах само- и взаимопомощи [236, 384], способствовать социальной поддержке пациентов, находящихся на реабилитации [21, 396].

По некоторым данным, при реабилитации пациентов с зависимостью от психостимуляторов необходимо учитывать ряд особенностей. Этим больным нужна более продолжительная адаптация к процессу реабилитации (4–6 месяцев), при этом основное значение имеет медикаментозное лечение, направленное на купирование интенсивного ПВН (дисфорических вспышек, генерализованного влечения к ПАВ, поведенческих расстройств) и терапию соматических осложнений. После этого пациенты постепенно включаются в групповую психотерапию. На первых этапах больные приобщаются к трудовой деятельности, далее начинают заниматься более целенаправленными видами психотерапии (работа по 12-шаговой программе, арт-терапия, спортивная терапия), учитываются возможности реабилитационной программы больных с зависимостью от психостимуляторов в режиме терапевтического сообщества в рамках стационарного реабилитационного наркологического отделения [90].

Из всего вышеперечисленного следует, что на сегодняшний день не существует схем психофармакотерапии, доказавших свою эффективность в лечении СО и зависимости от психостимуляторов. Разработаны общие психотерапевтические подходы в рамках реабилитационной программы, направленные на стабилизацию психического состояния и восстановление

социального функционирования пациентов. Необходима разработка нового персонализированного подхода в рамках реабилитационной программы, включающего психофармакотерапию и психотерапевтические техники с учетом состояния биомаркеров пациентов с зависимостью от психостимуляторов, с сочетанной зависимостью от психостимуляторов и других ПАВ.

### **1.5. Персонализированный подход к лечению наркологических больных (с учетом генетических исследований)**

Персонализированное направление – новый междисциплинарный подход к диагностике, лечению и профилактике заболеваний [123, 191], на основе которого происходит развитие всей медицины и современной наркологии в частности. Одной из причин развития данного направления медицины являются достижения фармакогенетики, а также Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 апреля 2018 г. № 186 «Об утверждении Концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины». Основой новой концепции является индивидуальный прогноз развития заболевания и(или) выбор метода лечения при наступлении его. Варианты диагностики, лечения и профилактики формируются индивидуально для каждого пациента и зависят от состояния его биомаркеров.

Персонализированный подход к терапии больных с зависимостью от психостимуляторов должен рассматриваться в рамках традиционной биопсихосоциальной модели развития наркологического заболевания. В рамках биопсихосоциальной модели можно выделить факторы, оказывающие влияние не только на формирование болезней зависимости, но и на эффективность проводимой терапии. В качестве биологического фактора в рамках персонализированного подхода к профилактике и лечению наркологических заболеваний используется система молекулярно-генетического профиля дофаминовой нейромедиаторной системы [56]. Метод основан на установлении генетических маркеров (вариантов генов, определяющих работу дофаминовой

нейромедиации) с целью определения высокого или низкого риска развития алкогольной и опиоидной зависимости [57]. Определение уровня генетического риска развития наркологического заболевания может быть использовано в качестве аргумента в мотивационной работе с пациентами с целью удержания в реабилитационной программе. На небольшом количестве пациентов было показано, что пациенты с высоким риском развития заболевания дольше находятся в программе реабилитации, а пациенты со средним и низким риском раньше прерывают программу, что приводит к срыву и рецидиву заболевания [140]. В другом исследовании авторами доказано, что фактор семейной отягощенности у пациентов с зависимостью от наркотиков в несколько раз понижает мотивацию к прохождению курса реабилитации у больных и требует максимальной мотивационной психотерапии с ними [85].

Применяются и другие биологические маркеры – гены, кодирующие активность фермента дофамин-бета-гидроксилазы (DBH) и белка-переносчика дофамина (DAT), которые применяются для установления риска проявления тяжелых осложнений СО (алкогольный делирий и судорожные припадки) [61].

Нарушение серотониновой нейромедиации является одним из звеньев патогенеза зависимости от психостимуляторов [110, 318]. Полиморфизм в генах, контролирующих работу серотониновой системы головного мозга, связан с психиатрической и наркологической патологией [52, 94, 142, 268]. В предыдущих исследованиях показано, что полиморфизм в генах, контролирующих работу серотониновой нейромедиации и нейропластических механизмов головного мозга, связан с эффективностью мотивационной работы, качеством реабилитационных мероприятий и длительностью ремиссий у пациентов с зависимостью от психостимуляторов [32, 99].

В качестве биологического фактора в рамках персонализированного подхода и биопсихосоциальной модели, оказывающего влияние не только на формирование наркологической патологии, но и на результативность лечения больных с зависимостью, может выступать активность нейротрофического фактора головного мозга (Brain Derived Neurotrophic Factor, *BDNF*). Ряд работ показывает,

что *BDNF* определяет рост и дифференцировку новых серотонинергических, дофаминергических и холинергических нейронов, формирование и развитие аксонов и дендритов, формирование новых синаптических связей, участвует в процессах долговременной памяти и определяет способность к обучению, отвечает за процессы нейропластичности головного мозга [75, 100, 190, 337, 413]. Сниженное количество *BDNF* ухудшает пластичность нейронов, снижает состояние памяти и ухудшает обучаемость, что впоследствии приводит к нарушениям когнитивных функций [394, 399, 401]. Вариабельность гена *BDNF rs6265* определяет активность нейротрофического фактора, он, в свою очередь, через механизмы нейропластичности определяет способность и скорость восприятия и усвоения новой информации больными [235, 390], в том числе в процессе психотерапии, что определяет результативность работы по программе медицинской реабилитации [96].

По данным ряда авторов, *BDNF* связан с развитием психических заболеваний, в том числе наркологической патологии [39, 97]. *BDNF* участвует в процессах нейропластичности в норме и при патологических состояниях. В частности, в некоторых исследованиях показано, что процессы, запускаемые *BDNF* в головном мозге, могут являться одним из звеньев формирования зависимости от ПАВ [182, 187, 216, 306]. В ряде работ отмечается, что активность *BDNF*, в зависимости от вариабельности гена *rs6265*, вместе с системой серотониновой нейромедиации влияют на развитие наркологической патологии [354], в том числе на формирование зависимости от психостимуляторов [204]. С другой стороны, накоплен материал, свидетельствующий о перспективности использования *BDNF* для лечения неврологических и психиатрических заболеваний [186, 201, 208], а также наркологической патологии, в частности опиоидной зависимости [126]. Существуют исследования, в которых показана роль *BDNF* в патогенезе алкогольной зависимости. В частности, обнаружено, что у лиц, страдающих алкогольной зависимостью, наблюдается низкий уровень *BDNF* в крови, который повышается во время СО, что коррелирует с тяжестью абстинентного состояния.

Авторы пришли к выводу, что низкий уровень *BDNF* способствует атрофии нейронов коры головного мозга и развитию алкогольной зависимости [94].

В ряде исследований показана большая роль мозгового нейротрофического фактора в развитии аффективных нарушений. Генетические исследования показывают, что полиморфизм *rs6265* гена *BDNF* связан с предрасположенностью к депрессиям [291]. Исследователи полагают, что белок *BDNF* модулирует эффективность традиционных антидепрессантов, содержание в плазме *BDNF* у пациентов с депрессивными расстройствами достоверно снижается и повышается при лечении антидепрессантами [188, 234, 283]. Полиморфизм *rs6265* гена *BDNF* связан с повышенным риском развития и тяжестью протекания аффективного биполярного расстройства [298, 351], большой депрессии [177, 183, 193], шизофрении [184, 185], различных тревожных расстройств [189], раннего слабоумия [391]. Есть данные, свидетельствующие о том, что полиморфизм *rs6265* гена *BDNF* участвует в формировании определенных черт личности, таких как «поиск новизны», и личностных черт, связанных с агрессивным поведением [172, 368]. При исследовании 796 пациентов с большим депрессивным расстройством было установлено, что полиморфизм в гене, кодирующем мозговой нейротрофический фактор, связан с увеличением суицидального поведения при назначении СИОЗС [274]. Полиморфизм гена *BDNF* влияет на ответ на антидепрессивную терапию и скорость наступления ремиссии при аффективных расстройствах [143, 174, 346].

Все вышеперечисленное говорит о перспективности использования полиморфизма гена, кодирующего *BDNF*, в качестве биологического маркера в рамках персонализированного подхода к диагностике и лечению наркологических больных и больных зависимостью от психостимуляторов, в частности.

Исходя из патогенетических механизмов формирования болезней зависимости и зависимости от психостимуляторов, в частности [11], в основе депрессивных расстройств в рамках СО психостимуляторов лежит нарушенный обмен нейромедиаторов. В многочисленных исследованиях доказана эффективность применения антидепрессантов, в частности СИОЗС, в лечении

депрессивных расстройств у больных наркологического профиля [4, 12, 24, 25, 133].

СИОЗС активно используются для купирования депрессивных расстройств в рамках СО психостимуляторов, а также для поддерживающей психофармакотерапии с целью предотвращения обострения ПВН (аффективного компонента) [82, 205, 244]. В то же время уровень досрочного прерывания лечения нередко составляет более 50 % от всех обратившихся к специалистам.

Накоплен большой опыт применения антидепрессантов у больных психиатрического профиля с различными аффективными нарушениями. При этом, по различным данным, от 15 % до 60 % пациентов с диагнозом «Рекуррентное депрессивное расстройство» оказываются не чувствительными к терапии антидепрессантами [217, 261, 347]. Авторами подчеркивается актуальность персонализированного подхода к подбору антидепрессивной терапии для сокращения времени пребывания пациента в стационаре [345].

В последние годы накоплены данные, свидетельствующие о том, что безопасное и эффективное лечение антидепрессантами зависит от биологических маркеров, имеющих генетический полиморфизм. В частности, рядом авторов подчеркивается важность степени прохождения антидепрессантов через гематоэнцефалический барьер в центральной нервной системе (ЦНС). Прохождение антидепрессантов через гематоэнцефалический барьер контролируется транспортным белком Р-гликопротеином, находящимся на внутреннем слое церебральных сосудов и регулирующимся геном *MDR1*. Вариабельность гена *MDR1* может приводить к уменьшению активности Р-гликопротеина и увеличению проникновения антидепрессантов в ЦНС. Это может быть причиной более высокой эффективности препаратов и приводить к формированию «центральных» нежелательных реакций [154]. В исследованиях пациентов с большим депрессивным расстройством было показано, что полиморфизм в гене *MDR1* связан с эффективностью терапии Эсциталопрамом. Авторы делают вывод, что полиморфизм в гене *MDR1* может являться индикатором тяжести депрессии и ответа на лечение Эсциталопрамом таких больных [153, 171]. Согласно современным представлениям, большúю роль в

эффективности психофармакотерапии играет активность ферментов микросомального окисления цитохромов Р-450 [127]. Система цитохромов принимает участие в метаболизме различных эндогенных и экзогенных соединений, в том числе и антидепрессантов. Активность изоферментов цитохрома Р-450 определяется вариабельностью генов, кодирующих эти ферменты. Наиболее вариабельны и изучены гены *CYP2D6* и *CYP2C19*. В зависимости от унаследованного полиморфизма *CYP2D6* и *CYP2C19* больной может быть отнесен к группе медленного, среднего, быстрого и сверхбыстрого метаболизма [173, 416]. Доказано, что высокий риск нежелательных токсических реакций выявляется у больных с медленным метаболизмом, при этом сверхбыстрый метаболизм не позволяет достигать терапевтической концентрации лекарственного средства в крови, что закономерно ведет к отсутствию эффекта и терапевтической толерантности [150]. В России частота больных с генотипами «медленного» метаболизма достигает 20–25 % [105].

В зарубежной литературе представлено большое количество исследований, показывающих прямую связь эффективности и безопасности проводимой терапии СИОЗС (Эсциталопрамом в частности) и полиморфизмом генов *CYP* у пациентов с депрессивными расстройствами. В частности, показана связь полиморфизма *CYP2D6* и *CYP2C19* с концентрацией Эсциталопрама и его метаболитов в плазме крови [210, 211]. В других работах показана связь полиморфизма *CYP2D6* и *CYP2C19* со степенью выраженности нежелательных реакций на фоне лечения Эсциталопрамом [214, 410].

В наркологии также существуют работы, доказывающие связь эффективности психофармакотерапии с полиморфизмом в генах, кодирующих работу системы цитохрома Р-450 (*CYP*). В работах Застрожина М.С. с соавторами доказано, что эффективность лечения Галоперидолом больных алкогольной зависимостью во многом зависит от активности изоферментов системы цитохрома *CYP2D6* и *CYP3A4*. Полиморфизм гена *CYP2D6* сопряжен с риском нежелательных лекарственных реакций типа А [23, 28, 29, 30, 31]. В других исследованиях авторами установлена ассоциация полиморфизма генов, контролирующих

активность изоферментов системы цитохромов печени P-450 (*CYP*), с эффективностью и безопасностью терапии антидепрессантами, нормотимиками и транквилизаторами психических расстройств у больных с алкогольной зависимостью [33, 95, 128].

С другой стороны, существует ряд работ, в которых не установлено достоверной связи между полиморфизмом в генах, кодирующих метаболизм СИОЗС, и эффективностью психофармакотерапии [218, 372]. В некоторых исследованиях показано, что полиморфизм *5-HTTLPR* может использоваться в качестве биомаркера развития психиатрической патологии. Носители *L*-аллеля отличаются повышенной возбудимостью, агрессивным и антисоциальным поведением [42]. Аллель *S* связан с развитием психоэмоциональных нарушений (депрессии, посттравматического стрессового расстройства), алкогольной зависимости [106]. Полиморфизм гена *5-HTTLPR* оказывает влияние на настроение и особенности темперамента человека [169, 170]. Было установлено, что аллель *S* ассоциирован с более низкими показателями по шкале «Избегание вреда» опросника Р. Клонинджера [412]. С другой стороны, некоторые исследования не подтверждают связь личностных черт с полиморфизмом гена *5-HTTLPR* [332].

В многочисленных исследованиях показана роль наиболее изученного полиморфизма *5-HTTLPR* гена *SLC6A4*, кодирующего транспортер серотонина (*5-HTT*) в ЦНС, в качестве биомаркера в рамках персонифицированной терапии СИОЗС. В ряде работ подчеркивается, что результативность лечения депрессивных нарушений у психиатрических пациентов при лечении СИОЗС связана с активностью переносчика серотонина в ЦНС (*5-HTT*) [134, 176, 199, 346]. В другом исследовании авторы подчеркивают, что эффект СИОЗС зависит не только от полиморфизма генов *5-HTTLPR*, но и от половой принадлежности пациента [322]. До настоящего времени существуют противоречия в оценке влияния полиморфизма *5-HTTLPR* на депрессивную симптоматику. В работе Serretti A. с соавторами показано, что у больных европеоидной расы с гомозиготным генотипом по *S*-аллелю эффект от антидепрессивной терапии СИОЗС формируется медленнее, а ремиссии короткие [314]. Имеются исследования, в которых не была

установлена связь полиморфизма *5-HTTLPR* с эффективностью антидепрессивной терапии [178]. В других исследованиях было выявлено, что больные, имеющие *S*-аллель в генотипе *5-HTTLPR*, при приеме СИОЗС чаще испытывают нежелательные побочные реакции, по сравнению с пациентами с генотипом *LL* [167, 175, 176, 286, 302]. В других работах было отмечено, что больные с генотипом *SS* полиморфизма *5-HTTLPR* при использовании СИОЗС чаще испытывают побочные реакции, чем пациенты с генотипами *SL* и *LL* [168, 367]. Похожие результаты были получены в исследовании Иванца Н.Н. с соавторами, в котором авторы установили взаимосвязь генотипа *SS* с низкой эффективностью и переносимостью терапии СИОЗС у пациентов с депрессивными расстройствами, по сравнению с пациентами с генотипами *SL* и *LL* [112]. Противоположные данные были получены в другом исследовании: выявлен большой риск нежелательных лекарственных реакций при использовании Циталопрама у пациентов с генотипом *SL*, по сравнению с *SS* [253]. Существует ряд работ, которые показывают, что полиморфизм в генах, контролирующих работу серотониновой системы (переносчика серотонина *5-HTTLPR* и серотониновых рецепторов *HTR2C* и *HTR2A*), оказывает влияние не только на эффективность психофармакотерапии, но и на развитие самой психической патологии. Так, в нескольких исследованиях было показано, что у больных тяжелыми формами шизофрении достоверно чаще встречается генотип *CC* гена *HTR2A*, в сравнении со здоровыми респондентами [267, 388]. В работе Колесниченко Е.В. было обнаружено, что полиморфизм гена *HTR2A* в гомозиготном состоянии (*TT* или *CC*) ассоциирован с повышенным риском развития параноидной шизофрении. Также у пациентов с таким генотипом повышен риск суицидального поведения [292]. В другом исследовании было установлено, что СИОЗС (Эсциталопрам) снижают внимание у пожилых людей с полиморфизмом в генах к серотонину *2A* и *1B* при лечении генерализованного тревожного расстройства [239]. В другом исследовании показана ассоциация короткого *S*-аллеля гена *5-HTTLPR* с развитием депрессивной симптоматики и суицидального поведения [215]. В работе Oberlander Т. с соавторами показана ассоциация *S*-аллеля с послеродовой депрессией [356]. В

другой работе установлена ассоциативная связь клинических признаков алкогольной зависимости с носительством генотипа *LL* и аллеля *L* гена *5-HTTLPR*. В частности, автор выделяет фенотипические признаки алкогольной зависимости, связанные с носительством аллеля *L*: раннее начало употребления алкоголя, выраженное первичное влечение к алкоголю, постоянная форма употребления спиртного. Генотип *SS* связан с низкой устойчивостью к стрессу. У пациентов с алкогольной зависимостью, имеющих генотип *SS* гена *5-HTTLPR*, для достижения длительной ремиссии наиболее эффективна комбинация медикаментозного лечения СИОЗС и психотерапии. У больных с алкогольной зависимостью и генотипом *LL* гена *5-HTTLPR* для достижения длительной ремиссии наиболее эффективна монотерапия СИОЗС [64].

Все вышеперечисленное говорит о том, что накоплен большой материал, доказывающий эффективность использования генотипирования с целью выявления полиморфных вариантов генов, кодирующих работу серотониновой системы. Это позволяет использовать персонализированный подход к назначению антидепрессивной терапии, и СИОЗС, в частности, у психиатрических пациентов с депрессивными расстройствами. Также имеются сведения об эффективности использования генотипирования у пациентов с алкогольной зависимостью с целью минимизировать нежелательные побочные реакции от психофармакотерапии.

С другой стороны, сохраняются противоречивые данные, согласно которым нельзя однозначно сделать вывод о достоверной положительной связи между полиморфизмом определенных генов и эффективностью психофармакотерапии у пациентов с определенной психиатрической и наркологической патологией.

Накоплен определенный опыт по использованию ряда биомаркеров для персонализированной психофармакотерапии психиатрических и наркологических пациентов. Представляется перспективным изучение клинических и генетических биомаркеров пациентов с зависимостью от психостимуляторов, оказывающих влияние на формирование и течение зависимости, с целью создания комплексного (психотерапевтического и фармакологического) персонализированного подхода к терапии больных.

## ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКОГО МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1. Общая характеристика клинического материала

Было обследовано 450 пациентов. В исследование отобрано 325 пациентов с выявленным диагнозом зависимости от психостимуляторов, согласно диагностическим критериям Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), отвечающих критериям включения в исследование и подписавших информированное согласие.

Исследование утверждено Локальным этическим комитетом при ГБУЗ «МНПЦ наркологии ДЗМ» (заключение № 01/18 от 22 февраля 2018 г.) и соответствует положениям «Хельсинкской декларации» Всемирной медицинской ассоциации.

Все больные находились на стационарном лечении в клинике ГБУЗ «МНПЦ наркологии ДЗМ», КФ № 1. После стационарного лечения больные имели возможность получать амбулаторную помощь, в дальнейшем за пациентами устанавливалось динамическое катamnестическое наблюдение.

Объем выборки определялся при использовании онлайн-калькулятора программы «Медицинская статистика»<sup>1</sup>. Достаточность объема выборки зависела от размера генеральной совокупности и количества пациентов с диагнозом зависимости от психостимуляторов в г. Москве: общая численность взрослого населения (возраст старше 18 лет) в г. Москве в 2022 г. составила 10 515 000 человек (по данным Всероссийской переписи населения, Мосстат, 2023 г.<sup>2</sup>), количество больных с зависимостью от психостимуляторов – 1162 человека [49].

---

<sup>1</sup> Онлайн-калькулятор программы «Медицинская статистика» [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://medstatistic.ru/calculators/calcsite.html> (дата обращения: 26.04.2024).

<sup>2</sup> Управление Федеральной службы государственной статистики по г. Москве и Московской области [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://77.rosstat.gov.ru/> (дата обращения: 26.04.2024).

Минимальный объем выборки при данных параметрах, значении ошибки первого рода  $\Delta$  5 %, мощности исследования 95 % и доле признака 3,97 % по рекомендуемой таблице Отдельновой К.А. составил не менее 289 человек, что было выполнено в исследовании.

Критерии включения в исследование: выставленные диагнозы «Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением кокаина» (F14.2 по МКБ-10), «Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением других стимуляторов (включая кофеин)» (F15.2 по МКБ-10), «Психические и поведенческие расстройства, вызванные одновременным употреблением нескольких наркотических средств и использованием других ПАВ» (F19.2 по МКБ-10, обязательное условие – наличие систематического употребления кокаина или других психостимуляторов как основного вида зависимости), мужчины и женщины в возрастном диапазоне от 18 до 50 лет, этнически русские. Наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании. Всем больным были проведены инструментальные и лабораторные исследования (электрокардиограмма, биохимический, клинический, серологический анализы крови, клинический анализ мочи). При наличии показаний больные направлялись на консультацию к другим специалистам (отоларинголог, окулист, хирург, терапевт), по показаниям выполнялось ультразвуковое исследование.

Критерии невключения: эндогенное психическое расстройство (шизофрения, шизоаффективные психозы, биполярное расстройство, деменция, эпилепсия); больные с обострением или находящиеся в стадии декомпенсации неврологических, сердечно-сосудистых, почечных или печеночных болезней, открытой формой туберкулеза; ВИЧ-инфекция.

В исследование были включены все госпитализированные пациенты, отвечающие критериям включения и невключения и подписавшие информированное согласие. Рандомизация больных, вошедших в исследование, осуществлялась при помощи факторного анализа на основании собранного первичного клинического материала (анамнез заболевания, анамнез жизни, данные первичного осмотра пациента). Факторный анализ проводился на переменных с

высокой степенью корреляции (0,6 и более, корреляция Пирсона). Данному критерию удовлетворяло 15 переменных из 92:1 – «Зависимость от психостимуляторов», 2 – «Зависимость от психостимуляторов и эпизодическое употребление каннабиноидов», 3 – «Зависимость от психостимуляторов и эпизодическое употребление опиоидов», 4 – «Зависимость от психостимуляторов и эпизодическое употребление алкоголя», 5 – «Коморбидная психиатрическая патология», 6 – «Шизотипическое расстройство», 7 – «Социальный статус», 8 – «Личностные особенности», 9 – «Возраст первой пробы ПАВ», 10 – «Возраст первой пробы психостимуляторов», 11 – «Сопутствующее употребление алкоголя», 12 – «Сопутствующее употребление каннабиноидов», 13 – «Сопутствующее употребление опиоидов», 14 – «Депрессивные нарушения», 15 – «Наличие работы и средств к существованию».

После отбора переменных по степени корреляции была проведена оценка собственных значений (Eigenvalues) для того, чтобы оценить дисперсию каждого фактора (Рисунок 1).

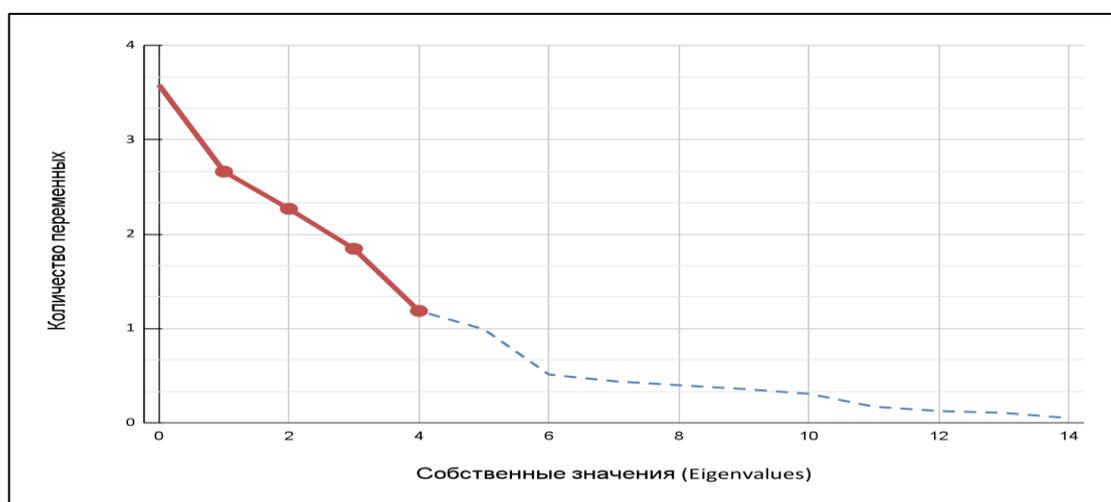


Рисунок 1 – Зависимость количества факторов от описываемых ими переменных

На Рисунке 1 представлена зависимость количества факторов от описываемых ими переменных. Видно, что после четвертого фактора «информативность» (величина дисперсии) последующих факторов снижается. Исходя из визуального анализа графика и из расчета информативности первых

четырёх факторов (они описывают 10,4 переменных, 69 %), было принято решение использовать 4 фактора для оценки латентных признаков. Факторный анализ проводился с применением ортогонального вращения (varimax) для максимизации факторных нагрузок с высоким и низким значением и минимизации факторных нагрузок со средним значением. Для каждого фактора проводилось отсечение нагрузки ниже 0,2 (Таблица 1).

Таблица 1 – Факторный анализ признаков

Признаки	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 4
1	-0,651003	<b>0,413881</b>	-0,3711	<b>0,510918</b>
2	<b>0,759337</b>	0,165572	0,177473	0,176583
3	-0,104874	-0,966228	0,111754	0,096589
4	-0,172749	0,116559	0,115479	-0,879459
5	-0,034719	0,052096	-0,79661	0,080528
6	-0,050985	0,049308	-0,810524	0,068316
7	-0,179592	0,156284	0,122184	-0,047586
8	-0,180256	0,173957	-0,607398	0,126533
9	0,130917	-0,167836	-0,001236	0,10992
10	0,186605	-0,084207	0,027506	0,083373
11	-0,014023	0,157917	0,084343	-0,826794
12	<b>0,862605</b>	<b>0,227414</b>	-0,002578	0,165509
13	-0,061612	-0,890911	0,046612	0,088215
14	-0,115775	0,085818	-0,925402	0,102865
15	-0,157448	0,189805	0,108527	0,014339

В Таблице 1 представлена нагрузка каждого фактора. Можно отметить, что фактор 1 имеет высокую нагрузку по отношению к сочетанному употреблению стимуляторов и тетрагидроканнабинола (ТГК). Фактор 2 – к ТГК и стимуляторам. Нагрузка фактора 3 недостаточна для дальнейшего использования в расчетах, а фактор 4 описывает злоупотребление только стимуляторами. Для исключения дублирующих факторов (1 и 2) была проведена оценка согласованности значений при помощи критерия альфа Кронбаха (Таблица 2).

Таблица 2 – Оценка согласованности факторной нагрузки

Факторы	Альфа Кронбаха
Фактор 1	<b>0,801877</b>
Фактор 2	-1,237292

Из Таблицы 2 видно, что значение согласованности факторной нагрузки (альфа Кронбаха) для фактора 1 больше 0,6, что указывает на достаточную согласованность полученных данных, в отличие от фактора 2. Соответственно, в дальнейшем анализе использовались факторы 1 и 4. Исходя из факторной нагрузки, можно предположить, что фактор 4 описывает пациентов с зависимостью от психостимуляторов, а фактор 1 – с зависимостью от психостимуляторов и эпизодическим употреблением каннабиноидов.

В Таблице 3 представлены средние значения факторных нагрузок в группах. В группе 1 отмечается высокая положительная факторная нагрузка для фактора 4 (зависимость от психостимуляторов), в группе 2 – положительная нагрузка для фактора 1 (зависимость от психостимуляторов и эпизодическое употребление каннабиноидов). В 3-й группе нагрузки для обоих факторов были сравнительно ниже, чем в остальных. Их модули практически равны друг другу.

Таблица 3 – Средние значения факторных нагрузок в группах

	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Фактор 1	-1,106682	0,524031	-0,284103
Фактор 4	0,851817	-0,411268	0,252423

Исходя из данных факторного анализа, можно сделать вывод о том, что пациентов 1-й группы объединял основной фактор – это зависимость от психостимуляторов. Мощность выборок пациентов с зависимостью от психостимуляторов и эпизодическим употреблением опиоидов, зависимостью от психостимуляторов и эпизодическим употреблением алкоголя или эпизодическим употреблением нескольких ПАВ сразу была меньше, по сравнению с мощностью выборки больных с зависимостью от психостимуляторов и эпизодическим употреблением каннабиноидов, поэтому фактор 1 (зависимость от психостимуляторов и эпизодическое употребление каннабиноидов) являлся общим для больных 2-й группы как фактор наличия эпизодического употребления других ПАВ на фоне зависимости от психостимуляторов. Пациенты 3-й группы, вероятнее

всего, выделялись на основании других критериев (наличие коморбидной психической патологии), которые не вошли в факторный анализ.

Таким образом, рандомизация зависела от варианта, эпизодически употребляемого ПАВ вместе с психостимуляторами. Больные с зависимостью только от психостимуляторов, не принимающие другие ПАВ, составили 1-ю группу (74 человека – 23 %). Больные с зависимостью от психостимуляторов и эпизодическим употреблением каннабиноидов включались во 2-ю группу (67 человек – 22 %). Больных с зависимостью от психостимуляторов и эпизодическим употреблением опиоидов (метадон, героин) включали в 3-ю группу (44 человека – 14,4 %). Больных с зависимостью от психостимуляторов и эпизодическим употреблением алкоголя включали в 4-ю группу (48 человек – 15,7 %). Пациентов с зависимостью от психостимуляторов и эпизодическим употреблением сразу нескольких ПАВ включали в 5-ю группу (45 человек – 14,7 %). Больных с зависимостью от психостимуляторов и наличием коморбидной психиатрической патологии включали в 6-ю группу (47 человек – 14 %). Коморбидные психические расстройства были установлены до формирования зависимости от психостимуляторов врачом-психиатром, большинство пациентов находилось под наблюдением у психиатра. Чаще остальных встречались: «Шизотипическое расстройство» (F21), «Генерализованное тревожное расстройство» (F41.1), «Депрессивный эпизод» (F32).

На основании факторного анализа 2-я группа пациентов объединила в себе пациентов 2–5-й групп, так как они имели общие клинико-психопатологические, личностные и генетические характеристики. Количество больных 2-й группы с зависимостью от психостимуляторов и эпизодическим употреблением других ПАВ составило 204 пациента (63 %). Больные с зависимостью от психостимуляторов и коморбидными психическими расстройствами вошли в 3-ю группу.

У больных 5-й группы наблюдались систематическое употребление психостимуляторов и одновременный эпизодический прием других ПАВ. Чаще всего встречалась зависимость от психостимуляторов и эпизодическое употребление каннабиноидов и алкоголя (26 пациентов). У 7 больных установлены

зависимость от психостимуляторов и одновременное эпизодическое употребление опиоидов и каннабиноидов. Зависимость от психостимуляторов и одновременное эпизодическое употребление галлюциногенов и каннабиноидов выявлены у 4 больных. Зависимость от психостимуляторов и одновременное эпизодическое употребление седативных и снотворных препаратов и каннабиноидов были у 6 человек. Зависимость от психостимуляторов и одновременное эпизодическое употребление Тропикамида и каннабиноидов были у 2 человек (Таблица 4).

Таблица 4 – Варианты эпизодического употребления ПАВ у больных 5-й группы

Сочетания ПАВ	Психостимуляторы, ТГК, алкоголь	Психостимуляторы, ТГК, опиоиды	Психостимуляторы, ТГК, галлюциногены	Психостимуляторы, ТГК, седативные и снотворные препараты	Психостимуляторы, ТГК, Тропикамид
Количество больных	26	7	4	6	2

По такому параметру, как кратность обращения за наркологической помощью, впервые обратившихся было большинство во всех группах. Наибольшее количество таких пациентов наблюдалось среди больных 1-й группы. Повторно обратившихся пациентов было больше среди пациентов 3-й, 4-й и 5-й групп (Таблица 5). И это не удивительно, так как в этих группах пациенты употребляли вместе с психостимуляторами опиоиды, алкоголь или сразу несколько других ПАВ, и длительной ремиссии удавалось добиться не всем больным и не с первого раза.

Таблица 5 – Кратность обращения больных за наркологической помощью

	1-я группа, n = 74	2-я группа, n = 67	3-я группа, n = 44	4-я группа, n = 48	5-я группа, n = 45	6-я группа, n = 47	p
Первичное обращение	69	58	28	31	28	31	p < 0,001
Повторное обращение	5	9	16	17	17	16	p < 0,001
Примечание – p – p-value критерий $\chi^2$ Пирсона.							

По количеству госпитализаций в наркологический стационар, в среднем, больше одного раза наблюдалось среди больных 3-й и 4-й групп ( $1,64 \pm 1,84$  раза и  $1,38 \pm 2,17$  раза соответственно). Максимальная длительность ремиссии в анамнезе, в среднем, достоверно была больше среди пациентов 3-й группы ( $11,13 \pm 24,08$  месяцев).

И в целом, в 3-й группе, среди всех пациентов с зависимостью от психостимуляторов и эпизодическим употреблением опиоидов, наблюдалась максимальная продолжительность ремиссий в анамнезе заболевания. Видимо, это связано с большим количеством госпитализаций в прошлом и отражает терапевтические ремиссии. У пациентов же 1-й группы в большинстве своем ремиссии в анамнезе являлись спонтанными, без помощи специалистов и, в среднем, были значительно короче (Таблица 6).

Таблица 6 – Количество госпитализаций и длительность ремиссий в анамнезе у обследованных больных

	1-я группа, <i>n</i> = 74	2-я группа, <i>n</i> = 67	3-я группа, <i>n</i> = 44	4-я группа, <i>n</i> = 48	5-я группа, <i>n</i> = 45	6-я группа, <i>n</i> = 47	<i>p</i>
Количество госпитализаций	$0,32 \pm 0,74$	$0,48 \pm 0,94$	$1,64 \pm 1,84$	$1,38 \pm 2,17$	$0,49 \pm 0,82$	$0,89 \pm 1,62$	$< 0,001$
Максимальная длительность ремиссий, мес.	$2,54 \pm 4,76$	$4,88 \pm 12,25$	$11,13 \pm 24,08$	$5,19 \pm 7,16$	$2,97 \pm 3,86$	$3,79 \pm 3,33$	$< 0,001$
Примечание – <i>p</i> – <i>p</i> -value критерий Краскела – Уоллиса.							

Из сопутствующей соматической патологии у обследованных больных были выявлены хронические вирусные гепатиты В и С, гастрит и язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, сахарный диабет и бронхиальная астма. Все заболевания находились вне обострения. Достоверно больше всего соматической патологии было среди пациентов 3-й группы (23 пациента), у большинства наблюдались инфекционные заболевания в результате парентерального введения опиоидов (Таблица 7).

Таблица 7 – Соматическая патология в группах обследованных больных

Группа	1-я группа, n = 74	2-я группа, n = 67	3-я группа, n = 44	4-я группа, n = 48	5-я группа, n = 45	6-я группа, n = 47	p
Соматическая патология	13	7	23	5	4	3	< 0,01
Примечание – p – p-value критерий $\chi^2$ Пирсона.							

Из всей соматической патологии по нозологиям преобладали хронические вирусные гепатиты В и С среди больных 3-й группы (22 пациента). Остальные заболевания встречались значительно реже (Таблица 8).

Таблица 8 – Соматическая патология по нозологиям в группах обследованных больных

Группа	1-я группа, n = 74	2-я группа, n = 67	3-я группа, n = 44	4-я группа, n = 48	5-я группа, n = 45	6-я группа, n = 47	p
Гепатит В, С	6	4	22	5	2	2	p < 0,01
Гастрит и язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	2	1	0	0	0	1	p < 0,59
Бронхиальная астма	1	2	0	0	1	0	p < 0,60
Сахарный диабет	3	1	1	0	1	0	p < 0,71
Примечание – p – p-value критерий $\chi^2$ Пирсона.							

В целом, сопутствующая соматическая патология у большинства обследованных больных не оказала влияния на течение зависимости и на исход проводимого лечения.

### 2.1.1. Социо-демографическая характеристика исследуемого материала

Возрастной диапазон пациентов в исследовании составил  $28,8 \pm 8,4$  года. Мужчины составили бóльшую часть – 243 человека (75 %), женщин было 82 человека (25 %). Уровень полученного образования был разным: высшее образование получили 105 человек (33 %), среднее специальное образование –

91 человек (28 %), полное среднее образование – 115 человек (36 %), неоконченное среднее образование выявлено у 14 человек (3 %). Чаще всего встречались пациенты с полным средним образованием (Таблица 9).

Таблица 9 – Распределение больных по уровню полученного образования

Образование	Общее количество	
	Абс. число	%
Высшее	105	33
Средне-специальное	91	28
Полное среднее	115	36
Начальное среднее	14	3
Всего:	325	100

При сравнении групп пациентов по параметру полученного образования с уровнем высшего образования выявлено максимальное количество человек в 1-й группе (32 человека – 43 %). Больных с высшим образованием было 19 человек (40 %) в 4-й группе. В 3-й группе преобладали больные со средне-специальным образованием (15 человек – 34 %). В остальных группах чаще встречалось полное среднее образование, наибольшее число таких пациентов встречалось во 2-й группе (31 человек – 46 %) (Таблица 10).

Таблица 10 – Распределение больных по параметру полученного образования по группам

Образование	Общее кол-во											
	1-я группа, n = 74		2-я группа, n = 67		3-я группа, n = 44		4-я группа, n = 48		5-я группа, n = 45		6-я группа, n = 47	
	абс. число	%										
Высшее	32	43	17	25	15	34	19	40	8	18	15	32
Средне-специальное	18	24	16	24	17	39	15	31	14	31	10	22
Полное среднее	31	41	31	46	11	25	9	19	16	36	21	44
Начальное среднее	3	4	1	1	2	5	1	2	1	2	1	2

По параметру трудовой занятости больные распределились следующим образом: всего работали 56 человек (18,3 %), из них по специальности 15 человек (4,9 %), большинство пациентов не работали (250 человек – 77 %) или занимались

неквалифицированным трудом, не соответствующим уровню их образования (Таблица 11). Большинство пациентов не могли качественно выполнять свои профессиональные обязанности из-за систематического употребления наркотиков.

Таблица 11 – Характеристика социального статуса исследуемых больных

Показатель	Общее количество	
	Абс. число	%
Работали	59	18
Работали по специальности	16	5
Не работали / неквалифицированный труд	250	77

При сравнении групп пациентов по социальному статусу достоверно больше было работающих пациентов в 1-й группе (25 человек – 34 %), причем в этой же группе было больше пациентов, которые работали по специальности. В других группах было достоверно больше неработающих пациентов – от 73 % до 93 % (Таблица 12).

Таблица 12 – Социальный статус исследуемых больных по группам

Показатель	Общее количество					
	1-я группа, <i>n</i> = 74	2-я группа, <i>n</i> = 67	3-я группа, <i>n</i> = 44	4-я группа, <i>n</i> = 48	5-я группа, <i>n</i> = 45	6-я группа, <i>n</i> = 47
Работали	25 (34 %)	7 (10 %)	3 (7 %)	13 (27 %)	5 (11 %)	5 (11 %)
Работали по специальности	10 (14 %)	1 (2 %)	1 (2 %)	3 (6,2 %)	0	0
Не работали / неквалифицированный труд	49 (66 %)	60 (90 %)	41 (93 %)	35 (73 %)	40 (89 %)	42 (89 %)

В целом, приведенные данные отражают социальную дезадаптацию большинства больных в результате развития зависимости.

## 2.2. Дизайн исследования

Исследование является наблюдательным, проспективным, открытым и рандомизированным. Дизайн исследования отражен на Рисунке 2. На начальном этапе после госпитализации на больных, соответствующих критериям включения

и невключения в исследование, подписавших информированное согласие, заполнялись индивидуальные карты исследования. Данный документ включает информацию о наследственной отягощенности по наркологическим и психическим заболеваниям, анамнез жизни, личностные характеристики больных, информацию о начале, формировании и течении заболевания, о сочетанном употреблении ПАВ, о преморбидных личностных особенностях, расстройствах настроения и невротических расстройствах, о количестве амбулаторных обращений и госпитализаций, длительности терапевтических и спонтанных ремиссий. Данные карт исследования являются первичным материалом для дальнейшего изучения.



Рисунок 2 – Дизайн исследования

На первом этапе после сбора первичного материала все пациенты с зависимостью от психостимуляторов были рандомизированы на группы в зависимости от эпизодического употребления других ПАВ вместе с

психостимуляторами. Для удобства представления материала, статистической обработки результатов, последующего анализа, формирования выводов и практических рекомендаций, помимо рассмотрения клинических и генетических особенностей больных в каждой группе, пациенты с зависимостью от психостимуляторов и эпизодическим употреблением других ПАВ (2–5-я группы) были объединены в общую 2-ю группу.

Данное объединение больных позволило выполнить адекватную статистическую обработку первичного материала больных трех групп: пациентов с зависимостью только от психостимуляторов (1-я группа), пациентов с зависимостью от психостимуляторов и эпизодическим употреблением других ПАВ (2-я группа) и пациентов с зависимостью от психостимуляторов и сопутствующими коморбидными психиатрическими расстройствами (3-я группа).

На втором этапе у пациентов производился забор крови на генотипирование. Это позволило выделить генотипы с медленным, средним, быстрым и сверхбыстрым метаболизмом СИОЗС у пациентов с зависимостью от психостимуляторов и различными вариантами сочетанного употребления ПАВ. Также генотипирование позволило провести анализ влияния вариабельности генов, кодирующих работу серотониновой нейромедиации и *BDNF* на качество и результативность лечебных и реабилитационных мероприятий у пациентов с зависимостью от психостимуляторов в разных группах.

На третьем этапе пациенты в каждой группе исследовались при помощи шкал и опросников. Исследовался их психический статус, клинко-психопатологические особенности зависимости, преморбидные, личностные и характерологические особенности. Исследовались аффективные и невротические расстройства. На основании полученных данных проведен анализ взаимного влияния клинко-психопатологических, личностных и генетических факторов на употребление ПАВ. Это способствовало определению клинко-фармакогенетических профилей пациентов с зависимостью от психостимуляторов, а также позволило сравнить социальное функционирование у пациентов с различными вариантами сочетанного употребления ПАВ.

На четвертом этапе работы в течение года выполнялось катamnестическое наблюдение за больными после стационарного этапа лечения. Информация, полученная на этом этапе, помогла оценить качество и результативность лечебных и реабилитационных мероприятий у пациентов с зависимостью от психостимуляторов и сочетанным употреблением других ПАВ с применением выделенных клинико-фармакогенетических профилей (Таблица 13).

Таблица 13 – Частота визитов пациентов, включенных в исследование

Методы исследования	Визиты						
	Дни стационарной / амбулаторной реабилитации			Месяцы катamnестического наблюдения			
	1	10	30	1	3	6	12
Шкала VAS	+	+	+	+	+	+	+
Шкала MADRS	+	+	+	–	–	–	–
Шкала BDI	+	+	+	–	–	–	–
TCI-125	–	–	+	–	–	–	–
Шкала ASI	+	–	–	–	–	–	+
Генотипирование	+	–	–	–	–	–	–

### 2.3. Характеристика методов исследования

В исследовании применялся ряд методов: клинико-психопатологический, анамнестический, катamnестический, молекулярно-генетический, психометрический, статистический. Исследование проходило по специально созданному Протоколу, соответствующему правилам Надлежащей клинической практики (GCP), ГОСТ Р 52379-2005.

На базе протокола была создана *индивидуальная карта исследования больного с зависимостью от психостимуляторов (ИРК)*. Карта состояла из нескольких блоков.

*Первый блок* включал паспортные данные больного, сведения о полученном образовании, профессии, занятости, семейном положении, дате поступления и выписки из стационара, кратности обращения.

*Второй блок* индивидуальной карты содержал данные анамнеза жизни больного: уровень наследственной отягощенности, патология беременности и родов у матери пациента, данные о раннем детском периоде развития, отношения с родственниками и сверстниками, особенности пубертатного периода, особенности учебы, трудовой деятельности, службы в армии.

*Третий блок* ИРК включал данные анамнеза развития заболевания: побуждения приобщения к наркотикам и основные данные о сроках сформирования и появления патогномичных симптомов зависимости. В этом же разделе отражены основные клинические проявления интоксикации ПАВ, преобладающие расстройства в структуре СО, данные о постабстинентном состоянии. В этом блоке ИРК отражалась информация о сопутствующем употреблении ПАВ, количестве обращений за наркологической помощью, количестве и длительности ремиссий, причинах настоящего срыва, данных о психотических состояниях в анамнезе.

В *четвертом блоке* карты отражались преморбидные особенности (акцентуации характера, расстройство личности, наличие черт психического инфантилизма). Данные о черепно-мозговых травмах, эпилептических приступах, сопутствующих соматических заболеваниях, психических заболеваниях. Диагноз заболевания.

*Пятый блок* ИРК посвящен данным, полученным в результате обследования пациента при помощи шкал и опросников.

*Шестой блок* карты содержал данные о психофармакотерапии в абстинентный в постабстинентный периоды и в период ремиссии.

*Седьмой блок* отражал данные о медико-социальной реабилитации после стационарного лечения. Здесь указывалась информация об актуализации ПВН, о срывах и рецидивах заболевания. Оценивались эффективность лечебных и реабилитационных мероприятий, состояние пациента и динамика заболевания при помощи методики «Индекс тяжести зависимости».

Документация: истории болезни больных, индивидуальная карта и протокол исследования.

### 2.3.1. Инструменты исследования

*Визуально-аналоговая шкала ПАН* (Visual Analogue Scale, VAS) изначально создана для оценки субъективных алгических ощущений при хроническом панкреатите [269]. В наркологии она стала применяться с целью измерения субъективной оценки степени выраженности патологического влечения к ПАВ. Больной самостоятельно отмечает на 10-сантиметровой шкале степень интенсивности патологического влечения: 0 мм – отсутствие влечения, 100 мм – максимальное влечение (в адаптации Крупицкого Е.М., Борцова А.В. [65]).

*Шкала Монтгомери – Асберга для оценки депрессии* (Montgomery – Asberg Depression Rating, MADRS) применяется для установления выраженности депрессии и изменения выраженности депрессии в процессе лечения. Шкала состоит из 10 вопросов, вопросы оцениваются в баллах от 0 до 6. Чем выраженнее депрессивное состояние больного, тем больший балл ему устанавливается. Общий балл по шкале находится в диапазоне от 0 до 60 и уменьшается в процессе улучшения состояния. Измерение происходит следующим образом: 0–15 баллов – отсутствие депрессивного эпизода; 16–25 баллов – малый депрессивный эпизод; 26–30 баллов – умеренный депрессивный эпизод; более 30 баллов – большой депрессивный эпизод. Баллы уменьшаются при улучшении состояния больного. Лечение считается успешным, когда общий балл уменьшается не менее чем на 50 % от исходного уровня [323]. Многие годы шкала используется для диагностики депрессивных нарушений, адаптирована для русскоязычной популяции Асановичем М.А. [15, 51, 98].

*Шкала депрессии Бека* (Beck Depression Inventory, BDI) применяется для установления степени депрессивных расстройств. Тест-опросник разработан на базе клинических наблюдений, выявивших ряд признаков депрессии, включает в себя 21 вопрос-утверждение о наиболее часто встречаемых симптомах и жалобах. Эти утверждения ранжированы по степени нарастания значимости симптома в общей степени тяжести депрессивной симптоматики. Оценка результатов: менее 9 баллов – отсутствие депрессивных расстройств; 10–18 баллов – депрессивные

расстройства легкой степени, астено-субдепрессивные расстройства, встречаются у соматических больных или характерны для невротического уровня; 19–29 баллов – умеренные депрессивные расстройства, критический уровень; 30–63 балла – явно выраженные депрессивные расстройства, нельзя исключить эндогенность [165]. Много лет шкала используется для самодиагностики депрессивных нарушений, адаптирована для русскоязычной популяции Елшанским С.П. и др. [51, 92].

*Опросник черт характера и темперамента* (Temperament and Character Inventory, TCI) – личностная психодиагностическая методика, разработанная Робертом Клонингером (Robert Cloninger) в рамках его собственной психобиологической модели личности. Опросник основан на теории Роберта Клонингера, согласно которой существуют четыре основные личностные характеристики (шкалы опросника): «Поиск новизны» (Novelty Seeking), «Избегание вреда» (Harm Avoidance), «Зависимость от вознаграждения» (Reward Dependence), «Настойчивость» (Persistence). Эти характеристики, по мнению Р. Клонингера, имеют преимущественно наследственно-биологическую детерминацию, обусловлены особенностями дофаминергической системы ЦНС и определяют темперамент индивидуума. Характер обусловлен тремя другими шкалами: «Самонаправленность», «Сотрудничество», «Самосовершенствование». В методике содержится 125 вопросов с ответами «верно» или «неверно». Степень выраженности каждой шкалы (черт характера и темперамента) соответствует определенному количеству верных и неверных ответов на вопросы, относящиеся к каждой шкале [207]. Опросник адаптирован Ениколоповым С.Н., Ефремовым А.Г. [47].

*Индекс тяжести зависимости* (Addiction Severity Index, ASI) используется с целью комплексной оценки медицинского, психологического, социального статуса зависимого больного, а также с целью определения реабилитационного потенциала респондента. Может заполняться в стационарном отделении, в амбулаторном отделении, в рамках реабилитационного отделения. В процессе работы с пациентом опросник заполняет врач, психолог или специально обученный сотрудник. Состоит из 9 частей:

- 1 – общая информация;
- 2 – медицинский статус;
- 3 – работа / средства к существованию;
- 4 – употребление алкоголя;
- 5 – употребление наркотиков;
- 6 – юридические аспекты;
- 7 – семейный анамнез;
- 8 – семья и социальные связи;
- 9 – психиатрический статус.

По результатам обследования составляется план лечения пациента, решается вопрос о его переводе в другие условия или на другой этап реабилитации. Тяжесть зависимости оценивается по количеству, длительности и интенсивности симптомов заболевания и формируется по следующему алгоритму: 0–1 балл – заболевания нет, лечение не проводится; 2–3 балла – заболевание легкой степени, возможно лечения не потребуется; 4–5 баллов – заболевание средней степени тяжести, лечение показано; 6–7 баллов – заболевание значительной степени тяжести, требуется немедленное лечение; 8–9 баллов – заболевание крайне тяжелой степени тяжести, лечение безусловно необходимо [72, 226, 343].

### **2.3.2. Определение полиморфизмов *CYP2C19\*17*, *CYP2C19\*2*, *CYP2C19\*3*, *SLC6A4 (5-HTTLPR)*, *HTR2A*, *HTR2C* и *BDNF***

Генотипирование выполнялось с применением венозной крови пациентов, собранной в первые 7 суток пребывания в стационаре в вакуумные пробирки VACUETTE® (GreinerBio-One, Австрия). Установление вариантов генов: *BDNF* (*rs6265*), *SLC6A4 (5-HTTLPR)* (*rs3813034*), *HTR2A* (*rs6311*), *HTR2C* (*rs6318*), *CYP2C19* (*CYP2C19\*17* (*rs12248560*), *CYP2C19\*2* (*rs4244285*)) проходило с применением метода полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени на детектирующих амплификаторах «DTlite» производства компании «ДНК-Технология» и CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System с ПО CFX Manager

компании «Bio-Rad» (США) с использованием коммерческих наборов реагентов «SNP-Скрин» (производитель ООО «Синтол»).

### 2.3.3. Статистическая обработка результатов исследования

Статистический анализ результатов, выявленных в результате исследования, выполнялся с использованием параметрических и непараметрических методов с применением программ STATISTICA V10.0 компании «StatSoftInc.» (США). Нормальность распределения выборок измерялась при помощи W-критерия Шапиро – Уилка, исходя из этого подбирался оптимальный метод статистического анализа. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$ . При этом статистическая мощность была  $> 80 \%$ . Доверительный интервал включал интервал значений, в рамках которого находился ожидаемый результат интересующего параметра с вероятностью, равной  $95 \%$ . При сравнении двух выборок количественных переменных использовался t-тест Стьюдента с поправкой Уэлча на равенство дисперсий и его непараметрический аналог: U-тест Манна – Уитни с поправкой Бонферрони на множественное сравнение. Сравнение количественных переменных одновременно ряда выборок производилось с применением параметрического однофакторного дисперсионного анализа и его непараметрического аналога: анализа Краскела – Уоллиса. При анализе количественных данных, подчиняющихся закону нормального распределения, использовалось среднее арифметическое и стандартное отклонение. Для результатов, не подчиняющихся закону нормального распределения, использовались медиана и интерквартильный размах. Для проведения факторного анализа применялись методы описательной, сравнительной статистики. Базовым программным обеспечением для выполнения статистического анализа являлся язык программирования Python версии 3.10.6 [238, 293, 417], библиотеки SciPy, NumPy, Pandas. Корреляционный анализ данных с нормальным распределением проводился по критерию Пирсона. Факторный анализ проводился с использованием модуля Factor Analysis библиотеки Scikit-Learn версии 1.5.3.

### ГЛАВА 3. АНАЛИЗ ПРЕМОРБИДНЫХ ФАКТОРОВ, ОКАЗЫВАЮЩИХ ВЛИЯНИЕ НА ФОРМИРОВАНИЕ И ТЕЧЕНИЕ ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПСИХОСТИМУЛЯТОРОВ

#### 3.1. Наследственная отягощенность

Наследственная отягощенность установлена у 232 больных (71 %). Максимальный удельный вес составила отягощенность алкогольной зависимостью по линии отца – 94 человека (29 %), алкогольная зависимость по материнской линии встречалась в 15 семьях (5 %). Зависимость от наркотиков в роду больных выявлена в 24 семьях (7 %), чаще всего зависимость от наркотиков наблюдалась у родных братьев или сестер – 11 случаев (3,4 %). Эндогенные заболевания встречались в 36 случаях (11 %), наиболее часто среди матерей пациентов – 18 случаев (6 %) (Таблица 14).

Таблица 14 – Наследственная отягощенность

	Алкоголизм		Наркомания		Эндогенные заболевания	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Отец	94	29	5	2	2	1
Мать	15	5	1	0,3	20	6
Брат / сестра	5	2	11	4	1	0,3
Дедушка по отцу	16	5	0	0	5	2
Бабушка по отцу	5	2	0	0	5	2
Дедушка по матери	23	8	0	0	0	0
Бабушка по матери	2	1	1	0,3	2	1
Дядя / тетя по отцу	8	3	3	1	0	0
Дядя / тетя по матери	4	1,2	3	1	3	1

При сравнении пациентов по уровню наследственной отягощенности по группам обращает на себя внимание больший процент наследственной отягощенности среди пациентов 2–6-й групп (от 75 % до 86 %), по сравнению с пациентами 1-й группы (59 %). По уровню наследственной отягощенности алкоголизмом по линии отца наблюдаются схожие результаты: среди больных 2–

6-й групп алкоголизм по линии отца встречается значительно чаще (28–40 %), в сравнении с больными 1-й группы (27 %) (Таблицы 15–20).

Таблица 15 – Наследственная отягощенность у пациентов 1-й группы

	Алкоголизм		Наркомания		Эндогенные заболевания	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Отец	20	27	2	2,7	1	1,3
Мать	3	4	1	1,3	1	1,3
Брат / сестра	0	0	0	0	1	1,3
Дедушка по отцу	4	5,4	0	0	0	0
Бабушка по отцу	1	1,3	0	0	0	0
Дедушка по матери	3	4	0	0	0	0
Бабушка по матери	1	1,3	1	1,3	1	1,3
Дядя / тетя по отцу	0	0	1	1,3	0	0
Дядя / тетя по матери	0	0	3	4	0	0

Таблица 16 – Наследственная отягощенность у пациентов 2-й группы

	Алкоголизм		Наркомания		Эндогенные заболевания	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Отец	19	28	2	3	0	0
Мать	4	6	0	0	1	2
Брат / сестра	1	2	3	4	0	0
Дедушка по отцу	4	6	0	0	1	2
Бабушка по отцу	1	2	0	0	0	0
Дедушка по матери	11	16	0	0	0	0
Бабушка по матери	0	0	0	0	1	2
Дядя / тетя по отцу	5	7	1	2	0	0
Дядя / тетя по матери	0	0	0	0	0	0

Таблица 17 – Наследственная отягощенность у пациентов 3-й группы

	Алкоголизм		Наркомания		Эндогенные заболевания	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Отец	15	34	0	0	0	0
Мать	5	11	0	0	1	2
Брат / сестра	0	0	3	7	0	0
Дедушка по отцу	2	5	0	0	0	0
Бабушка по отцу	0	0	0	0	2	5
Дедушка по матери	3	7	0	0	0	0
Бабушка по матери	0	0	0	0	0	0
Дядя / тетя по отцу	2	5	1	2	0	0
Дядя / тетя по матери	1	2	0	0	0	0

Таблица 18 – Наследственная отягощенность у пациентов 4-й группы

	Алкоголизм		Наркомания		Эндогенные заболевания	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Отец	19	40	0	0	0	0
Мать	1	2	0	0	1	2
Брат / сестра	2	4	3	6	0	0
Дедушка по отцу	4	8	0	0	0	0
Бабушка по отцу	1	2	0	0	0	0
Дедушка по матери	3	6	0	0	0	0
Бабушка по матери	0	0	0	0	0	0
Дядя / тетя по отцу	1	2	0	0	0	0
Дядя / тетя по матери	2	4	0	0	0	0

Таблица 19 – Наследственная отягощенность у пациентов 5-й группы

	Алкоголизм		Наркомания		Эндогенные заболевания	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Отец	18	40	1	2	0	0
Мать	2	4	0	0	4	9
Брат / сестра	2	4	2	4	0	0
Дедушка по отцу	2	4	0	0	1	2
Бабушка по отцу	2	4	0	0	0	0
Дедушка по матери	1	2	0	0	0	0
Бабушка по матери	1	2	0	0	0	0
Дядя / тетя по отцу	0	0	0	0	0	0
Дядя /тетя по матери	1	2	0	0	3	7

Таблица 20 – Наследственная отягощенность у пациентов 6-й группы

	Алкоголизм		Наркомания		Эндогенные заболевания	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Отец	14	30	0	0	2	4
Мать	0	0	0	0	17	36
Брат / сестра	0	0	0	0	0	0
Дедушка по отцу	0	0	0	0	5	11
Бабушка по отцу	0	0	0	0	5	11
Дедушка по матери	3	6	0	0	0	0
Бабушка по матери	0	0	0	0	0	0
Дядя / тетя по отцу	0	0	0	0	0	0
Дядя / тетя по матери	0	0	0	0	0	0

Хочется отметить превалирование наследственной отягощенности эндогенными заболеваниями по отцовской линии (4 %) и матери (37 %) у больных 6-й группы в сравнении с пациентами других групп (Таблица 17).

### **3.2. Преморбидные особенности темперамента, характера и личности у пациентов с зависимостью от психостимуляторов**

В настоящей работе для исследования личностных особенностей больных с зависимостью от психостимуляторов использовалась психобиологическая модель личности Р. Клонинджера. В отличие от традиционных методик исследования личности (СМИЛ, тест Леонгарда и др.), использующих психиатрическую терминологию и, по сути, являющихся клиническими интервью с целью выявления симптоматики и установления степени ее выраженности, методика Р. Клонинджера позволяет установить личностные девиации, соотносимые с существующей классификацией психических расстройств. Исходя из психобиологической модели Р. Клонинджера, личность представлена четырьмя показателями темперамента и тремя показателями характера. По современным данным, каждое свойство темперамента связано с функционированием определенной нейрхимической системы головного мозга [207] и полиморфизмом в генах, контролирующих данные механизмы [206, 352].

Психобиологическая модель темперамента состоит из автоматических реакций на чувственное ощущение окружающего мира и представлено следующими свойствами: «Стремление к новизне» (СН), «Предотвращение вреда» (ПВ), «Зависимость от награды» (ЗН), «Выносливость» (ВН).

В качестве свойств характера, выражающихся в признании себя, окружающих людей и мира в целом, выделяются «Самоуправляемость» (СУ), «Кооперация» (КО) и «Самотрансцендентность» (СТ).

При анализе результатов, полученных после опроса больных, включенных в исследование, выявлено преобладание баллов по шкале темперамента «Стремление к новизне» во всех группах (Таблица 21). Максимальные показатели

по данной шкале встречались у больных 3-й и 5-й групп с сочетанной зависимостью от психостимуляторов и опиоидов и психостимуляторов и сразу нескольких ПАВ ( $14,45 \pm 2,93$  и  $13,82 \pm 3,60$  баллов соответственно).

Таблица 21 – Сравнение характеристик темперамента больных с зависимостью от психостимуляторов по шкалам опросника ТСИ-125

Название шкалы	Группа 1, <i>n</i> = 74	Группа 2, <i>n</i> = 67	Группа 3, <i>n</i> = 44	Группа 4, <i>n</i> = 48	Группа 5, <i>n</i> = 45	Группа 6, <i>n</i> = 47	р
СН	11,00 [10,00; 15,00]	12,00 [10,00; 15,00]	15,00 [12,00; 17,00]	13,00 [10,50; 15,00]	14,00 [11,50; 17,00]	13,00 [11,00; 14,25]	0,002
ПВ	8,00 [6,00; 11,00]	7,00 [5,00; 10,00]	10,00 [7,00; 12,00]	9,00 [6,50; 13,00]	8,00 [5,50; 10,50]	7,00 [5,00; 9,00]	0,112
ЗН	8,00 [7,00; 10,00]	8,00 [7,00; 10,00]	9,00 [6,75; 10,00]	9,00 [7,00; 10,00]	8,00 [6,50; 9,00]	7,50 [6,00; 10,00]	0,442
ВН	3,00 [2,00; 4,00]	3,00 [2,00; 4,00]	3,00 [2,00; 4,00]	3,00 [2,00; 4,00]	2,00 [2,00; 3,50]	3,00 [2,00; 3,00]	0,226
Примечание – р – р-value по результатам теста Краскела – Уоллиса; СН – «Стремление к новизне»; ПВ – «Предотвращение вреда»; ЗН – «Зависимость от награды»; ВН – «Выносливость».							

При статистическом сравнении групп пациентов между собой по шкале «Стремление к новизне» с использованием критерия Манна – Уитни (с поправкой Бонферрони на множественное сравнение) были получены достоверные различия между пациентами 1-й и 3-й групп: 1-я группа (*n* = 74) 11,00 [10,00; 15,00] vs 3-я группа (*n* = 44) 15,00 [12,00; 17,00],  $p < 0,001$ , пациентами 1-й и 5-й групп: 1-я группа (*n* = 74) 11,00 [10,00; 15,00] vs 5-я группа (*n* = 45) 14,00 [11,50; 17,00],  $p < 0,009$ .

При применении t-критерия Стьюдента для независимых выборок (с поправкой Уэлча на равенство дисперсий) были выявлены статистически значимые различия по шкале «Стремление к новизне» между больными 2-й и 3-й групп: 2-я группа (*n* = 67) 12,00 [10,00; 15,00] vs 3-я группа (*n* = 44) 15,00 [12,00; 17,00],  $p < 0,01$ ; 2-й и 5-й групп: 2-я группа (*n* = 67) 12,00 [10,00; 15,00] vs 5-я группа (*n* = 45) 14,00 [11,50; 17,00],  $p < 0,05$ ; 3-й и 4-й групп: 3-я группа (*n* = 44) 15,00

[12,00; 17,00] vs 4-я группа ( $n = 48$ ) 13,00 [10,50; 15,00],  $p < 0,02$ ; 3-й и 6-й групп: 3-я группа ( $n = 44$ ) 15,00 [12,00; 17,00] vs 6-я группа ( $n = 47$ ) 13,00 [11,00; 14,25],  $p < 0,01$ .

Исходя из концепции психобиологической модели Р. Клонинджера, некоторые комбинации «высоких» и «низких» характеристик по шкалам темперамента соотносятся с определенными расстройствами личности. Анализ результатов исследования показывает достоверное преобладание баллов по шкале «Стремление к новизне» у большинства опрошенных больных в сравнении со шкалами «Предотвращение вреда» и «Зависимость от награды». Данные характеристики шкал соответствуют антисоциальному расстройству личности («Диссоциальное расстройство личности», F60.2 по МКБ-10). И действительно, у наибольшего количества больных выявлялось максимальное сочетание черт эксплозивности и неустойчивости. Максимальные значения по шкале «Стремление к новизне» встречаются у больных 3-й и 5-й групп, где заострение диссоциальных личностных черт определялось у 57 % и 62 % опрошенных больных соответственно. Исследованная характеристика темперамента выражается у данных пациентов в виде поискового поведения, при котором с целью достижения новых ощущений и эйфории или для купирования дискомфортных симптомов СО наблюдается уменьшение контроля над своим поведением, нередко агрессивным в отношении окружающих. Для этой цели больные используют психостимуляторы с другими ПАВ, особенно ярко это наблюдается у больных 5-й группы, у которых установлены зависимость от психостимуляторов и одновременное эпизодическое употребление нескольких ПАВ. И наоборот, наименьшие показатели по данной шкале встречаются у больных из 1-й группы ( $10,99 \pm 3,33$  баллов) с зависимостью только от психостимуляторов, это подтверждает клинические характеристики о минимальном числе акцентуаций характера среди больных 1-й группы. У больных 1-й группы в структуре личности преобладали шизоидные черты, редко достигающие уровня расстройства личности.

По шкале «Предотвращение вреда» наибольшие показатели наблюдаются у больных 3-й и 4-й групп с зависимостью от психостимуляторов и эпизодическим

употреблением опиоидов и зависимостью психостимуляторов и эпизодическим употреблением алкоголя ( $9,48 \pm 3,43$  и  $9,64 \pm 4,68$  баллов соответственно).

При статистическом анализе групп пациентов между собой по шкале «Предотвращение вреда» с использованием t-критерия Стьюдента для независимых выборок (с поправкой Уэлча на равенство дисперсий) установлены статистически значимые различия у пациентов 2-й и 3-й групп: 2-я группа ( $n = 67$ )  $7,00 [5,00; 10,00]$  vs 3-я группа ( $n = 44$ )  $10,00 [7,00; 12,00]$ ,  $p < 0,04$ ; и 2-й и 4-й групп: 2-я группа ( $n = 67$ )  $7,00 [5,00; 10,00]$  vs 4-я группа ( $n = 48$ )  $9,00 [6,50; 13,00]$ ,  $p < 0,05$ . При применении критерия Манна – Уитни (с поправкой Бонферрони на множественное сравнение) установлены статистически значимые различия по шкале «Избегание вреда» между пациентами 3-й и 6-й групп: 3-я группа ( $n = 44$ )  $10,00 [7,00; 12,00]$  vs 6-я группа ( $n = 47$ )  $7,00 [5,00; 9,00]$ ,  $p < 0,03$ . Характеристика «Предотвращение вреда» представлена минимально во всех группах. Это выражается в сниженной критике к своему состоянию и заболеванию, сниженной оценке общего вреда психическому и физическому состоянию вследствие употребления ПАВ. Больные принимали ПАВ продолжительный период, несмотря на тяжелые последствия для здоровья.

Характеристика «Зависимость от награды» имела минимальную интенсивность среди большинства больных, это указывает на низкую привязанность большинства пациентов к социальному окружению, их минимальную сентиментальность. Данные факты подтверждают их антисоциальность.

Наибольшие значения по шкале выявлены у пациентов 4-й группы с зависимостью от психостимуляторов и эпизодическим употреблением алкоголя ( $8,79 \pm 2,80$  баллов). По-видимому, это отражается у данных больных в максимальной зависимости от одобрения со стороны окружения и отражает заострение истероидных черт. При статистическом анализе групп пациентов между собой по шкале «Зависимость от награды» с использованием t-критерия Стьюдента для независимых выборок (с поправкой Уэлча на равенство дисперсий) статистически значимые различия были обнаружены только у пациентов 4-й и 5-й

групп: 4-я группа ( $n = 48$ ) 9,00 [7,00; 10,00] vs 5-я группа ( $n = 45$ ) 8,00 [6,50; 9,00],  $p < 0,03$ .

По шкале «Выносливость» наибольшие баллы определялись у больных 3-й и 4-й групп с зависимостью от психостимуляторов и эпизодическим употреблением опиоидов и зависимостью от психостимуляторов и эпизодическим употреблением алкоголя ( $3,09 \pm 1,20$  и  $2,91 \pm 1,08$  баллов соответственно).

При межгрупповом сравнении по характеристике «Выносливость» с использованием критерия Манна – Уитни (с поправкой Бонферрони на множественное сравнение) статистически значимые различия установлены у больных 3-й и 5-й групп: 3-я группа ( $n = 44$ ) 3,00 [2,00; 4,00] vs 5-я группа ( $n = 45$ ) 2,00 [2,00; 3,50],  $p < 0,03$ . Во всех группах отмечены самые невысокие значения по данной шкале. Это указывает на низкую целеустремленность опрошенных больных, невысокую работоспособность. Деятельность, требующая упорства, психического и физического напряжения, не под силу этой части пациентов. Основное поведение, отражающее бóльшую целеустремленность у опрошенных пациентов, – это поведение, нацеленное на достижение удовольствия от употребления ПАВ.

В результате обследования характера с использованием опросника TCI-125 по шкале «Самоуправляемость» максимальные результаты были среди пациентов 4-й группы (Таблица 22) с зависимостью от психостимуляторов и эпизодическим употреблением алкоголя ( $16,54 \pm 5,25$  баллов соответственно).

Представляется, что высокие значения по данному параметру отражают хорошую реализацию в профессиональной сфере. В 4-й группе было максимальное количество работающих больных, бóльшая их часть имела финансовую стабильность, пациенты являлись частными предпринимателями, умели ставить и достигать высокие цели. Также высокая самоуправляемость таких больных определяла не только употребление ПАВ, но и влияла на выбор условий терапии. В данной группе больше всего больных, предпочитавших прохождение курса реабилитации в амбулаторных условиях. Статистическая разница показателей между группами пациентов по шкале «Самоуправляемость» наблюдались при

применении критерия Манна – Уитни у пациентов 1-й и 4-й групп: 1-я группа ( $n = 74$ ) 12,00 [10,00; 16,00] vs 4-я группа ( $n = 48$ ) 17,00 [11,00; 18,00],  $p < 0,02$ ; 2-й и 4-й групп: 2-я группа ( $n = 67$ ) 13,00 [9,00; 16,00] vs 4-я группа ( $n = 48$ ) 17,00 [11,00; 18,00],  $p < 0,05$ .

Таблица 22 – Сравнение черт характера больных с зависимостью от психостимуляторов по шкалам опросника ТСИ-125

Название шкалы	Группа 1, $n = 74$	Группа 2, $n = 67$	Группа 3, $n = 44$	Группа 4, $n = 48$	Группа 5, $n = 45$	Группа 6, $n = 47$	Р
СУ	12,00 [10,00; 16,00]	13,00 [9,00; 16,00]	16,00 [8,75; 19,00]	17,00 [11,00; 18,00]	16,00 [8,00; 17,00]	16,00 [9,00; 17,00]	0,214
КО	17,00 [15,00; 19,00]	17,00 [15,00; 19,00]	12,00 [10,75; 16,00]	12,00 [12,00; 17,50]	12,00 [12,00; 18,00]	15,00 [14,00; 17,25]	0,005
СТ	8,00 [5,00; 11,00]	8,00 [5,00; 11,00]	9,00 [6,00; 10,00]	7,00 [5,00; 10,00]	7,00 [5,00; 9,00]	10,00 [7,50; 14,00]	0,024
Примечание – р – p-value по результатам теста Краскела – Уоллиса; СУ – «Самоуправляемость»; КО – «Кооперация»; СТ – «Самотрансцендентность».							

По шкале «Кооперация» наибольшие значения встречались у больных 1-й и 2-й групп, употребляющих только психостимуляторы и психостимуляторы с каннабиноидами ( $16,67 \pm 3,24$  и  $16,52 \pm 3,93$  баллов соответственно).

Статистическая разница результатов по данному показателю между группами при применении критерия Манна – Уитни (с поправкой Бонферрони на множественное сравнение) была обнаружена у пациентов 1-й и 3-й групп: 1-я группа ( $n = 74$ ) 17,00 [15,00; 19,00] vs 3-я группа ( $n = 44$ ) 12,00 [10,75; 16,00],  $p < 0,001$ ; 2-й и 3-й групп: 2-я группа ( $n = 67$ ) 17,00 [15,00; 19,00] vs 3-я группа ( $n = 44$ ) 12,00 [10,75; 16,00],  $p < 0,005$ .

При применении t-критерия Стьюдента для независимых выборок (с поправкой Уэлча на равенство дисперсий) была обнаружена статистическая разница показателей между больными 1-й и 4-й групп: 1-я группа ( $n = 74$ ) 17,00 [15,00; 19,00] vs 4-я группа ( $n = 48$ ) 12,00 [12,00; 17,50],  $p < 0,03$ ; 1-й и 5-й групп:

1-я группа ( $n = 74$ ) 17,00 [15,00; 19,00] vs 5-я группа ( $n = 45$ ) 12,00 [12,00; 18,00],  $p < 0,03$ .

Высокие значения по параметру «Кооперация» у больных 1-й и 2-й групп выражают принятие ими проблем, связанных с зависимостью от наркотических веществ, характерных не только для них, но и для других пациентов. Больные из этих групп быстрее принимали необходимость продолжительного, поэтапного лечения в условиях стационарной реабилитации. И действительно, в 1-й и 2-й группах было максимальное количество пациентов, прошедших стационарную реабилитацию (до 71 %), а также максимальное количество больных, добившихся ремиссий от 6 до 12 месяцев (до 81 %).

По шкале «Самотрансцендентность» максимальные значения были у пациентов 6-й группы, которые вместе с зависимостью от психостимуляторов имели сопутствующую коморбидную психиатрическую патологию ( $10,00 \pm 3,88$  баллов).

При использовании критерия Манна – Уитни (с поправкой Бонферрони на множественное сравнение) была выявлена статистически значимая разница по шкале «Самотрансцендентность» у пациентов 1-й и 6-й групп: 1-я группа ( $n = 74$ ) 8,00 [5,00; 11,00] vs 6-я группа ( $n = 47$ ) 9,50 [7,50; 14,00],  $p < 0,02$ .

При использовании t-критерия Стьюдента для независимых выборок (с поправкой Уэлча на равенство дисперсий) были установлены статистически значимые различия между пациентами 3-й и 5-й групп: 3-я группа ( $n = 44$ ) 9,00 [6,00; 10,00] vs 5-я группа ( $n = 45$ ) 7,00 [5,00; 9,00],  $p < 0,05$ ; 4-й и 6-й групп: 4-я группа ( $n = 48$ ) 7,00 [5,00; 10,00] vs 6-я группа ( $n = 47$ ) 9,50 [7,50; 14,00],  $p < 0,004$ ; 5-й и 6-й групп: 5-я группа ( $n = 45$ ) 7,00 [5,00; 9,00] vs 6-я группа ( $n = 47$ ) 9,50 [7,50; 14,00],  $p < 0,003$ .

Максимальные показатели по шкале «Самотрансцендентность» у больных 6-й группы свидетельствует о высоком духовном начале их личности, о поиске данными больными чего-то возвышенного и ощущении себя как части всего мира. Максимальные значения данной шкалы, по мнению ряда исследователей, являются следствием психической патологии, связанной с расстройством личности,

параноидальным типом мышления, расстройствами настроения и суицидальным поведением [207]. Результаты этих исследований подтверждаются у опрошенных больных из 6-й группы присутствием различных коморбидных психиатрических расстройств.

### 3.3. Коморбидные психические расстройства у пациентов с зависимостью от психостимуляторов

Коморбидные психические расстройства в группах больных с зависимостью от психостимуляторов были представлены акцентуациями характера (от 20 % до 62 % обследованных больных), а также психическими расстройствами аффективного круга из других рубрик МКБ-10. У больных 6-й группы психические расстройства были установлены до формирования зависимости от психостимуляторов. Наиболее часто встречались: шизотипическое расстройство, генерализованное тревожное расстройство, депрессивный эпизод (Таблица 23).

Таблица 23 – Коморбидная патология у больных по группам

	1-я группа, <i>n</i> = 74	2-я группа, <i>n</i> = 67	3-я группа, <i>n</i> = 44	4-я группа, <i>n</i> = 48	5-я группа, <i>n</i> = 45	6-я группа, <i>n</i> = 47
Акцентуации характера	15 человек (20 %)	32 человека (48 %)	25 человек (57 %)	23 человека (48 %)	28 человек (62 %)	–
Шизотипическое расстройство (F21)	–	–	–	–	–	30 человек (64 %)
Депрессивный эпизод (F32)	–	–	–	–	–	7 человек (15 %)
Генерализованное тревожное расстройство (F41.1)	–	–	–	–	–	10 человек (21 %)

Выраженное заострение личностных черт у больных 1-й группы наблюдается статистически реже, по сравнению с пациентами из остальных групп. Больше всего было пациентов с заострением шизоидных черт личности, при этом во 2–5-й

группах превалировали больные с заостренными диссоциальными личностными чертами, не достигающими уровня расстройства личности (Таблица 24).

Таблица 24 – Сравнение группы пациентов, зависимых только от психостимуляторов, с пациентами с зависимостью от психостимуляторов и эпизодическим употреблением других ПАВ по параметру акцентуаций личности

	Группа 1, <i>n</i> = 74	Группы 2–5, <i>n</i> = 231	p
Вид ПАВ	Психостимуляторы	Психостимуляторы + другие ПАВ	
Акцентуации характера	15 человек (20 %)	108 человек (47 %)	< 0,05
Примечание – p-value по результатам теста Фишера.			

В рамках всех психических нарушений из выявленных рубрик МКБ-10 у больных определялись депрессивный и астенический синдромы разной степени выраженности. У наибольшего числа обследованных больных психическая патология была первичной по отношению к зависимости. При обострении депрессивных и астенических расстройств пациенты начинали принимать психостимуляторы. У таких больных максимально быстро развивалась зависимость от наркотика.

В рамках СО аффективные нарушения отличались своей интенсивностью с дисфорическими вспышками и нередкими суицидальными мыслями. Это, как правило, и являлось причиной госпитализации таких пациентов в стационар. Коморбидная патология утяжеляла течение и лечение зависимости от психостимуляторов. У данных пациентов было труднее создать доверительные отношения с врачом и психологом, их было тяжелее убедить принимать поддерживающую терапию, работать по программе реабилитации, регулярно посещать лечащего врача. Длительных ремиссий удалось достичь тем больным, кто находился под постоянным наблюдением специалистов и прошел программу реабилитации в стационарных условиях.

## ГЛАВА 4. КЛИНИКО-ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ И ТЕЧЕНИЯ ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПСИХОСТИМУЛЯТОРОВ

### 4.1. Клинические показатели формирования зависимости от психостимуляторов

Первые пробы алкоголя без развития зависимости у большинства пациентов отмечались в возрастном отрезке от 3 до 28 лет, чаще всего это происходило в возрасте от 12 до 13 лет (Таблица 25).

Таблица 25 – Первые пробы алкоголя в группах обследованных больных

Номер группы	p-value (тест Шапиро – Уилка)	n	Медиана [Квартиль 1; Квартиль 3]	Среднее значение ± стандартное отклонение	Минимум	Максимум
1	< 0,05	74	14,00 [13,00; 15,00]	13,67 ± 2,93	3,00	28,00
2	< 0,05	67	13,00 [12,00; 15,00]	12,40 ± 2,90	3,00	18,00
3	< 0,05	44	12,00 [10,00; 15,00]	12,44 ± 2,61	4,00	18,00
4	< 0,05	48	13,00 [12,00; 15,00]	13,57 ± 2,18	10,00	22,00
5	< 0,05	45	12,00 [10,50; 14,00]	12,00 ± 2,51	3,00	17,00
6	0,14	47	13,00 [12,00; 15,00]	13,25 ± 1,86	10,00	17,00

Примечание – p – p-value = 0,003 (тест Краскела – Уоллиса).

В целом, достоверно более позднее начало первых проб алкоголя отмечалось у больных в 1-й группе, по сравнению с больными в остальных группах. Статистически значимая разница была выявлена при сравнении групп пациентов при помощи критерия Манна – Уитни: 1-й группы ( $n = 74$ ) 14,00 [13,00; 15,00] vs 2-й группы ( $n = 67$ ) 13,00 [12,00; 15,00],  $p = 0,014$ ; 1-й группы ( $n = 74$ ) 14,00 [13,00; 15,00] vs 3-й группы ( $n = 44$ ) 12,00 [10,00; 15,00],  $p = 0,01$ ; 1-й группы ( $n = 74$ ) 14,00 [13,00; 15,00] vs 5-й группы ( $n = 45$ ) 12,00 [10,50; 14,00],  $p = 0,001$ ; 4-й группы ( $n = 48$ ) 13,00 [12,00; 15,00] vs 5-й группы ( $n = 45$ ) 12,00 [10,50; 14,00],  $p = 0,007$ ;

5-й группы ( $n = 45$ ) 12,00 [10,50; 14,00] vs 6-й группы ( $n = 47$ ) 13,00 [12,00; 15,00],  $p = 0,03$ .

Возраст первой пробы наркотических веществ колеблется от 8 до 35 лет. Чаще всего наркотические вещества исследуемые больные начинали употреблять в возрасте от 13 до 17 лет (Таблица 26).

Таблица 26 – Первые пробы наркотиков в группах обследованных больных

Номер группы	p-value (тест Шапиро – Уилка)	$n$	Медиана [Квартиль 1; Квартиль 3]	Среднее значение $\pm$ стандартное отклонение	Минимум	Максимум
1	< 0,05	74	16,00 [14,00; 18,00]	15,99 $\pm$ 2,63	12,00	28,00
2	< 0,05	67	15,00 [13,00; 16,00]	15,43 $\pm$ 3,83	8,00	35,00
3	< 0,05	44	14,00 [13,00; 15,00]	14,16 $\pm$ 2,13	11,00	20,00
4	< 0,05	48	15,00 [13,00; 16,00]	16,64 $\pm$ 5,36	12,00	31,00
5	< 0,05	45	14,00 [13,00; 15,00]	14,46 $\pm$ 2,65	11,00	25,00
6	< 0,05	47	15,00 [14,00; 16,00]	15,39 $\pm$ 2,53	12,00	25,00

Примечание – p-value = 0,001 (тест Краскела – Уоллиса).

Статистическую разницу удалось выявить при сравнении групп пациентов при помощи критерия Манна – Уитни: 1-й группы ( $n = 74$ ) 16,00 [14,00; 18,00] vs 2-й группы ( $n = 67$ ) 15,00 [13,00; 16,00],  $p = 0,041$ ; 1-й группы ( $n = 74$ ) 16,00 [14,00; 18,00] vs 3-й группы ( $n = 44$ ) 14,00 [13,00; 15,00],  $p = 0,001$ ; 1-й группы ( $n = 74$ ) 16,00 [14,00; 18,00] vs 5-й группы ( $n = 45$ ) 14,00 [13,00; 15,00],  $p = 0,001$ ; 2-й группы ( $n = 67$ ) 15,00 [13,00; 16,00] vs 3-й группы ( $n = 44$ ) 14,00 [13,00; 15,00],  $p = 0,05$ ; 3-й группы ( $n = 44$ ) 14,00 [13,00; 15,00] vs 4-й группы ( $n = 48$ ) 15,00 [13,00; 16,00]  $p = 0,015$ ; 3-й группы ( $n = 44$ ) 14,00 [13,00; 15,00] vs 6-й группы ( $n = 47$ ) 15,00 [14,00; 16,00],  $p = 0,02$ ; 4-й группы ( $n = 48$ ) 15,00 [13,00; 16,00] vs 5-й группы ( $n = 45$ ) 14,00 [13,00; 15,00],  $p = 0,03$ ; 5-й группы ( $n = 45$ ) 14,00 [13,00; 15,00] vs 6-й группы ( $n = 47$ ) 15,00 [14,00; 16,00],  $p = 0,021$ .

Среди наркотических веществ, впервые попробованных пациентами, вошедшими в исследование, достоверно преобладали каннабиноиды. Во всех группах таких больных было от 65 % до 85 %. Средний возраст первых проб каннабиноидов составил от 13 до 16 лет. Необходимо отметить, что у пациентов 2–

6-й групп отмечается статистически меньший возраст первых проб наркотиков, по сравнению с пациентами 1-й группы (Таблица 27).

Таблица 27 – Первые пробы каннабиноидов в группах обследованных больных

Номер группы	p-value (тест Шапиро – Уилка)	<i>n</i>	Медиана [Квартиль 1; Квартиль 3]	Среднее значение ± стандартное отклонение	Минимум	Максимум
1	< 0,05	74	15,00 [14,00; 17,00]	15,50 ± 2,18	12,00	21,00
2	< 0,05	67	14,00 [13,00; 16,00]	14,81 ± 2,77	8,00	24,00
3	0,07	44	14,00 [13,00; 15,25]	14,22 ± 2,11	11,00	20,00
4	< 0,05	48	15,00 [13,00; 15,00]	14,52 ± 1,69	12,00	20,00
5	0,19	45	14,00 [13,00; 15,00]	13,85 ± 1,39	11,00	17,00
6	0,40	47	15,00 [13,75; 16,00]	14,85 ± 1,66	12,00	18,00
Примечание – p-value = 0,009 (тест Краскела – Уоллиса).						

Пациентов, попробовавших из наркотических веществ впервые наркотики опиоидного ряда, было значительно меньше во всех группах (от 1,5 % до 16 %). Средний возрастной показатель данных пациентов был выше, по сравнению с пациентами, выбиравшими для первых проб каннабиноиды, и составил от 14 до 18 лет. Возраст пациентов, выбравших первым ПАВ опиоиды, среди больных 1-й группы был намного больше ( $18 \pm 2,8$  лет) в сравнении с возрастом таких больных в других группах (Таблица 28).

Таблица 28 – Первые пробы опиоидов в группах обследованных больных

Номер группы	p-value (тест Шапиро – Уилка)	<i>n</i>	Медиана [Квартиль 1; Квартиль 3]	Среднее значение ± стандартное отклонение	Минимум	Максимум
1	< 0,001	74	18,00 [17,00; 19,00]	18,00 ± 2,83	16,00	20,00
2	< 0,001	67	15,00 [15,00; 15,00]	15,00 ± 1,28	15,00	15,00
3	0,10	44	14,00 [12,50; 15,00]	14,43 ± 2,82	12,00	20,00
4	< 0,001	48	14,00 [14,00; 14,00]	14,00 ± 0,00	14,00	14,00
5	< 0,001	45	17,00 [16,00; 18,00]	17,00 ± 2,83	15,00	19,00
6	< 0,001	47	15,00 [14,50; 15,50]	15,00 ± 1,41	14,00	16,00
Примечание – p-value = 0,365 (тест Краскела – Уоллиса).						

Первые пробы психостимуляторов в группах обследованных больных отмечались в более позднем возрасте (Таблица 29). У большинства больных в более раннем возрасте в качестве первого наркотика выступают каннабиноиды.

Таблица 29 – Первые пробы психостимуляторов в группах обследованных больных

Номер группы	p-value (тест Шапиро – Уилка)	n	Медиана [Квартиль 1; Квартиль 3]	Среднее значение ± стандартное отклонение	Минимум	Максимум
1	< 0,05	74	17,00 [15,00; 20,00]	18,75 ± 4,67	13,00	37,00
2	< 0,05	67	17,00 [15,00; 19,00]	17,60 ± 4,05	12,00	35,00
3	< 0,05	44	15,00 [14,00; 19,00]	17,27 ± 4,91	12,00	33,00
4	< 0,05	48	16,00 [15,00; 23,00]	19,36 ± 6,41	13,00	35,00
5	< 0,05	45	15,00 [14,50; 17,00]	15,85 ± 2,62	12,00	25,00
6	< 0,05	47	17,00 [15,00; 19,25]	18,39 ± 4,95	13,00	35,00

Примечание – p-value = 0,001 (тест Краскела – Уоллиса).

Надо отметить, что наиболее поздний возраст первых проб психостимуляторов наблюдался среди больных 4-й группы (19,36 ± 6,41 лет). В этой группе у большинства больных была сформирована зависимость от алкоголя, и на этом фоне пациенты для усиления эйфории и получения новых ощущений начинали принимать психостимуляторы вместе с алкоголем. Наиболее ранний возраст первых проб психостимуляторов наблюдался у больных 5-й группы (15,85 ± 2,62 лет). В этой группе больные отличались наиболее выраженным «поисковым поведением» и с ранних лет начинали принимать несколько ПАВ, пациенты отдавали предпочтение психостимуляторам, но эпизодически употребляли другие ПАВ для усиления эйфории. Больные 1-й группы начинали употреблять психостимуляторы в более позднем возрасте (18,75 ± 4,67 лет). Видимо, это связано с меньшим количеством больных, имеющих выраженные психопатологические черты, и менее выраженным «поисковым поведением». В этой группе больные «останавливали свой выбор» на психостимуляторах, к которым и формировалась зависимость. Если имело место употребление других ПАВ, то оно носило эпизодический характер. Употребление психостимуляторов

больными 6-й группы в возрасте  $18,39 \pm 4,95$  лет связано в большинстве случаев с развитием психического заболевания в подростковом периоде и употреблением психостимуляторов на фоне нарушенного психического состояния с целью его коррекции.

Сроки формирования СО после начала систематического употребления психостимуляторов были разными (Таблица 30).

Таблица 30 – Сроки формирования СО в группах обследованных больных

Номер группы	p-value (тест Шапиро – Уилка)	n	Медиана [Квартиль 1; Квартиль 3]	Среднее значение $\pm$ стандартное отклонение	Минимум	Максимум
1	< 0,05	74	14,00 [7,00; 14,00]	$18,80 \pm 29,16$	0,00	180,00
2	< 0,05	67	14,00 [7,00; 14,00]	$27,75 \pm 59,98$	0,00	386,00
3	< 0,05	44	0,00 [0,00; 14,00]	$7,20 \pm 7,81$	0,00	30,00
4	< 0,05	48	14,00 [14,00; 14,00]	$13,74 \pm 9,33$	0,00	30,00
5	< 0,05	45	14,00 [0,00; 14,00]	$14,15 \pm 28,89$	0,00	180,00
6	< 0,05	47	0,00 [0,00; 14,00]	$9,36 \pm 11,57$	0,00	30,00

Примечание – p-value = 0,001 (тест Краскела – Уоллиса).

У пациентов 1-й группы сроки формирования СО составили от 7 дней до 1 месяца, в среднем  $18,8 \pm 29,16$  дней. Достаточно длительное формирование СО у больных данной группы связано с тем, что в структуре СО преобладали аффективные нарушения и расстройства сна при минимальной выраженности или отсутствии соматовегетативных расстройств. Раннее появление выраженных психопатологических расстройств на фоне употребления психостимуляторов отмечали небольшое количество пациентов, имеющих расстройство личности. Данные пациенты тяжело переносили малейшие изменения психического состояния вследствие ярко выраженных психопатологических черт. Остальные пациенты в большинстве случаев затруднялись точно указать сроки появления СО, употребление наркотика длительное время носило эпизодический характер, и выраженные проявления СО появлялись в среднем через 2 недели от начала систематического употребления ПАВ.

Наиболее длительные сроки формирования СО наблюдалось у пациентов 2-й группы –  $27,75 \pm 59,98$  дней. Это, по-видимому, связано с тем, что данные пациенты употребляли вместе с психостимуляторами каннабиноиды. Каннабиноиды часто использовались больными в конце интоксикации от употребления психостимуляторов с целью убрать их излишнее стимулирующее действие и уменьшить диссомнические расстройства. Также употребление каннабиноидов длительное время сглаживало аффективные нарушения после употребления психостимуляторов.

Самый короткий период от начала систематического употребления психостимуляторов до формирования СО наблюдался у больных 3-й группы –  $7,20 \pm 7,81$  дней. Это во многом связано с употреблением психостимуляторов с опиоидами, обладающими наибольшей наркогенностью из всех ПАВ, за счет этого СО у больных 3-й группы формировался наиболее быстро. Прием психостимуляторов и опиоидов максимально снижает выраженность болевого компонента ОАС, однако, психопатологический и соматовегетативный компоненты становятся более выраженными. В первые дни большинство пациентов жаловались на сонливость и были малоактивны. Затем сонливость сменялась диссомническими расстройствами. Становились выраженными аффективные колебания, у больных отмечались дисфорические вспышки, периоды раздражительности, немотивированной жестокости в течение суток, сменявшиеся периодами истощения и выраженной слабости.

У пациентов 4-й группы сроки формирования СО, в среднем, составили  $13,74 \pm 9,33$  дней. В структуре СО преобладали аффективный компонент (дисфорическая депрессия), а также нейровегетативные расстройства.

У больных 5-й группы сроки формирования СО составили  $14,15 \pm 28,89$  дней. Из-за употребления нескольких ПАВ сразу многие больные затруднились точно указать сроки появления выраженных проявлений СО. У большинства больных в структуре СО, помимо выраженных аффективных нарушений, был ярко выражен поведенческий компонент ПВН. Пациенты из-за выраженной психопатизации,

нестабильного психического состояния часто нарушали режим отделения, отказывались от начатого лечения, возобновляли употребление ПАВ.

У пациентов 6-й группы на фоне психиатрической патологии достаточно быстро формировался СО ( $9,36 \pm 11,57$  дней). Пациенты из данной группы в большинстве случаев начинали употреблять психостимуляторы на фоне депрессивных расстройств. В начале эпизодического употребления психостимуляторов большинству удавалось сгладить депрессивную симптоматику. Однако эпизодическое употребление быстро перерастало в систематическое, что вело к формированию выраженного СО и, в конечном итоге, – к еще более выраженным аффективным расстройствам. Выраженные и длительно сохраняющиеся депрессивные расстройства определяли длительный прием психофармакотерапии у этих больных.

Клинические проявления СО у пациентов, в зависимости от употребления ПАВ вместе с психостимуляторами по группам и наличия коморбидной патологии, представлены в Таблице 31.

Таблица 31 – Клинические варианты СО в группах обследованных больных

Группа	Клинические проявления СО	
	Часто	Редко
1	Аффективные нарушения; Диссомнические нарушения	Психопатологические нарушения; Соматовегетативные нарушения
2	Аффективные нарушения; Психопатологические нарушения; Диссомнические нарушения	Соматовегетативные нарушения
3	Аффективные нарушения; Психопатологические нарушения; Соматовегетативные нарушения; Диссомнические нарушения	Алгические нарушения
4	Аффективные нарушения; Соматовегетативные нарушения; Диссомнические нарушения	Психопатологические нарушения
5	Аффективные нарушения; Психопатологические нарушения; Диссомнические нарушения	Соматовегетативные нарушения
6	Аффективные нарушения; Диссомнические нарушения	Психопатологические нарушения; Соматовегетативные нарушения

Длительность СО отличалась у пациентов разных групп. Наиболее коротким СО был у больных 1-й группы. Видимо, это было связано с тем, что данные пациенты употребляли только психостимуляторы и острые проявления СО удавалось купировать за 2–3 суток. У пациентов 2-й, 4-й и 5-й групп острые проявления СО составили около 3 суток. Дольше всего острые проявления СО наблюдались у больных 3-й группы. По-видимому, это было связано с тем, что больные данной группы эпизодически употребляли вместе с психостимуляторами опиоиды, СО протекал наиболее тяжело и продолжительно. У больных 6-й группы СО длился в среднем  $4,25 \pm 3,11$  суток (Таблица 32).

Таблица 32 – Длительность СО в группах обследованных больных

Номер группы	p-value (тест Шапиро – Уилка)	n	Медиана [Квартиль 1; Квартиль 3]	Среднее значение $\pm$ стандартное отклонение	Минимум	Максимум
1	< 0,05	74	2,00 [1,00; 3,00]	$2,78 \pm 2,85$	0,50	14,00
2	< 0,05	67	2,00 [2,00; 2,00]	$3,06 \pm 3,14$	0,50	14,00
3	< 0,05	44	5,00 [3,00; 7,00]	$6,47 \pm 5,18$	1,00	30,00
4	< 0,05	48	2,00 [2,00; 4,00]	$3,13 \pm 1,81$	1,00	7,00
5	< 0,05	45	2,00 [2,00; 4,00]	$3,15 \pm 2,16$	1,00	10,00
6	< 0,05	47	4,00 [2,00; 5,50]	$4,25 \pm 3,11$	0,50	14,00
Примечание – p-value = 0,009 (тест Краскела – Уоллиса).						

#### 4.2. Исследование патологического влечения к наркотику у пациентов с зависимостью от психостимуляторов в постабстинентном периоде

Для субъективной оценки интенсивности ПВН использовалась визуально-аналоговая шкала (VAS). Пациентам самим предлагалось оценить свои ощущения в отношении влечения к наркотику. Влечение к ПАВ оценивалось в первые дни при поступлении в клинику, при выписке и/или переводе на следующий этап лечения или реабилитации. При оценке ПВН в первые дни пребывания в клинике наиболее

интенсивным оно было у больных 3-й группы, эпизодически употреблявших вместе с психостимуляторами опиоиды, и составило  $66,22 \pm 21,56$  мм (Таблица 33).

Таблица 33 – Исследование интенсивности влечения к наркотику в группах обследованных больных в первые дни пребывания в стационаре при помощи визуально-аналоговой шкалы (VAS)

Номер группы	p-value (тест Шапиро – Уилка)	n	Медиана [Квартиль 1; Квартиль 3]	Среднее значение $\pm$ стандартное отклонение	Минимум	Максимум
1	< 0,05	74	30,00 [10,00; 60,00]	$38,37 \pm 29,06$	0,00	90,00
2	< 0,05	67	50,00 [20,00; 70,00]	$46,63 \pm 27,98$	0,00	90,00
3	< 0,05	44	70,00 [60,00; 80,00]	$66,22 \pm 21,56$	10,00	90,00
4	< 0,05	48	70,00 [55,00; 80,00]	$65,00 \pm 21,34$	5,00	90,00
5	0,15	45	70,00 [35,00; 80,00]	$56,92 \pm 28,16$	5,00	90,00
6	< 0,05	47	70,00 [47,50; 80,00]	$58,75 \pm 24,78$	5,00	90,00
Примечание – p-value = 0,001 (тест Краскела – Уоллиса).						

Менее интенсивное влечение к наркотику наблюдалось у больных 4-й группы, употреблявших вместе с психостимуляторами алкоголь ( $65,00 \pm 21,34$  мм). У больных 6-й группы, имеющих сопутствующую коморбидную патологию, уровень ПВН составил  $58,75 \pm 24,78$  мм. В 5-й группе у пациентов, употреблявших вместе с психостимуляторами несколько ПАВ, интенсивность ПВН составила  $56,92 \pm 28,16$  мм. Минимальная интенсивность ПВН наблюдалась у больных 1-й группы –  $38,37 \pm 29,06$  мм.

В целом, степень выраженности ПВН по группам подтверждается данными, полученными при беседе и обследовании больных. У больных 3-й группы наблюдалась наибольшая степень интенсивности ПВН за счет не только аффективных нарушений, но и выраженного поведенческого компонента. Также поведенческий компонент был выражен у больных 5-й группы. В других группах,

наряду с аффективными нарушениями, был выражен идеаторный компонент ПВН (Таблица 34).

Таблица 34 – Компоненты патологического влечения к ПАВ, преобладающие у обследованных больных, по группам

Номер группы	Компоненты ПВН
1	Аффективный
2	Аффективный + идеаторный
3	Аффективный + поведенческий + вегетативный
4	Аффективный + идеаторный
5	Аффективный + поведенческий + сенсорный
6	Аффективный + идеаторный

Необходимо отметить, что интенсивность ПВН, определяемая в результате беседы и наблюдения за больными, была значительно выше, чем установленная в результате самоопределения больными по предложенной им шкале VAS. Это отражает снижение критики у данных пациентов, желание скрыть истинные переживания и подтверждает высокую интенсивность ПВН.

#### **4.3. Исследование аффективных расстройств у больных с зависимостью от психостимуляторов в постабстинентном периоде**

После купирования острых проявлений СО в психическом статусе больных преобладало ПВН. У большинства пациентов с зависимостью от психостимуляторов, независимо от вида ПАВ, эпизодически употребляемого вместе с психостимулятором, в структуре ПВН преобладал аффективный компонент. Аффективный компонент был представлен депрессивными расстройствами разной степени выраженности, сочетающимися с дисфорией, тревогой и астенической симптоматикой. Депрессивные расстройства у пациентов оценивались в первые дни пребывания в стационаре (8–10-й дни лечения) и перед выпиской (10–30-й дни лечения) при помощи шкалы оценки депрессии Монтгомери – Асберга (MADRS) (Таблица 35).

Таблица 35 – Исследование депрессивных расстройств в группах обследованных больных в постабстинентном периоде при помощи шкалы Монтгомери – Асберга

Номер группы	p-value (тест Шапиро – Уилка)	n	Медиана [Квартиль 1; Квартиль 3]	Среднее значение ± стандартное отклонение	Минимум	Максимум
1	< 0,05	74	22,00 [20,00; 25,00]	24,43 ± 4,37	8,00	29,00
2	< 0,05	67	20,00 [18,00; 24,00]	22,46 ± 5,00	6,00	34,00
3	< 0,05	44	23,00 [22,00; 25,00]	25,42 ± 3,04	14,00	30,00
4	< 0,05	48	23,00 [20,00; 24,00]	23,98 ± 3,35	12,00	28,00
5	< 0,05	45	23,00 [21,00; 25,00]	24,77 ± 3,60	10,00	28,00
6	< 0,05	47	25,00 [22,00; 25,00]	25,82 ± 3,94	10,00	30,00

Примечание – p-value = 0,001 (тест Краскела – Уоллиса).

Наиболее выражены депрессивные расстройства были у больных 3-й группы (25,42 ± 3,04 баллов) и 6-й группы (25,82 ± 3,94 баллов). Также достаточно интенсивная депрессивная симптоматика прослеживалась у больных 5-й группы (24,77 ± 3,60 баллов) и 1-й группы (24,43 ± 4,37 баллов). Наименьшие показатели по шкале MADRS были выявлены у больных 2-й группы (22,46 ± 5,00 баллов). При этом надо отметить, что во всех группах, независимо от варианта эпизодического употребления других ПАВ, клинические признаки депрессивной симптоматики были выраженными (более 15 баллов).

Клинические проявления аффективных нарушений отличались у больных по группам. У пациентов 1-й группы, употреблявших только психостимуляторы, аффективная симптоматика была представлена депрессивно-дисфорическими расстройствами в виде сниженного фона настроения без выраженной моторной и идеаторной заторможенности. У пациентов на фоне тоскливого фона настроения отмечалась повышенная раздражительность при внешних воздействиях. Нередко раздражительность доходила до уровня дисфорических вспышек.

У пациентов 2-й группы, эпизодически употреблявших вместе с психостимуляторами каннабиноиды, в структуре аффективных расстройств преобладала тревожно-депрессивная симптоматика. Наряду со сниженным фоном настроения, у больных наблюдались тревожно-ипохондрические реакции, сопровождающиеся моторной ажитацией. Ипохондрические переживания были

тесно связаны с уровнем тревоги. При купировании тревожной симптоматики наблюдалось уменьшение ипохондрических переживаний. Тревога у данных пациентов нередко доходила до уровня моторной ажитации.

Среди больных 3-й группы, эпизодически употреблявших вместе с психостимуляторами опиоиды, в структуре аффективных нарушений преобладали дисфорическая симптоматика и тревожные расстройства. Для данных больных был характерен тревожно-злобный фон настроения, тревожные переживания сопровождались мышечным и суставным дискомфортом, стойкой бессонницей. Очень часто отмечались вспышки гнева, сопровождавшиеся нарушением режима отделения, конфликтами с персоналом и досрочным прерыванием лечения.

У больных 4-й группы, эпизодически употреблявших вместе с психостимуляторами алкоголь, преобладала астено-депрессивная симптоматика. Для пациентов была характерна гипостения (повышенная утомляемость, чувство бессилия, общая слабость). Тревожная симптоматика была выражена в меньшей степени, как правило она усиливалась в вечернее время и сопровождалась диссомническими расстройствами.

В 5-й группе, где больные вместе с психостимуляторами эпизодически употребляли сразу несколько ПАВ, аффективные нарушения были схожи с расстройствами у больных 3-й группы. У больных преобладала депрессивно-дисфорическая симптоматика. Для больных был характерен высокий уровень тревожных расстройств. Часто на фоне повышенной раздражительности отмечались дисфорические вспышки, при которых в поведении начинали преобладать приступы тоскливо-гневливого отчаяния, страх за свое будущее, суицидальные мысли. На первый план начинали выходить поведенческие нарушения в рамках ПВН.

У больных 6-й группы, имеющих коморбидную патологию и употреблявших психостимуляторы, структура аффективного компонента ПВН зависела от психиатрической патологии. У пациентов с шизотипическим расстройством в структуре аффективных нарушений преобладали депрессивные расстройства с тоской, отсутствием активности и пессимистическими мыслями. Также в структуре

аффективных нарушений преобладали тревожные расстройства с неуверенностью в себе, нерешительностью и пассивностью.

У пациентов с депрессивным эпизодом разной степени тяжести в структуре аффективных нарушений преобладали выраженные депрессивные нарушения с выраженной ангедонией, снижением энергии и повышенной утомляемостью, моторной заторможенностью, с мыслями самообвинения, суицидальными мыслями, стойкой бессонницей, сниженным аппетитом. Тревога у данных пациентов была выражена менее интенсивно.

У больных с генерализованным тревожным расстройством наблюдалось усиление тревожной симптоматики на фоне сниженного фона настроения. Наряду с выраженным чувством страха и ожиданием «чего-то плохого», у пациентов могло возникать множество соматических жалоб (усиление и учащение сердцебиения, потливость и ознобы, чувство нехватки воздуха и удушья, боль и дискомфорт в груди). Вместе с тревожными переживаниями наблюдалась стойкая бессонница.

Основные клинические проявления в рамках аффективных нарушений в постабстинентном периоде у обследованных больных по группам представлены в Таблице 36.

Согласно дизайну исследования, все пациенты, включенные в него, должны были сами оценить свой эмоциональный фон в первые дни нахождения в клинике. Для этого использовалась шкала самооценки тяжести депрессии Бека (Beck Depression Inventory, BDI).

Надо отметить, что при самооценке своего настроения у пациентов всех групп показатели по шкале BDI находились в диапазоне, соответствующем депрессивным расстройствам умеренного уровня (16–19 баллов). Максимальные и минимальные показатели по шкале BDI по группам были схожими с показателями по шкале MADRS. Наибольшие показатели наблюдались у больных 3-й группы ( $19,29 \pm 5,29$  баллов) и 6-й группы ( $19,82 \pm 5,85$  баллов). В 5-й группе показатели по шкале Бека составили  $18,41 \pm 4,46$  баллов.

Таблица 36 – Аффективные нарушения в группах обследованных больных в постабстинентном периоде

Номер группы		Аффективные нарушения
1		Депрессивно-дисфорические нарушения; Тоскливый фон настроения; Раздражительность
2		Тревожно-депрессивные нарушения; Тревожно-ипохондрические переживания; Моторная ажитация
3		Дисфорические нарушения; Тревожно-злобный фон настроения; Дисфорические вспышки; Тревожные переживания с соматовегетативными жалобами; Стойкая бессонница
4		Астено-депрессивные нарушения; Гипостения
5		Депрессивно-дисфорические нарушения; Тревожные переживания; Дисфорические вспышки; Суицидальные мысли
6	Шизотипическое расстройство	Депрессивные нарушения с тоской; Тревожные расстройства; Моторная заторможенность
	Депрессивный эпизод	Депрессивные нарушения с ангедонией; Самообвинение, суицидальные мысли; Моторная заторможенность
	Генерализованное тревожное расстройство	Депрессивные нарушения с выраженными тревожными расстройствами; Чувство страха; Соматические жалобы

Степень выраженности депрессивных расстройств в 1-й и 4-й группах составила  $17,44 \pm 7,24$  баллов и  $17,49 \pm 5,96$  баллов соответственно. Минимальные показатели были у пациентов 2-й группы –  $16,85 \pm 5,46$  баллов (Таблица 37).

Невысокая тяжесть депрессивных расстройств в рамках ПВН при самооценке больными своего состояния может быть связана со снижением критического отношения к своему состоянию и заболеванию в целом.

Таблица 37 – Исследование депрессивных расстройств в группах обследованных больных в постабстинентном периоде при помощи шкалы самооценки тяжести депрессии Бека (BDI)

Номер группы	p-value (тест Шапиро – Уилка)	n	Медиана [Квартиль 1; Квартиль 3]	Среднее значение ± стандартное отклонение	Минимум	Максимум
1	< 0,05	74	19,00 [10,00; 23,00]	17,44 ± 7,24	3,00	34,00
2	< 0,05	67	18,00 [14,00; 20,00]	16,85 ± 5,46	4,00	37,00
3	< 0,05	44	20,00 [18,00; 22,00]	19,29 ± 5,29	2,00	29,00
4	< 0,05	48	19,00 [17,00; 21,00]	17,49 ± 5,96	2,00	27,00
5	< 0,05	45	18,00 [16,50; 22,00]	18,41 ± 4,46	9,00	26,00
6	< 0,05	47	20,00 [18,00; 25,00]	19,82 ± 5,85	3,00	29,00
Примечание – p-value = 0,018 (тест Краскела – Уоллиса).						

Часть больных хотела показать себя в «лучшем свете» и пыталась скрыть депрессивную симптоматику, чтобы сократить сроки пребывания в клинике и быстрее выписаться. Сниженная критика в отношении своего состояния и заболевания в целом дополнительно подчеркивает выраженность ПВН, а именно не только аффективного, но и идеаторного компонента среди всех обследованных пациентов.

#### **4.4. Оценка тяжести зависимости от психостимуляторов в группах обследованных больных в постабстинентном периоде**

Для комплексной оценки эффективности лечебных и реабилитационных мероприятий был использован опросник «Индекс тяжести зависимости» (ИТЗ). Применение данного интервью позволяет получить представление о тех сторонах жизни пациента, которые изменяются в процессе формирования и прогрессирования зависимости. Используя данные о состоянии разных сфер жизни пациентов, можно судить о тяжести зависимости, планировать и корректировать лечебные и реабилитационные мероприятия. Также данный опросник позволяет по изменениям в различных сферах жизни пациентов оценивать эффективность проводимых лечебных и реабилитационных мероприятий у каждого конкретного пациента. В настоящем исследовании опросник ИТЗ применялся у больных после

купирования СО и в конце катamnестического наблюдения. Оценивались семь сфер жизни пациентов, тесно связанных с течением зависимости: медицинский статус, работа или средства к существованию, употребление алкоголя, употребление наркотиков, юридические аспекты, семья и социальные связи, психиатрический статус. Тяжесть зависимости выявлялась как показание к лечению (реабилитации) либо показание к дополнительному лечению (реабилитации), если больной был в рамках лечебно-реабилитационного процесса. Оценочная шкала была представлена следующим образом:

0–1 балл – заболевания нет, лечение не проводится;

2–3 балла – заболевание легкой степени, возможно, лечение не потребуется;

4–5 баллов – заболевание средней степени тяжести, лечение показано;

6–7 баллов – заболевание значительной степени тяжести, требуется немедленное лечение;

8–9 баллов – заболевание крайне тяжелой степени тяжести, лечение безусловно необходимо.

В первом блоке в постабстинентном периоде оценивался медицинский статус пациентов (Таблица 38).

Таблица 38 – Исследование медицинского статуса пациентов в постабстинентном периоде при помощи опросника индекса тяжести зависимости (ASI) по группам

Номер группы	p-value (тест Шапиро – Уилка)	n	Медиана [Квартиль 1; Квартиль 3]	Среднее значение ± стандартное отклонение	Минимум	Максимум
1	< 0,05	74	0,00 [0,00; 1,00]	0,95 ± 2,04	0,00	9,00
2	< 0,05	67	1,00 [0,00; 1,00]	1,15 ± 1,97	0,00	9,00
3	< 0,05	44	0,00 [0,00; 1,00]	1,09 ± 2,07	0,00	9,00
4	< 0,05	48	0,00 [0,00; 1,00]	0,94 ± 1,86	0,00	7,00
5	0,15	45	1,00 [0,00; 1,00]	1,07 ± 1,94	0,00	9,00
6	< 0,05	47	0,00 [0,00; 0,00]	0,89 ± 2,38	0,00	9,00

Примечание – p-value = 0,052 (тест Краскела – Уоллиса).

У большинства пациентов состояние физического здоровья было удовлетворительным (не превышало 1 балла по оценочной шкале опросника).

Многие пациенты имели хронические заболевания, особенно из групп, в которых пациенты вместе с психостимуляторами употребляли другие ПАВ, но их состояние было стабильным и не требовало специализированного лечения. Чаще проблемы с физическим здоровьем, в большинстве своем связанные с употреблением наркотиков, отмечались у пациентов 2-й, 3-й и 5-й групп. При этом среди большинства больных с сочетанной зависимостью от других ПАВ у больных 4-й группы было выявлено меньше всего жалоб на состояние соматического здоровья. Можно предположить, что это связано с тем, что пациенты 4-й группы, в отличие от больных 2-й, 3-й и 5-й групп, в большинстве случаев не употребляли ПАВ внутривенно. А большинство жалоб на состояние физического здоровья было связано с заболеваниями, приобретенными в процессе употребления наркотических веществ внутривенным способом.

При исследовании занятости пациентов и наличия средств к существованию оказалось, что во всех группах у большинства обследованных больных существуют выраженные проблемы с наличием работы и средств к существованию (Таблица 39).

Таблица 39 – Исследование сведений о работе и средств к существованию пациентов в постабстинентном периоде при помощи опросника индекса тяжести зависимости (ASI) по группам

Номер группы	p-value (тест Шапиро – Уилка)	n	Медиана [Квартиль 1; Квартиль 3]	Среднее значение ± стандартное отклонение	Минимум	Максимум
1	< 0,05	74	9,00 [1,00; 9,00]	5,70 ± 3,76	0,00	9,00
2	< 0,05	67	9,00 [8,00; 9,00]	7,32 ± 3,12	0,00	9,00
3	< 0,05	44	9,00 [9,00; 9,00]	8,20 ± 2,38	0,00	9,00
4	< 0,05	48	9,00 [3,00; 9,00]	6,64 ± 3,61	0,00	9,00
5	0,15	45	9,00 [5,00; 9,00]	7,13 ± 3,27	0,00	9,00
6	< 0,05	47	9,00 [8,00; 9,00]	7,46 ± 2,86	0,00	9,00
Примечание – p-value = 0,001 (тест Краскела – Уоллиса).						

Больше всего работающих пациентов, которым была не нужна помощь в поиске работы и имеющих достаточно средств к существованию, было в 1-й группе

(5,70 ± 3,76 баллов по опроснику). В группах пациентов с эпизодическим употреблением других ПАВ было больше пациентов, не имеющих работу и стабильного дохода (от 6,64 ± 3,61 до 8,20 ± 2,38 баллов по опроснику). В 3-й группе пациентов, эпизодически употреблявших вместе с психостимуляторами опиоиды, было максимальное количество больных, не имеющих средств к существованию и в большинстве своем ведущих иждивенческий образ жизни (8,20 ± 2,38 баллов).

При исследовании употребления алкоголя и наркотиков среди больных было установлено, что вместе с больными 4-й группы с зависимостью от психостимуляторов и эпизодическим употреблением алкоголя, имевших 9,00 ± 0,00 баллов по опроснику, эпизодическое употребление алкоголя, требующее коррекции, имели больные 5-й группы (5,79 ± 4,21 баллов по опроснику) (Таблица 40). Пациенты 5-й группы эпизодически употребляли вместе с психостимуляторами несколько ПАВ, в том числе и алкоголь.

Таблица 40 – Исследование употребления алкоголя пациентами в постабстинентном периоде при помощи опросника индекса тяжести зависимости (ASI) по группам

Номер группы	p-value (тест Шапиро – Уилка)	n	Медиана [Квартиль 1; Квартиль 3]	Среднее значение ± стандартное отклонение	Минимум	Максимум
1	< 0,05	74	0,00 [0,00; 2,00]	1,33 ± 2,25	0,00	9,00
2	< 0,05	67	0,00 [0,00; 2,00]	1,78 ± 2,80	0,00	9,00
3	< 0,05	44	0,00 [0,00; 0,00]	0,84 ± 2,36	0,00	9,00
4	< 0,05	48	9,00 [9,00; 9,00]	9,00 ± 0,00	9,00	9,00
5	0,15	45	9,00 [0,00; 9,00]	5,79 ± 4,21	0,00	9,00
6	< 0,05	47	0,00 [0,00; 0,25]	1,14 ± 2,81	0,00	9,00
Примечание – p-value = 0,001 (тест Краскела – Уоллиса).						

При исследовании употребления наркотиков при помощи индекса тяжести зависимости практически у всех обследованных больных была выявлена

зависимость крайне тяжелой степени тяжести, требующая лечения в ближайшее время (9 баллов по опроснику). Только у 3 больных из 1-й группы при опросе было выявлено 4 балла по оценочной шкале, соответствующих заболеванию средней степени тяжести.

Кроме этого, наличие зависимости от психостимуляторов было одним из условий включения больных в исследование во всех группах.

Также изучались юридические аспекты жизни пациентов, включенных в исследование. Основной целью данного раздела был сбор сведений о совершенных правонарушениях, тесно связанных с употреблением наркотиков. Было установлено, что у большинства пациентов во всех группах в прошлом были правонарушения, в том числе связанные с употреблением наркотиков, однако на момент опроса юридический статус большинства пациентов был удовлетворительным (не было непогашенных судимостей, пациенты не находились под следствием) (Таблица 41).

Таблица 41 – Исследование юридического статуса больных в постабстинентном периоде при помощи опросника индекса тяжести зависимости (ASI) по группам

Номер группы	p-value (тест Шапиро – Уилка)	n	Медиана [Квартиль 1; Квартиль 3]	Среднее значение ± стандартное отклонение	Минимум	Максимум
1	< 0,05	74	0,00 [0,00; 2,00]	1,51 ± 2,49	0,00	9,00
2	< 0,05	67	0,00 [0,00; 2,00]	1,55 ± 2,59	0,00	9,00
3	< 0,05	44	0,00 [0,00; 1,00]	1,00 ± 1,85	0,00	9,00
4	< 0,05	48	0,00 [0,00; 0,00]	0,51 ± 1,61	0,00	9,00
5	0,15	45	0,00 [0,00; 1,00]	1,23 ± 2,60	0,00	9,00
6	< 0,05	47	0,00 [0,00; 0,00]	0,93 ± 2,48	0,00	9,00

Примечание – p-value = 0,013 (тест Краскела – Уоллиса).

Целью сбора сведений о социальном и семейном положении у обследованных больных было выявление наличия внутренних проблем взаимоотношений между членами семей обследуемых и их глубины.

Дополнительно можно было установить степень влияния употребления ПАВ на социальные и семейные конфликты (Таблица 42).

Таблица 42 – Исследование семейных и социальных связей больных в постабстинентном периоде при помощи опросника индекса тяжести зависимости (ASI) по группам

Номер группы	p-value (тест Шапиро – Уилка)	n	Медиана [Квартиль 1; Квартиль 3]	Среднее значение ± стандартное отклонение	Минимум	Максимум
1	< 0,05	74	9,00 [5,00; 9,00]	7,26 ± 2,30	1,00	9,00
2	< 0,05	67	9,00 [7,00; 9,00]	7,83 ± 1,91	3,00	9,00
3	< 0,05	44	9,00 [7,00; 9,00]	7,93 ± 1,64	4,00	9,00
4	< 0,05	48	7,00 [5,00; 9,00]	6,74 ± 2,06	2,00	9,00
5	0,15	45	9,00 [6,50; 9,00]	7,74 ± 1,80	4,00	9,00
6	< 0,05	47	8,00 [5,00; 9,00]	7,14 ± 2,09	3,00	9,00
Примечание – p-value = 0,012 (тест Краскела – Уоллиса).						

Было установлено, что во всех группах наблюдались значительные нарушения во внутрисемейных взаимоотношениях между пациентами и их близкими. Уровень этих нарушений соответствовал нарушениям тяжелой степени (от  $6,74 \pm 2,06$  до  $7,93 \pm 1,64$  баллов) и требовал немедленного вмешательства и коррекции. Нужно отметить, что в большинстве случаев обследуемые пациенты в качестве причины дисфункциональных внутрисемейных отношений называли употребление наркотиков.

При изучении психиатрического статуса у больных, вошедших в исследование, было установлено, что у наибольшего количества пациентов наблюдаются достаточно выраженные психиатрические нарушения (Таблица 43).

Таблица 43 – Исследование психиатрического статуса больных в постабстинентном периоде при помощи опросника индекса тяжести зависимости (ASI) по группам

Номер группы	p-value (тест Шапиро – Уилка)	n	Медиана [Квартиль 1; Квартиль 3]	Среднее значение ± стандартное отклонение	Минимум	Максимум
1	< 0,05	74	5,00 [2,00; 8,00]	4,91 ± 3,01	0,00	9,00
2	< 0,05	67	5,00 [2,00; 7,00]	4,51 ± 3,07	0,00	9,00
3	< 0,05	44	4,00 [2,00; 7,00]	4,38 ± 2,68	0,00	9,00
4	< 0,05	48	3,00 [2,00; 6,50]	4,23 ± 2,85	0,00	9,00
5	0,15	45	5,00 [2,00; 5,00]	4,23 ± 2,76	0,00	9,00
6	< 0,05	47	9,00 [8,00; 9,00]	8,18 ± 1,44	4,00	9,00

Примечание – p-value = 0,001 (тест Краскела – Уоллиса).

У пациентов 1–5-й групп психиатрические нарушения в большинстве случаев соответствовали средней степени тяжести (от  $4,23 \pm 2,76$  до  $4,91 \pm 3,01$  баллов). Необходимо отметить, что в большинстве своем психиатрические нарушения у больных были в той или иной степени связаны с употреблением наркотиков и требовали коррекции в рамках наркологического заболевания. И наоборот, у пациентов 6-й группы психиатрические нарушения соответствовали крайне тяжелой степени тяжести ( $8,18 \pm 1,44$  баллов), являлись проявлениями наркологического заболевания на фоне обострения психиатрической патологии, тяжесть которой усиливалась вследствие употребления наркотиков.

#### **4.5. Особенности психофармакотерапии пациентов с зависимостью от психостимуляторов**

Согласно дизайну исследования, психофармакотерапия синдрома зависимости от психостимуляторов осуществлялась во всех группах больных сразу после купирования СО (8–10-е сутки лечения). Психофармакотерапия была биологически-ориентированной, симптоматической и назначалась в соответствии с медицинскими показаниями и Клиническими рекомендациями Министерства здравоохранения Российской Федерации. Показанием для назначения

психофармакотерапии было обострение ПВН. В зависимости от преобладания определенного компонента в рамках ПВН назначался препарат из соответствующей группы (Таблица 44).

Таблица 44 – Психофармакотерапия пациентов с зависимостью от психостимуляторов

Компоненты ПВН	Группа препаратов
Аффективный	Антидепрессант
Аффективный + поведенческий	Антидепрессант и антипсихотик и/или нормотимик
Аффективный + идеаторный	Антидепрессант + антипсихотик

У подавляющего большинства больных во всех группах наиболее выраженным был аффективный компонент ПВН в виде различных депрессивных расстройств, что совпадает с данными предыдущих исследований у пациентов с отмеченной нозологией [84, 90, 109, 118, 202, 294, 379]. В основе депрессивных расстройств при зависимости от психостимуляторов лежат нарушения в обмене серотонина в головном мозге, в частности снижение его концентрации в синаптической щели [330, 366, 387]. Для повышения уровня серотонина в синаптической щели, и тем самым купирования аффективных нарушений, снижения патологического влечения к ПАВ, препаратами выбора считаются СИОЗС, и Эсциталопрам в частности как один из наиболее эффективных и безопасных антидепрессантов, по данным множества исследований [25, 66, 115].

Также Эсциталопрам был выбран исходя из клинических рекомендаций Министерства здравоохранения Российской Федерации, где показаниями для назначения антидепрессантов при диагнозе «Синдром зависимости» от психостимуляторов являются: 1 – аффективные расстройства в рамках ПВН; 2 – коморбидные аффективные нарушения. Согласно клиническим рекомендациям, при выборе антидепрессанта предпочтение следует отдавать препаратам, обладающим седативным или сбалансированным действием. В настоящее время наиболее широко используются антидепрессанты группы СИОЗС как лекарственные средства с высокой безопасностью. Эсциталопрам обладает

избирательным воздействием на серотониновую нейромедиаторную систему, что являлось еще одним аргументом в пользу назначения данного препарата (отмечено в инструкции к препарату). Дополнительно учитывалось отсутствие токсического эффекта при одновременном приеме Эсциталопрама и употреблении алкоголя. В официальной инструкции к препарату указано на отсутствие взаимодействия Эсциталопрама и алкоголя, что давало возможность применения этого препарата у пациентов с низкой мотивацией к трезвости. Ну и, наконец, выбор Эсциталопрама был обусловлен собственным многолетним клиническим опытом применения данного лекарственного средства.

В настоящем исследовании для купирования аффективных нарушений во всех группах назначался Эсциталопрам в дозе 10–20 мг в сутки на срок до 6 месяцев. Вместе с аффективным компонентом ПВН нередко присутствовали поведенческий в виде психомоторного возбуждения, ажитации, враждебности и агрессивности по отношению к окружающим, а также идеаторный компонент в виде интенсивных мыслей, рассуждений, воспоминаний про употребление ПАВ, доходящих до уровня сверхценных идей. В таких случаях во всех группах назначался Перициазин в дозе 15–30 мг в сутки на срок от 2 суток до 1 месяца. При резких аффективных колебаниях, сопровождающихся обострением ПВН, в качестве нормотимика назначался противоэпилептический препарат Карбамазепин в дозе 400–800 мг в сутки на срок до 6 месяцев.

Критерии эффективности психофармакотерапии:

- 1) динамика психического статуса пациента, определенная клинико-психопатологическим методом;
- 2) динамика значений визуально-аналоговой шкалы ПВН (VAS);
- 3) динамика значений шкалы оценки уровня депрессии Монтгомери – Асберга (MADRS);
- 4) динамика показателей шкалы самооценки депрессии Бека (BDI);
- 5) наличие или отсутствие нежелательных лекарственных реакций.

При анализе эффективности проводимой терапии доказано, что монотерапия СИОЗС была наиболее эффективна у наибольшего количества пациентов 1-й

группы (63 %), в других группах таких пациентов было намного меньше ( $p < 0,005$ ). Через 10–14 дней монотерапии СИОЗС среди больных 1-й группы отмечались повышение эмоционального фона, снижение раздражительности, больные охотнее шли на контакт со специалистами. Наблюдались положительная динамика показателей шкалы VAS ( $30,42 \pm 21,04$  мм), шкалы MADRS ( $22,33 \pm 4,33$  баллов), шкалы BDI ( $15 \pm 5,43$  баллов), единичные случаи нежелательных реакций в виде жалоб на тошноту. Во 2-й и 3-й группах у большинства больных для купирования ПВН и стабилизации психического состояния монотерапия СИОЗС была неэффективна или ее было недостаточно. У больных спустя 7–10 дней терапии сохранялась выраженная депрессивная симптоматика с повышенной раздражительностью, злобностью, идеями самообвинения, выраженной тревогой, дисфорическими вспышками и бессонницей. У пациентов 2-й и 3-й групп отсутствовала положительная динамика показателей шкалы VAS ( $64,00 \pm 20,34$  мм), шкалы MADRS ( $24,77 \pm 3,60$  баллов), шкалы BDI ( $18,41 \pm 4,46$  баллов), отмечалось большое количество жалоб на тошноту у больных 2-й группы (29 % больных) и 3-й группы (60 % больных). Опираясь на критерии эффективности, большинству больных 2-й и 3-й групп назначалась комбинированная психофармакотерапия в зависимости от преобладания того или иного компонента ПВН (Таблица 45). При отсутствии антидепрессивного эффекта от терапии СИОЗС больным назначался Амитриптилин в дозе 150–200 мг в сутки на срок до 6 месяцев или Миртазапин в дозе 30–60 мг в сутки на срок до 6 месяцев.

Таблица 45 – Анализ эффективности психофармакотерапии

	Группа 1	Группа 2	Группа 3	p
<i>n</i>	74	204	47	
Монотерапия СИОЗС	47 (63 %)	72 (35 %)	7 (15 %)	< 0,005
Комбинированная психофармакотерапия	20 (27 %)	128 (62 %)	40 (85 %)	< 0,001
Примечание – p – p-value (критерий $\chi^2$ Пирсона).				

В результате анализа полученных данных было показано, что у больных, употребляющих только психостимуляторы, из-за наименьшей интенсивности ПВН и преобладания аффективного компонента была наиболее эффективна монотерапия СИОЗС. В других группах интенсивность ПВН была значительно больше и, помимо аффективного компонента, часто присутствовали поведенческий и идеаторный. Монотерапия СИОЗС была недостаточной и часто не оказывала должного эффекта для стабилизации психического статуса больных, приходилось дополнительно назначать антипсихотик и нормотимик ( $p < 0,001$ ).

## **ГЛАВА 5. КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕБНЫХ И РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАВИСИМОСТЬЮ ОТ ПСИХОСТИМУЛЯТОРОВ**

### **5.1. Оценка эффективности мотивационной психотерапии в процессе лечебно-реабилитационных мероприятий у больных с зависимостью от психостимуляторов**

Со всеми больными, вошедшими в исследование, вслед за купированием острой симптоматики СО выполнялась мотивационная работа, нацеленная на прохождение ими программы реабилитации, созданной в КФ № 1 ГБУЗ «МНПЦ наркологии ДЗМ».

Реабилитационная программа базируется на Клинических Рекомендациях по медицинской реабилитации больных наркологического профиля [63] и ГОСТ по реабилитации (ГОСТ Р 54990-2012 [40]), состоит из ряда этапов, прохождение которых зависит от желания и готовности больного, развития у него установки на отказ от употребления ПАВ, участия родственников и значимых лиц в лечебно-реабилитационном процессе (Приложение А).

С больными, соответствующими критериям включения и не включения в исследование, сотрудниками отделения медицинской реабилитации (врач психиатр-нарколог, врач-психотерапевт, психолог) выполнялась первичная мотивационная работа (интервенция) в виде первичной консультации и мотивационного интервью, нацеленная на вовлечение больного в ЛРП.

Эффективность выполненной первичной мотивационной работы отличалась у больных по группам. Больным с зависимостью только от психостимуляторов было нужно меньшее число первичных психотерапевтических сессий для вовлечения в программу реабилитации (Таблица 4б).

И наоборот, пациентам с зависимостью от психостимуляторов и эпизодическим употреблением других ПАВ и с коморбидными психическими нарушениями требовалось максимальное число первичных мотивационных сессий.

Пациентам 2-й и 3-й групп чаще остальных было нужно использовать усиленные модифицированные мотивационные техники (выездная и семейная мотивационная интервенции с привлечением социальной службы) для мотивирования их на прохождение реабилитационной программы (Таблица 47).

Таблица 46 – Количество первичных мотивационных интервенций у больных с зависимостью от психостимуляторов по группам

Номер группы	p-value (тест Шапиро – Уилка)	<i>n</i>	Медиана [Квартиль 1; Квартиль 3]	Среднее значение ± стандартное отклонение	Минимум	Максимум
1	< 0,05	74	2,00 [0,00; 3,00]	2,32 ± 0,74	1,00	3,00
2	< 0,05	204	5,00 [2,00; 7,00]	5,48 ± 3,82	2,00	7,00
3	< 0,05	47	4,00 [2,00; 5,00]	4,64 ± 1,64	2,00	6,00
Примечание – p-value = 0,001 (тест Краскела – Уоллиса).						

Таблица 47 – Количество усиленных мотивационных интервенций у больных с зависимостью от психостимуляторов по группам

Номер группы	p-value (тест Шапиро – Уилка)	<i>n</i>	Медиана [Квартиль 1; Квартиль 3]	Среднее значение ± стандартное отклонение	Минимум	Максимум
1	< 0,05	74	1,00 [0,00; 1,00]	1,02 ± 0,64	0,00	2,00
2	< 0,05	204	3,00 [2,00; 4,00]	3,48 ± 2,94	2,00	5,00
3	< 0,05	47	2,00 [2,00; 5,00]	2,64 ± 2,84	2,00	4,00
Примечание – p-value = 0,001 (тест Краскела – Уоллиса).						

При работе с больными с зависимостью от психостимуляторов и эпизодическим употреблением других ПАВ и с пациентами с коморбидными психическими нарушениями требовалось намного чаще применять психотерапевтические методы, нацеленные на купирование ПВН и сохранение больного в программе реабилитации на различных ее этапах (Таблица 48). Представляется, что это вызвано наибольшей степенью психопатизации пациентов данных групп и самым тяжелым течением зависимости.

Таблица 48 – Количество психотерапевтических сессий, направленных на удержание пациентов в программе реабилитации, по группам

Номер группы	p-value (тест Шапиро – Уилка)	n	Медиана [Квартиль 1; Квартиль 3]	Среднее значение ± стандартное отклонение	Минимум	Максимум
1	< 0,05	74	8,00 [6,00; 10,00]	8,02 ± 2,44	0,00	15,00
2	< 0,05	204	14,00 [12,00; 17,00]	14,32 ± 3,84	2,00	20,00
3	< 0,05	47	13,00 [11,00; 16,00]	13,44 ± 4,23	2,00	22,00

Примечание – p-value = 0,001 (тест Краскела – Уоллиса).

В целом, больные с зависимостью только от психостимуляторов в максимально короткие сроки соглашались на прохождение полного курса лечения, в том числе и реабилитационного этапа. И наоборот, максимальная психопатизация, наличие коморбидных психических расстройств у пациентов 2-й и 3-й групп ухудшали терапию анозогнозии. Это удлиняло период мотивационной работы с описанными пациентами, нацеленной на повышение приверженности к прохождению реабилитационного этапа лечения, и требовало приложения максимальных усилий специалистов для сохранения пациентов 2-й и 3-й групп в программе реабилитации. Несмотря на активную мотивационную психотерапию, выполняемую специалистами во всех группах, пациентов, прекративших реабилитацию и начавших вновь употреблять ПАВ на фоне актуализации ПВН, было больше среди больных 2-й и 3-й групп (65 % и 66 % соответственно), среди больных 1-й группы – 15 % (Рисунок 3).

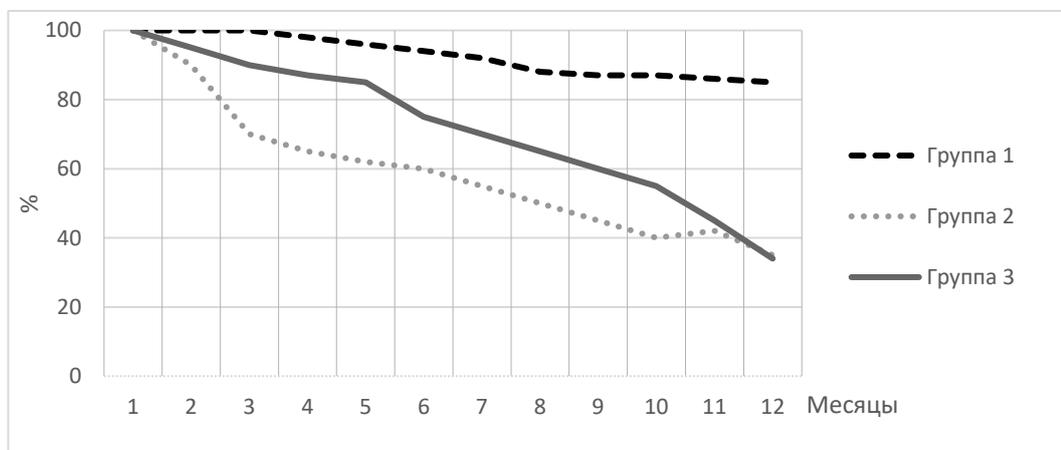


Рисунок 3 – Длительность нахождения в программе реабилитации

## 5.2. Оценка длительности ремиссий у пациентов с зависимостью от психостимуляторов

Больные, включенные в исследование, проходили катamnестическое наблюдение в течение года. Состояние ремиссии, по окончании стационарного этапа реабилитации с последующим прохождением амбулаторного этапа реабилитационной программы или при изначальном выборе прохождения реабилитации в амбулаторных условиях, контролировалось при посещении пациентами врача и психолога. Врач оценивал психическое и физическое состояние во время беседы и визуального осмотра клинически. Всем больным 1 раз в месяц выполнялся иммунохроматографический анализ с использованием тест-полосок на наличие ПАВ в моче. В трудных диагностических случаях, если у врача возникало подозрение на употребление ПАВ и при отрицательном иммунохроматографическом тесте (при употреблении синтетических катинонов и других новых ПАВ), для выявления факта употребления ПАВ биологический материал пациента направлялся в лабораторию для проведения газовой или жидкостной хроматографии с масс-селективным детектированием.

Все пациенты, включенные в исследование, после терапии основных проявлений СО продолжали терапию в рамках стационарной или амбулаторной реабилитации. Больше всего больных, завершивших реабилитацию в стационарном режиме, было в 1-й группе – 71 %. В других группах таких пациентов было достоверно меньше (от 54 % до 67 %,  $p < 0,01$ ) (Таблица 49).

Таблица 49 – Количество больных, прошедших реабилитацию, по группам

	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	5-я группа	6-я группа	p
<i>n</i>	74	67	44	48	45	47	
Стационарная реабилитация	53 (71 %)	45 (67 %)	24 (54 %)	29 (60,4 %)	25 (56 %)	29 (62 %)	$p < 0,01$
Амбулаторная реабилитация	11 (15 %)	20 (30 %)	12 (27 %)	16 (33 %)	7 (16 %)	14 (30 %)	$p < 0,01$
Отказ от дальнейшей реабилитации	10 (13,5 %)	2 (3 %)	8 (18 %)	3 (6,2 %)	13 (29 %)	4 (9 %)	$p < 0,0006$
Примечание – p – p-value (критерий $\chi^2$ Пирсона).							

При применении корреляционного анализа к общей выборке выявлена высокая, отрицательная, линейная зависимость между больными, решившими проходить стационарную реабилитацию, и пациентами, которые выбрали реабилитацию в амбулаторном режиме. В меньшей степени выявлена корреляционная связь в случае отказов от прохождения реабилитации. На основании этого можно сделать вывод, что бóльшая часть больных после купирования СО выбрала лечение в условиях реабилитации. Показано, что при отказах отрицательная корреляционная связь более выражена в случае со стационарной реабилитацией ( $-0,47172$ ), чем с амбулаторной ( $-0,20523$ ). Можно сделать вывод, что пациенты охотнее выбирали реабилитацию в амбулаторном режиме.

При анализе по отдельным группам выявлен ряд отличий. Группы 1, 3 и 6 повторяют тенденцию по общей выборке. Во 2-й и 4-й группах видна более выраженная отрицательная тенденция между стационарной и амбулаторной реабилитациями. То есть пациенты данных групп были более комплаентны в отношении реабилитации и меньше отказывались от ее прохождения.

В 5-й группе, наоборот, выраженная отрицательная корреляция между стационарной реабилитацией и отказами (по сравнению с корреляцией между амбулаторной реабилитацией и отказами) говорит о преобладании пациентов, досрочно прервавших лечение, или их большем настрое на лечение в амбулаторном режиме.

Количество срывов после выписки из стационара у больных в 1-й группе с зависимостью только от психостимуляторов составило 40 % (29 человек). Вместе с этим у 18 пациентов после срыва рецидива заболевания (возобновления систематического приема ПАВ) не наблюдалось. Эти больные вернулись за помощью к врачу и психологу и завершили курс реабилитации длительностью от 6 до 12 месяцев, в последующем у этих больных срывов не наблюдалось. В 1-й группе статистически чаще встречались пациенты с ремиссией от 6 до 12 месяцев – 60 человек (81 %).

Нужно отметить, что срывы после стационарного лечения с дальнейшим систематическим употреблением ПАВ наблюдались только у тех пациентов, кто не прошел программу реабилитации, находился на амбулаторном наблюдении или самостоятельно прекратил курс реабилитации. Это связано с тем, что пациенты, погруженные в реабилитационную среду, находились в максимально стабильном психоэмоциональном состоянии, и колебания психического статуса в виде обострения патологического влечения к ПАВ быстро купировались методами психотерапевтического воздействия. Несмотря на большое число срывов у больных 1-й группы (40 %), систематическое употребление наркотика в ближайшее время после выписки из стационара возобновили только 11 человек (15 %). Это было связано с тем, что у преобладающего числа пациентов из этой группы наблюдалось заострение личностных черт, не достигающих степени расстройства личности, и с ними было легче установить психотерапевтический альянс и сохранить их в ЛРП.

У пациентов с зависимостью от психостимуляторов и эпизодическим употреблением других ПАВ статистически чаще срывы вели к рецидиву зависимости. Больные с зависимостью от психостимуляторов и эпизодическим употреблением опиоидов и психостимуляторов и эпизодическим употреблением алкоголя дали минимальное количество длительных ремиссий (Таблица 50).

Таблица 50 – Длительность ремиссий

	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4	Группа 5	Группа 6
<i>n</i>	74	67	44	48	45	47
Срывы	29 (40 %)	42 (63 %)	33 (75 %)	39 (81 %)	32 (71 %)	28 (60 %)
Рецидивы	11 (15 %)	39 (59 %)	30 (68 %)	34 (71 %)	29 (64 %)	31 (66 %)
Ремиссия 3 мес.	10 (13,5 %)	7 (10,4 %)	9 (20,4 %)	17 (35,4 %)	9 (20 %)	10 (22 %)
Ремиссия 6 мес.	1 (1,3 %)	0 (0 %)	5 (11,3 %)	5 (10,4 %)	2 (4,4 %)	9 (11 %)
Ремиссия 6–12 мес.	60 (81 %)	48 (71,6 %)	18 (40 %)	18 (37,5 %)	23 (51 %)	29 (62 %)

В целом, у больных 1-й группы продолжительность ремиссии статистически длительнее в сравнении с больными из других групп (Таблица 51).

Таблица 51 – Сравнение группы пациентов, зависимых только от психостимуляторов, с пациентами с эпизодическим употреблением других ПАВ по показателю продолжительности ремиссии

	Группа 1	Группы 2–5	p
<i>n</i>	74	204	
Срывы	29 (40 %)	146 (72 %)	< 0,03
Рецидивы	11 (15 %)	132 (65 %)	< 0,001
Ремиссия 3 мес.	10 (14 %)	42 (21 %)	< 0,001
Ремиссия 6 мес.	1 (1 %)	12 (6 %)	< 0,001
Ремиссия 6–12 мес.	60 (81 %)	107 (52 %)	< 0,001
Примечание – p – p-value (критерий Фишера).			

У большинства больных из групп с зависимостью от психостимуляторов и эпизодическим употреблением других ПАВ срывы после госпитализации в скором времени вели к систематическому употреблению ПАВ. Значительная часть больных из этих групп имела заостренные диссоциальные (антисоциальные) личностные черты или коморбидные психические нарушения, больные с трудом шли на контакт с врачом и психологом, у пациентов регистрировалось выраженное патологическое влечение к ПАВ с преобладанием аффективного и поведенческого компонентов, была резко сниженная критика к своему состоянию и заболеванию. Выраженная психопатизация этих пациентов, наличие коморбидных психических нарушений во многом определили вариант сочетанного систематического употребления другого ПАВ или сразу нескольких ПАВ.

По показателю наиболее продолжительных ремиссий (длительность 6–12 месяцев) пациенты с зависимостью только от психостимуляторов значительно превосходят не только пациентов с зависимостью от психостимуляторов и эпизодическим употреблением других ПАВ, но и пациентов с зависимостью от

психостимуляторов и наличием коморбидной психиатрической патологии (Таблица 52).

Таблица 52 – Сравнение пациентов трех групп по показателю длительности ремиссии между собой

	Группа 1	Группы 2–5	Группа 6	p
<i>n</i>	74	204	47	
Срывы	29 (40 %)	146 (72 %)	28 (60 %)	< 0,05
Рецидивы	11 (15 %)	132 (65 %)	31 (66 %)	< 0,001
Ремиссия 3 мес.	10 (14 %)	42 (21 %)	10 (22 %)	< 0,001
Ремиссия 6 мес.	1 (1 %)	12 (6 %)	9 (11 %)	< 0,001
Ремиссия 6–12 мес.	60 (81 %)	107 (52 %)	29 (62 %)	< 0,05
Примечание – p – p-value (критерий Краскела – Уоллиса).				

У большинства больных с коморбидной психиатрической патологией нестабильный психический статус и низкая приверженность проводимой терапии были наиболее частыми причинами срывов и рецидивов заболевания и не позволили значительной части больных достичь стойких ремиссий.

## ГЛАВА 6. КАЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕБНЫХ И РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАВИСИМОСТЬЮ ОТ ПСИХОСТИМУЛЯТОРОВ

### 6.1. Динамика патологического влечения к наркотику у пациентов с зависимостью от психостимуляторов

При выписке из стационара (или переводе на следующий этап лечения или реабилитации) у пациентов повторно оценивалась интенсивность ПВН при помощи шкалы VAS (Таблица 53).

Таблица 53 – Исследование интенсивности влечения к наркотику в группах обследованных больных при выписке из стационара при помощи визуально-аналоговой шкалы (VAS)

Номер группы	p-value (тест Шапиро – Уилка)	n	Медиана [Квартиль 1; Квартиль 3]	Среднее значение ± стандартное отклонение	Минимум	Максимум
1	< 0,05	74	20,00 [6,00; 50,00]	24,46 ± 21,03	0,00	80,00
2	< 0,05	67	20,00 [10,00; 40,00]	26,65 ± 18,27	0,00	70,00
3	< 0,05	44	50,00 [30,00; 50,00]	41,76 ± 17,27	9,00	90,00
4	< 0,05	48	40,00 [20,00; 50,00]	34,47 ± 15,40	5,00	60,00
5	0,15	45	40,00 [17,50; 50,00]	34,33 ± 20,81	0,00	80,00
6	< 0,05	47	30,00 [20,00; 50,00]	32,86 ± 17,87	5,00	70,00

Примечание – p-value = 0,001 (тест Краскела – Уоллиса).

Наиболее интенсивным ПВН было к моменту выписки у пациентов 3-й группы –  $41,76 \pm 17,27$  мм. Менее интенсивное ПВН наблюдалось у больных 4-й и 5-й групп ( $34,47 \pm 15,40$  мм и  $34,33 \pm 20,81$  мм соответственно). У больных 6-й группы уровень ПВН составил  $32,86 \pm 17,87$  мм, а во 2-й группе –  $26,65 \pm 18,27$  мм. Наименее интенсивный уровень ПВН наблюдался у больных 1-й группы –  $24,46 \pm 21,03$  мм. Это говорит о том, что у всех пациентов, независимо от сочетания употребляемых ПАВ, происходит постепенное снижение интенсивности ПВН. У

больных 4-й группы наблюдалась наибольшая динамика снижения интенсивности ПВН (на 31 мм).

Согласно дизайну исследования, ПВН как стержневой синдром зависимости оценивалось в группах обследованных больных на всех этапах исследования. Больным предлагалось оценить интенсивность желания употребить ПАВ спустя 1 месяц после стационарного лечения, далее через 3, 6 и 12 месяцев катамнестического режима наблюдения.

Спустя месяц после выписки у превалирующего количества больных выявлялось достаточно интенсивное ПВН. При этом выраженность ПВН была выше у пациентов 3–6-й групп, а у больных 1-й и 2-й группы интенсивность ПВН была значительно слабее (Таблица 54).

Таблица 54 – Исследование интенсивности влечения к наркотику в группах обследованных больных через 1 месяц после выписки из стационара при помощи визуально-аналоговой шкалы (VAS)

Номер группы	p-value (тест Шапиро – Уилка)	n	Медиана [Квартиль 1; Квартиль 3]	Среднее значение ± стандартное отклонение	Минимум	Максимум
1	< 0,05	74	5,00 [2,00; 10,00]	6,45 ± 5,35	0,00	20,00
2	< 0,05	67	5,00 [2,00; 10,00]	9,80 ± 11,85	0,00	50,00
3	< 0,05	44	10,00 [10,00; 20,00]	19,08 ± 15,37	5,00	60,00
4	< 0,05	48	10,00 [10,00; 20,00]	15,00 ± 11,07	0,00	50,00
5	0,15	45	20,00 [10,00; 20,00]	18,65 ± 16,65	0,00	90,00
6	< 0,05	47	10,00 [10,00; 20,00]	17,86 ± 15,12	0,00	70,00
Примечание – p-value = 0,001 (тест Краскела – Уоллиса).						

Как видно из Таблицы 54, у больных 1-й группы, употреблявших только психостимуляторы, интенсивность ПВН составляла 6,45 ± 5,35 мм. При этом у данных больных аффективный компонент ПВН был представлен сниженным фоном настроения с тоскливым оттенком, а идеаторный компонент был представлен периодически возникающими мыслями о наркотике и сниженной

критикой к заболеванию и состоянию в целом. У данных больных интенсивность ПВН через месяц после выписки была наименьшей среди больных всех групп.

У больных 2-й группы, употреблявших вместе с психостимуляторами каннабиноиды, интенсивность ПВН составила  $9,80 \pm 11,85$  мм. Аффективный компонент ПВН у данных больных был представлен астено-депрессивной симптоматикой и амотивационным синдромом. Наряду с этим, был выражен идеаторный компонент ПВН в виде периодических мыслей и воспоминаний о наркотиках, сновидений на наркотическую тему, сниженной критики к заболеванию.

У больных 3-й группы, употреблявших вместе с психостимуляторами опиоиды, выраженность ПВН составила  $19,08 \pm 15,37$  мм, и этот показатель был максимальным среди больных всех групп. У данных больных аффективный компонент ПВН был представлен сниженным фоном настроения с дисфорическим оттенком. У данных больных вместе с аффективным компонентом ПВН преобладал поведенческий. На фоне повышенной раздражительности больные нередко отказывались от приема лекарств, начинали высказывать недовольство режимными требованиями, установленными правилами поведения в отделении, начинали требовать выписки из стационара и конфликтовать с персоналом. Если пациенты находились под наблюдением в амбулаторных условиях, то они не приходили на запланированные мероприятия, прекращали посещать врача и психолога, не выходили на контакт с ними.

У больных 4-й группы, употреблявших вместе с психостимуляторами алкоголь, выраженность ПВН через месяц после начала лечения составила  $15,00 \pm 11,07$  мм. Аффективный компонент патологического влечения был представлен сниженным фоном настроения с тревожным оттенком. Тревога усиливалась в вечернее время и сопровождалась диссомническими нарушениями. У данных больных идеаторный компонент патологического влечения был представлен периодически возникающими мыслями о наркотиках и сновидениями на наркотическую тему.

У больных 5-й группы, употреблявших вместе с психостимуляторами несколько ПАВ, интенсивность ПВН составила  $18,65 \pm 16,65$  мм. У данных больных ПВН было представлено аффективным, поведенческим и идеаторным компонентами. На фоне депрессивно-дисфорического фона настроения периодически, особенно при внешних психотравмирующих воздействиях, больные начинали конфликтовать с медперсоналом, вести себя агрессивно, требовать немедленной выписки из отделения или переставали выходить на связь во время амбулаторного наблюдения. Наряду с этим, у данных больных наблюдалось выраженное снижение критических способностей к своему состоянию и заболеванию.

У больных 6-й группы, имеющих коморбидную психиатрическую патологию, интенсивность ПВН через месяц после лечения составила  $17,86 \pm 15,12$  мм. При этом у больных с шизотипическим расстройством аффективный компонент ПВН был представлен сниженным фоном настроения с тоскливым оттенком, периодически отмечалась тревога. У больных с депрессивным эпизодом аффективный компонент ПВН был представлен сниженным фоном настроения с амотивационным синдромом. У больных с генерализованным тревожным расстройством аффективный компонент ПВН был представлен сниженным фоном настроения с периодически возникающими тревожными переживаниями. Надо отметить, что для большинства больных 6-й группы была характерна выраженность идеаторного компонента ПВН в виде периодически возникающих мыслей о наркотике. Также для большинства больных были характерны стойкие диссомнические расстройства. Через 3 месяца во всех группах наблюдалось дальнейшее снижение интенсивности ПВН (Таблица 55).

Через 3 месяца интенсивность ПВН во всех группах значительно снизилась. Наиболее выраженным ПВН было у больных 4-й и 5-й групп ( $14,73 \pm 22,36$  мм и  $14,14 \pm 18,37$  мм соответственно). Наименьшая интенсивность ПВН наблюдалась среди пациентов 1-й группы –  $4,23 \pm 6,60$  мм.

Через 6 месяцев катамнестического наблюдения интенсивность ПВН у больных во всех группах была минимальной (Таблица 56).

Таблица 55 – Исследование интенсивности влечения к наркотику в группах обследованных больных через 3 месяца после выписки из стационара при помощи визуально-аналоговой шкалы (VAS)

Номер группы	p-value (тест Шапиро – Уилка)	n	Медиана [Квартиль 1; Квартиль 3]	Среднее значение ± стандартное отклонение	Минимум	Максимум
1	< 0,05	74	2,00 [0,00; 5,00]	4,23 ± 6,60	0,00	40,00
2	< 0,05	67	3,00 [0,50; 5,00]	5,45 ± 10,35	0,00	70,00
3	< 0,05	44	5,00 [5,00; 10,00]	7,60 ± 9,20	0,00	50,00
4	< 0,05	48	10,00 [5,00; 10,00]	14,73 ± 22,36	0,00	90,00
5	0,15	45	5,00 [5,00; 20,00]	14,14 ± 18,37	0,00	70,00
6	< 0,05	47	10,00 [5,00; 10,00]	11,16 ± 10,04	1,00	50,00
Примечание – p-value = 0,001 (тест Краскела – Уоллиса).						

Таблица 56 – Исследование интенсивности влечения к наркотику в группах обследованных больных через 6 месяцев после выписки из стационара при помощи визуально-аналоговой шкалы (VAS)

Номер группы	p-value (тест Шапиро – Уилка)	n	Медиана [Квартиль 1; Квартиль 3]	Среднее значение ± стандартное отклонение	Минимум	Максимум
1	< 0,05	74	2,00 [0,00; 5,00]	2,19 ± 4,21	0,00	20,00
2	< 0,05	67	0,00 [0,00; 2,00]	3,27 ± 5,60	0,00	30,00
3	< 0,05	44	0,00 [0,00; 5,00]	4,36 ± 10,12	0,00	50,00
4	< 0,05	48	0,00 [0,00; 5,00]	4,68 ± 10,37	0,00	50,00
5	0,15	45	0,00 [0,00; 5,00]	5,35 ± 3,56	0,00	50,00
6	< 0,05	47	5,00 [0,00; 10,00]	7,26 ± 10,98	0,00	50,00
Примечание – p-value = 0,075 (тест Краскела – Уоллиса).						

Однако наименьшие цифры по визуально-аналоговой шкале ПВН наблюдались у больных 1-й группы, употреблявших только психостимуляторы ( $2,19 \pm 4,21$  мм).

В других группах у больных с зависимостью от психостимуляторов и эпизодическим употреблением других ПАВ показатели по шкале VAS были достоверно больше.

Через 12 месяцев катamnестического наблюдения у больных всех групп наблюдалась максимальная редукция ПВН (Таблица 57).

Таблица 57 – Исследование интенсивности влечения к наркотику в группах обследованных больных через 12 месяцев после выписки из стационара при помощи визуально-аналоговой шкалы (VAS)

Номер группы	p-value (тест Шапиро – Уилка)	n	Медиана [Квартиль 1; Квартиль 3]	Среднее значение ± стандартное отклонение	Минимум	Максимум
1	< 0,05	74	0,00 [0,00; 0,00]	0,68 ± 1,80	0,00	10,00
2	< 0,05	67	0,00 [0,00; 2,00]	1,39 ± 1,85	0,00	5,00
3	< 0,05	44	0,00 [0,00; 0,00]	1,75 ± 4,94	0,00	20,00
4	< 0,05	48	0,00 [0,00; 0,00]	4,09 ± 14,85	0,00	70,00
5	0,15	45	0,00 [0,00; 0,00]	2,83 ± 2,29	0,00	9,00
6	< 0,05	47	3,00 [0,00; 5,00]	3,36 ± 4,10	0,00	15,00

Примечание – p-value = 0,002 (тест Краскела – Уоллиса).

Надо отметить, что быстрее всего интенсивность ПВН за весь период наблюдения снижалась у больных 1-й группы, употреблявших только психостимуляторы. У больных данной группы дольше всего сохранялись аффективные нарушения в рамках ПВН. В других группах раньше всего удавалось купировать поведенческие нарушения в рамках ПВН, дольше сохранялись идеаторные расстройства, дольше всех сохранялись аффективные нарушения. В некоторых случаях, особенно у больных 3-й, 4-й и 5-й групп, а также у больных из 6-й группы с сопутствующей коморбидной патологией, аффективные нарушения сохранялись весь период катamnестического наблюдения. Выраженная психопатизация, употребление вместе с психостимуляторами других ПАВ, наличие сопутствующей психиатрической патологии у ряда больных не позволили стабилизировать психический статус данных пациентов в кратчайший период.

## **6.2. Динамика аффективных расстройств у больных с зависимостью от психостимуляторов**

Эмоциональное состояние пациентов оценивалось и при выписке из стационара (переходе на следующий этап лечения – амбулаторную или стационарную реабилитацию). Надо отметить, что аффективные расстройства в

рамках ПВН сохранялись длительное время, степень выраженности депрессивной симптоматики снижалась постепенно (Таблица 58).

Таблица 58 – Исследование депрессивных расстройств в группах обследованных больных при выписке из стационара при помощи шкалы Монтгомери – Асберга (MADRS)

Номер группы	p-value (тест Шапиро – Уилка)	n	Медиана [Квартиль 1; Квартиль 3]	Среднее значение ± стандартное отклонение	Минимум	Максимум
1	< 0,05	74	19,00 [15,00; 22,00]	20,69 ± 4,47	5,00	27,00
2	< 0,05	67	18,00 [15,00; 20,00]	19,48 ± 4,84	5,00	30,00
3	< 0,05	44	20,00 [20,00; 23,00]	22,58 ± 3,39	13,00	28,00
4	< 0,05	48	18,00 [17,00; 21,50]	20,68 ± 3,96	8,00	26,00
5	< 0,05	45	20,00 [18,00; 23,00]	21,77 ± 3,97	8,00	26,00
6	< 0,05	47	20,00 [18,00; 22,25]	22,18 ± 3,81	8,00	27,00
Примечание – p-value = 0,002 (тест Краскела – Уоллиса).						

Максимальные показатели по шкале MADRS были выявлены у пациентов 3-й и 6-й групп (22,58 ± 3,39 и 22,18 ± 3,81 баллов соответственно). У больных 5-й группы уровень депрессивных расстройств составил 21,77 ± 3,97 баллов, у больных 4-й группы – 20,68 ± 3,96 баллов. Наименьшая выраженность депрессивных расстройств наблюдалась к моменту выписки у больных 2-й группы (19,48 ± 4,84 баллов).

У пациентов 1-й группы, употреблявших только психостимуляторы, аффективные нарушения в постабстинентный период представлены депрессивной симптоматикой в виде сниженного фона настроения с тоскливым оттенком. Параллельно присутствовала повышенная раздражительность, которая усиливалась при внешних воздействиях, но редко доходила до уровня дисфорических вспышек.

У больных 2-й группы, употребляющих вместе с психостимуляторами каннабиноиды, в постабстинентном периоде преобладала депрессивная,

астеническая симптоматика с раздражительной слабостью, наблюдалось снижение энергетического потенциала, был выражен амотивационный синдром.

У больных 3-й группы, употреблявших вместе с психостимуляторами опиоиды, длительное время на фоне сниженного фона настроения сохранялась дисфорическая симптоматика. Для данных пациентов были свойственны эмоциональная неустойчивость, длительные расстройства сна, мышечный дискомфорт.

У больных 4-й группы, употреблявших вместе с психостимуляторами алкоголь, в постабстинентном периоде в структуре депрессивной симптоматики преобладал ярко выраженный тоскливый аффект. Отмечались периоды усиления тревоги, особенно в вечернее время, и диссомнические нарушения.

В 5-й группе у пациентов, употреблявших вместе с психостимуляторами сразу несколько ПАВ, в структуре аффективных нарушений сохранялись дисфорические расстройства, выраженная тревога и астеническая симптоматика в виде гиперстении. Больные отличались вспыльчивостью, напряженностью, повышенной раздражительностью, с трудом сдерживали свои эмоции. Также сохранялись диссомнические расстройства.

У пациентов 6-й группы в постабстинентном периоде выраженность аффективных расстройств в рамках ПВН зависела от сопутствующей психиатрической коморбидной патологии.

У пациентов с шизотипическим расстройством в постабстинентный период сохранялась депрессивная симптоматика с тоской, была выражена тревога с диссомническими нарушениями.

У пациентов с депрессивным эпизодом сохранялась депрессивная симптоматика с выраженными астеническими расстройствами, моторной заторможенностью, периодически возникали суицидальные мысли и мысли о самообвинении. Сохранялись диссомнические расстройства.

У больных с генерализованным тревожным расстройством на фоне сниженного фона настроения сохранялись тревожные переживания и чувство страха, могли сохраняться соматические жалобы и диссомнические нарушения.

Всем пациентам, включенным в исследование, предлагалось оценить уровень депрессивных нарушений при выписке из стационара при помощи шкалы BDI (Таблица 59).

Таблица 59 – Исследование депрессивных расстройств в группах обследованных больных при выписке из стационара при помощи шкалы самооценки тяжести депрессии Бека (BDI)

Номер группы	p-value (тест Шапиро – Уилка)	n	Медиана [Квартиль 1; Квартиль 3]	Среднее значение ± стандартное отклонение	Минимум	Максимум
1	< 0,05	74	16,00 [9,00; 18,00]	14,27 ± 6,71	0,00	25,00
2	< 0,05	67	15,00 [10,00; 17,00]	13,80 ± 4,90	2,00	26,00
3	< 0,05	44	18,00 [15,00; 20,00]	16,49 ± 5,91	2,00	27,00
4	< 0,05	48	17,00 [10,50; 18,00]	14,38 ± 6,43	0,00	25,00
5	0,15	45	15,00 [12,50; 20,00]	15,54 ± 5,19	4,00	24,00
6	< 0,05	47	17,00 [15,00; 20,00]	16,14 ± 6,35	2,00	25,00
Примечание – p-value = 0,014 (тест Краскела – Уоллиса).						

Наиболее выраженные депрессивные расстройства наблюдались у больных 3-й и 6-й групп (16,49 ± 5,91 и 16,14 ± 6,35 баллов соответственно). У больных 5-й группы депрессивные расстройства были выражены немного слабее – 15,54 ± 5,19 баллов. У больных 1-й и 4-й групп уровень депрессивных нарушений составил 14,27 ± 6,71 и 14,38 ± 6,43 баллов соответственно. Наиболее низкие показатели по шкале BDI наблюдались у больных 2-й группы – 13,80 ± 4,90 баллов. Надо отметить, что во всех группах наблюдалось постепенное уменьшение депрессивной симптоматики к моменту выписки из стационара. В целом, по шкале BDI только у больных 3-й и 6-й групп депрессивные расстройства соответствовали умеренной степени выраженности, в остальных группах у большинства больных депрессивная симптоматика соответствовала субдепрессивному уровню. Вышеотмеченное подтверждает данные, полученные при самооценке больными своих депрессивных расстройств при поступлении, и подтверждает снижение критического отношения к своему состоянию и заболеванию, а также намерение скрыть истинные переживания.

### 6.3. Динамика тяжести зависимости от психостимуляторов у больных в результате реабилитации и катamnестического наблюдения

Через год катamnестического наблюдения у обследованных больных повторно оценивался медицинский статус. У большинства пациентов отсутствовали жалобы на состояние физического здоровья, и медицинская помощь пациентам не требовалась (Таблица 60).

Таблица 60 – Исследование медицинского статуса пациентов через 12 месяцев реабилитации и катamnестического наблюдения при помощи опросника индекса тяжести зависимости (ASI) по группам

Номер группы	p-value (тест Шапиро – Уилка)	n	Медиана [Квартиль 1; Квартиль 3]	Среднее значение ± стандартное отклонение	Минимум	Максимум
1	< 0,05	74	0,00 [0,00; 1,00]	0,43 ± 0,97	0,00	6,00
2	< 0,05	67	0,00 [0,00; 0,00]	0,19 ± 0,39	0,00	1,00
3	< 0,05	44	0,00 [0,00; 1,00]	1,03 ± 2,02	0,00	9,00
4	< 0,05	48	0,00 [0,00; 0,00]	0,60 ± 1,36	0,00	5,00
5	< 0,05	45	0,00 [0,00; 0,00]	0,51 ± 1,65	0,00	9,00
6	< 0,05	47	0,00 [0,00; 0,00]	0,14 ± 0,36	0,00	1,00

Примечание – p-value = 0,202 (тест Краскела – Уоллиса).

Чаще остальных на состояние своего здоровья жаловались больные 3-й группы (1,03 ± 2,02 баллов). Их жалобы были связаны с наличием хронических инфекционных заболеваний, полученных в результате парентерального употребления опиоидов, и не требовали срочной медицинской помощи.

Через 12 месяцев катamnестического наблюдения у больных оценивалось наличие работы и средств к существованию (Таблица 61). В целом, прослеживалась положительная динамика во всех группах. Количество безработных пациентов значительно снизилось. Большинство пациентов устроились на низкоквалифицированную работу, они имели небольшой, но постоянный доход. Это способствовало становлению их ремиссии и повышало ее

качество. Больше всего пациентов, устроившихся на работу, было в 1-й и 2-й группах ( $2,19 \pm 2,94$  и  $2,11 \pm 2,62$  баллов соответственно).

Таблица 61 – Исследование сведений о работе и средств к существованию пациентов через 12 месяцев реабилитации и катамнестического наблюдения при помощи опросника индекса тяжести зависимости (ASI) по группам

Номер группы	p-value (тест Шапиро – Уилка)	n	Медиана [Квартиль 1; Квартиль 3]	Среднее значение $\pm$ стандартное отклонение	Минимум	Максимум
1	< 0,05	74	1,00 [0,00; 3,00]	$2,19 \pm 2,94$	0,00	9,00
2	< 0,05	67	1,00 [1,00; 2,00]	$2,11 \pm 2,62$	0,00	10,00
3	< 0,05	44	7,00 [3,00; 9,00]	$6,00 \pm 3,18$	1,00	9,00
4	< 0,05	48	5,00 [2,00; 9,00]	$5,53 \pm 3,63$	0,00	9,00
5	0,15	45	5,00 [2,50; 9,00]	$5,46 \pm 3,17$	0,00	9,00
6	< 0,05	47	9,00 [8,00; 9,00]	$7,46 \pm 2,86$	0,00	9,00

Примечание – p-value = 0,001 (тест Краскела – Уоллиса).

При этом, несмотря на положительную динамику в занятости больных, количество пациентов, не имеющих постоянную работу и средств к существованию, в остальных группах оставалось значительным. Больше всего безработных больных (как и в начале наблюдения) было в 3-й группе ( $6,00 \pm 3,18$  баллов).

После 12 месяцев катамнестического наблюдения и нахождения в программе реабилитации было установлено, что больным 1-й, 2-й, 3-й и 6-й групп, как и в первые дни наблюдения, не требовалась помощь, связанная с употреблением алкоголя (Таблица 62).

Среднее количество баллов по опроснику в этих группах, определяющее тяжесть зависимости и необходимость помощи пациентам, стало еще ниже, чем в первые дни пребывания в клинике (от  $0,30 \pm 0,54$  до  $0,71 \pm 2,18$  баллов). При этом у больных 4-й группы, употреблявших вместе с психостимуляторами алкоголь, индекс тяжести зависимости снизился ( $6,30 \pm 3,54$  баллов), но остался на уровне значительной тяжести, и данным больным по-прежнему требовалась помощь. То же самое касается и больных 5-й группы с эпизодическим употреблением алкоголя.

У них наблюдалось снижение индекса тяжести алкогольной зависимости, который стал соответствовать  $3,54 \pm 4,01$  баллам и легкой форме зависимости от алкоголя.

Таблица 62 – Исследование употребления алкоголя пациентами через 12 месяцев реабилитации и катamnестического наблюдения при помощи опросника индекса тяжести зависимости (ASI) по группам

Номер группы	p-value (тест Шапиро – Уилка)	n	Медиана [Квартиль 1; Квартиль 3]	Среднее значение $\pm$ стандартное отклонение	Минимум	Максимум
1	< 0,05	74	0,00 [0,00; 1,00]	$0,46 \pm 0,90$	0,00	5,00
2	< 0,05	67	0,00 [0,00; 1,00]	$0,30 \pm 0,54$	0,00	2,00
3	< 0,05	44	0,00 [0,00; 0,00]	$0,71 \pm 2,18$	0,00	9,00
4	< 0,05	48	9,00 [2,00; 9,00]	$6,30 \pm 3,54$	0,00	9,00
5	0,15	45	2,00 [0,00; 9,00]	$3,54 \pm 4,01$	0,00	9,00
6	< 0,05	47	0,00 [0,00; 0,00]	$0,46 \pm 1,10$	0,00	5,00

Примечание – p-value = 0,001 (тест Краскела – Уоллиса).

При оценке тяжести зависимости от наркотика через 12 месяцев катamnестического наблюдения оказалось, что у большинства больных во всех группах наблюдалось снижение индекса тяжести зависимости от наркотиков (Таблица 63).

Таблица 63 – Исследование употребления наркотиков пациентами через 12 месяцев реабилитации и катamnестического наблюдения при помощи опросника индекса тяжести зависимости (ASI) по группам

Номер группы	p-value (тест Шапиро – Уилка)	n	Медиана [Квартиль 1; Квартиль 3]	Среднее значение $\pm$ стандартное отклонение	Минимум	Максимум
1	< 0,05	74	1,00 [0,00; 2,00]	$2,47 \pm 3,08$	0,00	9,00
2	< 0,05	67	3,00 [2,00; 9,00]	$4,36 \pm 3,54$	0,00	9,00
3	< 0,05	44	9,00 [2,00; 9,00]	$5,95 \pm 3,65$	0,00	9,00
4	< 0,05	48	9,00 [2,00; 9,00]	$6,26 \pm 3,61$	0,00	9,00
5	0,15	45	2,00 [2,00; 9,00]	$5,05 \pm 3,56$	1,00	9,00
6	< 0,05	47	3,00 [2,00; 9,00]	$4,86 \pm 3,55$	0,00	9,00

Примечание – p-value = 0,001 (тест Краскела – Уоллиса).

Из Таблицы 63 видно, что больше всего индекс тяжести зависимости снизился у больных 1-й группы ( $2,47 \pm 3,08$  баллов) и стал соответствовать заболеванию легкой формы. В других группах этот показатель был выше. Такая разница была связана, по-видимому, с меньшим числом расстройств личности у пациентов 1-й группы, их более стабильным психическим состоянием, готовностью к сотрудничеству и восприятию новой информации в рамках реабилитационной программы. У данных больных в большинстве случаев быстрее удавалось выработать критическое отношение к заболеванию и добиться стойкой ремиссии.

Юридический статус большинства больных после 12 месяцев наблюдения остался без изменений. Количество баллов по опроснику среди всех групп пациентов не превысило  $0,95 \pm 2,22$  баллов (3-я группа).

Наблюдалась положительная динамика в отношении социальных и внутрисемейных отношений у большинства больных (Таблица 64). На положительную динамику оказала влияние психотерапевтическая работа в рамках реабилитационной программы как с самими пациентами, так и с их родственниками.

Таблица 64 – Исследование семейных и социальных связей больных через 12 месяцев реабилитации и катamnестического наблюдения при помощи опросника индекса тяжести зависимости (ASI) по группам

Номер группы	p-value (тест Шапиро – Уилка)	n	Медиана [Квартиль 1; Квартиль 3]	Среднее значение $\pm$ стандартное отклонение	Минимум	Максимум
1	< 0,05	74	1,00 [1,00; 2,00]	$1,74 \pm 1,35$	0,00	5,00
2	< 0,05	67	2,00 [1,00; 4,00]	$2,96 \pm 2,96$	0,00	9,00
3	< 0,05	44	9,00 [3,00; 9,00]	$6,16 \pm 3,25$	1,00	9,00
4	< 0,05	48	7,00 [3,00; 8,50]	$6,13 \pm 2,64$	2,00	9,00
5	0,15	45	4,00 [3,00; 9,00]	$5,79 \pm 2,87$	2,00	9,00
6	< 0,05	47	4,00 [3,00; 5,00]	$4,29 \pm 2,29$	1,00	9,00

Примечание – p-value = 0,001 (тест Краскела – Уоллиса).

Наибольших изменений удалось добиться у больных 1-й группы ( $1,74 \pm 1,35$  баллов). Труднее всего было добиться положительной динамики у больных 4-й группы ( $6,13 \pm 2,64$  баллов).

Это было связано с тем, что больные этой группы отличались высокой «самонаправленностью» в структуре характера, и им было труднее скорректировать имеющиеся или сформировать новые модели общения и поведения в рамках внутрисемейных и социальных отношений.

В процессе катamnестического наблюдения постепенно у большинства больных наблюдалась редукция психиатрической симптоматики (Таблица 65).

Таблица 65 – Исследование психиатрического статуса больных через 12 месяцев реабилитации и катamnестического наблюдения при помощи опросника индекса тяжести зависимости (ASI) по группам

Номер группы	p-value (тест Шапиро – Уилка)	n	Медиана [Квартиль 1; Квартиль 3]	Среднее значение $\pm$ стандартное отклонение	Минимум	Максимум
1	< 0,05	74	1,00 [0,00; 1,00]	$1,08 \pm 0,92$	0,00	4,00
2	< 0,05	67	2,00 [0,00; 3,00]	$2,18 \pm 2,47$	0,00	9,00
3	< 0,05	44	3,00 [2,00; 7,00]	$3,13 \pm 2,86$	0,00	9,00
4	< 0,05	48	3,00 [2,00; 5,00]	$3,02 \pm 2,51$	0,00	9,00
5	< 0,05	45	3,00 [2,00; 5,00]	$3,97 \pm 2,88$	0,00	9,00
6	< 0,05	47	5,00 [2,75; 5,50]	$4,89 \pm 2,59$	0,00	9,00
Примечание – p-value = 0,001 (тест Краскела – Уоллиса).						

Наиболее положительная динамика наблюдалась у больных 1-й группы ( $1,08 \pm 0,92$  баллов по опроснику). Пациенты 1-й группы изначально были менее психопатизированы и более привержены к приему поддерживающей психофармакотерапии и наблюдению у врача и психолога. У большинства больных этой группы удалось стабилизировать психическое состояние.

У больных 2–5-й групп редуция психиатрических проявлений происходила медленнее ввиду психопатизации пациентов, низкой приверженности большинства больных к приему психофармакотерапии, частых срывов. Индекс психиатрических нарушений составил от  $2,18 \pm 2,47$  до  $3,97 \pm 2,88$  баллов.

Медленнее всего психиатрический статус стабилизировался у больных 6-й группы, имеющих психиатрический диагноз, но, несмотря на это, индекс психиатрических нарушений составил  $4,89 \pm 2,59$  баллов, что соответствует состоянию средней степени тяжести.

## **ГЛАВА 7. ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕБНЫХ И РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАВИСИМОСТЬЮ ОТ ПСИХОСТИМУЛЯТОРОВ**

### **7.1. Влияние полиморфизма гена *CYP2C19* на эффективность и безопасность терапии селективными ингибиторами обратного захвата серотонина аффективных расстройств у пациентов с зависимостью от психостимуляторов**

У всех пациентов, вошедших в исследование, в постабстинентном периоде в психическом статусе преобладали аффективные нарушения в виде депрессивных расстройств разной степени тяжести. В патогенезе депрессивных нарушений в постабстинентном периоде у больных с зависимостью от психостимуляторов лежат нарушения серотониновой нейромедиации, поэтому для коррекции аффективных нарушений применялся один из наиболее безопасных и эффективных серотонинергических антидепрессантов – Эсциталопрам.

В организме человека главный процесс биотрансформации СИОЗС (Эсциталопрам) выполняется при помощи цитохрома *CYP2C19*. Во многих российских [28, 31, 33, 95, 128] и зарубежных [210, 211, 214, 410] исследованиях показана роль полиморфизма гена *CYP2C19* в эффективности и безопасности терапии депрессивных расстройств Эсциталопрамом у наркологических и психиатрических пациентов.

Для разработки персонализированного алгоритма фармакотерапии аффективных нарушений у больных с зависимостью от психостимуляторов при помощи СИОЗС исследовались три аллельных варианта *CYP2C19* с целью определения пациентов с медленным, нормальным и сверхбыстрым метаболизмом СИОЗС (Эсциталопрам). У наибольшего числа пациентов 1-й группы был установлен «дикий» (гомозиготный) тип полиморфизма *CYP2C19\*17* – 77 % (Таблица 66). Данные больные отличались нормальной скоростью метаболизма СИОЗС (Эсциталопрам).

Таблица 66 – Частота встречаемости полиморфных вариантов гена *CYP2C19\*17* у больных по группам

Номер группы	Полиморфизмы <i>CYP2C19*17</i>			HWE p-value
	<i>CC</i>	<i>CT</i>	<i>TT</i>	
1 ( <i>n</i> = 74)	57 (77 %)	12 (16 %)	5 (7 %)	0,597
2 ( <i>n</i> = 67)	28 (42 %)	35 (52 %)	4 (5,9 %)	0,597
3 ( <i>n</i> = 44)	17 (38,6 %)	25 (56 %)	2 (4,5 %)	0,597
4 ( <i>n</i> = 48)	13 (27 %)	27 (56 %)	8 (16,6 %)	0,597
5 ( <i>n</i> = 45)	14 (31 %)	28 (62 %)	3 (6,6 %)	0,597
6 ( <i>n</i> = 47)	14 (29,6 %)	30 (63 %)	3 (7,4 %)	0,597

Примечание – HWE p-value – частота распределения генотипов согласно закону Харди – Вайнберга.

Больных с другими вариантами генов (*CT* и *TT*) в этой группе было намного меньше (17 человек – 23 %), они определялись как сверхбыстрые метаболизаторы СИОЗС (Эсциталопрам). В других группах была противоположная картина, наблюдалось больше больных с вариантами *CT* и *TT* аллельного варианта *CYP2C19\*17*, чем с вариантом *CC*. У пациентов с зависимостью от психостимуляторов и эпизодическим употреблением других ПАВ и у больных с коморбидными расстройствами превалировал сверхбыстрый метаболизм СИОЗС (Эсциталопрам).

Клинически это отражалось в статистически большем числе больных среди пациентов 1-й группы, которым с целью терапии аффективных нарушений и стабилизации психического статуса в постабстинентном периоде было достаточно монотерапии СИОЗС в среднетерапевтических дозировках. Среди больных других групп таких пациентов было намного меньше. У большинства пациентов 2–6-й групп для стабилизации психического статуса монотерапия СИОЗС была неэффективна, специалисты были вынуждены назначать антидепрессанты других групп и комбинированную психофармакотерапию (Таблица 67).

По маркеру *CYP2C19\*2* во всех группах преобладали больные с генотипом «дикого» типа (*GG*) (Таблица 68).

Таблица 67 – Анализ эффективности монотерапии СИОЗС у больных с разными генотипами гена *CYP2C19\*17* по группам

Номер группы	Полиморфизмы <i>CYP2C19*17</i>	Монотерапия СИОЗС	p-value
1 ( <i>n</i> = 74)	<i>CT + TT</i>	6 (8 %)	0,001
	<i>CC</i>	46 (62 %)	
2 ( <i>n</i> = 67)	<i>CT + TT</i>	9 (13 %)	0,654
	<i>CC</i>	24 (36 %)	
3 ( <i>n</i> = 44)	<i>CT + TT</i>	0	0,005
	<i>CC</i>	15 (34 %)	
4 ( <i>n</i> = 48)	<i>CT + TT</i>	12 (25 %)	0,964
	<i>CC</i>	13 (27 %)	
5 ( <i>n</i> = 45)	<i>CT + TT</i>	4 (9 %)	0,005
	<i>CC</i>	14 (31 %)	
6 ( <i>n</i> = 47)	<i>CT + TT</i>	0	0,676
	<i>CC</i>	7 (15 %)	
Примечание – p-value – критерий $\chi^2$ Пирсона.			

Таблица 68 – Частота встречаемости полиморфных вариантов гена *CYP2C19\*2* у больных по группам

Номер группы	Полиморфизмы <i>CYP2C19*2</i>			HWE p-value
	<i>GG</i>	<i>GA</i>	<i>AA</i>	
1 ( <i>n</i> = 74)	62 (84 %)	10 (13,5 %)	2 (2,7 %)	0,617
2 ( <i>n</i> = 67)	41 (61 %)	18 (27 %)	8 (12 %)	0,617
3 ( <i>n</i> = 44)	25 (57 %)	14 (32 %)	5 (11 %)	0,617
4 ( <i>n</i> = 48)	31 (65 %)	15 (31 %)	2 (4 %)	0,617
5 ( <i>n</i> = 45)	34 (76 %)	11 (24 %)	0	0,617
6 ( <i>n</i> = 47)	33 (70 %)	12 (26 %)	2 (4 %)	0,617
Примечание – HWE p-value – частота распределения генотипов согласно закону Харди – Вайнберга.				

У больных с вариантом генотипа *GG* был нормальный метаболизм СИОЗС (Эсциталопрам). Больных с вариантами генотипов *GA* и *AA* было намного меньше во всех группах. У данных больных преобладали сниженная активность изофермента *CYP2C19\*2* (вариант генотипа *GA*) и сниженный метаболизм СИОЗС (Эсциталопрам) или отсутствие активности изофермента *CYP2C19\*2* (вариант генотипа *AA*) и отсутствие метаболизма СИОЗС (Эсциталопрам). Максимальное количество больных с вариантом генотипа *GG* было среди пациентов 1-й группы (84 %), в этой же группе было минимальное количество пациентов с вариантами

генотипов *GA* и *AA* (16 %). В других группах больных с вариантами генотипов *GA* и *AA* было намного больше (от 24 % до 43 %).

Клинически это отражалось в статистически большем числе нежелательных лекарственных реакций, в частности жалоб на тошноту, определяемых среди больных 2–6-й групп при использовании СИОЗС. В данных группах было максимальное количество больных с вариантами генотипов *GA* и *AA* аллельного варианта *CYP2C19\*2*, у которых отсутствовал или был снижен метаболизм СИОЗС (Эсциталопрам) (Таблица 69).

Таблица 69 – Частота встречаемости тошноты при лечении СИОЗС у больных с разными полиморфизмами гена *CYP2C19\*2* по группам

Номер группы	Полиморфизмы <i>CYP2C19*2</i>	Тошнота	p-value
1 ( <i>n</i> = 74)	<i>GA</i> + <i>AA</i>	7 (9,4 %)	0,09
	<i>GG</i>	2 (3 %)	
2 ( <i>n</i> = 67)	<i>GA</i> + <i>AA</i>	15 (22 %)	0,008
	<i>GG</i>	4 (6 %)	
3 ( <i>n</i> = 44)	<i>GA</i> + <i>AA</i>	14 (32 %)	0,006
	<i>GG</i>	2 (4,5 %)	
4 ( <i>n</i> = 48)	<i>GA</i> + <i>AA</i>	14 (29 %)	0,003
	<i>GG</i>	0	
5 ( <i>n</i> = 45)	<i>GA</i> + <i>AA</i>	8 (18 %)	0,005
	<i>GG</i>	2 (4,4 %)	
6 ( <i>n</i> = 47)	<i>GA</i> + <i>AA</i>	14 (30 %)	0,008
	<i>GG</i>	2 (4 %)	
Примечание – p-value – критерий $\chi^2$ Пирсона.			

По аллельному варианту *CYP2C19\*3* в результате генотипирования у всех пациентов был выявлен «дикий» гомозиготный (*GG*) полиморфизм данного гена. Все пациенты имели нормальный метаболизм СИОЗС (Эсциталопрам) по данному маркеру.

После анализа результатов этой части исследования можно рекомендовать к использованию в качестве критерия эффективности терапии аффективных нарушений (депрессивных расстройств) у пациентов с зависимостью от психостимуляторов в постабстинентном периоде сочетание полиморфизмов гена *CYP2C19*, аллельных вариантов *CYP2C19\*17* и *CYP2C19\*2*. У пациентов с

зависимостью только от психостимуляторов и сочетанием варианта *CC* аллельного варианта *CYP2C19\*17* и варианта *GG* аллельного варианта *CYP2C19\*2* для купирования аффективных расстройств эффективна монотерапия СИОЗС в среднетерапевтических дозировках. У пациентов с зависимостью от психостимуляторов и эпизодическим употреблением других ПАВ и наличием коморбидных психических расстройств при сочетании вариантов генотипов *CT* и *TT* аллельного варианта *CYP2C19\*17*, *GA* и *AA* аллельного варианта *CYP2C19\*2* для купирования аффективных расстройств монотерапия СИОЗС не эффективна, предпочтительно использовать антидепрессанты других групп и комбинированную психофармакотерапию.

## **7.2. Влияние полиморфизма гена *CYP2C19* на эффективность реабилитационных мероприятий у пациентов с зависимостью от психостимуляторов**

Для разработки персонализированного алгоритма реабилитационных мероприятий у пациентов с зависимостью от психостимуляторов исследовалась ассоциация полиморфизма гена *CYP2C19* и эффективность реабилитационных мероприятий. В результате обследования больных было установлено, что вариабельность гена *CYP2C19* влияет на прохождение пациентами стационарного и амбулаторного этапа реабилитации, а также на длительность ремиссии после лечения.

По признаку прохождения стационарной реабилитации у пациентов с разными полиморфизмами аллельного варианта гена *CYP2C19\*17* статистической разницы выявить не удалось. Но в целом пациенты с генотипом *CC* полиморфизма *CYP2C19\*17* чаще соглашались пройти курс стационарной реабилитации (Таблица 70).

Амбулаторный этап реабилитации после окончания стационарного лечения также чаще проходили пациенты с генотипом *CC* аллельного варианта гена

*CYP2C19\*17* (Таблица 71). Статистической разницы между вариантами генотипов выявлено не было ни в одной из групп.

Таблица 70 – Количество больных, прошедших стационарную реабилитацию, в зависимости от полиморфизма гена *CYP2C19\*17* по группам

Номер группы	<i>n</i>	<i>CC</i>	<i>CT + TT</i>	p-value
1	74	29 (39 %)	24 (32 %)	0,088
2	67	25 (37 %)	20 (30 %)	0,605
3	44	14 (32 %)	10 (23 %)	1,000
4	48	16 (33 %)	13 (27 %)	0,923
5	45	14 (31 %)	11 (24 %)	0,528
6	47	20 (43 %)	9 (19 %)	0,729
Примечание – p-value – критерий $\chi^2$ Пирсона.				

Таблица 71 – Количество больных, прошедших амбулаторный этап реабилитации, в зависимости от полиморфизма гена *CYP2C19\*17* по группам

Номер группы	<i>n</i>	<i>CC</i>	<i>CT + TT</i>	p-value
1	74	8 (11 %)	4 (5 %)	0,577
2	67	11 (16 %)	10 (15 %)	0,891
3	44	8 (18 %)	4 (9 %)	0,593
4	48	8 (17 %)	8 (17 %)	0,341
5	45	4 (9 %)	3 (7 %)	0,481
6	47	10 (21 %)	4 (9 %)	0,144
Примечание – p-value – критерий $\chi^2$ Пирсона.				

По продолжительности ремиссии результаты отличались по группам. У больных 1-й группы с генотипами *CC* и *CT + TT* продолжительность ремиссии после лечения не отличалась и составила, в среднем,  $9,19 \pm 4,79$  месяцев (Таблица 72).

У пациентов в других группах более продолжительные ремиссии наблюдались у больных с генотипом *CC* аллельного полиморфизма гена *CYP2C19\*17*. Статистической разницы между генотипами ни в одной из групп выявить не удалось.

Таблица 72 – Продолжительность ремиссий после лечения у больных с разными генотипами гена *CYP2C19\*17* по группам

Номер группы	<i>n</i>	Генотипы.		p-value
		Среднее значение ± стандартное отклонение, мес.		
		<i>CC</i>	<i>CT + TT</i>	
1	74	9,19 ± 4,64	9,19 ± 4,79	0,995
2	67	9,18 ± 4,75	8,97 ± 5,12	0,974
3	44	5,23 ± 5,29	6,53 ± 4,94	0,368
4	48	6,85 ± 5,37	5,81 ± 4,53	0,703
5	45	6,74 ± 5,26	8,81 ± 4,58	0,171
6	47	8,39 ± 4,54	7,60 ± 4,86	0,734
Примечание – p-value – U-критерий Манна – Уитни.				

Больных, прошедших стационарную реабилитацию, было наибольшее количество среди больных с вариантом *GG* аллельного варианта полиморфного гена *CYP2C19\*2*, чем с вариантами *GA* и *AA* (Таблица 73). Статистической разницы между генотипами ни для какой из групп выявлено не было.

Таблица 73 – Количество больных, прошедших стационарную реабилитацию, в зависимости от полиморфизма гена *CYP2C19\*2* по группам

Номер группы	<i>n</i>	<i>GG</i>	<i>GA + AA</i>	p-value
1	74	44 (54 %)	9 (11 %)	0,106
2	67	35 (43 %)	10 (15 %)	0,409
3	44	16 (36 %)	8 (18 %)	0,775
4	48	22 (46 %)	7 (15 %)	0,212
5	45	20 (44 %)	5 (11 %)	1,000
6	47	19 (40 %)	10 (30 %)	0,823
Примечание – p-value – критерий $\chi^2$ Пирсона.				

Пациентов, прошедших амбулаторный этап реабилитации, было больше с генотипом *GG* аллельного варианта полиморфного гена *CYP2C19\*2*, чем с генотипами *GA* и *AA* (Таблица 74).

Статистическую разницу между генотипами *GG* и *GA + AA* удалось выявить у пациентов 1-й ( $p = 0,001$ ), 2-й ( $p = 0,001$ ), 3-й ( $p = 0,028$ ), 4-й ( $p = 0,004$ ) и 5-й ( $p = 0,046$ ) групп.

Таблица 74 – Количество больных, прошедших амбулаторную реабилитацию, в зависимости от полиморфизма гена *CYP2C19\*2* по группам

Номер группы	<i>n</i>	<i>GG</i>	<i>GA + AA</i>	p-value
1	74	9 (12 %)	2 (3 %)	0,001
2	67	15 (22 %)	5 (7 %)	0,001
3	44	10 (23 %)	2 (5 %)	0,028
4	48	11 (23 %)	5 (10 %)	0,004
5	45	5 (11 %)	2 (4 %)	0,046
6	47	8 (17 %)	6 (13 %)	0,061

Примечание – p-value – критерий  $\chi^2$  Пирсона.

Больные с вариантом генотипа *GG* дольше находились в ремиссии, по сравнению с пациентами с вариантами генотипов *GA + AA* аллельного варианта гена *CYP2C19\*2* во всех группах (Таблица 75).

Таблица 75 – Продолжительность ремиссий после лечения у больных с разными генотипами гена *CYP2C19\*2* по группам

Номер группы	<i>n</i>	Генотипы.		p-value
		Среднее значение $\pm$ стандартное отклонение, мес.		
		<i>GG</i>	<i>GA + AA</i>	
1	74	10,42 $\pm$ 3,52	8,76 $\pm$ 4,95	0,224
2	67	9,13 $\pm$ 4,94	8,83 $\pm$ 4,88	0,507
3	44	6,12 $\pm$ 5,12	4,92 $\pm$ 5,25	0,579
4	48	6,75 $\pm$ 5,73	6,15 $\pm$ 4,77	0,941
5	45	8,33 $\pm$ 5,16	7,26 $\pm$ 5,04	0,646
6	47	8,29 $\pm$ 4,96	8,05 $\pm$ 4,58	0,862

Примечание – p-value – U-критерий Манна – Уитни.

По признаку длительности ремиссий у пациентов с разными генотипами аллельного варианта гена *CYP2C19\*2* статистической разницы выявить не удалось.

## ГЛАВА 8. ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕБНЫХ И РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАВИСИМОСТЬЮ ОТ ПСИХОСТИМУЛЯТОРОВ

Для разработки персонализированного алгоритма терапии у пациентов с зависимостью от психостимуляторов была исследована ассоциация полиморфизма генов, контролирующих работу серотониновой нейромедиации и нейропластических процессов головного мозга, и эффективности психофармакотерапии и психотерапевтических мероприятий в рамках реабилитационной программы. Из фармакодинамических маркеров, влияющих на качество и результативность терапии СИОЗС (Эсциталопрам), а также на эффективность лечебных и реабилитационных мероприятий, исследовались полиморфные варианты генов, кодирующих переносчик серотонина *SLC6A4* (*5-HTTLPR*), и рецепторы к серотонину *HTR2A* и *HTR2C*.

В многочисленных исследованиях показана роль полиморфизма генов, контролирующих работу серотониновой системы головного мозга, не только в эффективности психофармакотерапии, но и в развитии самой психической и наркологической патологии. В частности, полиморфизм гена – переносчика серотонина *5-HTTLPR* [42, 106, 134, 176, 199, 346] и серотониновых рецепторов *HTR2C* и *HTR2A* [215, 267, 388]. В некоторых исследованиях показана роль полиморфизма генов, контролирующих работу серотониновой системы головного мозга, в эффективности психофармакотерапии (СИОЗС) и психотерапии для достижения длительной ремиссии у наркологических пациентов [64]. Опираясь на вышеизложенное и учитывая то, что одним из ведущих звеньев патогенеза зависимости от психостимуляторов является нарушение серотониновой нейромедиации в головном мозге, эффективность не только психофармакотерапии, но и психотерапии (мотивация пациентов на курс реабилитации, удержание больных в ЛРП), и в конечном итоге – длительность ремиссии у таких пациентов, может быть связана с полиморфизмом генов, контролирующих данную нейромедиаторную систему головного мозга. Поэтому в качестве одних из

биомаркеров эффективности психотерапевтической работы с больными были выбраны полиморфные варианты генов *5-HTTLPR*, *HTR2C* и *HTR2A*.

### **8.1. Влияние вариабельности гена *SLC6A4* (*5-HTTLPR*) на эффективность и безопасность терапии Эсциталопрамом аффективных нарушений у пациентов с зависимостью от психостимуляторов**

Переносчик серотонина (*5-HTT*) контролируется геном *SLC6A4*. Данный фермент влияет на активность серотонина в головном мозге путем его удаления из синаптической щели. Вариабельность *SLC6A4* – *5-HTTLPR* имеет два аллеля – *L* (Long) и *S* (Short). Показано, что аллель *L* в 2 раза быстрее удаляет серотонин из синаптической щели. В данной работе аллельные варианты полиморфизма *5-HTTLPR* среди всей выборки больных распределились по закону Харди – Вайнберга для европеоидной расы (Таблица 76).

Таблица 76 – Частота встречаемости полиморфных вариантов гена *5-HTTLPR* у больных по группам

Номер группы	<i>n</i>	<i>LL</i>	<i>SL</i>	<i>SS</i>	HWE p-value
1	74	30 (40,5 %)	33 (45 %)	11 (15 %)	0,217
2	67	23 (34 %)	29 (43 %)	15 (22 %)	0,217
3	44	18 (41 %)	18 (41 %)	8 (18 %)	0,217
4	48	17 (35 %)	24 (50 %)	7 (15 %)	0,217
5	45	21 (47 %)	20 (44 %)	4 (9 %)	0,217
6	47	16 (33 %)	24 (52 %)	7 (15 %)	0,217

Примечание – HWE p-value – частота распределения генотипов согласно закону Харди – Вайнберга.

В данном исследовании было установлено, что пациенты с генотипами *SS* и *SL* хуже переносят монотерапию Эсциталопрамом, у них чаще развивается нежелательная лекарственная реакция в виде тошноты и не развивается должного антидепрессивного эффекта от монотерапии СИОЗС (Таблица 77).

Таблица 77 – Эффективность монотерапии Эсциталопрамом у пациентов с разными генотипами гена *5-HTTLPR* по группам

Номер группы	<i>n</i>	<i>LL</i>	<i>SL + SS</i>	p-value
1	74	30 (40,5 %)	17 (23 %)	< 1,000
2	67	18 (27 %)	11 (16 %)	< 0,036
3	44	8 (18 %)	5 (11 %)	< 0,521
4	48	10 (21 %)	6 (12,5 %)	< 0,046
5	45	10 (22 %)	5 (11 %)	< 0,380
6	47	3 (11 %)	1 (3,7 %)	< 0,733
Примечание – p-value – критерий $\chi^2$ Пирсона.				

Статистически значимую разницу удалось выявить для больных с вариантами генотипов *LL* и *SL + SS* 2-й группы ( $p < 0,036$ ) и 4-й группы ( $p < 0,046$ ). Объяснить это можно тем, что у носителей *S*-аллеля снижена концентрация переносчика серотонина, то есть снижена или отсутствует мишень воздействия СИОЗС, и, как следствие, антидепрессивный эффект не развивается. Эти данные согласуются с данными исследований ряда авторов [112]. У больных с генотипами *SL* и *SS* с целью достижения антидепрессивного эффекта назначался антидепрессант из других групп. Также необходимо отметить, что монотерапию Эсциталопрамом получало больше всего больных из 1-й группы. В других группах с целью стабилизации психического статуса большему количеству пациентов требовалось назначать комбинированную психофармакотерапию.

## **8.2. Влияние полиморфизма гена *SLC6A4* (*5-HTTLPR*) на эффективность реабилитационных мероприятий у пациентов с зависимостью от психостимуляторов**

В настоящей работе было установлено, что вариант гена *SLC6A4* связан с эффективностью реабилитационных мероприятий. Пациентов с успешной мотивационной работой нахождение стационарной реабилитации было больше среди больных с вариантами генотипов *SL* и *SS* во всех группах, хотя статистически значимых различий выявить не удалось ни для какой из групп (Таблица 78).

Таблица 78 – Количество больных, прошедших стационарную реабилитацию, в зависимости от полиморфизма гена *5-HTTLPR* по группам

Номер группы	<i>n</i>	<i>LL</i>	<i>SL + SS</i>	p-value
1	74	25 (31 %)	28 (35 %)	< 0,451
2	67	15 (22 %)	30 (45 %)	< 1,000
3	44	10 (23 %)	14 (32 %)	< 1,000
4	48	9 (19 %)	20 (42 %)	< 0,814
5	45	10 (22 %)	15 (33 %)	< 0,878
6	47	12 (26 %)	17 (37 %)	< 0,391
Примечание – p-value – критерий $\chi^2$ Пирсона.				

Среди больных с вариантами генотипов *SS* и *SL* было наибольшее число завершивших полный курс амбулаторной (постлечебной) программы реабилитации после завершения стационарного этапа (Таблица 79). Статистически значимые различия выявлены для пациентов с вариантами генотипов *LL*, *SL* и *SS* 2-й группы ( $p < 0,039$ ) и 4-й группы ( $< 0,004$ ).

Таблица 79 – Количество больных, прошедших амбулаторный этап реабилитации, в зависимости от полиморфизма гена *5-HTTLPR* по группам

Номер группы	<i>n</i>	<i>LL</i>	<i>SL + SS</i>	p-value
1	74	4 (5 %)	7 (9 %)	< 0,172
2	67	8 (12 %)	12 (18 %)	< 0,039
3	44	2 (5 %)	10 (23 %)	< 0,109
4	48	5 (10 %)	11 (23 %)	< 0,004
5	45	2 (4 %)	5 (11 %)	< 0,532
6	47	6 (13 %)	8 (17 %)	< 0,144
Примечание – p-value – критерий $\chi^2$ Пирсона.				

Данные результаты могут указывать на то, что у этих больных чаще использовалась комбинированная психофармакотерапия, которая помогала избегать обострения генерализованного влечения к ПАВ и эффективно стабилизировала психический статус больных, и как следствие, они дольше находились в программе реабилитации, чем пациенты, принимающие монотерапию СИОЗС.

Продолжительность ремиссии отличалась у больных с разными вариантами генотипов в разных группах. Самые длительные ремиссии наблюдались у

пациентов с вариантами генотипов *SL* и *SS* полиморфного варианта *5-HTTLPR* гена *SLC6A4*. Только среди пациентов с зависимостью от психостимуляторов и эпизодическим употреблением каннабиноидов продолжительность ремиссий была больше у больных с вариантом генотипа *LL* (Таблица 80).

Таблица 80 – Продолжительность ремиссий после лечения у больных с разными генотипами гена *5-HTTLPR* по группам

Номер группы	<i>n</i>	Генотипы.		p-value
		Среднее значение ± стандартное отклонение, мес.		
		<i>LL</i>	<i>SL + SS</i>	
1	74	8,86 ± 4,99	9,37 ± 4,48	< 0,779
2	67	9,68 ± 4,30	8,77 ± 5,19	< 0,838
3	44	6,06 ± 5,22	5,59 ± 5,16	< 1,000
4	48	4,69 ± 4,64	7,06 ± 4,87	< 0,125
5	45	6,57 ± 4,97	8,78 ± 4,99	< 0,181
6	47	7,05 ± 4,77	10,33 ± 3,39	< 0,081
Примечание – p-value – U-критерий Манна – Уитни.				

Более эффективная мотивационная работа с больными, имеющими генотипы *SL* и *SS* полиморфного гена *5-HTTLPR*, может быть связана с тем, что у данных больных была более эффективна комбинированная психофармакотерапия, которая эффективно стабилизировала психический статус больных и помогала длительное время избегать обострения генерализованного влечения к ПАВ. В результате эти больные дольше оставались в программе реабилитации, чем больные с монотерапией СИОЗС.

### **8.3. Влияние полиморфизма гена *HTR2A* на эффективность и безопасность терапии Эсциталопрамом аффективных расстройств у пациентов с зависимостью от психостимуляторов**

Полиморфизмы гена, контролирующие активность рецептора к серотонину *HTR2A*, распределились среди пациентов согласно закону Харди – Вайнберга (Таблица 81).

Таблица 81 – Частота встречаемости полиморфных вариантов гена *HTR2A* у больных по группам

Номер группы	<i>n</i>	<i>GG</i>	<i>GA</i>	<i>AA</i>	HWE p-value
1	74	34 (42 %)	37 (46 %)	10 (12 %)	0,393
2	67	23 (34 %)	31 (46 %)	13 (19 %)	0,393
3	44	12 (27 %)	23 (52 %)	10 (23 %)	0,393
4	48	16 (33 %)	21 (44 %)	11 (23 %)	0,393
5	45	16 (36 %)	22 (49 %)	7 (16 %)	0,393
6	47	17 (37 %)	23 (48 %)	7 (15 %)	0,393

Примечание – HWE p-value – частота распределения генотипов согласно закону Харди – Вайнберга.

Было установлено, что монотерапия Эсциталопрамом наиболее успешна среди больных с аллелем *A* в структуре генотипа гена серотонинового рецептора *2A* (*HTR2A*) (Таблица 82).

Таблица 82 – Эффективность монотерапии Эсциталопрамом у пациентов с разными генотипами гена *HTR2A* по группам

Номер группы	<i>n</i>	<i>GG</i>	<i>GA + AA</i>	p-value
1	74	22 (27 %)	25 (31 %)	0,089
2	67	7 (10 %)	23 (34 %)	< 0,042
3	44	4 (9 %)	9 (20 %)	< 0,861
4	48	6 (12,5 %)	13 (27 %)	< 0,688
5	45	5 (11 %)	11 (24 %)	< 0,448
6	47	3 (7 %)	3 (7 %)	< 0,877

Примечание – p-value – критерий  $\chi^2$  Пирсона.

Монотерапия Эсциталопрамом была эффективна у меньшего числа пациентов во всех группах. Но наиболее эффективен Эсциталопрам был у пациентов с генотипами *GA* и *AA*. Удалось выявить статистическую разницу у пациентов 2-й группы с генотипами *GG* и *GA + AA* ( $p = 0,042$ ).

#### 8.4. Влияние полиморфизма гена *HTR2A* на эффективность реабилитационных мероприятий у пациентов с зависимостью от психостимуляторов

Пациентов, которых удалось замотивировать на прохождение стационарной реабилитации, было больше с вариантами генотипов *GA* и *AA* гена серотонинового рецептора *2A* у большинства пациентов (Таблица 83).

Таблица 83 – Количество больных, прошедших стационарную реабилитацию, в зависимости от полиморфизма гена *HTR2A* по группам

Номер группы	<i>n</i>	<i>GG</i>	<i>GA + AA</i>	p-value
1	74	24 (30 %)	29 (36 %)	< 0,553
2	67	15 (22 %)	30 (45 %)	< 1,000
3	44	6 (14 %)	18 (41 %)	< 1,000
4	48	15 (31 %)	14 (29 %)	< 0,352
5	45	8 (18 %)	17 (38 %)	< 0,730
6	47	13 (28 %)	16 (33 %)	< 0,515
Примечание – p-value – критерий $\chi^2$ Пирсона.				

У большинства больных, вошедших в исследование и прошедших амбулаторный этап реабилитации, преобладали генотипы *GA* и *AA* гена серотонинового рецептора *2A* (Таблица 84). Больных, завершивших амбулаторный этап реабилитации и имеющих вариант генотипа *GG*, было намного меньше.

Таблица 84 – Количество больных, прошедших амбулаторный этап реабилитации, в зависимости от полиморфизма гена *HTR2A* по группам

Номер группы	<i>n</i>	<i>GG</i>	<i>GA + AA</i>	p-value
1	74	4 (5 %)	7 (9 %)	< 0,264
2	67	8 (12 %)	12 (18 %)	< 0,009
3	44	2 (5 %)	10 (23 %)	< 0,003
4	48	6 (13 %)	10 (23 %)	< 0,414
5	45	1 (2 %)	6 (13 %)	< 0,046
6	47	5 (11 %)	9 (19 %)	< 0,297
Примечание – p-value – критерий $\chi^2$ Пирсона.				

При этом статистически значимых различий, при сравнении больных по параметру прохождения амбулаторного этапа реабилитации, удалось достичь между пациентами с вариантами генотипов *GG* и *GA + AA* во 2-й, 3-й и 5-й группах ( $p < 0,009$ ,  $p < 0,003$  и  $p < 0,046$  соответственно).

При рассмотрении продолжительности ремиссий после лечения результаты отличались у больных в зависимости от эпизодического приема ПАВ вместе с психостимуляторами. У пациентов 1-й группы с вариантами генотипов *GA* и *AA* гена серотонинового рецептора *2A* и зависимостью только от психостимуляторов наблюдались самые длительные ремиссии из всей выборки. В других группах самые длительные ремиссии после лечения были у больных с вариантом генотипа *GG* (Таблица 85).

Таблица 85 – Продолжительность ремиссий после лечения у больных с разными генотипами гена *HTR2A* по группам

Номер группы	<i>n</i>	Генотипы.		p-value
		Среднее значение ± стандартное отклонение, мес.		
		<i>GG</i>	<i>GA + AA</i>	
1	74	8,44 ± 5,06	9,66 ± 4,38	< 0,229
2	67	9,56 ± 4,58	8,14 ± 5,44	< 0,202
3	44	5,82 ± 5,27	5,76 ± 5,16	< 1,000
4	48	6,57 ± 4,89	6,00 ± 4,95	< 0,780
5	45	8,73 ± 4,95	6,88 ± 5,06	< 0,213
6	47	9,36 ± 4,54	7,29 ± 4,55	< 0,238

Примечание – p-value – U-критерий Манна – Уитни.

### **8.5. Влияние полиморфизма гена *HTR2C* на эффективность и безопасность терапии Эсциталопрамом аффективных расстройств у пациентов с зависимостью от психостимуляторов**

Частота встречаемости полиморфизмов гена, контролирующего активность рецептора к серотонину *HTR2C*, не подчинялась закону Харди – Вайнберга, так как

данный ген (*rs6318*) находится на половой хромосоме (Таблица 86). В общей выборке было больше больных с генотипом *G* гена *HTR2C*.

Таблица 86 – Частота встречаемости полиморфных вариантов гена *HTR2C* у больных по группам

Номер группы	<i>n</i>	<i>G</i>	<i>CG</i>	<i>C</i>	p-value
1	74	71 (87 %)	2 (2,5 %)	8 (10 %)	0,851
2	67	52 (78 %)	6 (9 %)	9 (13 %)	0,851
3	44	36 (82 %)	1 (2 %)	7 (16 %)	0,851
4	48	38 (79 %)	2 (4 %)	8 (17 %)	0,851
5	45	35 (78 %)	4 (9 %)	6 (13 %)	0,851
6	47	42 (89 %)	2 (4 %)	3 (7 %)	0,851
Примечание – p-value – критерий $\chi^2$ Пирсона.					

Было установлено, что применение одного Эсциталопрама наиболее эффективно у больных с вариантом генотипа *G* гена серотонинового рецептора 2С (*HTR2C*) (Таблица 87). При этом статистически значимой разницы достичь не удалось.

Таблица 87 – Эффективность монотерапии Эсциталопрамом у пациентов с разными генотипами гена *HTR2C* по группам

Номер группы	<i>n</i>	<i>G</i>	<i>CG + C</i>	p-value
1	74	45 (61 %)	2 (3 %)	< 0,843
2	67	24 (36 %)	9 (13 %)	< 0,540
3	44	12 (27 %)	3 (7 %)	< 0,806
4	48	22 (46 %)	3 (6,2 %)	< 0,275
5	45	17 (38 %)	5 (11 %)	< 0,520
6	47	5 (11 %)	2 (4 %)	< 0,924
Примечание – p-value – критерий $\chi^2$ Пирсона.				

### 8.6. Влияние полиморфизма гена *HTR2C* на эффективность реабилитационных мероприятий у пациентов с зависимостью от психостимуляторов

Среди больных, завершивших курс стационарной реабилитации, преобладали пациенты с вариантом генотипа *G* гена серотонинового рецептора *2C* (*HTR2C*) (Таблица 88). Статистически значимой разницы между генотипами не было выявлено ни для какой из групп.

Таблица 88 – Количество больных, прошедших стационарную реабилитацию, в зависимости от полиморфизма гена *HTR2C* по группам

Номер группы	<i>n</i>	<i>G</i>	<i>CG + C</i>	p-value
1	74	45 (56 %)	8 (10 %)	< 0,497
2	67	34 (51 %)	11 (16 %)	< 0,314
3	44	21 (48 %)	3 (7 %)	< 0,549
4	48	24 (50 %)	5 (10 %)	< 0,968
5	45	23 (51 %)	2 (4 %)	< 0,333
6	47	22 (47 %)	7 (15 %)	< 0,937
Примечание – p-value – критерий $\chi^2$ Пирсона.				

Больных, завершивших амбулаторный этап реабилитации после стационарного этапа, было больше с вариантом генотипа *G* в сравнении с вариантами генотипов *CG + C* (Таблица 89). Причем во всех группах была выявлена статистически значимая разница между генотипами.

Таблица 89 – Количество больных, прошедших амбулаторный этап реабилитации, в зависимости от полиморфизма гена *HTR2C* по группам

Номер группы	<i>n</i>	<i>G</i>	<i>CG + C</i>	p-value
1	74	18 (24 %)	3 (4 %)	< 0,001
2	67	17 (25 %)	3 (4 %)	< 0,001
3	44	10 (23 %)	2 (5 %)	< 0,008
4	48	12 (25 %)	4 (8 %)	< 0,001
5	45	6 (13 %)	1 (2 %)	< 0,007
6	47	10 (21 %)	4 (9 %)	< 0,002
Примечание – p-value – критерий $\chi^2$ Пирсона.				

По длительности ремиссии после лечения результаты отличались. Наиболее длительные ремиссии встречались у пациентов 1-й группы с вариантом генотипа *G* (Таблица 90). У большей части пациентов 2–6-й групп самые длительные ремиссии встречались среди больных с вариантами генотипов *CG* и *C* гена *HTR2C*. У большей части пациентов 2–6-й групп была максимально представлена психопатологическая симптоматика, наряду с этим монотерапия Эсциталопрамом была малоэффективна, а максимально успешна – комбинированная психофармакотерапия. Это помогало данным пациентам избегать обострения ПВН продолжительное время. Статистически значимой разницы для вариантов генотипов *G* и *CG + C* выявлено не было ни для какой из групп.

Таблица 90 – Продолжительность ремиссий после лечения у больных с разными генотипами гена *HTR2C* по группам

Номер группы	<i>n</i>	Генотипы.		p-value
		Среднее значение ± стандартное отклонение, мес.		
		<i>G</i>	<i>CG + C</i>	
1	74	8,96 ± 4,79	10,50 ± 3,81	< 0,418
2	67	10,31 ± 3,75	8,77 ± 5,12	< 0,344
3	44	5,78 ± 5,15	5,75 ± 5,39	< 0,915
4	48	6,37 ± 4,92	5,78 ± 4,94	< 0,778
5	45	7,19 ± 5,14	9,43 ± 4,39	< 0,213
6	47	7,71 ± 4,72	10,50 ± 3,00	< 0,238

Примечание – p-value – U-критерий Манна – Уитни.

### **8.7. Влияние полиморфизма гена нейротрофического фактора головного мозга (*BDNF*) на эффективность реабилитационных мероприятий у пациентов с зависимостью от психостимуляторов**

С одной стороны, по данным многочисленных исследований, *BDNF* участвует в развитии психиатрической и наркологической патологии, в том числе зависимости от психостимуляторов [39, 97, 187, 204, 216, 266, 306, 354]. Исходя из этого, эффективность терапии зависимости от психостимуляторов может быть ассоциирована с полиморфизмом гена *BDNF*. Также накоплен материал,

свидетельствующий о перспективности использования *BDNF* для лечения неврологических и психиатрических заболеваний [186, 201, 208], а также наркологической патологии, в частности опиоидной зависимости [126].

С другой стороны, ряд работ показывает, что *BDNF* определяет рост и дифференцировку новых серотонинергических, дофаминергических и холинергических нейронов, формирование и развитие аксонов и дендритов, формирование новых синаптических связей, участвует в процессах долговременной памяти и определяет способность к обучению, отвечает за процессы нейропластичности головного мозга [75, 100, 190, 337, 413]. Сниженное количество *BDNF* ухудшает пластичность нейронов, снижает состояние памяти и ухудшает обучаемость, что впоследствии приводит к нарушениям когнитивных функций [394, 399, 401]. Вариабельность гена *BDNF rs6265* определяет активность нейротрофического фактора, он, в свою очередь, через механизмы нейропластичности определяет способность и скорость восприятия и усвоения новой информации больными [390], в том числе в процессе психотерапии, что определяет результативность работы по программе медицинской реабилитации, что было продемонстрировано в предыдущих исследованиях [32, 99]. Поэтому в качестве одного из биомаркеров эффективности психотерапевтической работы с больными был выбран полиморфизм гена, контролирующего работу *BDNF*.

Гипотеза об ассоциации полиморфизма гена, контролирующего работу нейротрофического фактора *BDNF*, и успешности реабилитационных мероприятий была доказана после анализа данных генотипирования (Таблица 91).

Таблица 91 – Количество пациентов с разными генотипами гена *BDNF* по группам

Номер группы	<i>n</i>	<i>GG</i>	<i>GA</i>	<i>AA</i>	HWE p-value
1	74	50 (68 %)	20 (27 %)	4 (5 %)	0,491
2	67	42 (63 %)	19 (28 %)	6 (9 %)	0,491
3	44	27 (61 %)	12 (27 %)	5 (11 %)	0,491
4	48	33 (69 %)	13 (27 %)	2 (4 %)	0,491
5	45	30 (67 %)	10 (22 %)	5 (11 %)	0,491
6	47	26 (55 %)	16 (34 %)	5 (11 %)	0,491

Примечание – HWE p-value – частота распределения генотипов согласно закону Харди – Вайнберга.

Было выявлено во всех группах наибольшее количество больных с гомозиготным (*GG*) вариантом генотипа гена, контролирующего *BDNF*, частота встречаемости вариантов гена *BDNF* находилась в соответствии с законом Харди – Вайнберга. Больных, завершивших стационарную реабилитацию, было больше среди пациентов с гомозиготным вариантом генотипа (*GG*) гена *BDNF* (Таблица 92).

Таблица 92 – Число больных, завершивших стационарную реабилитацию, с разными вариантами генотипов гена *BDNF* по группам

Номер группы	<i>n</i>	<i>GG</i>	<i>GA + AA</i>	p-value
1	74	39 (53 %)	14 (19 %)	p = 0,293
2	67	34 (51 %)	11 (16 %)	p = 0,013
3	44	14 (32 %)	10 (23 %)	p = 0,546
4	48	20 (42 %)	9 (19 %)	p = 1,000
5	45	19 (42 %)	6 (13 %)	p = 0,617
6	47	16 (34 %)	13 (28 %)	p = 0,515
Примечание – p-value – критерий $\chi^2$ Пирсона.				

Статистически значимой разницы удалось достичь для пациентов 2-й группы (*n* = 67) с вариантами генотипов *GG* и *GA + AA* (p = 0,013).

Среди больных с гомозиготным вариантом генотипа (*GG*) гена, контролирующего *BDNF*, статистически чаще встречались больные, завершившие амбулаторный этап реабилитации после стационарного во всех группах. Статистически значимые различия были выявлены между генотипами *GG* и *GA + AA* у пациентов 1-й группы (p = 0,001), 2-й группы (p = 0,009), 4-й группы (p = 0,041) и 5-й группы (p = 0,003) (Таблица 93).

Таблица 93 – Количество пациентов, прошедших амбулаторный этап реабилитации, с разными генотипами гена *BDNF* (*rs6265*) по группам

Номер группы	<i>n</i>	<i>GG</i>	<i>GA + AA</i>	p-value
1	74	46 (62 %)	19 (26 %)	p = 0,001
2	67	33 (49 %)	14 (21 %)	p = 0,009
3	44	9 (20 %)	5 (11 %)	p = 0,144
4	48	17 (35 %)	7 (15 %)	p = 0,041

5	45	15 (33 %)	8 (18 %)	p = 0,003
6	47	21 (44 %)	7 (15 %)	p = 0,144
Примечание – p-value – критерий $\chi^2$ Пирсона.				

При анализе результатов всей выборки было установлено, что больные с гомозиготным вариантом генотипа (*GG*) гена *BDNF* ( $n = 197$ ) 4,50 [2,75; 12,00] более продолжительное время находятся в реабилитационной программе, чем больные с гетерозиготным вариантом (*GA*) генотипа ( $n = 83$ ) 3,00 [0,00; 9,00] и гомозиготным вариантом (*AA*) генотипа ( $n = 25$ ) 3,00 [0,00; 10,00] гена *BDNF*, p-value = 0,295 (тест Краскела – Уоллиса) (Рисунок 4).

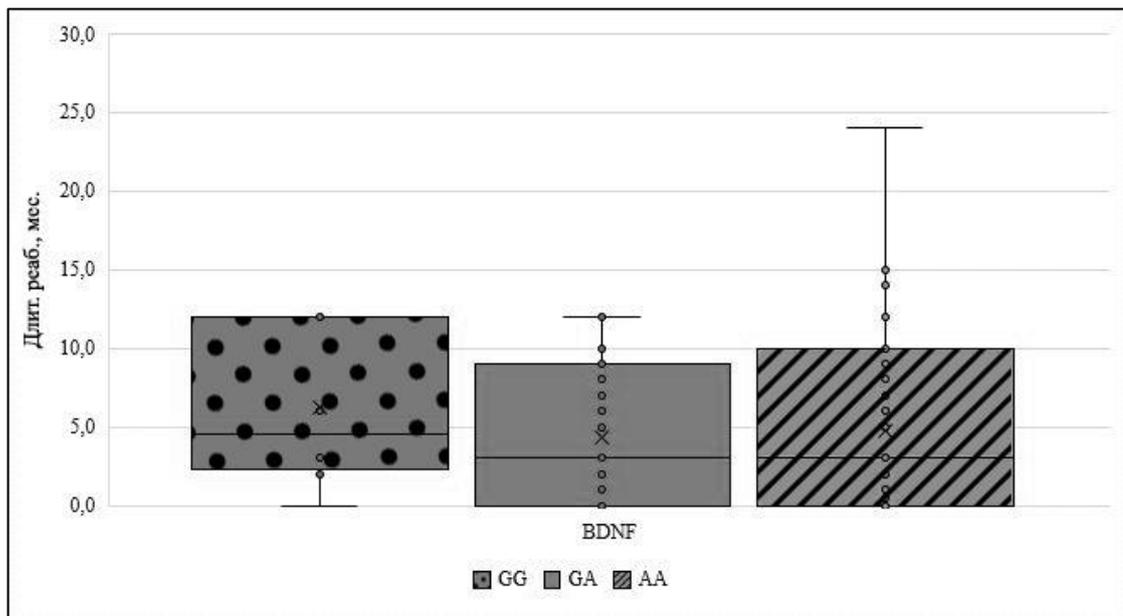


Рисунок 4 – Длительность реабилитации у пациентов с разными генотипами гена *BDNF*

При проверке гипотезы о влиянии полиморфизма гена, кодирующего *BDNF*, на продолжительность пребывания в реабилитационной программе статистической разницы с использованием критерия Манна – Уитни удалось достичь при сравнении больных 1-й группы с гомозиготным вариантом генотипа (*GG*) гена *BDNF* и вариантами генотипов *GA* и *AA* гена *BDNF* (*GG* ( $n = 50$ ) 6,00 [0,00; 12,00] vs *GA* + *AA* ( $n = 24$ ) 1,00 [0,00; 6,00], p-value < 0,036) (Рисунок 5).

Пациенты с генотипом *GG* длительное время находились в условиях реабилитационной программы. Такие же результаты были получены для пациентов 2-й группы с сочетанной зависимостью от психостимуляторов и каннабиноидов. В других группах, наоборот, более продолжительное время в реабилитационной программе находились пациенты с вариантами генотипов *GA* и *AA* гена *BDNF* (Таблица 94).

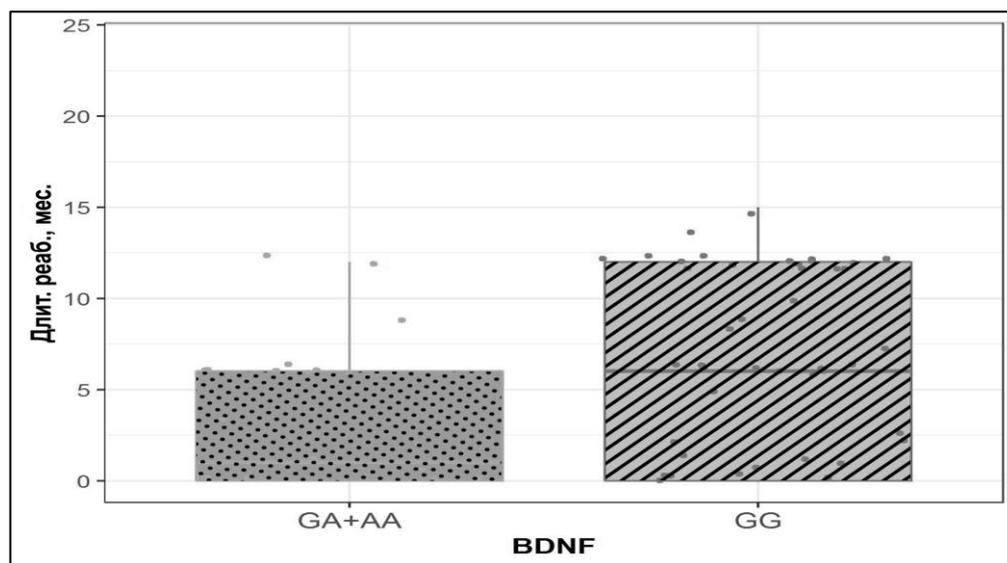


Рисунок 5 – Длительность нахождения в реабилитационной программе в зависимости от полиморфизма гена *BDNF* у пациентов 1-й группы

Таблица 94 – Длительность нахождения в программе реабилитации у больных с разными генотипами гена *BDNF* по группам

Номер группы	<i>n</i>	Генотипы.		p-value
		Среднее значение ± стандартное отклонение, мес.		
		<i>GG</i>	<i>GA + AA</i>	
1	74	6,13 ± 5,70	3,28 ± 3,91	0,036
2	67	5,48 ± 4,23	3,96 ± 4,95	0,109
3	44	3,41 ± 4,13	5,00 ± 4,97	0,239
4	48	3,03 ± 3,91	3,73 ± 4,53	0,697
5	45	4,71 ± 4,67	7,60 ± 4,43	0,140
6	47	4,00 ± 4,62	5,64 ± 4,57	0,356

Примечание – p-value – U-критерий Манна – Уитни.

По такому параметру, как длительность ремиссии после лечебно-реабилитационных мероприятий, среди пациентов 1-й и 2-й групп преобладали больные с вариантами генотипа *GG* гена *BDNF*. В других группах, наоборот, самые длительные ремиссии после терапии встречались у больных с вариантами генотипов *GA* и *AA* (Таблица 95).

Таблица 95 – Продолжительность ремиссий после лечения у больных с разными генотипами гена *BDNF* по группам

Номер группы	<i>n</i>	Генотипы. Среднее значение ± стандартное отклонение, мес.		p-value
		<i>GG</i>	<i>GA + AA</i>	
1	74	9,91 ± 4,23	7,72 ± 5,29	0,062
2	67	9,69 ± 4,36	7,96 ± 5,67	0,400
3	44	5,52 ± 5,28	6,25 ± 4,97	0,517
4	48	6,00 ± 4,94	6,80 ± 4,87	0,592
5	45	6,90 ± 5,17	9,60 ± 4,22	0,136
6	47	8,00 ± 4,72	8,27 ± 4,58	0,878

Примечание – p-value – U-критерий Манна – Уитни.

## **ГЛАВА 9. ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ЗАВИСИМОСТЬЮ ОТ ПСИХОСТИМУЛЯТОРОВ**

### **9.1. Принципы построения персонализированных профилей пациентов с зависимостью от психостимуляторов**

По современным представлениям, болезни зависимости относятся к полиэтиологическим заболеваниям [11]. Механизмы формирования зависимости, в том числе зависимости от психостимуляторов, рассматриваются с позиции биопсихосоциальной модели [18]. Эффективность лечения зависимости также зависит от биологических, психологических и социальных факторов. Построение персонализированных профилей пациентов с зависимостью от психостимуляторов основывалось на состоянии клинических характеристик и генетических биомаркеров пациентов. Для выделения профилей было обследовано 325 больных с зависимостью от психостимуляторов, отвечающих критериям включения / невключения. Исследование было наблюдательным, проспективным, открытым, рандомизированным. Пациентам, отвечающим критериям включения в исследование, предлагалось подписать добровольное информированное согласие на включение в исследование. При наборе клинического материала оказалось, что бóльшую часть выборки составляют пациенты с зависимостью от психостимуляторов и эпизодическим употреблением других ПАВ и имеющие коморбидные психические расстройства. По этому принципу на основании факторного анализа больные, включенные в исследование, были рандомизированы на группы.

В каждой группе пациентов были исследованы социо-демографические характеристики, наследственность по наркологическим и психиатрическим заболеваниям, преморбидные особенности темперамента и характера, особенности развития и протекания зависимости от психостимуляторов. Больные обследовались при помощи шкал и опросников. Были определены особенности ПВН в каждой группе, аффективные нарушения, тяжесть зависимости от психостимуляторов.

Изучены особенности коморбидной патологии у больных. За всеми больными устанавливалось катамнестическое наблюдение, что позволило оценить клинические характеристики больных в динамике.

У всех пациентов собиралась кровь для проведения генотипирования. Были выделены полиморфные варианты генов, кодирующих активность цитохромов, участвующих в метаболизме СИОЗС, контролирующей работу серотониновой системы головного мозга, влияющих на нейропластические процессы головного мозга. Это позволило оценить эффективность монотерапии аффективных нарушений у больных в разных группах при помощи Эсциталопрама (СИОЗС). Установлена взаимосвязь полиморфизма в генах, оказывающих влияние на серотониновую нейромедиацию и нейропластические процессы головного мозга, и эффективности мотивационной работы, направленной на включение пациентов в реабилитационную программу, а также сохранение ремиссии после выписки.

На основе анализа установленных результатов были выделены клинические характеристики и генетические биомаркеры, влияющие на развитие, протекание зависимости от психостимуляторов и определяющие результативность лечебно-реабилитационных мероприятий. В результате проведенного факторного анализа наиболее значимых признаков выделены персонализированные клинико-генетические профили пациентов с зависимостью от психостимуляторов.

## **9.2. Персонализированный клинико-генетический профиль пациентов с зависимостью только от психостимуляторов (с клиническим примером)**

Личностные характеристики. Темперамент: низкие или средние показатели по шкале «Стремление к новизне» (11,00 [10,00; 15,00] баллов) и низкие показатели по шкалам «Предотвращение вреда» (8,00 [6,00; 11,00] баллов), «Зависимость от награды» (8,00 [7,00; 10,00] баллов) и «Выносливость» (3,00 [2,00; 4,00] баллов). Эти характеристики определяют личность с преобладанием шизоидных черт. Внимание их, как правило, выборочно и нацелено на поиск и прием наркотических веществ. Для пациентов характерно снижение критического отношения к своему

состоянию и заболеванию, а также самоконтроля и саморегуляции поведения согласно ситуации. Характер: высокие показатели по шкале «Самоуправляемость» (17,00 [15,00; 19,00] баллов), средние по шкале «Кооперация» (12,00 [10,00; 16,00] баллов) и низкие по шкале «Самотрансцендентность» (8,00 [5,00; 11,00] баллов). Благодаря высокой внушаемости и умению сотрудничать, больные легко идут на контакт и поддерживают его, быстро адаптируются к изменяющимся внешним условиям, в том числе к лечебно-реабилитационному процессу. Это выражается в наибольшем количестве больных данного профиля, прошедших стационарную реабилитацию (71 %,  $p < 0,01$ ).

Клиническая характеристика профиля: пациенты данного профиля отличаются более поздним возрастом первых проб наркотиков ( $16 \pm 2,63$  лет) и алкоголя ( $14 \pm 2,93$  лет). В большинстве случаев после первых проб психостимуляторов больные начинают употреблять их систематически. Сроки формирования СО психостимуляторов в большинстве случаев составляют 2 недели и больше. В структуре СО преобладают аффективные нарушения и диссомнические расстройства. В постабстинентный период у пациентов данного профиля в аффективной сфере преобладают депрессивно-дисфорические расстройства в виде сниженного фона настроения без выраженной моторной и идеаторной заторможенности. На фоне тоскливого фона настроения отмечается повышенная раздражительность при внешних воздействиях. Редко раздражительность доходит до уровня дисфорических вспышек.

Интенсивность ПВН у пациентов данного профиля умеренная и быстро снижается (шкала VAS:  $38,37 \pm 29,06$  мм; 30,00 [10,00; 60,00] мм,  $p = 0,001$ ). Среди компонентов ПВН преобладают аффективные нарушения.

Тяжесть зависимости. Нарушениям значительной тяжести соответствует ряд жизненных сфер: работа или средства к существованию (шкала ASI: 9,00 [1,00; 9,00] баллов,  $p = 0,001$ ), употребление наркотиков (шкала ASI: 9,00 [9,00; 9,00] баллов,  $p = 0,001$ ), семейный и социальный статус (шкала ASI: 9,00 [5,00; 9,00] баллов,  $p = 0,012$ ), психический статус (шкала ASI: 5,00 [2,00; 8,00] баллов,  $p = 0,001$ ).

Генетические характеристики профиля. Фармакогенетические биомаркеры: преобладают генотип *CC* гена *CYP2C19\*17* (77 %,  $p = 0,597$ ) и генотип *GG* гена *CYP2C19\*2* (84 %,  $p = 0,617$ ), соответствующие нормальному метаболизму СИОЗС в организме. Для коррекции психического статуса наиболее эффективна монотерапия СИОЗС в среднетерапевтических дозировках (63 %,  $p < 0,005$ ). Спустя 10–14 дней монотерапии СИОЗС у пациентов 1-й группы наблюдалось повышение эмоционального фона, уменьшение раздражительности, пациенты охотнее шли на контакт со специалистами. Наблюдались положительная динамика показателей шкалы VAS ( $30,42 \pm 21,04$  мм), шкалы MADRS ( $22,33 \pm 4,33$  баллов), шкалы BDI ( $15 \pm 5,43$  баллов), единичные случаи нежелательных реакций в виде жалоб на тошноту.

У пациентов сочетание генотипов *SS* и *SL* (35 %) полиморфного варианта *5-HTTLPR* гена *SLC6A4*; *GA* и *AA* (36 %) гена *HTR2A*; *G* (56 %) гена *HTR2C*; *GG* (53 %) гена *BDNF* связано с преобладанием шизоидных черт в структуре личности, высокой внушаемостью и сотрудничеством, быстрой адаптацией к лечебно-реабилитационному процессу и эффективностью стандартной мотивационной работы (мотивационное интервью, когнитивно-поведенческая терапия, поведенческий тренинг) на прохождение амбулаторной и стационарной реабилитации. Сочетание генотипов *SS* и *SL* полиморфного варианта *5-HTTLPR* гена *SLC6A4* ( $10,33 \pm 3,39$  мес.); *GA* и *AA* гена *HTR2A* ( $9,66 \pm 4,38$  мес.); *CG* и *G* гена *HTR2C* ( $10,50 \pm 3,81$  мес.); *GG* гена *BDNF* ( $9,91 \pm 4,23$  мес.) ассоциировано с более продолжительными ремиссиями.

Оценка тяжести зависимости в динамике. У больных данного профиля наблюдается наиболее положительная динамика основных жизненных сфер в результате проведенных лечебно-реабилитационных мероприятий: работа или средства к существованию (шкала ASI: 1,00 [0,00; 3,00] баллов,  $p = 0,001$ ), употребление наркотиков (шкала ASI: 1,00 [0,00; 2,00] баллов,  $p = 0,001$ ), семейный и социальный статус (шкала ASI: 1,00 [1,00; 2,00] баллов,  $p = 0,001$ ), психический статус (шкала ASI: 1,00 [0,00; 1,00] баллов,  $p = 0,001$ ). Это выражается в

наименьшем количестве рецидивов заболевания (15 %,  $p < 0,001$ ) и ремиссиях от 6 до 12 месяцев у 81 % пациентов данного профиля ( $p < 0,001$ ).

*Клинический пример*

**Больной М., 1992 г.р. (25 лет).** Находился на стационарном лечении в КФ № 1 МНПЦ наркологии ДЗМ с 11.10.2017 по 01.11.2017. На лечение поступает повторно в сопровождении матери. **Анамнез (со слов больного и его матери):** наследственность психическими и наркологическими заболеваниями не отягощена. Родился в срок от нормально протекавшей беременности. Больной воспитывался в полной семье, в основном матерью и бабушкой. Имеет старшую сестру, сестра здорова, живет отдельно со своей семьей. В развитии от сверстников не отставал. Больной учился без особого интереса, из предметов нравились математика, физика, информатика. Самостоятельно не проявлял стремления к чему-либо, по настоянию родителей посещал художественную школу, занимался карате, тяжело сходился со сверстниками, был малообщительным. В подростковом периоде стал более замкнутым, перестал заниматься спортом и в художественной школе, хотя, со слов больного, говорили, что у него хорошие способности. Учился без интереса. Проявлял интерес к программированию. Говорит, что всегда было мало друзей, было тяжело сходиться со сверстниками. Подолгу сидел за компьютером, играл в компьютерные игры, виртуальный мир всегда привлекал больного, «мог сутками сидеть за компьютером». Компании не любил, но если оказывался в группе, то всегда подвергался влиянию окружающих. Сам говорит о себе, что лидером никогда не станет, никогда к лидерству не стремился, признает свою ведомость. После окончания школы по настоянию родителей поступил учиться в университет на программиста. Первые пробы алкоголя в компании и по предложению сверстников в 18 лет. Ощущения не понравились сразу. После приема слабоалкогольных напитков возникли тошнота, рвота, потом сильно болела голова. После этого еще несколько раз пытался пробовать крепкие и слабоалкогольные напитки, но токсическая реакция повторялась, приятных ощущений не испытывал. В возрасте 20 лет в студенческой компании на празднике впервые пробует амфетамин интраназально. Эффект сразу понравился, испытал

приятные ощущения, бодрость, двигательную активность. Было легко общаться в компании. Стал употреблять амфетамин эпизодически в компаниях, не чаще 1–2 раз в месяц. В 22 года окончил университет. Родители помогли «откосить» от срочной службы в армии. Устроился работать в частную фирму по специальности. Стал «неплохо» зарабатывать и употреблять психостимуляторы чаще, 1–2 раза в неделю. Предпочитал амфетамин или метамфетамин. Заметил рост толерантности до 0,5 граммов наркотика в сутки. Мог употреблять наркотик по 2–3 дня подряд, не спал, сидел за компьютером, пытался работать по ночам. Через месяц регулярного употребления наркотика, после прекращения приема ПАВ, стал испытывать выраженную тревогу, беспокойство, сниженное настроение, раздражительность. Мог спать целые сутки, по 2–3 дня не выходил на улицу, в течение 7–10 дней испытывал общую слабость, сниженный интерес ко всему, но ходил на работу. Через год работы в фирме познакомился с девушкой на работе. Испытывал чувство влюбленности, на несколько месяцев прекратил употреблять наркотики. Скрывал от нее и от родителей употребление ПАВ. С 23 лет стал жить с девушкой отдельно на съемной квартире. Во время совместного проживания неоднократно возникали ссоры с девушкой по бытовым вопросам. После ссор испытывал сниженное настроение, не мог по долгу успокоиться. После очередного конфликта решил употребить наркотик. Испытал эйфорию, почувствовал облегчение состояния. Возобновил прием психостимуляторов. Употреблял по 3–4 дня подряд, толерантность увеличилась до 1,0 граммов ПАВ в сутки. После этого мог по несколько дней не выходить из дома, испытывал выраженную раздражительность, сниженное настроение, сонливость, «ничего не хотелось делать». Длительное время сохранялись сниженное настроение, общая слабость. Об употреблении пациентом наркотиков узнали девушка и родители пациента, возникли проблемы с работой из-за прогулов. Под давлением родственников согласился пройти лечение в стационаре. В 2015 г. обратился за помощью в МНПЦ наркологии ДЗМ. Прошел полный курс лечения в линейном отделении. Тяготился пребыванием в клинике, считал дни до выписки. После выписки были рекомендованы амбулаторная реабилитационная программа и прием

психофармакотерапии. На амбулаторную программу реабилитации не ходил, первый месяц нерегулярно принимал поддерживающую психофармакотерапию, потом самостоятельно прекратил прием препаратов. Вернулся на работу. Периодически возникали мысли о наркотиках, справлялся с ними самостоятельно. Через 3 месяца на фоне конфликта с руководителем на работе и психоэмоционального напряжения возобновил употребление наркотика. Употреблял по 3–4 дня подряд, затем испытывал сниженное настроение с раздражительностью, выраженной слабостью. Периоды воздержания от наркотика – не более 2 недель. Больного уволили с работы из-за прогулов, девушка пациента перестала с ним общаться. Повторно обратился в КФ № 1 МНПЦ наркологии ДЗМ. На лечение поступает добровольно в сопровождении матери. Последнее употребление наркотика – за сутки до поступления.

**Психический статус при поступлении.** В кабинет для беседы проходит неуверенно, сидит в закрытой позе. В ясном сознании. В месте, времени, собственной личности ориентирован правильно, полностью. Внешне относительно опрятен, несколько неухожен. На вопросы отвечает неохотно, после паузы, односложно. Дистанцию соблюдает. В беседе пассивен, немногословен. Самостоятельно разговор не поддерживает. Речь грамматически правильная. Предъявляет жалобы на сонливость, сниженное настроение, раздражительность. Фон настроения снижен с астеническим оттенком. Мимика скудная. Влечение к наркотикам не отрицает. Охотно поддерживает беседу на наркотическую тему, оживляется, несколько раздражается при разговоре о наркотиках, преуменьшает масштабы своей наркотизации. Сообщает, что лечиться решил сам, несколько раздражается на мать, когда та сообщает уточняющую информацию. Анамнестические сведения сообщает последовательно, наблюдается некоторое ослабление памяти на события прошлой жизни. Характеризует себя человеком замкнутым, скромным. Причиной приобретения зависимости называет «слабую силу воли». Интеллектуальный уровень соответствует воспитанию и полученному образованию. Суждения несколько поверхностны. Критика к заболеванию снижена, формально настроен на полный курс лечения, сообщает, что устал

употреблять наркотики, конкретных планов на будущее не строит. Суицидальных мыслей не высказывает. Острой психотической симптоматики не обнаруживает.

**Диагноз:** F15.3. Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением других стимуляторов (включая кофеин). Синдром отмены неосложненный у личности с шизоидными и неустойчивыми чертами в преморбиде.

**Динамическое наблюдение и лечение.** Пациент поступил в отделение с признаками СО психостимуляторов. В клинике СО преобладали сниженное настроение, астеническая симптоматика, повышенная раздражительность. Была назначена медикаментозная терапия: Sol. Neuleptyli 15 mg в сутки в/м; Tab. Finlepsini 400 mg в сутки внутрь на 4 приема; Sol. Phenazepamі 2 mg в сутки в/м. Первые 2 суток пациент большую часть времени проводил в постели, просыпаясь по необходимости. С жалобами не обращался. На третьи сутки пребывания в стационаре пациент обратился с жалобами на сниженное настроение, излишнюю сонливость в течение дня, общую слабость, заторможенность. Пациенту было выполнено генотипирование. Результаты генотипирования: генотип *CC* гена *CYP2C19\*17*; генотип *GG* гена *CYP2C19\*2*; генотип *SL* полиморфного варианта *5-HTTLPR* гена *SLC6A4*; генотип *GA* гена *HTR2A*; генотип *G* гена *HTR2C*; генотип *GG* гена *BDNF*. У данного больного был нормальный метаболизм СИОЗС. Была отменена предыдущая схема психофармакотерапии и назначена монотерапия T. Escitalopramі 10 mg в сутки. В течение последующих 10 дней постепенно снизились излишняя сонливость, заторможенность. Сохранялись сниженное настроение с тоскливым оттенком, повышенная раздражительность. В отделении был малозаметен, практически ни с кем не общался. На контакт с врачом и психологом шел неохотно. К 15-му дню лечения почувствовал улучшение своего самочувствия. Повысился фон настроения, уменьшились общая слабость и раздражительность, стал охотнее идти на контакт со специалистами, регулярно общаться с психологом и врачом. Периодически возникали мысли о наркотиках, но справлялся с ними самостоятельно. При исследовании темперамента при помощи опросника TCI-125 обнаружены низкие показатели по шкале «Стремление к

новизне» и низкие показатели по шкалам «Предотвращение вреда», «Зависимость от награды» и «Выносливость». При исследовании характера: высокие показатели – по шкале «Самоуправляемость», средние – по шкале «Кооперация» и низкие – по шкале «Самотрансцендентность». К 20-му дню лечения сохранялись жалобы на сниженное настроение, особенно в вечернее время, периодически возникающую тревогу и раздражительность. Была увеличена дозировка Т. Escitaloprami до 20 mg в сутки. В результате двух мотивационных бесед согласился пройти курс реабилитации в стационарных условиях.

**Катамнестическое наблюдение.** В реабилитационном центре пробыл 6 месяцев. Адаптировался не сразу. Длительное время испытывал чувство тревоги, внутреннее напряжение, сниженный фон настроения. Продолжал принимать поддерживающую психофармакотерапию (Т. Escitaloprami 20 mg в сутки). Сразу стал работать по программе, выполнял задания, посещал все мероприятия, режим не нарушал. В течение первых трех месяцев периодически испытывал выраженное чувство тревоги, неусидчивость, возникали интенсивные мысли о наркотике, хотел прервать реабилитацию. При помощи специалистов удалось удержаться в программе. Поддерживающую терапию (Т. Escitaloprami 20 mg в сутки) принимал 6 месяцев.

После стационарной реабилитации в течение 2 месяцев посещал амбулаторный этап программы. Продолжил общение с врачом и психологом из стационара. Чувствовал себя хорошо, иногда отмечал периоды сниженного настроения с тоскливым оттенком, с которым справлялся самостоятельно при помощи инструментов, полученных в процессе реабилитации. К 12-му месяцу наблюдения восстановил отношения с девушкой, устроился на работу по специальности.

**Заключение.** Наследственность у пациента по наркологическим и психическим заболеваниям не отягощена. Воспитывался в условиях гиперопеки. С ранних лет в структуре личности преобладают отгороженность, замкнутость от окружающих, пациенту тяжело сходитьсь и поддерживать контакт с окружающими. Интересы больного избирательны, ограничены «компьютерным

миром» и точными науками. Пациент подвержен влиянию окружающих, определяющих, во многом, жизненные цели больного. Первые пробы ПАВ – в позднем возрасте, по предложению сверстников. Это отражает выраженные шизоидные и неустойчивые черты в личности пациента. Для больного характерно низкое поисковое поведение, он предпочитает психостимуляторы, не пробует другие наркотические вещества, что подтверждается низкими показателями по шкале «Поиск новизны» по TCI-125.

Обращает на себя внимание хорошая переносимость ПАВ. Длительное эпизодическое употребление ПАВ и неплохие интеллектуальные способности помогли больному окончить учебу, устроиться на работу и познакомиться с девушкой. По мере прогрессирования болезни утяжеляются социальные последствия зависимости. Несмотря на конфликты в семье, угрозу увольнения и потерю отношений с девушкой, после лечения зависимости быстро возобновляет употребление ПАВ, что подтверждается низкими показателями темперамента по шкалам TCI-125 «Избегание вреда», «Зависимость от вознаграждения» и «Настойчивость». Только после потери работы и разрыва отношений с девушкой соглашается на повторное лечение.

Для стабилизации психического статуса у больного была эффективна монотерапия Эсциталопрамом. Пациент длительно принимает поддерживающую терапию без выраженных нежелательных побочных реакций. Это подтверждает проведенное фармакогенетическое тестирование. Стабильный психический статус и высокие показатели по шкале характера «Сотрудничество» способствовали успешному мотивированию на прохождение реабилитационной программы, длительному нахождению в условиях программы, амбулаторному наблюдению после стационарного этапа. Достаточно быстро восстановил нарушенный социальный статус.

Таким образом, сочетание клинических и генетических факторов у данного пациента способствовало становлению и поддержанию ремиссии в результате лечебно-реабилитационных мероприятий.

### **9.3. Персонализированный клинико-генетический профиль пациентов с зависимостью от психостимуляторов и эпизодическим употреблением других психоактивных веществ (с клиническим примером)**

Личностные характеристики. Темперамент: высокие показатели по шкале «Стремление к новизне» (15,00 [12,00; 17,00] баллов) и низкие показатели по шкалам «Предотвращение вреда» (8,00 [5,50; 10,50] баллов), «Зависимость от награды» (8,00 [6,50; 9,00] баллов) и «Выносливость» (2,00 [2,00; 3,50] баллов). Данные характеристики соответствуют выраженным антисоциальным чертам личности. Больные отличаются криминальным поведением, судимостями, агрессивностью. Весь свой потенциал они нацеливают на поиск и употребление ПАВ, зачастую для усиления эйфории, испытания новых ощущений или сглаживания СО употребляли несколько ПАВ. При этом отмечается сниженная критика к заболеванию и своему состоянию, несмотря на явные вредные последствия. Больные характеризуются низкой привязанностью к социальному окружению, низкой работоспособностью и невозможностью выносить длительное эмоциональное и психическое напряжение. Характер: средние или низкие показатели по шкале «Кооперация» (12,00 [12,00; 18,00] баллов), высокие – по шкале «Самоуправляемость» (17,00 [11,00; 18,00] баллов) и низкие – по шкале «Самотрансцендентность» (7,00 [5,00; 9,00] баллов). Низкая «Кооперация» у больных выражается в нежелании идти на контакт и прислушиваться к мнению окружающих, максимальном эгоизме и себялюбии, подозрительности. Высокая «Самоуправляемость» выражается в упрямстве, тугоподвижности и вязкости мышления в отношении к изменению своего поведения и привычной деятельности, нацеленной на употребление ПАВ. Низкая «Самотрансцендентность» выражается в низкой их духовной составляющей. Специалистам необходимо использовать максимум усилий для сохранения больных данного профиля в ЛРП, в конечном итоге это выражается в большем количестве срывов (69 %,  $p < 0,03$ ) и рецидивов (64 %,  $p < 0,001$ ) заболевания.

Клиническая характеристика профиля: зависимость от психостимуляторов и эпизодическое употребление других ПАВ (каннабиноиды, опиоиды, алкоголь и сразу несколько ПАВ). В большинстве случаев наблюдается высокий удельный вес наследственной отягощенности психическими и наркологическими заболеваниями. У большинства больных данного профиля в структуре личности преобладают антисоциальные черты. Эти больные выделяются наличием криминального поведения, нарушением закона, агрессией. Большинство из них садится за руль в нетрезвом состоянии с последующими авариями.

Пациенты данного профиля отличаются более ранним возрастом первых проб наркотиков (от  $14,16 \pm 2,13$  лет до  $16,64 \pm 5,36$  лет) и алкоголя (от  $12,00 \pm 2,51$  лет до  $13,57 \pm 2,18$  лет). В большинстве случаев первым употребляемым наркотиком являются каннабиноиды. Психостимуляторы начинают употреблять в возрасте от  $15,85 \pm 2,62$  лет до  $19,36 \pm 6,41$  лет. Сроки формирования СО различаются в зависимости от вида ПАВ, эпизодически употребляемого вместе с психостимуляторами, но в большинстве случаев составляют меньше 2 недель. Только у пациентов 2-й группы, эпизодически употребляющих вместе с психостимуляторами каннабиноиды, сроки формирования СО составили около месяца ( $27,75 \pm 5,9$  дней). В структуре СО симптоматика отличается в зависимости от вида ПАВ, эпизодически употребляемого вместе с психостимуляторами. Преобладают аффективные нарушения, диссомнические расстройства, психопатологические проявления, соматовегетативные расстройства. Длительность острых проявлений СО у большинства больных составляет около 3 суток. Дольше всего острые проявления СО наблюдаются у пациентов, эпизодически употреблявших вместе с психостимуляторами опиоиды –  $6,47 \pm 5,18$  суток.

В постабстинентный период преобладают аффективные нарушения в виде тревожно-депрессивной симптоматики с тревожно-ипохондрическими реакциями у больных, эпизодически употребляющих вместе с психостимуляторами каннабиноиды. В виде дисфорической симптоматики и тоскливо-злобного настроения – у больных, эпизодически употребляющих вместе с

психостимуляторами опиоиды. Астено-депрессивная симптоматика характерна для больных, эпизодически употребляющих вместе с психостимуляторами алкоголь. Для больных, эпизодически употребляющих вместе с психостимуляторами сразу несколько ПАВ, характерна раздражительность, нередко перерастающая в дисфорические вспышки. На высоте депрессивных расстройств наблюдаются суицидальные мысли.

Интенсивность ПВН у пациентов данного профиля была максимальной. Наибольшие значения наблюдаются у больных, эпизодически употребляющих вместе с психостимуляторами опиоиды, и составляют  $66,22 \pm 21,56$  мм. Среди компонентов ПВН преобладают аффективный, идеаторный и поведенческий. Интенсивность ПВН снижается медленно.

Тяжесть зависимости. Нарушениям значительной и крайне тяжелой степени соответствует ряд жизненных сфер: работа или средства к существованию (шкала ASI: 9,00 [3,00; 9,00] баллов,  $p = 0,001$ ), употребление наркотиков и алкоголя (шкала ASI: 9,00 [9,00; 9,00] баллов,  $p = 0,001$ ), семейный и социальный статус (шкала ASI: 9,00 [5,00; 9,00] баллов,  $p = 0,012$ ), психический статус (шкала ASI: 5,00 [2,00; 7,00] баллов,  $p = 0,001$ ).

Генетические характеристики профиля. Фармакогенетические биомаркеры: преобладают генотипы *CT* и *TT* (65 %,  $p = 0,597$ ) гена *CYP2C19\*17*; *GA* и *AA* (36 %,  $p = 0,617$ ) гена *CYP2C19\*2*, соответствующие сверхбыстрому, замедленному или отсутствию метаболизма СИОЗС. Для коррекции психического статуса неэффективна монотерапия СИОЗС (35 %,  $p < 0,005$ ). У большинства больных применяются антидепрессанты других групп и комбинированная психофармакотерапия (62 %,  $p < 0,001$ ). У большинства больных для купирования ПВН и стабилизации психического состояния монотерапия СИОЗС была неэффективна или ее было недостаточно. У больных спустя 7–10 дней терапии сохранялась выраженная депрессивная симптоматика с повышенной раздражительностью, злобностью, идеями самообвинения, выраженной тревогой, дисфорическими вспышками и бессонницей. У пациентов отсутствовала положительная динамика показателей шкалы VAS ( $64,00 \pm 20,34$  мм), шкалы

MADRS ( $24,77 \pm 3,60$  баллов), шкалы BDI ( $18,41 \pm 4,46$  баллов), отмечалось большое количество жалоб на тошноту (29 % больных).

У пациентов сочетание генотипов *SS* и *SL* (от 32 % до 45 %) полиморфного варианта 5-*HTTLPR* гена *SLC6A4*; *GA* и *AA* (от 29 % до 45 %) гена *HTR2A*; *G* (от 48 % до 51 %) гена *HTR2C*; *GG* (от 32 % до 51 %) гена *BDNF* связано с преобладанием антисоциальных черт в структуре личности, нежеланием идти на контакт со специалистами, эгоизмом и себялюбием, упрямством, тугоподвижностью и вязкостью мышления по отношению к изменению своего поведения. У данных больных эффективны усиленные модифицированные мотивационные техники (выездная мотивационная интервенция, семейная мотивационная интервенция), направленные на прохождение реабилитации только в стационарных условиях. Сочетание генотипов *SS* и *SL* (от  $5,59 \pm 5,16$  мес. до  $8,78 \pm 4,99$  мес.) полиморфного варианта 5-*HTTLPR* гена *SLC6A4*; *GG* (от  $5,82 \pm 5,27$  мес. до  $8,73 \pm 4,95$  мес.) гена *HTR2A*; *CG + C* (от  $5,75 \pm 5,39$  мес. до  $9,43 \pm 4,39$  мес.) гена *HTR2C*; *GA + AA* (от  $6,25 \pm 4,97$  мес. до  $9,60 \pm 4,22$  мес.) гена *BDNF* ассоциировано с более продолжительными ремиссиями.

В данном профиле выделена особая группа пациентов, зависимых от психостимуляторов и с эпизодическим приемом каннабиноидов, у которых сочетание генотипов *LL* ( $9,68 \pm 4,30$  мес.) полиморфного варианта 5-*HTTLPR* гена *SLC6A4*; *GG* ( $9,56 \pm 4,58$  мес.) гена *HTR2A*; *G* ( $10,31 \pm 3,75$  мес.) гена *HTR2C*; *GG* ( $9,69 \pm 4,36$  мес.) гена *BDNF* ассоциировано с более продолжительными ремиссиями.

Оценка тяжести зависимости в динамике. У больных данного профиля при выписке из стационара наблюдается незначительная положительная динамика нарушений в основных жизненных сферах: работа или средства к существованию (шкала ASI: от 1,00 [1,00; 2,00] баллов до 7,00 [3,00; 9,00] баллов,  $p = 0,001$ ), употребление наркотиков и алкоголя (шкала ASI: от 2,00 [2,00; 9,00] баллов до 9,00 [2,00; 9,00] баллов,  $p = 0,001$ ), семейный и социальный статус (шкала ASI: от 2,00 [1,00; 4,00] баллов до 9,00 [3,00; 9,00] баллов,  $p = 0,001$ ), психический статус (шкала ASI: от 2,00 [0,00; 3,00] баллов до 3,00 [2,00; 7,00] баллов,  $p = 0,001$ ). Это

выражается в большом количестве срывов (69 %,  $p < 0,03$ ), переходящих в рецидив заболевания (64 %,  $p < 0,001$ ), при этом ремиссий длительностью от 6 до 12 месяцев удалось достичь у 54 % больных ( $p < 0,001$ ). Пациентам этого профиля требуется дополнительная психотерапевтическая проработка (когнитивно-поведенческая и личностно-ориентированная психотерапия) в основных жизненных сферах.

### *Клинический пример*

**Больной Н., 1991 г.р. (28 лет).** Находился на стационарном лечении в КФ № 1 МНПЦ наркологии ДЗМ с 03.06.2019 г. по 18.06.2019 г. На лечение поступает повторно в сопровождении матери.

**Анамнез (со слов больного и его матери).** Наследственная отягощенность в семье присутствует: отец больного страдал алкогольной зависимостью, умер, когда больному было 10 лет. Со слов больного, мать тоже злоупотребляла алкоголем, но последние годы самостоятельно прекратила употреблять спиртное.

Родился в срок. Беременность протекала с токсикозом. С ранних лет в характере больного преобладали такие черты, как вспыльчивость, повышенная раздражительность, агрессия по отношению к окружающим, драчливость.

Воспитывался в условиях гипоопеки. Отец ушел из семьи, когда пациенту было 6 лет. Мать больного практически не участвовала в воспитании сына. На фоне гипоопеки аномальные черты характера стали проявляться отчетливее. Пациент учился в школе без интереса, часто прогуливал уроки, свободное время проводил в компаниях, предпочитая компании старших ребят. Сообщает, что всегда подражал и стремился быть похожим на старших. Часто участвовал в драках, был их зачинщиком. Неоднократно переносил черепно-мозговые травмы, терял сознание. В компаниях в возрасте 14 лет отмечает первые пробы алкоголя. Состояние интоксикации сразу понравилось, стал употреблять алкоголь регулярно, вместе со сверстниками. Также в этот период отмечает первые пробы наркотических веществ. Пробует курить препараты конопли, героин интраназально. Практически сразу переходит на внутривенное употребление героина. Ощущения нравятся. Пробует употреблять несколько ПАВ одновременно. В 17 лет пробует и начинает

эпизодическое употребление амфетамина интраназально, затем внутривенно. Отмечается хорошая переносимость всех ПАВ, которые начинает употреблять. Пациент отмечает эпизодическое употребление алкоголя с 17 лет, отмечает появление запоев до 2–3 дней и рост толерантности к алкоголю до 700 мл водки в сутки. При этом проявления алкогольного абстинентного синдрома отрицает. Параллельно с алкоголем употребляет другие ПАВ. Предпочтение отдает амфетамину и алкоголю. Отмечает, что в течение последних 2 лет амфетамин употреблял практически ежедневно. Алкоголь использовал для смягчения СО психостимуляторов. В опьянении проявляются повышенная агрессивность, конфликтность, выраженные эксплозивные черты. Пациент с легкостью пробует различные вещества, чтобы испытывать «разные новые ощущения», но предпочтение отдает психостимуляторам, которые практически сразу начинает употреблять систематически. Это говорит о высокопрогредиентном течении заболевания.

Обращает на себя внимание выраженная социальная дезадаптация больного. Пациент окончил 9 классов школы, затем проучился 2 года в ПТУ и за систематические прогулы был отчислен. С большим трудом смог окончить колледж только в 23 года. Затем неоднократно устраивался на различные места работы, но нигде подолгу не задерживался по причине невыхода на работу из-за употребления ПАВ. В настоящий момент больной не работает. В состоянии алкогольного опьянения проник в чужую машину, за что был осужден условно.

В последние годы прослеживается прогрессирование заболевания, появлении психотической симптоматики в рамках СО. Участились эпизоды употребления алкоголя, запои до 2–3 раз в неделю, количество выпиваемого алкоголя возросло до 1000 мл водки на прием. Увеличились дозы употребления амфетамина до 1 грамма в сутки. В 25 лет в состоянии опьянения был сильно избит, несколько дней отмечалось нарушение зрения. Отмечает ухудшение памяти, в беседе не назвал ни одной точной даты. На фоне резкого прекращения употребления ПАВ неоднократно испытывал обманы восприятия: слышал голоса, как будто соседи обсуждали больного, ругались на него. По этому поводу

неоднократно госпитализировался в ГБУЗ ПКБ № 13 ДЗМ с алкогольным галлюцинозом. Собственной семьи не имеет, длительных отношений с девушками не поддерживает. Проживает с матерью. На лечение согласился из-за угрозы тюремного заключения после того, как был задержан сотрудниками полиции в состоянии наркотического опьянения, когда пытался вскрыть чужую машину. Последнее употребление наркотиков – за 2 дня до поступления, амфетамин – 0,5 граммов, алкоголь за неделю до поступления – 500 мл водки.

**Психический статус при поступлении.** В кабинет для беседы проходит уверенно, сидит в свободной позе. В ясном сознании. В месте, времени, собственной личности ориентирован правильно, полностью. Внешне неухожен. На вопросы отвечает неохотно, но развернуто. Дистанцию соблюдает с трудом, часто перебивает врача, переходит на «ты», повышает голос. В беседе активен, многословен, демонстративен, активно жестикулирует. Речь грамматически правильная. Предъявляет жалобы на бессонницу, внутренний дискомфорт, сильное влечение к наркотику. В настоящее время в психическом статусе пациента преобладает выраженное влечение к ПАВ. Пациент говорит о снах на наркотическую и алкогольную темы, мыслях об алкоголе и наркотиках, бессоннице. Фон настроения снижен с дисфорическим оттенком. Обращает на себя внимание резкое снижение критики к своему состоянию и заболеванию. Пациент до сих пор утверждает, что может себя контролировать, и в том числе – контролировать употребление алкоголя и наркотиков. Установки на лечение формальны, реальных планов на трезвую жизнь не имеет. Суицидальных мыслей не высказывает. Острой психотической симптоматики не обнаруживает.

**Диагноз:** F15.3. Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением психостимуляторов (амфетамин). Синдром отмены неосложненный. Злоупотребление алкоголем. Диссоциальное расстройство личности. Психоорганический синдром.

**Динамическое наблюдение и лечение.** Больной поступил в стационар с проявлениями СО психостимуляторов. В клинике СО преобладали сниженное настроение с раздражительностью, агрессивностью по отношению к окружающим

и дисфорическими вспышками. Больной тяжело воспринимал режимные требования. Была характерна эмоциональная лабильность, отмечались периоды плаксивости с идеями самообвинения. Была назначена медикаментозная терапия: Sol. Neuleptyli 15 mg в сутки; Tab. Finlepsini 800 mg в сутки внутрь на 4 приема; Sol. Phenazepamі 2 mg в сутки в/м. В течение первых 5 дней состояние больного улучшилось: уменьшилась раздражительность, фон настроения стал более ровным, хотя и оставался сниженным, улучшился ночной сон. Влечение к наркотику несколько уменьшилось, но периодически возникали мысли на наркотическую и алкогольную темы. Стал меньше конфликтовать с другими пациентами и персоналом. Практически ни с кем не общался, на контакт шел по необходимости. К 10-му дню отметил уменьшение интенсивности и частоты возникновения мыслей на тему ПАВ, настроение оставалось сниженным. Уменьшилась раздражительность. Стал высказывать жалобы на общую слабость, нежелание что-либо делать, на этом фоне периодически отмечались дисфорические вспышки. Было выполнено генотипирование. Результаты генотипирования: генотип *TT* гена *CYP2C19\*17*; генотип *AA* гена *CYP2C19\*2*; генотип *SS* полиморфного варианта *5-HTTLPR* гена *SLC6A4*; генотип *AA* гена *HTR2A*; генотип *G* гена *HTR2C*; генотип *GG* гена *BDNF*. У данного пациента наблюдался нарушенный метаболизм СИОЗС. К лечению был добавлен Amitriptylini 100 mg в 3 приема. К 15-му дню фон настроения оставался сниженным с тоскливо-злобным аффектом. Несмотря на это, стал охотнее идти на контакт со специалистами. Периодически отмечал усиление интенсивности мыслей о ПАВ, резко «портилось» настроение, становился агрессивным. Данные состояния купировались дополнительным назначением Sol. Neuleptyli 10 mg внутрь до 2 раз в день в течение 2–3 дней. При исследовании темперамента при помощи опросника TCI-125 обнаружены высокие показатели по шкале «Стремление к новизне» и низкие показатели по шкалам «Предотвращение вреда», «Зависимость от награды» и «Выносливость». При исследовании характера: низкие показатели по шкале «Кооперация», высокие – по шкале «Самоуправляемость» и низкие – по шкале «Самотрансцендентность». Категорически отказывался от прохождения дальнейшей реабилитации. Только

после дополнительных семейных сессий, мотивационных бесед с привлечением других родственников и значимых лиц согласился пройти короткий курс реабилитации.

**Катамнестическое наблюдение.** К условиям стационарной реабилитации адаптировался тяжело. Режимными требованиями не тяготился, с трудом выполнял задания, не хотел посещать мероприятия реабилитационной программы. Продолжал принимать поддерживающую терапию. Периодически наблюдались состояния, при которых отмечал сниженное настроение, появлялись мысли на наркотическую тему. Удавалось справляться с измененным психическим состоянием при помощи специалистов и дополнительной психофармакотерапии. Познакомился с другим пациентом со схожей биографией, который находился в программе больше года. С этим пациентом сложились дружеские отношения. Сообщает, что общение с этим пациентом помогало в «трудные моменты». Находился в реабилитации около 3 месяцев. Перестал принимать поддерживающую терапию, мотивируя свое решение «плохим самочувствием». Несколько раз хотел прервать реабилитацию, но усилиями специалистов и привлечением членов семьи удавалось удержаться в программе реабилитации. Спустя 3 месяца самостоятельно прервал реабилитацию после выписки своего друга, несмотря на мнение специалистов. Дважды посетил мероприятия амбулаторного этапа реабилитации. Прекратил общение с психологом и врачом. Затем прекратил работу по программе. Со слов матери, пациент оставался трезвым около месяца, затем возобновил употребление ПАВ.

**Заключение.** Пациент происходит из наследственно отягощенной семьи: родители злоупотребляли алкоголем. Воспитывался в условиях гипоопеки. С ранних лет в структуре личности преобладают повышенная возбудимость, агрессивность в поведении, драчливость, противопоставление себя окружающим правилам и нормам. Обращают на себя внимание пробы различных ПАВ с раннего возраста, хорошая переносимость ПАВ, отсутствие «защитных знаков», быстрый переход к систематическому употреблению ПАВ. Все это говорит о высокопрогредиентном течении зависимости и выраженном поисковом поведении,

что подтверждается высокими показателями по шкале «Поиск новизны» по ТСІ-125. На фоне непрерывного употребления психостимуляторов и эпизодического приема алкоголя прогрессируют социальная дезадаптация больного (не учится, не работает, отсутствуют стремления создать семью, устроить свой быт, имеется условная судимость) и выраженные медицинские последствия (постинтоксикационные психозы, неоднократные травмы в драках, ухудшение памяти). В процессе прогрессирования зависимости наблюдаются усиление девиантного поведения, заострение патохарактерологических черт под воздействием ПАВ. У больного появляются признаки взрывного варианта психоорганического синдрома (аффективные колебания, снижение памяти, выраженная дезадаптация, раздражительность, брутальность реакций). На фоне интенсивного патологического влечения прослеживаются выраженная морально-этическая деградация больного, нарастание социальной отгороженности, резкое снижение критики к своему состоянию и заболеванию. Только угроза заключения под стражу заставляет больного обратиться за медицинской помощью. Выраженное влечение к ПАВ и низкие показатели по шкале «Сотрудничество» затруднили адаптацию больного в отделении, установление контакта с врачом и психологом. Только комплексная психофармакотерапия способствовала снижению интенсивности ПВН, проведенное генотипирование показало отсутствие эффекта от монотерапии СИОЗС. Нежелание продолжать лечение и высокая «Самонаправленность» способствовали тому, что для мотивирования больного на дальнейшую реабилитацию потребовалось провести дополнительные семейные сессии с привлечением родственников больного. Личностные особенности больного, нестабильный психический статус способствовали раннему прерыванию реабилитационной программы. Только благодаря усиленной мотивационной работе специалистов и наличию значимого для больного человека удалось удержать пациента в программе. Таким образом, сочетание клинических и генетических факторов в данном клиническом случае препятствовало созданию полноценной, длительной ремиссии и восстановлению нарушенного социального

статуса. Только благодаря усиленной мотивационной работе специалистов удалось удержать пациента в условиях реабилитации в течение 3 месяцев.

#### **9.4. Персонализированный клинико-генетический профиль пациентов с зависимостью от психостимуляторов и коморбидной психиатрической патологией (с клиническим примером)**

Личностные характеристики. Темперамент: высокие показатели по шкале «Стремление к новизне» (13,00 [11,00; 14,25] баллов) и низкие показатели по шкалам «Предотвращение вреда» (7,00 [5,00; 9,00] баллов), «Зависимость от награды» (7,50 [6,00; 10,00] баллов) и «Выносливость» (3,00 [2,00; 3,00] баллов). Высокое «Стремление к новизне» у данных больных выражается в их нестабильном психическом состоянии и нацеленности стабилизировать его при помощи активного поиска и употребления ПАВ. Характер: преобладают средние показатели по шкале «Самоуправляемость» (15,00 [14,00; 17,25] баллов), средние – по шкале «Кооперация» (16,00 [9,00; 17,00] баллов) и высокие – по шкале «Самотрансцендентность» (10,00 [7,50; 14,00] баллов). Пациенты с подозрительностью и недоверием относятся ко всему новому, отличаются сниженным самоконтролем и саморегуляцией своего поведения к изменяющимся внешним условиям. Высокая «Самотрансцендентность» у больных данного профиля отражает сопутствующую психиатрическую патологию.

Клиническая характеристика профиля: зависимость только от психостимуляторов. В большинстве случаев – высокий удельный вес наследственной отягощенности психическими заболеваниями. У больных данного профиля определяется коморбидная патология. У большинства больных коморбидная патология выявлена до формирования зависимости и чаще всего представлена «Шизотипическим расстройством» (F21 по МКБ-10), «Депрессивным эпизодом» разной степени тяжести (F32 по МКБ-10), «Генерализованным тревожным расстройством» (F41.1 по МКБ-10).

Возраст первых проб алкоголя у больных данного профиля составляет  $13,25 \pm 1,86$  лет. Возраст первых проб наркотиков, в среднем, составляет  $15,39 \pm 2,53$  лет. Первые пробы психостимуляторов у больных данной группы наблюдаются в возрасте  $18,39 \pm 4,95$  лет и в большинстве случаев связаны с развитием психического заболевания.

Формирование СО у больных данного профиля на фоне коморбидной патологии происходит быстро и, в среднем, составляет  $9,36 \pm 11,57$  дней. В структуре СО преобладают аффективные нарушения и диссомнические расстройства. Длительность острых проявлений СО у большинства больных составляет  $4,25 \pm 3,11$  суток.

В постабстинентный период преобладают различные аффективные нарушения в рамках ПВН. Структура аффективных нарушений отличается в зависимости от сопутствующей коморбидной патологии. У пациентов с шизотипическим расстройством преобладают депрессивные нарушения с тоской, тревожные расстройства, моторная заторможенность. У больных с депрессивным эпизодом в постабстинентном периоде преобладают депрессивные нарушения с ангедонией, идеями самообвинения, суицидальными мыслями, моторной заторможенностью. У больных с генерализованным тревожным расстройством в постабстинентном периоде преобладают депрессивные нарушения с выраженными тревожными расстройствами, чувством страха, различными соматическими жалобами.

Интенсивность ПВН у пациентов данного профиля высокая и составляет  $58,75 \pm 24,78$  мм. Среди компонентов ПВН преобладают аффективный и идеаторный. Интенсивность ПВН снижается медленно.

Тяжесть зависимости. Нарушениям значительной и крайне тяжелой степени соответствует ряд жизненных сфер: работа или средства к существованию (шкала ASI: 9,00 [8,00; 9,00] баллов,  $p = 0,001$ ), употребление наркотиков (шкала ASI: 9,00 [9,00; 9,00] баллов,  $p = 0,001$ ), семейный и социальный статус (шкала ASI: 8,00 [5,00; 9,00] баллов,  $p = 0,012$ ), психический статус (шкала ASI: 9,00 [8,00;

9,00] баллов,  $p = 0,001$ ). Все эти сферы требуют немедленного вмешательства и коррекции.

Генетические характеристики профиля. Фармакогенетические биомаркеры: преобладают генотипы *CT* и *TT* (70 %,  $p = 0,597$ ) гена *CYP2C19\*17*; больше больных с генотипами *GA* и *AA* (30 %,  $p = 0,617$ ) гена *CYP2C19\*2*, соответствующие сверхбыстрому, замедленному или отсутствию метаболизма СИОЗС. Для коррекции психического статуса неэффективна монотерапия СИОЗС (15 %,  $p < 0,005$ ). У большинства больных применяются антидепрессанты других групп и комбинированная психофармакотерапия (85 %,  $p < 0,001$ ). У больных спустя 7–10 дней терапии сохранялись соматические жалобы, жалобы на тревогу, чувство страха, депрессивные нарушения с тоской, ангедонией, идеи самообвинения, суицидальные мысли. У пациентов отсутствовала положительная динамика показателей шкалы VAS ( $58,75 \pm 24,78$  мм), шкалы MADRS ( $25,82 \pm 3,94$  баллов), шкалы BDI ( $19,82 \pm 5,85$  баллов), отмечалось большое количество жалоб на тошноту (60 % больных).

У пациентов сочетание генотипов *SS* и *SL* (37 %) полиморфного варианта 5-*HTTLPR* гена *SLC6A4*; *GA* и *AA* (33 %) гена *HTR2A*; *G* (47 %) гена *HTR2C*; *GG* (34 %) гена *BDNF* связано с подозрительностью, недоверием ко всему новому, в том числе к лечебно-реабилитационным мероприятиям, со сниженным самоконтролем и саморегуляцией своего поведения к изменяющимся внешним условиям, нестабильным психическом состоянием и стремлением стабилизировать его при помощи активного поиска и употребления ПАВ. У пациентов эффективны усиленные мотивационные техники, модифицированные для коморбидных больных, только в стационарных условиях с привлечением семьи и специалистов социальной службы. Сочетание генотипов *SS* и *SL* ( $10,33 \pm 3,39$  мес.) полиморфного варианта 5-*HTTLPR* гена *SLC6A4*; *GG* ( $9,36 \pm 4,54$  мес.) гена *HTR2A*; *CG + C* ( $10,50 \pm 3,00$  мес.) гена *HTR2C*; *GA + AA* ( $8,27 \pm 4,58$  мес.) гена *BDNF* ассоциировано с более продолжительными ремиссиями.

Лечебно-реабилитационные характеристики профиля. Пациенты данного профиля характеризуются особой тяжестью коморбидных расстройств, дают

хорошие результаты лечения только при усиленной мотивационной работе с привлечением семьи и при прохождении реабилитации в стационарных условиях.

Оценка тяжести зависимости в динамике. У больных данного профиля при выписке из стационара наблюдается незначительная положительная динамика нарушений в основных жизненных сферах: работа или средства к существованию (шкала ASI: 9,00 [8,00; 9,00] баллов,  $p = 0,001$ ), семейный и социальный статус (шкала ASI: 4,00 [3,00; 5,00] баллов,  $p = 0,001$ ), психический статус (шкала ASI: 5,00 [2,75; 5,50] баллов,  $p = 0,001$ ). Это выражается в большом количестве срывов (60 %,  $p < 0,03$ ), переходящих в рецидив заболевания (65 %,  $p < 0,001$ ), при этом ремиссий длительностью от 6 до 12 месяцев удалось достичь у 62 % больных ( $p < 0,001$ ). Пациентам этого профиля требуется дополнительная психотерапевтическая коррекция (когнитивно-поведенческая и личностно-ориентированная психотерапия) психических расстройств в структуре коморбидного психиатрического заболевания.

#### *Клинический пример*

**Больной В., 1981 г.р. (40 лет).** Находился на стационарном лечении в КФ № 1 МНПЦ наркологии ДЗМ с 15.06.2021 г. по 20.07.2021 г. На лечение поступает впервые в сопровождении супруги.

**Анамнез (со слов больного и его супруги).** Наследственная отягощенность в семье присутствует: мать больного страдала депрессивным расстройством, большую часть жизни наблюдалась у психиатра. Родился в срок. Беременность и роды без патологии. С ранних лет в характере больного преобладали такие черты, как повышенная возбудимость, неусидчивость, подверженность чужому влиянию.

Воспитывался в условиях гипоопеки. Отец ушел из семьи, когда пациенту было 10 лет. Мать больного практически не участвовала в воспитании сына. Воспитанием занималась бабушка больного. Пациент учился в школе средне, «не мог подолгу усидеть на месте», не мог сконцентрироваться на чем-то одном, неоднократно срывал уроки. Наблюдался у невропатолога и детского психолога, «ставили диагноз гиперактивность». Периодически принимал «успокоительные» препараты. Из предметов никакие не выделяет. Свободное время проводил в

компаниях старших ребят. Первые пробы алкоголя – в компании в 12 лет. Выпил около 100 мл водки, приятных ощущений не испытал, на следующий день сильно тошнило и болела голова. После этого алкоголь употреблял редко, предпочитал пиво. Несмотря на плохую переносимость, неоднократно напивался до выраженного опьянения. Также в компаниях отмечает первые пробы каннабиноидов. После курения марихуаны нравились приподнятое настроение и внутреннее расслабление. Курил марихуану не чаще 1–2 раз в месяц в компании сверстников. После окончания школы поступил в институт на платное отделение, экономический факультет. Учился средне, часто прогуливал учебу, с трудом закрывал сессии. Удалось получить высшее образование. После окончания института устроился работать в крупную компанию по протекции отца. Отец же помог снять квартиру недалеко от работы. Продолжил употреблять алкоголь эпизодически, по 2–3 раза в месяц, часто напивался до состояния тяжелого опьянения. Препараты каннабиноидов курил также 2–3 раза в месяц в компаниях. С возраста 25 лет на фоне повышенных нагрузок на работе, психоэмоционального напряжения стал ощущать чувство тревоги, беспокойство, не мог расслабиться, нарушился ночной сон. За помощью долгое время не обращался. Пытался заниматься «самолечением», использовал алкоголь и каннабиноиды. ПАВ на короткое время уменьшали тревогу и помогали расслабиться, но после окончания их действия чувствовал себя еще хуже. Наблюдался у психиатра, принимал психофармакотерапию. Отмечал, что прием антидепрессантов (Эсциталопрама) усилил тревогу и вызвал тошноту. Самостоятельно прекратил принимать препарат. В возрасте 30 лет в ночном клубе в компании решил попробовать кокаин. Ощущения сразу понравились, испытал прилив сил, энергии и двигательное возбуждение, при этом ушли напряжение и чувство тревоги. После этого стал употреблять стимуляторы регулярно (2–3 раза в неделю). Спустя 2 недели регулярного приема психостимуляторов, после прекращения их действия, стал ощущать выраженную тревогу, неусидчивость, возникли стойкая бессонница с кошмарными сновидениями, резко сниженное настроение. Появились сердцебиение, приливы жара, потливость. На высоте расстройств неоднократно

испытывал суицидальные мысли. Данные проявления сохранялись в течение 2–3 суток, затем состояние постепенно улучшалось, но сниженное настроение, чувство тревоги, сердцебиение, бессонница и мысли о наркотике не проходили около месяца. Не смог работать, выполнять домашние дела. Дважды лечился в частной наркологической клинике. После курса детоксикации поддерживающую терапию принимал в течение месяца, от работы с психологом отказался. После прекращения приема лекарств симптомы постепенно возвращались. Возобновлял прием психостимуляторов. Под давлением отца и девушки обратился за помощью для стационарного лечения. Последний прием психостимуляторов (амфетамин) – за сутки до обращения. Другие ПАВ (алкоголь и каннабиноиды) не употребляет около 6 месяцев, СО к ним отрицает.

**Психический статус при поступлении.** В кабинет для беседы проходит уверенно, сидит в свободной позе. В ясном сознании. В месте, времени, собственной личности ориентирован правильно, полностью. Внешне относительно опрятен. На вопросы отвечает неохотно, но развернуто. Дистанцию соблюдает. В беседе пассивен, самостоятельно разговор не поддерживает. Речь грамматически правильная. Предъявляет жалобы на сниженное настроение, бессонницу, чувство тревоги, влечение к наркотику, сердцебиение, потливость. Фон настроения снижен с тревожным оттенком. Активно жалуется на чувство страха, внутреннее напряжение, сердцебиение в течение многих лет. Критика к заболеванию и состоянию снижена. Установки на лечение формальны, реальных планов на трезвую жизнь не имеет. Суицидальных мыслей не высказывает. Острой психотической симптоматики не обнаруживает.

**Диагноз:** F15.3. Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением психостимуляторов (амфетамин). Синдром отмены неосложненный. Генерализованное тревожное расстройство.

**Динамическое наблюдение и лечение.** Больной поступил в стационар с проявлениями СО психостимуляторов. В клинике СО преобладало сниженное настроение с выраженной тревогой, беспокойством, неусидчивостью, бессонницей. Присутствовали жалобы на чувство страха, мышечное напряжение,

сердцебиение, приливы жара, потливость. Была назначена медикаментозная терапия: Sol. Neuleptyli 10 mg в сутки в/м; Tab. Finlepsini 400 mg в сутки внутрь на 4 приема; Sol. Phenazepamі 2 mg в сутки в/м. В течение первых 4 дней состояние больного несколько улучшилось: уменьшилась тревога, улучшился ночной сон. Влечение к наркотику несколько уменьшилось, но регулярно возникали мысли на наркотическую тему. Фон настроения оставался сниженным с тревожным оттенком, периодически жаловался на усиление тревоги и сердцебиения. К 10-му дню отметил уменьшение интенсивности и частоты возникновения мыслей на тему ПАВ, настроение оставалось сниженным. Стал высказывать жалобы на общую слабость, нежелание что-либо делать, на этом фоне периодически отмечались периоды усиления тревожных переживаний, чувство страха, сердцебиение. Было выполнено генотипирование. Результаты генотипирования: генотип *CT* гена *CYP2C19\*17*; генотип *GA* гена *CYP2C19\*2*; генотип *SL* полиморфного варианта *5-HTTLPR* гена *SLC6A4*; генотип *GA* гена *HTR2A*; генотип *G* гена *HTR2C*; генотип *GG* гена *BDNF*. У данного пациента наблюдался нарушенный метаболизм СИОЗС. К лечению был добавлен Amitriptylini 100 mg в 3 приема. К 15-му дню фон настроения оставался сниженным. Но больной отмечал уменьшение тревожных переживаний, страха, стал лучше спать по ночам. Стал охотнее идти на контакт со специалистами. При исследовании темперамента при помощи опросника TCI-125 обнаружены высокие показатели по шкале «Стремление к новизне» и низкие показатели по шкалам «Предотвращение вреда», «Зависимость от награды» и «Выносливость». При исследовании характера: средние показатели – по шкалам «Самоуправляемость» и «Кооперация» и высокие показатели – по шкале «Самотрансцендентность». Не сразу согласился на дальнейшую реабилитацию. Только после дополнительных семейных сессий, мотивационных бесед с привлечением отца и девушки согласился пройти короткий курс реабилитации.

**Катамнестическое наблюдение.** К условиям стационарной реабилитации адаптировался быстро. Режимными требованиями не тяготился, выполнял задания, посещал мероприятия реабилитационной программы. Продолжал принимать поддерживающую терапию. Периодически наблюдались состояния, при которых

отмечал сниженное настроение, появлялись мысли на наркотическую тему, усиливались тревога и чувство страха. Удавалось справляться с измененным психическим состоянием при помощи специалистов и коррекции психофармакотерапии. Находился в реабилитации около 4 месяцев. Первые 3 месяца – в условиях стационарной реабилитации, затем посещал программу амбулаторно. Чувствовал себя хорошо. Нормализовались отношения с девушкой и отцом. Близкие пациента также работали с психологами, посещали группы для родственников. Спустя 4 месяца самостоятельно решил прекратить прием поддерживающей терапии. Скрывал это от родственников. Спустя месяц стал ощущать выраженную тревогу, появились страх смерти, бессонница, сердцебиение и потливость. На фоне появившейся симптоматики стал испытывать навязчивые мысли об употреблении ПАВ. При встрече старого знакомого, с которым употреблял наркотики, не смог отказаться и употребил амфетамин. После нескольких приемов ПАВ испугался и рассказал все родным. Были проведены семейная сессия и мотивационная беседа с больным. После чего согласился продолжить лечение. Была назначена психофармакотерапия (Amitriptylini 150 mg в 3 приема и Sol. Neuleptyl 20 mg). Возобновил посещение групп «Анонимные наркоманы». ПАВ не употреблял еще около месяца, затем решил самостоятельно снизить дозы поддерживающего лечения. Перестал посещать группы «Анонимные наркоманы», постепенно усилились тревога, чувство страха, снизилось настроение, появились интенсивные мысли о наркотиках. Возобновил употребление психостимуляторов и отказался приходить на консультацию к врачу и психологу. Общий срок трезвости составил 5 месяцев.

**Заключение.** Пациент происходит из наследственно отягощенной семьи: у матери пациента было диагностировано психиатрическое заболевание. Воспитывался в условиях гипоопеки. С ранних лет в структуре личности преобладают повышенная возбудимость, неустойчивость внимания, гиперактивность. Обращают на себя внимание пробы различных ПАВ (алкоголь, каннабиноиды) с раннего возраста. Это говорит о выраженном поисковом поведении на фоне нестабильного психического статуса и гиперактивности, что

подтверждается высокими показателями по шкале «Поиск новизны» по ТСІ-125. На фоне прогрессирования генерализованного психического расстройства быстро формируется зависимость от психостимуляторов. Нарастает социальная дезадаптация больного (ухудшаются отношения с девушкой, пациент перестает работать) и отмечаются выраженные медицинские последствия (усиливаются проявления психического заболевания и зависимости). На фоне прогрессирования психического заболевания и наркологической патологии наблюдается резкое снижение критики к своему состоянию и заболеванию. Только после длительных уговоров больной соглашается обратиться за медицинской помощью. Выраженное влечение к ПАВ и средние показатели по шкале «Сотрудничество» не позволили добиться стабильного психического статуса и ремиссии после двух госпитализаций в частные клиники, пациент практически сразу прекращал принимать поддерживающую терапию и возобновлял употребление ПАВ. Только комплексная психофармакотерапия способствовала стабилизации психического состояния и снижению интенсивности ПВН. Проведенное генотипирование показало отсутствие эффекта от монотерапии СИОЗС. Выраженное снижение критики к своему заболеванию и состоянию потребовало для мотивирования больного на дальнейшую реабилитацию проведения дополнительных семейных сессий с привлечением родственников больного. Наличие психического заболевания, нестабильный психический статус и интенсивное влечение к ПАВ способствовали раннему прерыванию реабилитационной программы. Только благодаря усиленной мотивационной работе специалистов удалось убедить пациента продолжить прием терапии и продолжить работу по программе в амбулаторных условиях. Таким образом, сочетание клинических и генетических факторов в данном клиническом случае препятствовало созданию полноценной, длительной ремиссии и восстановлению нарушенного социального статуса. Только благодаря усиленной мотивационной работе специалистов удалось удержать пациента от систематического приема ПАВ в течение 5 месяцев.

## **ГЛАВА 10. РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМА ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОГО ПОДХОДА К ТЕРАПИИ ПАЦИЕНТОВ С ЗАВИСИМОСТЬЮ ОТ ПСИХОСТИМУЛЯТОРОВ**

Для разработки алгоритма персонализированной терапии были получены, статистически обработаны и проанализированы данные 325 пациентов с зависимостью от психостимуляторов, проходивших стационарное и амбулаторное лечение в Московском научно-практическом центре наркологии Департамента здравоохранения Москвы. Алгоритм определяет персонализированное назначение пациентам с зависимостью от психостимуляторов в постабстинентном периоде психофармакотерапии и методов мотивационной психотерапии. Персонализированный алгоритм основан на определении ряда клинических характеристик и генетических биомаркеров больных с целью в максимально короткие сроки купировать патологическое влечение к ПАВ и стабилизировать психическое состояние пациентов, а также мотивировать больных на прохождение программы реабилитации и удерживать их в лечебно-реабилитационном процессе.

Алгоритм персонализированной терапии зависимости от психостимуляторов основан на определении ряда клинических характеристик и генетических биомаркеров больных:

1) Необходимо определять особенности темперамента и характера пациента, степень заострения патохарактерологических черт личности. Рекомендовано использовать опросник темперамента и характера (Temperament and Character Inventory, TCI-125);

2) Необходимо определять клинические особенности пациента: уровень наследственной отягощенности, употребление других ПАВ вместе с психостимуляторами, особенности формирования зависимости от психостимуляторов, клинические особенности СО, наличие и тяжесть коморбидной психиатрической патологии;

3) Необходимо определять интенсивность ПВН и ведущий компонент или компоненты ПВН. Рекомендовано использовать визуально-аналоговую шкалу ПВН (Visual Analogue Scale, VAS) [65];

4) Необходимо определять тяжесть и клинические особенности аффективных нарушений в постабстинентном периоде и перед выпиской из стационара. Рекомендовано использовать шкалу оценки тяжести депрессии Монтгомери – Асберга (Montgomery – Asberg Depression Rating, MADRS), для самодиагностики уровня депрессии – тест-опросник Бека (Beck Depression Inventory, BDI);

5) Необходимо определять тяжесть зависимости от психостимуляторов в постабстинентный период и перед выпиской из стационара путем комплексной оценки основных жизненных сфер. Рекомендовано использовать опросник «Индекс тяжести зависимости» (Addiction Severity Index, ASI);

6) Необходимо определять активность фармакогенетических маркеров (*CYP2C19\*17* и *CYP2C19\*2*);

7) Необходимо определять активность фармакодинамических маркеров, контролирующих работу серотониновой системы (*SLC6A4 (5-HTTLPR)*, *HTR2A*, *HTR2C*) и нейропластических процессов (*BDNF*) головного мозга.

Для выделения персонализированных клинико-генетических профилей пациентов с зависимостью от психостимуляторов применялся факторный анализ. Факторный анализ проводился на переменных с высокой степенью корреляции (0,6 и более, корреляция Пирсона). Данному критерию удовлетворяло 33 переменных из 102:

- 1 – «Зависимость от психостимуляторов»;
- 2 – «Коморбидная психиатрическая патология»;
- 3 – «Шизоидные личностные черты»;
- 4 – «Зависимость от психостимуляторов и эпизодическое употребление других ПАВ»;
- 5 – «Высокий уровень наследственной отягощенности»;
- 6 – «Антисоциальные личностные черты»;
- 7 – «Формирование СО менее 14 дней»;

- 8 – «Низкий уровень наследственной отягощенности»;
- 9 – «Максимальная интенсивность ПВН»;
- 10 – «Депрессивные расстройства средней степени тяжести»;
- 11 – «Формирование СО более 14 дней»;
- 12 – «Средняя интенсивность ПВН»;
- 13 – «Депрессивные расстройства легкой степени тяжести»;
- 14 – «Низкая интенсивность ПВН»;
- 15 – «Генотипы *GA* и *AA* гена *CYP2C19\*2*»;
- 16 – «Генотип *GG* гена *CYP2C19\*2*»;
- 17 – «Генотип *CC* гена *CYP2C19\*17*»;
- 18 – «Генотипы *GA* и *AA* гена *BDNF*»;
- 19 – «Генотип *GG* гена *BDNF*»;
- 20 – «Генотипы *CG* и *G* гена *HTR2C*»;
- 21 – «Генотип *G* гена *HTR2C*»;
- 22 – «Генотипы *GA* и *AA* гена *HTR2A*»;
- 23 – «Генотип *GG* гена *HTR2A*»;
- 24 – «Генотипы *SS* и *SL* гена (*5-HTTLPR*) *SLC6A4*»;
- 25 – «Генотип *LL* гена (*5-HTTLPR*) *SLC6A4*»;
- 26 – «Генотипы *CT* и *TT* гена *CYP2C19\*17*»;
- 27 – «Стационарная реабилитация»;
- 28 – «Ремиссии 6–12 месяцев»;
- 29 – «Амбулаторная реабилитация»;
- 30 – «Ремиссии 3 месяца»;
- 31 – «Монотерапия СИОЗС (Эсциталопрам)»;
- 32 – «Стандартная мотивационная психотерапия»;
- 33 – «Усиленная мотивационная психотерапия».

После отбора переменных по степени корреляции была проведена оценка собственных значений для того, чтобы оценить дисперсию каждого фактора. Факторный анализ проводился с применением ортогонального вращения (*varimax*) для максимизации факторных нагрузок с высоким и низким значением и

минимизации факторных нагрузок со средним значением. Для каждого фактора проводилось отсечение нагрузки ниже 0,2. В Таблице 96 показана нагрузка для каждого фактора по отношению к соответствующему признаку.

Таблица 96 – Факторный анализ признаков

Фактор	Признак	Нагрузка фактора
1	«Зависимость от психостимуляторов»	0,846457
2	«Коморбидная психиатрическая патология»	0,543677
3	«Шизоидные личностные черты»	0,623054
4	«Зависимость от психостимуляторов и эпизодическое употребление других ПАВ»	0,733254
5	«Высокий уровень наследственной отягощенности»	0,533268
6	«Антисоциальные личностные черты»	0,552875
7	«Формирование СО менее 14 дней»	0,643773
8	«Низкий уровень наследственной отягощенности»	0,542743
9	«Максимальная интенсивность ПВН»	0,753468
10	«Депрессивные расстройства средней степени тяжести»	0,642644
11	«Формирование СО более 14 дней»	0,728645
12	«Средняя интенсивность ПВН»	0,512573
13	«Депрессивные расстройства легкой степени тяжести»	0,544328
14	«Низкая интенсивность ПВН»	0,733482
15	«Генотипы <i>GA</i> и <i>AA</i> гена <i>CYP2C19*2</i> »	0,623455
16	«Генотип <i>GG</i> гена <i>CYP2C19*2</i> »	0,533684
17	«Генотип <i>CC</i> гена <i>CYP2C19*17</i> »	0,857327
18	«Генотипы <i>GA</i> и <i>AA</i> гена <i>BDNF</i> »	0,653221
19	«Генотип <i>GG</i> гена <i>BDNF</i> »	0,531582
20	«Генотипы <i>CG</i> и <i>G</i> гена <i>HTR2C</i> »	0,645572
21	«Генотип <i>G</i> гена <i>HTR2C</i> »	0,522385
22	«Генотипы <i>GA</i> и <i>AA</i> гена <i>HTR2A</i> »	0,641375
23	«Генотип <i>GG</i> гена <i>HTR2A</i> »	0,743566
24	«Генотипы <i>SS</i> и <i>SL</i> гена ( <i>5-HTTLPR</i> ) <i>SLC6A4</i> »	0,634557
25	«Генотип <i>LL</i> гена ( <i>5-HTTLPR</i> ) <i>SLC6A4</i> »	0,844832
26	«Генотипы <i>CT</i> и <i>TT</i> гена <i>CYP2C19*17</i> »	0,562841
27	«Стационарная реабилитация»	0,743984
28	«Ремиссии 6–12 месяцев»	0,638854
29	«Амбулаторная реабилитация»	0,705732
30	«Ремиссии 3 месяца»	0,543588
31	«Монотерапия СИОЗС (Эсциталопрам)»	0,738992
32	«Стандартная мотивационная психотерапия»	0,643358
33	«Усиленная мотивационная психотерапия»	0,755872

В Таблице 97 показано выделение персонализированных клинико-генетических профилей пациентов в зависимости от средних значений соответствующих факторных нагрузок.

Таблица 97 – Средние значения факторных нагрузок в профилях пациентов

	Профиль 1	Профиль 2	Профиль 3
Фактор 1	<b>0,854375</b>	-1,124576	<b>0,643687</b>
Фактор 2	-0,034534	-0,334532	<b>0,746735</b>
Фактор 3	<b>0,643579</b>	-0,135456	-0,154323
Фактор 4	-0,432563	<b>0,754677</b>	-0,234522
Фактор 5	0,436745	<b>0,645788</b>	<b>0,753755</b>
Фактор 6	0,132457	<b>0,553756</b>	-0,235344
Фактор 7	-0,345347	<b>0,645766</b>	<b>0,546448</b>
Фактор 8	<b>0,678854</b>	-0,234356	-0,335648
Фактор 9	0,034542	<b>0,765499</b>	0,435668
Фактор 10	-0,345553	<b>0,756448</b>	<b>0,658799</b>
Фактор 11	<b>0,657855</b>	-1,124544	0,034533
Фактор 12	0,122452	<b>0,546588</b>	0,124533
Фактор 13	<b>0,564885</b>	0,143544	0,242443
Фактор 14	<b>0,743665</b>	0,002433	0,013455
Фактор 15	-0,345867	<b>0,754788</b>	<b>0,545779</b>
Фактор 16	<b>0,766588</b>	0,014436	0,025434
Фактор 17	<b>0,635856</b>	0,002322	-0,234663
Фактор 18	0,134575	<b>0,556755</b>	<b>0,645887</b>
Фактор 19	<b>0,557889</b>	-0,143577	0,233533
Фактор 20	<b>0,574889</b>	<b>0,658775</b>	<b>0,547885</b>
Фактор 21	<b>0,643755</b>	<b>0,547588</b>	<b>0,658775</b>
Фактор 22	<b>0,756889</b>	0,454766	<b>0,554766</b>
Фактор 23	-0,245447	<b>0,536776</b>	<b>0,554779</b>
Фактор 24	<b>0,658898</b>	<b>0,756488</b>	<b>0,643677</b>
Фактор 25	-0,133254	-0,236455	-0,102443
Фактор 26	-0,335466	<b>0,667858</b>	<b>0,548699</b>
Фактор 27	0,436744	<b>0,754599</b>	<b>0,663875</b>
Фактор 28	<b>0,537855</b>	0,232225	0,143555
Фактор 29	<b>0,547885</b>	0,435445	0,325773
Фактор 30	0,442533	<b>0,645887</b>	<b>0,554865</b>
Фактор 31	<b>0,765776</b>	-0,231533	-0,023473
Фактор 32	<b>0,642477</b>	0,226746	0,125733
Фактор 33	0,144522	<b>0,664887</b>	<b>0,745899</b>

На основании факторного анализа выявленных признаков (клинических характеристик и генетических маркеров) у обследованных больных для построения

персонализированного алгоритма терапии были выделены персонализированные клинико-генетические профили пациентов с зависимостью от психостимуляторов.

1. Характеристика персонализированного клинико-генетического профиля пациента с зависимостью только от психостимуляторов.

1.1. Личностные характеристики. Темперамент: преобладание шизоидных черт (низкие или средние показатели по шкале «Стремление к новизне» и низкие показатели по шкалам «Предотвращение вреда», «Зависимость от награды» и «Выносливость»). Характер: высокая «Самоуправляемость», средняя «Кооперация», низкая «Самотрансцендентность».

1.2. Клинические характеристики. Низкий уровень наследственной отягощенности наркологическими заболеваниями. Зависимость только от психостимуляторов. Поздний возраст первых проб наркотиков и алкоголя, сроки формирования СО психостимуляторов – 2 недели и более, в структуре СО преобладают аффективные нарушения и диссомнические расстройства.

1.3. Интенсивность ПВН умеренная (шкала VAS:  $38,37 \pm 29,06$  мм). Преобладает аффективный компонент ПВН.

1.4. Тяжесть аффективных нарушений: малый депрессивный эпизод (депрессивные расстройства легкой степени) (шкала MADRS:  $24,4 \pm 4,37$  баллов; шкала BDI:  $17,44 \pm 7,24$  баллов). Преобладают депрессивно-дисфорические расстройства без выраженной моторной и идеаторной заторможенности.

1.5. Тяжесть зависимости от психостимуляторов. Немедленной коррекции требует ряд жизненных сфер: работа или средства к существованию (шкала ASI: 9,00 [1,00; 9,00] баллов), употребление наркотиков (шкала ASI: 9,00 [9,00; 9,00] баллов), семейный и социальный статус (шкала ASI: 9,00 [5,00; 9,00] баллов), психический статус (шкала ASI: 5,00 [2,00; 8,00] баллов).

1.6. Фармакокинетические биомаркеры. Преобладают генотип *CC* гена *CYP2C19\*17* и генотип *GG* гена *CYP2C19\*2*.

1.7. Фармакодинамические биомаркеры, ассоциированные с эффективностью мотивационной психотерапии. Сочетание генотипов *SS* и *SL*

полиморфного варианта *5-HTTLPR* гена *SLC6A4*; *GA* и *AA* гена *HTR2A*; *G* гена *HTR2C*; *GG* гена *BDNF*.

1.8. Фармакодинамические биомаркеры, ассоциированные с длительностью ремиссии. Сочетание генотипов *SS* и *SL* полиморфного варианта *5-HTTLPR* гена *SLC6A4*; *GA* и *AA* гена *HTR2A*; *CG* и *G* гена *HTR2C*; *GG* гена *BDNF*.

1.9. Для стабилизации психического статуса наиболее эффективна монотерапия СИОЗС (Эсциталопрам) в среднетерапевтических дозировках.

1.10. Для мотивирования пациента на прохождение программы реабилитации и удержание пациентов в лечебно-реабилитационном процессе наиболее эффективна стандартная мотивационная психотерапевтическая работа (мотивационное интервью, когнитивно-поведенческая терапия, поведенческий тренинг). Для достижения длительных ремиссий эффективны стационарная и амбулаторная реабилитационные программы.

2. Характеристика персонализированного клинико-генетического профиля пациента с зависимостью от психостимуляторов и эпизодическим употреблением других ПАВ.

2.1. Личностные характеристики. Темперамент: преобладание антисоциальных черт (высокие показатели по шкале «Стремление к новизне» и низкие показатели по шкалам «Предотвращение вреда», «Зависимость от награды» и «Выносливость»). Характер: средняя или низкая «Кооперация», высокая «Самоуправляемость» и низкая «Самотрансцендентность».

2.2. Клинические характеристики. Высокий удельный вес наследственной отягощенности психическими и наркологическими заболеваниями. Зависимость от психостимуляторов и эпизодическое употребление других ПАВ (каннабиноиды, опиоиды, алкоголь и сразу несколько ПАВ). Ранний возраст первых проб наркотиков и алкоголя, сроки формирования СО психостимуляторов – менее 2 недель, в структуре СО преобладают аффективные нарушения, диссомнические расстройства, психопатологические проявления, соматовегетативные расстройства.

2.3. Интенсивность ПВН максимальная (шкала VAS:  $66,22 \pm 21,56$  мм). Преобладают аффективный, идеаторный и поведенческий компоненты ПВН.

2.4. Тяжесть аффективных нарушений: средний депрессивный эпизод (депрессивные расстройства средней степени) (шкала MADRS:  $26 \pm 3,04$  баллов; шкала BDI:  $18,41 \pm 4,46$  баллов). Психостимуляторы + каннабиноиды: тревожно-депрессивная симптоматика с тревожно-ипохондрическими реакциями. Психостимуляторы + опиоиды: дисфорическая симптоматика и тоскливо-злобный фон настроения. Психостимуляторы + алкоголь: астено-депрессивная симптоматика. Психостимуляторы + несколько ПАВ: раздражительность, дисфорические вспышки, суицидальные мысли на высоте депрессивных расстройств.

2.5. Тяжесть зависимости от психостимуляторов. Немедленной коррекции требует ряд жизненных сфер: работа или средства к существованию (шкала ASI: 9,00 [3,00; 9,00] баллов), употребление наркотиков и алкоголя (шкала ASI: 9,00 [9,00; 9,00] баллов), семейный и социальный статус (шкала ASI: 9,00 [5,00; 9,00] баллов), психический статус (шкала ASI: 5,00 [2,00; 7,00] баллов).

2.6. Фармакокинетические биомаркеры. Преобладают генотипы *CT* и *TT* гена *CYP2C19\*17* и генотипы *GA* и *AA* гена *CYP2C19\*2*.

2.7. Фармакодинамические биомаркеры, ассоциированные с эффективностью мотивационной психотерапии. Сочетание генотипов *SS* и *SL* полиморфного варианта *5-HTTLPR* гена *SLC6A4*; *GA* и *AA* гена *HTR2A*; *G* гена *HTR2C*; *GG* гена *BDNF*.

2.8. Фармакодинамические биомаркеры, ассоциированные с длительностью ремиссии. Сочетание генотипов *SS* и *SL* полиморфного варианта *5-HTTLPR* гена *SLC6A4*; *GG* гена *HTR2A*; *CG* и *C* гена *HTR2C*; *GA* и *AA* гена *BDNF*. У пациентов с зависимостью от психостимуляторов и эпизодическим употреблением каннабиноидов сочетание генотипов *LL* полиморфного варианта *5-HTTLPR* гена *SLC6A4*; *GG* гена *HTR2A*; *G* гена *HTR2C*; *GG* гена *BDNF* ассоциировано с более продолжительными ремиссиями.

2.9. Для стабилизации психического статуса неэффективна монотерапия СИОЗС. У большинства больных применяются антидепрессанты других групп (трициклические, тетрациклические) и комбинированная психофармакотерапия (антидепрессант и/или антипсихотик и/или нормотимик).

2.10. Для мотивирования пациентов на прохождение программы реабилитации и удержание пациентов в лечебно-реабилитационном процессе наиболее эффективны усиленные модифицированные мотивационные техники (выездная мотивационная интервенция, семейная мотивационная интервенция). Для достижения длительных ремиссий эффективна только стационарная реабилитационная программа.

3. Характеристика персонализированного клинико-генетического профиля пациента с зависимостью от психостимуляторов и коморбидной психиатрической патологией.

3.1. Личностные характеристики. Темперамент: активный поиск и употребление ПАВ для нормализации нестабильного психического статуса (высокие показатели по шкале «Стремление к новизне» и низкие показатели по шкалам «Предотвращение вреда», «Зависимость от награды» и «Выносливость»). Характер: средняя «Самоуправляемость», средняя «Кооперация» и высокая «Самотрансцендентность».

3.2. Клинические характеристики. Высокий удельный вес наследственной отягощенности психическими заболеваниями. Зависимость только от психостимуляторов. Коморбидная патология, диагностированная до формирования зависимости и чаще всего представленная: «Шизотипическим расстройством» (F21 по МКБ-10), «Депрессивным эпизодом» разной степени тяжести (F32 по МКБ-10), «Генерализованным тревожным расстройством» (F41.1 по МКБ-10). Ранний возраст первых проб наркотиков и алкоголя, связанный с развитием психического заболевания. Сроки формирования СО психостимуляторов – менее 2 недель, в структуре СО преобладают аффективные нарушения и диссомнические расстройства.

3.3. Интенсивность ПВН высокая (шкала VAS:  $58,75 \pm 24,78$  мм). Преобладают аффективный и идеаторный компоненты ПВН.

3.4. Тяжесть аффективных нарушений: средний депрессивный эпизод (депрессивные расстройства средней степени) (шкала MADRS:  $26 \pm 3,94$  баллов; шкала BDI:  $19,82 \pm 5,85$  баллов). Психостимуляторы + шизотипическое расстройство: депрессивные нарушения с тоской, тревожные расстройства, моторная заторможенность. Психостимуляторы + депрессивный эпизод: депрессивные нарушения с ангедонией, идеями самообвинения, суицидальными мыслями, моторной заторможенностью. Психостимуляторы + генерализованное тревожное расстройство: депрессивные нарушения с выраженными тревожными расстройствами, чувством страха, различными соматическими жалобами.

3.5. Тяжесть зависимости от психостимуляторов. Немедленной коррекции требует ряд жизненных сфер: работа или средства к существованию (шкала ASI: 9,00 [8,00; 9,00] баллов), употребление наркотиков (шкала ASI: 9,00 [9,00; 9,00] баллов), семейный и социальный статус (шкала ASI: 8,00 [5,00; 9,00] баллов), психический статус (шкала ASI: 9,00 [8,00; 9,00] баллов).

3.6. Фармакокинетические биомаркеры. Преобладают генотипы *CT* и *TT* гена *CYP2C19\*17* и генотипы *GA* и *AA* гена *CYP2C19\*2*.

3.7. Фармакодинамические биомаркеры, ассоциированные с эффективностью мотивационной психотерапии. Сочетание генотипов *SS* и *SL* полиморфного варианта *5-HTTLPR* гена *SLC6A4*; *GA* и *AA* гена *HTR2A*; *G* гена *HTR2C*; *GG* гена *BDNF*.

3.8. Фармакодинамические биомаркеры, ассоциированные с длительностью ремиссии. Сочетание генотипов *SS* и *SL* полиморфного варианта *5-HTTLPR* гена *SLC6A4*; *GG* гена *HTR2A*; *CG* и *C* гена *HTR2C*; *GA* и *AA* гена *BDNF*.

3.9. Для стабилизации психического статуса неэффективна монотерапия СИОЗС. У большинства больных применяются антидепрессанты других групп (трициклические, тетрациклические) и комбинированная психофармакотерапия (антидепрессант и/или антипсихотик и/или нормотимик).

3.10. Для мотивирования пациентов на прохождение программы реабилитации и удержания пациентов в лечебно-реабилитационном процессе наиболее эффективны усиленные мотивационные техники, модифицированные для коморбидных больных с привлечением семьи и специалистов социальной службы. Для достижения длительных ремиссий эффективна только стационарная реабилитационная программа.

Разработанный алгоритм персонализированного подхода к терапии пациентов с зависимостью от психостимуляторов, основанный на определении персонализированных клинико-генетических профилей больных, позволяет в максимально короткие сроки стабилизировать психическое состояние пациентов (купировать ПВН) и удержать больных в ЛРП (применение мотивационной психотерапии, направленной на прохождение программы реабилитации и повышение приверженности проводимой терапии). Это способствует увеличению длительности ремиссии у данной категории пациентов и повышает ее качество.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным официальной статистики, с каждым годом увеличивается число потребителей наркотиков во всем мире. В 2021 году в мире насчитывалось около 275 млн потребителей наркотиков. С 2010 г. по 2021 г. отмечается неуклонный рост потребления наркотических веществ в мире, который составил 22 %. Значительную часть потребляемых наркотических веществ составляют психостимуляторы. Закономерно увеличение потребления психостимуляторов ведет к увеличению пациентов с психическими и поведенческими расстройствами, вызванными употреблением психостимуляторов [38].

При этом на фоне активно внедряемого в последние годы в медицину, и наркологию, в частности, персонализированного подхода к лечению и реабилитации больных до сих пор отсутствуют доказательные, дифференцированные подходы к психофармакотерапии и реабилитации пациентов с зависимостью от психостимуляторов, основанные на состоянии биомаркеров заболевания.

Поэтому целью настоящего исследования была разработка персонализированного подхода к лечению и реабилитации пациентов с зависимостью от психостимуляторов с учетом личностных, клинко-психопатологических и генетических факторов.

Вначале исследовалась нозологическая структура больных с зависимостью от психостимуляторов, вошедших в исследование. Оказалось, что значительную часть больных составляют пациенты с зависимостью от психостимуляторов и эпизодически употребляющие другие ПАВ (63 %), а также имеющие сопутствующую коморбидную психиатрическую патологию (14 %).

На втором этапе исследовалось, как влияют личностные особенности и преморбидные факторы на формирование и течение зависимости, а также на эффективность лечения и реабилитации зависимости от психостимуляторов. Уровень наследственной отягощенности у пациентов с зависимостью от психостимуляторов и эпизодическим употреблением других ПАВ, а также у

пациентов с коморбидной психиатрической патологией значительно превосходил пациентов с зависимостью только от психостимуляторов ( $p < 0,05$ ). Акцентуации характера в виде заострения диссоциальных личностных черт значительно чаще встречались у больных с зависимостью от психостимуляторов и эпизодическим употреблением других ПАВ, в отличие от больных с зависимостью только от психостимуляторов ( $p < 0,05$ ). При исследовании темперамента при помощи опросника ТСИ-125 во всех группах наблюдалось преобладание показателей по шкале «Стремление к новизне», наибольшие показатели по данной шкале наблюдались у больных с употреблением психостимуляторов и других ПАВ. Ряд факторов в виде высокого уровня наследственной отягощенности психическими и наркологическими заболеваниями как генетический фактор высокого риска развития зависимости, высокий уровень «поискового поведения» в рамках темперамента, выраженная психопатизация больных с сочетанным употреблением психостимуляторов и других ПАВ как отражение заострения диссоциальных черт личности определили особенности в становлении, протекании зависимости и ее лечении. Больные с употреблением психостимуляторов и эпизодическим употреблением других ПАВ отличались от больных с зависимостью только от психостимуляторов более ранним возрастом первых проб ПАВ ( $p < 0,001$ ), более быстрым формированием СО ( $p < 0,001$ ). Больные начинали употреблять вместе с психостимуляторами другие ПАВ с целью купирования проявлений СО или усиления эйфории после употребления ПАВ. Это утяжеляло и увеличивало сроки протекания СО ( $p = 0,001$ ). Более высокая «Самоуправляемость» и низкая «Кооперация» ( $p = 0,005$ ) у данных больных создавали трудности в установлении психотерапевтического контакта и мотивировании их на продолжение лечения и последующую реабилитацию. Данные особенности больных чаще приводили к срывам ( $p < 0,05$ ) и рецидивам заболевания ( $p < 0,001$ ). В данной группе пациентов было меньше всего продолжительных ремиссий сроком от 6 до 12 месяцев ( $p < 0,001$ ).

Пациенты с зависимостью от психостимуляторов и сопутствующей коморбидной психиатрической патологией отличались высокой наследственной

отягощенностью психическими заболеваниями. На фоне психической патологии (шизотипическое расстройство, генерализованное тревожное расстройство, депрессивный эпизод) больные характеризовались ранними пробами ПАВ с целью стабилизировать свое психическое состояние, что приводило к быстрому формированию зависимости от психостимуляторов и утяжеляло течение психического заболевания. У пациентов были высокие показатели по шкале «Самотрансцендентность» ( $p = 0,002$ ) как отражение наличия психиатрической патологии и низкие показатели по шкале «Кооперация» ( $p = 0,024$ ). Совокупность этих факторов затрудняла формирование полноценной ремиссии, часто приводила к срывам и рецидивам заболевания ( $p < 0,05$ ).

Пациенты с зависимостью только от психостимуляторов отличались низким удельным весом наследственной отягощенности по наркологической патологии ( $p < 0,05$ ). У данных пациентов в меньшем проценте случаев встречались акцентуации характера ( $p < 0,001$ ). У больных наблюдалось низкое «Стремление к новизне» в сочетании со средними показателями по шкале «Самоуправляемость» и высокими – по шкале «Кооперация» ( $p = 0,005$ ). Сочетание данных факторов определило более поздний возраст первых проб ПАВ ( $p < 0,05$ ), более длительный срок формирования СО ( $p < 0,001$ ), более короткий срок протекания СО ( $p < 0,001$ ). С данными пациентами было легче установить психотерапевтический контакт и удержать их в ЛРП, а также мотивировать их на дальнейшую реабилитацию. В данной группе при большом количестве срывов (40 %) рецидив заболевания наблюдался только в 15 % всех случаев ( $p < 0,001$ ). В этой группе было больше всего больных с продолжительными ремиссиями сроком от 6 до 12 месяцев ( $p < 0,001$ ).

На третьем этапе исследовалось влияние клинико-психопатологических особенностей зависимости от психостимуляторов на эффективность монотерапии СИОЗС (Эсциталопрам). Была выявлена взаимосвязь интенсивности ПВН, выраженности компонентов ПВН с выбором и эффективностью психофармакотерапии у больных. Наименее интенсивным ПВН было у больных с зависимостью только от психостимуляторов. У данных больных преобладал

аффективный компонент ПВН в виде депрессивных расстройств. У данных пациентов для купирования ПВН и стабилизации психического состояния была наиболее эффективна монотерапия СИОЗС (Эсциталопрамом в дозе 10–20 мг в сутки на срок до 6 месяцев) ( $p < 0,005$ ). Наиболее интенсивным ПВН было у больных с зависимостью от психостимуляторов и эпизодическим употреблением других ПАВ. В этой же группе, помимо выраженного аффективного компонента ПВН, присутствовали поведенческий, идеаторный и вегетативный компоненты. Монотерапия СИОЗС у данных больных оказалась неэффективной, а наиболее эффективной для купирования различных компонентов ПВН и стабилизации психического статуса была комбинированная психофармакотерапия ( $p < 0,001$ ), дополнительно включающая антипсихотик Перициазин в дозе 15–30 мг/сут. на срок от 2 сут. до 1 мес. и/или нормотимик Карбамазепин в дозе 400–800 мг/сут. на срок до 6 месяцев. У больных с зависимостью от психостимуляторов и коморбидной психиатрической патологией ПВН было достаточно интенсивным и в структуре ПВН, помимо выраженного аффективного компонента, присутствовал идеаторный компонент. Монотерапия СИОЗС была неэффективна, для стабилизации психического статуса применялась комбинированная психофармакотерапия с антипсихотиком ( $p < 0,001$ ) (Перициазин в дозе 15–30 мг в сутки на срок от 2 сут. до 1 мес.).

На следующем этапе в результате комплексной оценки медицинского, социального и психологического состояния были определены жизненные сферы, наиболее пострадавшие в результате прогрессирования зависимости от психостимуляторов. Было выявлено, что такие сферы, как нарушенный социальный и семейный статус ( $p < 0,01$ ), употребление наркотиков ( $p < 0,001$ ), отсутствие работы и средств к существованию ( $p < 0,001$ ), нарушения психического статуса ( $p < 0,001$ ), были наиболее повреждены в постабстинентном периоде и требовали незамедлительной коррекции у большинства больных.

В результате лечебных и реабилитационных мероприятий и катамнестического наблюдения через 12 месяцев было установлено, что у большинства больных с зависимостью только от психостимуляторов наблюдалась

нормализация во всех жизненных сферах. У больных с зависимостью от психостимуляторов и эпизодическим употреблением других ПАВ, а также с коморбидной психиатрической патологией в результате лечебных и реабилитационных мероприятий наблюдалась положительная динамика в нарушенных жизненных сферах. Но уровень нарушений основных жизненных сфер оставался высоким, и требовалась дальнейшая работа, направленная на их стабилизацию.

Далее оценивалось влияние активности *CYP2C19* на эффективность монотерапии СИОЗС. У большинства больных (77 %) с зависимостью только от психостимуляторов был выявлен «дикий» (гомозиготный, *CC*) тип полиморфизма гена *CYP2C19\*17* – 77 %. У этих больных была нормальная скорость метаболизма СИОЗС. В других группах преобладали полиморфизмы *CT* и *TT* данного аллельного варианта цитохрома и ускоренный или сверхбыстрый метаболизм СИОЗС (Эсциталопрам). Клинически это выражалось в наиболее эффективном использовании монотерапии СИОЗС среди больных с зависимостью только от психостимуляторов (62 %,  $p < 0,001$ ). В других группах монотерапии СИОЗС было недостаточно, необходимо было использовать его максимальные дозы и прибегать к комбинированной психофармакотерапии ( $p < 0,031$  и  $p < 0,054$  соответственно). Что касается маркера *CYP2C19\*2*, во всех группах преобладали больные с генотипом «дикого» типа (*GG*). У больных с генотипом *GG* наблюдался нормальный метаболизм СИОЗС (Эсциталопрам). Пациентов с генотипами *GA* и *AA* было больше среди больных с зависимостью от психостимуляторов и эпизодическим употреблением других ПАВ (35 %) и пациентов с коморбидной психиатрической патологией (31 %), у них был замедлен или отсутствовал метаболизм СИОЗС. Клинически это выражалось в большем количестве жалоб на тошноту среди пациентов с эпизодическим употреблением других ПАВ ( $p < 0,001$ ) и коморбидной психиатрической патологией ( $p < 0,008$ ) и неэффективной терапии СИОЗС.

Данные фармакогенетического тестирования согласуются с данными, полученными клинико-психопатологическим методом. У большинства больных с

зависимостью только от психостимуляторов превалировал нормальный метаболизм СИОЗС (Эсциталопрам), было значительно меньше жалоб на тошноту как нежелательную лекарственную реакцию на прием СИОЗС, преобладал аффективный компонент ПВН, при незначительной выраженности других компонентов и для купирования ПВН была в большинстве случаев эффективна монотерапия СИОЗС. И наоборот, среди пациентов с зависимостью от психостимуляторов и эпизодическим употреблением других ПАВ, а также с коморбидными психическими нарушениями было больше больных с ускоренным или сверхбыстрым метаболизмом СИОЗС или с замедленным метаболизмом или его отсутствием. Эти характеристики, наряду с интенсивным ПВН с выраженным не только аффективным, но и поведенческим и идеаторным компонентами, делали неэффективной монотерапию СИОЗС (Эсциталопрам), а в большинстве случаев приходилось с первого дня после купирования СО назначать комбинированную психофармакотерапию, включающую антидепрессант и антипсихотик и/или нормотимик.

На следующем этапе оценивалась взаимосвязь полиморфизма генов, контролирующих работу серотониновой системы (*5-HTTLPR*, *HTR2A*, *HTR2C*) и нейротрофического фактора головного мозга (*BDNF*), с эффективностью реабилитационных мероприятий и длительностью ремиссий. Было установлено, что у пациентов с зависимостью только от психостимуляторов и генотипами *SS* и *SL* (35 %) полиморфного варианта *5-HTTLPR* гена *SLC6A4* ( $p = 0,058$ ); *GA* и *AA* (36 %) гена *HTR2A* ( $p = 0,052$ ); *G* (56 %) гена *HTR2C* ( $p = 0,054$ ); *GG* (53 %) гена *BDNF* ( $p = 0,037$ ) эффективна стандартная мотивационная работа нахождение амбулаторной и стационарной реабилитации. У пациентов сочетание генотипов *SS* и *SL* полиморфного варианта *5-HTTLPR* гена *SLC6A4* ( $10,33 \pm 3,39$  мес.); *GA* и *AA* гена *HTR2A* ( $9,66 \pm 4,38$  мес.); *CG* и *G* гена *HTR2C* ( $10,50 \pm 3,81$  мес.); *GG* гена *BDNF* ( $9,91 \pm 4,23$  мес.) ассоциировано с более продолжительными ремиссиями ( $p < 0,001$ ).

У пациентов с зависимостью от психостимуляторов и эпизодическим употреблением других ПАВ и генотипами *SS* и *SL* (от 32 % до 45 %) полиморфного

варианта *5-HTTLPR* гена *SLC6A4* ( $p = 0,08$ ); *GA* и *AA* (от 29 % до 45 %) гена *HTR2A* ( $p = 0,040$ ); *G* (от 48 % до 51 %) гена *HTR2C* ( $p = 0,068$ ); *GG* (от 32 % до 51 %) гена *BDNF* ( $p = 0,014$ ) результативна усиленная мотивационная работа (выездная мотивационная интервенция, семейная мотивационная интервенция), нацеленная на прохождение реабилитации только в стационарных условиях. У пациентов сочетание генотипов *SS* и *SL* (от  $5,59 \pm 5,16$  мес. до  $8,78 \pm 4,99$  мес.) полиморфного варианта *5-HTTLPR* гена *SLC6A4*; *GG* (от  $5,82 \pm 5,27$  мес. до  $8,73 \pm 4,95$  мес.) гена *HTR2A*; *CG* и *C* (от  $5,75 \pm 5,39$  мес. до  $9,43 \pm 4,39$  мес.) гена *HTR2C*; *GA* и *AA* (от  $6,25 \pm 4,97$  мес. до  $9,60 \pm 4,22$  мес.) гена *BDNF* ассоциировано с более продолжительными ремиссиями.

В данном профиле выделена особая группа пациентов с сочетанной зависимостью от психостимуляторов и каннабиноидов, у которых сочетание генотипов *LL* ( $9,68 \pm 4,30$  мес.) полиморфного варианта *5-HTTLPR* гена *SLC6A4* ( $p = 0,029$ ); *GG* ( $9,56 \pm 4,58$  мес.) гена *HTR2A* ( $p < 0,05$ ); *G* ( $10,31 \pm 3,75$  мес.) гена *HTR2C* ( $p < 0,05$ ); *GG* ( $9,69 \pm 4,36$  мес.) гена *BDNF* ( $p = 0,010$ ) ассоциировано с более продолжительными ремиссиями.

Больные с зависимостью от психостимуляторов и коморбидной психиатрической патологией с генотипами *SS* и *SL* (37 %) полиморфного варианта *5-HTTLPR* гена *SLC6A4* ( $p = 0,081$ ); *GA* и *AA* (33 %) гена *HTR2A* ( $p = 0,028$ ); *G* (47 %) гена *HTR2C* ( $p = 0,051$ ); *GG* (34 %) гена *BDNF* ( $p = 0,035$ ) характеризуются особой тяжестью коморбидных расстройств, добиваются хороших результатов лечения только при усиленной мотивационной работе с привлечением семьи и прохождением реабилитации в стационарных условиях. У пациентов сочетание генотипов *SS* и *SL* ( $10,33 \pm 3,39$  мес.) полиморфного варианта *5-HTTLPR* гена *SLC6A4* ( $p < 0,05$ ); *GG* ( $9,36 \pm 4,54$  мес.) гена *HTR2A* ( $p < 0,05$ ); *CG* и *C* ( $10,50 \pm 3,00$  мес.) гена *HTR2C* ( $p < 0,05$ ); *GA* и *AA* ( $8,27 \pm 4,58$  мес.) гена *BDNF* ( $p < 0,05$ ) ассоциировано с более продолжительными ремиссиями.

В результате исследования можно с уверенностью сделать заключение о том, что на формирование у пациентов зависимости от психостимуляторов, на употребление вместе с психостимуляторами других ПАВ, а также на

эффективность психофармакотерапии, реабилитационных мероприятий и длительность ремиссии оказывает влияние целый ряд факторов. К личностным факторам можно отнести особенности темперамента, характера, личности пациентов, а также коморбидную психиатрическую патологию. К клинко-психопатологическим факторам можно отнести возраст первых проб ПАВ и сроки формирования СО психостимуляторов, основные клинические проявления СО и синдрома зависимости от психостимуляторов (аффективные нарушения в рамках СО и ПВН, показатели тяжести зависимости от психостимуляторов и их динамика). К генетическим факторам можно отнести наследственную отягощенность как проявление генетического риска развития зависимости от психостимуляторов, полиморфные варианты генов, определяющие эффективность психофармакотерапии (*CYP2C19\*17* и *CYP2C19\*2*), реабилитационных мероприятий и длительность ремиссий (*5-HTTLPR*, *HTR2A*, *HTR2C*, *BDNF*).

## ВЫВОДЫ

1. В результате факторного анализа наиболее значимых данных для формирования персонализированного подхода к терапии созданы три персонализированных клинико-генетических профиля пациентов с зависимостью от психостимуляторов.

2. Первый профиль характерен для группы пациентов с зависимостью только от психостимуляторов.

2.1. У пациентов данного профиля отмечаются высокий уровень наследственной отягощенности наркологическими заболеваниями, медленное формирование зависимости, умеренная интенсивность патологического влечения к ПАВ с преобладанием в структуре аффективного компонента.

2.2. Для клинических проявлений в постабстинентном периоде наиболее характерны депрессивно-дисфорические нарушения, тоскливый фон настроения, раздражительность.

2.3. В структуре личности преобладают шизоидные черты, ведомость, потребность в помощи со стороны, относительная сохранность критических способностей, что способствует их лучшей адаптации к лечебно-реабилитационному процессу.

2.4. В фармакогенетическом статусе преобладают генотипы *CC* гена *CYP2C19\*17* и *GG* гена *CYP2C19\*2*. Для коррекции аффективных нарушений показана монотерапия СИОЗС в среднетерапевтических дозировках. Эффективность монотерапии достигает 63 % ( $p < 0,005$ ).

2.5. В фармакодинамическом статусе преобладают генотипы *SS* и *SL* полиморфного варианта *5-HTTLPR* гена *SLC6A4*; *GA* и *AA* гена *HTR2A*; *G* гена *HTR2C*; *GG* гена *BDNF*. Для коррекции расстройств в мотивационной сфере показаны стандартизированные мотивационные техники (мотивационное интервью, когнитивно-поведенческая терапия, поведенческий тренинг) в стационарных и амбулаторных условиях. Индекс тяжести зависимости через 12 месяцев реабилитации снижается с 9 до 1 балла.

3. Второй профиль характерен для группы пациентов с зависимостью от психостимуляторов и эпизодическим употреблением других ПАВ (каннабиноиды, опиоиды, алкоголь, несколько ПАВ).

3.1. У пациентов данного профиля отмечаются высокий уровень наследственной отягощенности наркологическими и психическими заболеваниями, быстрое формирование зависимости, максимальная интенсивность патологического влечения к ПАВ с преобладанием аффективного, поведенческого и идеаторного компонентов.

3.2. Для клинических проявлений в постабстинентном периоде наиболее характерны тревожно-ипохондрические переживания, тревожно-злобный фон настроения, дисфорические вспышки, стойкая бессонница, суицидальные мысли.

3.3. В структуре личности преобладают антисоциальные черты, криминальное поведение, эгоцентричность, отсутствие потребности в помощи со стороны, снижение критических способностей, что затрудняет их адаптацию к лечебно-реабилитационному процессу.

3.4. В фармакогенетическом статусе преобладают генотипы *CT* и *TT* гена *CYP2C19\*17*; *GA* и *AA* гена *CYP2C19\*2*. Для коррекции аффективных нарушений применение СИОЗС не показано, показаны применение антидепрессантов других групп и комбинированная психофармакотерапия.

3.5. В фармакодинамическом статусе преобладают генотипы *SS* и *SL* полиморфного варианта *5-HTTLPR* гена *SLC6A4*; *GA* и *AA* гена *HTR2A*; *G* гена *HTR2C*; *GG* гена *BDNF*. Для коррекции расстройств в мотивационной сфере показаны усиленные модифицированные мотивационные техники только в стационарных условиях. Индекс тяжести зависимости через 12 месяцев реабилитации снижается с 9 до 6 баллов. Пациентам этого профиля требуется дополнительная психотерапевтическая проработка (когнитивно-поведенческая и личностно-ориентированная психотерапия) в основных жизненных сферах.

4. Третий профиль характерен для группы пациентов с зависимостью от психостимуляторов и коморбидной психиатрической патологией.

4.1. У пациентов данного профиля отмечаются высокий уровень наследственной отягощенности психическими заболеваниями, быстрое формирование зависимости, высокая интенсивность патологического влечения к ПАВ с преобладанием аффективного и идеаторного компонентов.

4.2. В качестве коморбидной психиатрической патологии у пациентов данного профиля чаще всего встречаются «Шизотипическое расстройство» (F21; 64 %), «Генерализованное тревожное расстройство» (F41.1; 21 %), «Депрессивный эпизод» разной степени тяжести (F32; 15 %). У пациентов с шизотипическим расстройством тяжесть коморбидных расстройств усугубляет течение зависимости и проявляется депрессивными нарушениями с тоскливым оттенком, тревожными расстройствами, моторной заторможенностью. У пациентов с генерализованным тревожным расстройством в структуре аффективных нарушений преобладают депрессивные нарушения с выраженной тревогой, чувством страха, соматическими жалобами. У пациентов с депрессивным эпизодом разной степени тяжести в структуре аффективных нарушений преобладают депрессивные нарушения с ангедонией, самообвинением, суицидальными мыслями, моторной заторможенностью.

4.3. В фармакогенетическом статусе преобладают генотипы *CT* и *TT* гена *CYP2C19\*17*; *GA* и *AA* гена *CYP2C19\*2*. Для коррекции аффективных нарушений применение СИОЗС не показано, показаны применение антидепрессантов других групп и комбинированная психофармакотерапия с учетом коморбидной патологии.

4.4. В фармакодинамическом статусе преобладают генотипы *SS* и *SL* полиморфного варианта *5-HTTLPR* гена *SLC6A4*; *GA* и *AA* гена *HTR2A*; *G* гена *HTR2C*; *GG* гена *BDNF*. Для коррекции расстройств в мотивационной сфере показаны усиленные мотивационные техники, модифицированные для коморбидных больных только в стационарных условиях с привлечением семьи и специалистов социальной службы. Индекс тяжести зависимости через 12 месяцев реабилитации снижается с 9 до 4 баллов. Пациентам этого профиля требуется дополнительная психотерапевтическая коррекция (когнитивно-поведенческая и

лично-ориентированная психотерапия) психических расстройств в структуре коморбидного психиатрического заболевания.

5. Разработанный персонализированный алгоритм выбора тактики психофармакотерапии и психотерапевтического ведения пациентов с зависимостью от психостимуляторов на основе определения клинико-генетического профиля больного позволяет увеличить продолжительность терапевтических ремиссий и повышает их качество.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для определения персонализированного клинико-генетического профиля пациента с зависимостью от психостимуляторов необходимо определять:

1. Особенности темперамента и характера пациента, степень заострения патохарактерологических черт личности. Рекомендовано использовать опросник темперамента и характера (Temperament and Character Inventory, TCI-125);

2. Клинические особенности пациента: уровень наследственной отягощенности, употребление других ПАВ вместе с психостимуляторами, наличие и тяжесть коморбидной психиатрической патологии;

3. Интенсивность ПВН и ведущий компонент или компоненты ПВН. Рекомендовано использовать визуально-аналоговую шкалу ПВН (Visual Analogue Scale, VAS) [65];

4. Тяжесть аффективных нарушений в постабстинентном периоде и перед выпиской из стационара. Рекомендовано использовать шкалу оценки тяжести депрессии Монтгомери – Асберга (Montgomery – Asberg Depression Rating, MADRS), для самодиагностики уровня депрессии – тест-опросник Бека (Beck Depression Inventory, BDI);

5. Тяжесть зависимости от психостимуляторов в постабстинентный период и перед выпиской из стационара путем комплексной оценки основных жизненных сфер. Рекомендовано использовать опросник «Индекс тяжести зависимости» (Addiction Severity Index, ASI);

6. Определить активность фармакогенетических маркеров (*CYP2C19\*17* и *CYP2C19\*2*). Пациентам с нормальной активностью (полиморфизмом *CC* гена *CYP2C19\*17* и *GG* гена *CYP2C19\*2*) для купирования аффективных нарушений показана монотерапия СИОЗС в среднетерапевтических дозировках. Пациентам со сниженной или отсутствием активности *CYP2C19* (полиморфизмы *CT* и *TT* гена *CYP2C19\*17*, *GA* и *AA* гена *CYP2C19\*2*) монотерапия СИОЗС не показана, эффективны антидепрессанты из других групп и комбинированная (антипсихотик и/или нормотимик) психофармакотерапия;

7. Определить активность фармакодинамических маркеров, контролирующих работу серотониновой системы (*SLC6A4* (*5-HTTLPR*), *HTR2A*, *HTR2C*) и нейропластических процессов (*BDNF*) головного мозга, с целью более эффективного мотивирования на прохождение курса реабилитации и достижения продолжительной ремиссии.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота
ИРК	– индивидуальная карта исследования больного с зависимостью от психостимуляторов
ЛРП	– лечебно-реабилитационная программа
МДМА	– 3,4-Метилендиоксиметамфетамин
МДПВ	– метилендиоксипировалерон
МКБ	– Международная классификация болезней
МР	– медицинская реабилитация
НПВ	– новое психоактивное вещество
ОАС	– опиный абстинентный синдром
ПАВ	– психоактивное вещество
ПВН	– патологическое влечение к наркотику
СДВГ	– синдром дефицита внимания и гиперактивности
СИОЗС	– селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
СО	– синдром отмены
ТГК	– тетрагидроканнабинол
УРП	– уровень реабилитационного потенциала
ЦНС	– центральная нервная система
3-СМС	– 3-Chloromethcathinone
3-ММС	– 3-Methylmethcathinone
4-СМС	– 4-Chloromethcathinone
$\alpha$ -PVP	– $\alpha$ -Пирролидинопентиофенон
ASI	– Addiction Severity Index (опросник «Индекс тяжести зависимости», ИТЗ)
BDI	– Beck Depression Inventory (шкала самооценки депрессии Бека)
BDNF	– Brain Derived Neurotrophic Factor (нейротрофический фактор головного мозга)

- COVID-19 – острая респираторная инфекция, вызываемая коронавирусом SARS-CoV-2
- CYP2C19 – цитохром P-450 2C19
- DAT – Dopamine Transporter (белок-переносчик дофамина)
- DBH – Dopamine beta-hydroxylase (дофамин-бета-гидроксилаза)
- HTR2A – 5-Hydroxytryptamine Receptor 2A (рецептор серотонина типа 2A)
- HTR2C – 5-Hydroxytryptamine Receptor 2C (рецептор серотонина типа 2C)
- HWE – Hardy – Weinberg Equilibrium (частота распределения генотипов согласно закону Харди – Вайнберга)
- MADRS – Montgomery – Asberg Depression Rating (шкала оценки депрессии Монтгомери – Асберга)
- SLC6A4 – Solute Carrier Family 6 Member 4 (Hydroxy Triptamine Transporter (5-HTTLPR) Gene-Linked Promoter Region) (полиморфный участок гена, кодирующий транспортер серотонина в синаптической щели)
- TCI – Temperament and Character Inventory (опросник темперамента и характера)
- VAS – Visual Analogue Scale (визуально-аналоговая шкала патологического влечения)
- VMAT-2 – везикулярный переносчик моноаминов 2

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Агибалова, Т.В. Анализ факторов, влияющих на формирование ремиссии у наркологических больных / Т.В. Агибалова, В.Н. Нобатова. – Текст: непосредственный // Наркология. – 2020. – Т. 19, № 12. – С. 89–94.
2. Агибалова, Т.В. Введение в психотерапию в наркологии, применение научно-доказательных моделей психотерапевтического воздействия. Оценка эффективности психотерапии / Т.В. Агибалова, Д.И. Шустов, О.Д. Тучина. – Текст: непосредственный // Иванец, Н.Н. Национальное руководство по наркологии. Глава 10 / Н.Н. Иванец, И.П. Анохина, М.А. Винникова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – С. 688–699.
3. Агибалова, Т.В. Клинические рекомендации по медицинской реабилитации больных наркологического профиля: психотерапия в программах медицинской реабилитации / Т.В. Агибалова, П.В. Тучин, О.Д. Тучина. – Текст: непосредственный // Вопросы наркологии. – 2015. – № 3. – С. 87–107.
4. Агибалова, Т.В. Применение антидепрессанта Ципрамил при лечении алкогольной зависимости / Т.В. Агибалова, Н.Н. Иванец. – Текст: непосредственный // Вопросы наркологии. – 2002. – № 1. – С. 15–19.
5. Агибалова, Т.В. Применение психотерапии в реабилитации наркологических больных / Т.В. Агибалова, О.Д. Тучина, А.В. Смышляев. – Текст: непосредственный // Вопросы наркологии. – 2017. – № 8(156). – С. 82–84.
6. Аддиктологическая характеристика студентов медицинского вуза: влияние пола и стажа обучения / А.В. Меринов, А.С. Новикова, Н.Л. Меринов [и др.]. – Текст: непосредственный // Девиантология. – 2021. – Т. 5. – № 1(8). – С. 39–47.
7. Айзберг, О.Р. Новые психоактивные вещества / О.Р. Айзберг, И.Д. Шилейко, О.В. Лисковский. – Текст: непосредственный // Медицинский журнал. – 2018. – № 4(66). – С. 4–9.
8. Алгоритм провитального терапевтического интервью при сборе суицидального анамнеза в наркологической практике / Д.И. Шустов,

А.В. Меринов, А.Д. Шустов [и др.]. – Текст: непосредственный // Суицидология. – 2020. – Т. 11. – № 1(38). – С. 84–97.

9. Александровский, Ю.А. Предболезненные состояния и пограничные психические расстройства / Ю.А. Александровский. – Москва, 2010. – 272 с. – ISBN 978-5-904090-28-9. – Текст: непосредственный.

10. Андропова, Н.В. Социально-биологическая и клиническая характеристика лиц, перенесших интоксикационный психоз вследствие употребления синтетических психоактивных веществ / Н.В. Андропова, О.П. Бурлака, Н.Н. Максименко. – Текст: непосредственный // Научный журнал «Apriori. Серия: естественные и технические науки». – 2015. – № 3. – С. 3–10.

11. Анохина, И.П. Медико-биологические основы болезней зависимости от психоактивных веществ / И.П. Анохина. – Москва: Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского, 2020. – 231 с. – Текст: непосредственный.

12. Антидепрессант Феварин в комплексной терапии героиновой наркомании / А.В. Надеждин, А.А. Воронков, Е.Ю. Тетенова [и др.]. – Текст: непосредственный // Вопросы наркологии. – 2002. – № 3. – С. 26–32.

13. Анцыборов, А.В. Синтетические катионы «Соли для ванн»: механизм действия, токсикологические аспекты, клиника, формирование зависимости / А.В. Анцыборов, В.В. Мрыхин. – Текст: непосредственный // Интерактивная наука. – 2017. – № 5(15). – С. 29–39.

14. Асадуллин, А.Р. Синтетические триптамины: избранные вопросы классификации, механизм действия, клиника интоксикации / А.Р. Асадуллин, А.В. Анцыборов, Э.А. Ахметова. – Текст: непосредственный // Девиантология. – 2017. – Т. 1, № 1. – С. 26–35.

15. Асанович, М.А. Метрическая система Раша в клинической психодиагностике: методологические и прикладные аспекты: специальность 19.00.04 «Медицинская психология» / Асанович Марат Алиевич; Учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет». – Гродно, 2019. – 46 с. – Текст: непосредственный.

16. Белокрылов, И.В. Общие характеристики личностного предрасположения к зависимости от психоактивных веществ (проблема «преаддиктивной личности») / И.В. Белокрылов. – Текст: непосредственный // Вопросы наркологии. – 2005. – № 1. – С. 48–55.

17. Бессонова, Н.Н. Особенности диагностики и коррекции психоэмоциональных состояний у наркозависимых-потребителей психостимуляторов амфетаминового ряда / Н.Н. Бессонова. – Москва: Кредо, 2021. – 40 с. – ISBN 978-5-91375-143-0. – Текст: непосредственный.

18. Биопсихосоциальная модель в психиатрии как оптимальная парадигма для современных биомедицинских исследований / Н.Г. Незнанов, Г.В. Рукавишников, Е.Д. Касьянов [и др.]. – Текст: непосредственный // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2020. – № 2. – С. 3–15.

19. Бохан, А.Н. Аутодеструктивность в формировании аддиктивных и невротических расстройств / А.Н. Бохан, И.В. Воеводин. – Текст: непосредственный // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. – 2016. – № 1. – С. 59–65.

20. Брюн, Е.А. Реабилитационно-профилактические технологии наркологической помощи / Е.А. Брюн, В.Г. Москвичев, И.В. Духанина. – Текст: непосредственный // Здравоохранение Российской Федерации. – 2007. – № 4. – С. 16–19.

21. Брюн, Е.А. Совершенствование технологий управления профилактической и лечебно-реабилитационной наркологической помощью: специальность 14.00.33 «Общественное здоровье и здравоохранение», 14.00.45 «Наркология»: диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Брюн Евгений Алексеевич; ГОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию Росздрава». – Москва, 2007. – 273 с. – Текст: непосредственный.

22. Валентик, Ю.В. Руководство по реабилитации больных с зависимостью от психоактивных веществ / Ю.В. Валентик, Н.А. Сирота. – Москва, 2002. – 256 с. – ISBN 5-94973-005-4. – Текст: непосредственный.

23. Взаимосвязь активности изофермента цитохрома P-450 3A4 с профилем эффективности и безопасности Галоперидола у пациентов, страдающих патологическим влечением к алкоголю / М.С. Застрожин, В.В. Смирнов, Д.А. Сычев [и др.]. – Текст: непосредственный // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2015. – Т. 23, № 4. – С. 51–56.

24. Винникова, М.А. Возможности применения Феварина (Флувоксамина) в терапии аффективных нарушений, встречающихся при болезнях зависимости / М.А. Винникова, А.В. Козырева. – Текст: непосредственный // Наркология. – 2010. – Т. 9, № 9(105). – С. 69–76.

25. Винникова, М.А. Место селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) в терапии депрессивных расстройств при алкогольной зависимости / М.А. Винникова, С.Д. Комаров. – Текст: непосредственный // Вопросы наркологии. – 2021. – № 9(204). – С. 43–56.

26. Винникова, М.А. Особенности употребления психоактивных веществ у пациентов, страдающих заболеваниями шизофренического спектра / М.А. Винникова, Е.В. Ежкова. – Текст: непосредственный // Вопросы наркологии. – 2018. – № 5(165). – С. 101–104.

27. Винникова, М.А. Терапевтические стратегии модификационной профилактики при синдроме зависимости, вызванном сочетанным употреблением психоактивных веществ: обзор данных литературы / М.А. Винникова, Е.В. Ежкова, Р.А. Булатова. – Текст: непосредственный // Профилактическая медицина. – 2018. – Т. 21, № 2-1. – С. 61–67.

28. Влияние активности CYP2D6 на эффективность и безопасность Миртазапина у пациентов с депрессивными расстройствами, коморбидными с алкогольной зависимостью / М.С. Застрожин, А.П. Антоненко, Е.П. Панкратенко [и др.]. – Текст: непосредственный // Наркология. – 2018. – Т. 17, № 12. – С. 60–68.

29. Влияние полиморфизма *abcb1* на профиль эффективности и безопасности Флувоксамина у пациентов с депрессивными расстройствами, коморбидными с алкогольной зависимостью / М.С. Застрожин, Е.А. Гришина, К.А. Рыжикова [и др.]. – Текст: непосредственный // Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. – 2020. – Т. 11, № 3. – С. 570–577.

30. Влияние полиморфизма гена *CYP3A5* на профиль эффективности и безопасности Галоперидола у пациентов, страдающих алкогольной зависимостью / М.С. Застрожин, Д.А. Сычев, Е.А. Гришина [и др.]. – Текст: непосредственный // Наркология. – 2016. – Т. 15, № 12(180). – С. 42–46.

31. Влияние полиморфизма гена *CYP3A5* на профиль эффективности и безопасности Карбамазепина у пациентов с аффективными расстройствами, коморбидными с алкогольной зависимостью / М.С. Застрожин, Е.А. Гришина, А.С. Сорокин [и др.]. – Текст: непосредственный // Наркология. – 2018. – Т. 17, № 5. – С. 36–44.

32. Влияние полиморфизма гена нейротрофического фактора головного мозга на эффективность лечебных и реабилитационных мероприятий у пациентов с зависимостью от психостимуляторов / К.Н. Поплевченков, Т.В. Агибалова, М.С. Застрожин [и др.]. – Текст: непосредственный // Неврологический вестник. – 2021. – Том LIII, Вып. 3. – С. 25–32.

33. Возможности применения антидепрессантов для лечения коморбидных больных с депрессивными расстройствами, страдающих алкогольной зависимостью / М.С. Застрожин, Д.А. Сычев, Е.А. Гришина [и др.]. – Текст: непосредственный // Наркология. – 2017. – Т. 16, № 1(181). – С. 82–86.

34. Володин, Б.Ю. Взаимоотношенческий (Relatoinal) подход в психотерапии / Б.Ю. Володин. – Текст: непосредственный // 2018. – № 4(23). – С. 775–792.

35. Вопросы диагностики и терапевтической тактики коморбидных расстройств: синдром дефицита внимания и гиперактивности и употребление психоактивных веществ / Р.Р. Шарафиев, А.Р. Асадуллин, А.В. Анцыборов [и др.]. – Текст: непосредственный // Девиантология. – 2018. – Т. 2, № 1. – С. 3–11.

36. Воробьева, Е.В. Влияние ретроспективной оценки материнского стиля воспитания, реализуемого в детстве, на проявления алекситимии и эмпатии у молодежи с полинаркоманией / Е.В. Воробьева, И.П. Шульгина, П.Н. Ермаков. – Текст: непосредственный // Российский психологический журнал. – 2015. – Т. 12, № 3. – С. 114–133.

37. Воробьевский, О.И. Психологические особенности лиц молодежного возраста, употребляющих психостимуляторы / О.И. Воробьевский. – Текст: непосредственный // Известия Российского государственного педагогического университета им. А.И. Герцена. – 2007. – Т. 16, № 40. – С. 378–383.

38. Всемирный доклад о наркотиках // UNODC. Управление Организации Объединенных Наций по наркотикам и преступности. – Нью-Йорк: ООН, 2023. – 52 с.: электронная версия. URL: [https://www.unodc.org/res/WDR-2023/WDR23\\_ExSum\\_Russian.pdf](https://www.unodc.org/res/WDR-2023/WDR23_ExSum_Russian.pdf) (дата обращения: 24.04.2023).

39. Головкин, А.И. Нейротрофические факторы головного мозга. Нейрохимические и наркологические аспекты / А.И. Головкин. – Текст: непосредственный // Нейрохимия. – 2008. – № 25(4). – С. 261–271.

40. ГОСТ Р 54990-2012. Социальное обслуживание населения. Реабилитационные услуги лицам, зависимым от наркотических средств, психотропных веществ и алкоголя. Основные виды социальных услуг: утвержден и введен в действие Приказом Росстандарта от 18.09.2012 N 327-ст.: дата введения 2013-01-07. – Москва: Стандартинформ, 2012. – 12 с.

41. Гуткевич, Е.В. Психическое здоровье семьи: научно-исторический контекст и актуальные исследования томских ученых / Е.В. Гуткевич, Н.А. Бохан, О.Э. Перчаткина. – Текст: непосредственный // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2021. – № 3(112). – С. 5–19.

42. Драгович, А.Ю. Генетическая и геномная основа агрессивного поведения человека / А.Ю. Драгович, С.А. Боринская. – Текст: непосредственный // Генетика. – 2019. – № 55(12). – С. 1381–1396.

43. Дралюк, Н.М. Некоторые характеристики злоупотребления синтетическими катинонами / Н.М. Дралюк. – Текст: непосредственный // Наркология. – 2018. – № 1. – С. 54–57.

44. Дудко, Т.Н. Концепции, принципы, технологии, методология, условия, порядок оказания реабилитационной помощи / Т.Н. Дудко. – Текст: непосредственный // Иванец, Н.Н. Наркология: национальное руководство / Н.Н. Иванец, И.П. Анохина, М.А. Винникова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – С. 774–787.

45. Дудко, Т.Н. Уровни реабилитационного потенциала наркологических больных как основа дифференцированной системы их медико-социальной реабилитации / Т.Н. Дудко. – Текст: непосредственный // Вопросы наркологии. – 2000. – № 3. – С. 13–21.

46. Егоров, А.Ю. Дизайнерские наркотики: новая проблема подростковой наркологии / А.Ю. Егоров. – Текст: непосредственный // Вопросы психического здоровья детей и подростков. – 2018. – Т. 18, № 2. – С. 83–91.

47. Ениколопов, С.Н. Апробация биосоциальной методики Клонинжера «Структура характера и темперамента» / С.Н. Ениколопов, А.Г. Ефремов. – Текст: непосредственный // Материалы 1-й международной конференции, посвященной памяти Б.В. Зейгарник. – Москва, 2001. – С. 104–105.

48. Ефремов, И.С. Генетические маркеры риска формирования зависимости от синтетических катинонов / И.С. Ефремов, А.Р. Асадуллин. – Текст: непосредственный // Вопросы наркологии. – 2019. – № 8(179). – С. 61–62.

49. Зависимость от новых психоактивных веществ / А.В. Масякин, В.Ю. Скрыбин, Е.Ю. Харитоненкова [и др.]. – Москва: Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента Российской Федерации, 2023. – 64 с. – ISBN 978-5-6046704-8-4. – Текст: непосредственный.

50. Злоупотребление психоактивными веществами (клинические и правовые аспекты) / Т.Б. Дмитриева, А.Л. Игонин, Т.В. Клименко [и др.]. – Москва:

МНЦ «Инфокоррекция», 2003. – 316 с. – ISBN 5-94973-004-6. – Текст: непосредственный.

51. Изучение возможностей применения стандартизированных шкал самооценки тревоги и депрессии при обследовании больных пожилого возраста: шкалы-опросники депрессии / Н.Н. Иванец, М.А. Кинкулькина, Т.И. Авдеева [и др.]. – Текст: непосредственный // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – № 116(10). – С. 51–59.

52. Исследование вклада полиморфных вариантов генов серотониновых рецепторов HTR2A и HTR2C в развитие алкогольной зависимости / Е.Г. Полтавская, Е.В. Михалицкая, О.Ю. Федоренко [и др.]. – Текст: непосредственный // Успехи современной науки и образования. – 2016. – Т. 8, № 12. – С. 26–31.

53. Исследование эффективности различных схем замены антидепрессанта при развитии синдрома СИОЗС-индуцированной апатии / В.Э. Медведев, Р.А. Кардашян, В.И. Фролова [и др.]. – Текст: непосредственный // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2020. – Т. 12, № 2. – С. 48–56.

54. Катан, Е.А. Распространенность неблагоприятного детского опыта среди наркологических пациентов / Е.А. Катан, А.Р. Асадуллин, В.В. Карпец. – Текст: непосредственный // Вопросы наркологии. – 2023. – Т. 35, № 5. – С. 35–56.

55. Кибитов, А.О. Биологические исследования в наркологии: современное состояние и перспективы развития / А.О. Кибитов, И.Ю. Шамакина. – Текст: непосредственный // Вопросы наркологии. – 2021. – № 6(201). – С. 6–16.

56. Кибитов, А.О. Генетические аспекты наркологических заболеваний. Монография / А.О. Кибитов. – Москва: Издательство «Прометей», 2021. – 321 с. – ISBN 978-5-00172-162-8. – Текст: непосредственный.

57. Кибитов, А.О. Поиск молекулярно-генетических маркеров высокого риска наркологических заболеваний / А.О. Кибитов, В.М. Бродянский, И.П. Анохина. – Текст: непосредственный // Вопросы наркологии. – 2015. – № 5. – С. 85–98.

58. Кинкулькина, М.А. Психотические расстройства, связанные с употреблением синтетических катинонов (аналитический обзор) / М.А. Кинкулькина, М.А. Винникова, В.В. Северцев. – Текст: непосредственный // Наркология. – 2021. – Т. 20, № 7. – С. 52–60.

59. Клембовская, Е.В. Клинические особенности и судебно-психиатрическая оценка психотических состояний, вызванных употреблением МДПВ («Соли») / Е.В. Клембовская, Л.С. Сатьянова, Т.Б. Мустафина. – Текст: непосредственный // Вопросы наркологии. – 2018. – № 8. – С. 119–120.

60. Клинико-динамические особенности интоксикационных психозов, вызванных употреблением современных синтетических психоактивных веществ / Н.А. Афанасьева, М.А. Березовская, Т.В. Коробицина [и др.]. – Текст: непосредственный // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2017. – № 3(96). – С. 78–83.

61. Клинические и генетические маркеры риска развития острых алкогольных психозов и судорожных припадков у больных алкогольной зависимостью / С.А. Шувалов, Н.А. Чупрова, В.М. Бродянский [и др.]. – Текст: непосредственный // Российский психиатрический журнал. – 2014. – № 6. – С. 41–50.

62. Клинические особенности психотических расстройств вследствие употребления современных синтетических психостимуляторов (метилендиоксипировалерон) / И.Д. Спирина, С.Ф. Леонов, Я.С. Варшавский [и др.]. – Текст: непосредственный // Журнал психиатрии и медицинской психологии. – 2012. – № 2(29). – С. 109–113.

63. Клинические рекомендации по диагностике и лечению психических расстройств и расстройств поведения, связанных с употреблением психоактивных веществ (МКБ-10 F10–F19), и реабилитации больных наркологического профиля. – Москва: Ассоциация наркологов России, 2015. – Текст: непосредственный.

64. Копытов, А.В. Фармакотерапия алкогольной зависимости с учетом клинико-генетических особенностей серотониновой нейромедиаторной системы /

А.В. Копытов. – Текст: непосредственный // Медицинский журнал. – 2015. – № 4(54). – С. 70–76.

65. Крупицкий, Е.М. Применение принципов доказательной медицины при проведении клинических исследований в наркологии / Е.М. Крупицкий, А.В. Борцов. – Текст: непосредственный // Обзорение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2005. – № 1. – С. 4–9.

66. Крупицкий, Е.М. Фармакогенетика химических зависимостей / Е.М. Крупицкий, Э.А. Ахметова, А.Р. Асадуллин. – Текст: непосредственный // Обзорение психиатрии и медицинской психологии. – 2019. – № 4-1. – С. 12–20.

67. Куценко, В.П. Острые отравления амфетамином, первитином и экстази у детей / В.П. Куценко, Ю.Д. Олейникова, Д.Д. Ковалева. – Текст: непосредственный // Российский педиатрический журнал. – 2021. – Т. 24, № 4. – С. 262–263.

68. Лечение острых психозов, развившихся на фоне употребления современных синтетических психоактивных веществ / Н.А. Бохан, Г.М. Усов, С.А. Ракитин [и др.]. – Текст: непосредственный // Психиатрия. – 2022. – Т. 20, № 4. – С. 54–63.

69. Лиганды систем транспорта моноаминов как перспективные фармакологические средства для лечения наркоманий, вызванных психостимуляторами / А.И. Головкин, М.Б. Иванов, Е.С. Головкин [и др.]. – Текст: непосредственный // Наркология. – 2017. – № 2. – С. 54–65.

70. Личко, А.Е. Психопатии и акцентуации характера у подростков / А.Е. Личко. – Санкт-Петербург: Питер, 2022. – 304 с. – ISBN 9785446109258. – Текст: непосредственный.

71. Любов, Е.Б. Зависимые от психоактивных веществ как группа риска суицидального поведения / Е.Б. Любов. – Текст: непосредственный // Российский психиатрический журнал. – 2017. – № 3. – С. 19–25.

72. Маклеллан, Э.Т. Индекс тяжести зависимости: версия Treatnet руководство и опросник: русская версия: пилотное издание: переработанная версия к руководству «Индекс тяжести зависимости» (ИТЗ) 1990 года, разработанному Пенсильванским университетом совместно с Центром управления по делам

бывших военнослужащих в целях изучения алкогольной и наркотической зависимости / Т. Маклеллан, Д. Каризе; [UNODC. Упр. Орг. Объединенных Наций по наркотикам и преступности]. – Москва: УНП ООН, 2009. – 128 с. – Текст: непосредственный.

73. Михайлов, М.А. Измененные состояния сознания, вызванные приемом психоактивных веществ. Два случая психотических расстройств в результате употребления психоделика растительного происхождения Аяуаски / М.А. Михайлов. – Текст: непосредственный // Наркология. – 2019. – Т. 18, № 10. – С. 63–72.

74. Михеенкова, Н.М. Серотониновый синдром: клиника, патофизиология и терапия / Н.М. Михеенкова, П.В. Рывкин, С.Н. Мосолов. – Текст: непосредственный // Современная терапия психических расстройств. – 2022. – № 2. – С. 53–63.

75. Мозговой нейротрофический фактор и его низкомолекулярные миметики / Т.А. Гудашева, А.В. Тарасюк, П.Ю. Поварнина [и др.]. – Текст: непосредственный // Фармакокинетика и фармакодинамика. – 2017. – № 3. – С. 3–5.

76. Мониторинг потребления психоактивных веществ в Москве в 2014–2018 годах: аналитический обзор № 31 / О.Ж. Бузик, Е.А. Кошкина, В.Ф. Егоров [и др.]. – Москва, 2019. – 38 с. – Текст: непосредственный.

77. Мониторинг психических и поведенческих расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ в Москве в 2017–2018 годах / Е.А. Кошкина, Е.А. Брюн, В.В. Киржанова [и др.]. – Текст: непосредственный // Наркология. – 2020. – № 4. – С. 22–34.

78. Москаленко, В.Д. Взрослые дети больных зависимостями: медицинские и психологические проблемы / В.Д. Москаленко. – Текст: непосредственный // Вопросы наркологии. – 2014. – № 2. – С. 50–67.

79. Москаленко, В.Д. Зависимость: семейная болезнь. В семье зависимость от алкоголя и наркотиков. Как выжить тем, кто рядом? / В.Д. Москаленко. –

Москва: ПЕР СЭ, 2009. – 351 с. – ISBN 978-5-9292-0187-5. – Текст: непосредственный.

80. Мохначев, С.О. Клиника синдрома отмены у несовершеннолетних пациентов с зависимостью от психостимуляторов амфетаминового ряда / С.О. Мохначев, М.Л. Рохлина, М.С. Саунова. – Текст: непосредственный // Вопросы наркологии. – 2015. – № 1. – С. 37–46.

81. Мохначев, С.О. Клиника сравнительного анализа синдрома отмены психостимуляторов амфетаминового ряда с учетом возраста больных / С.О. Мохначев, М.Л. Рохлина, М.С. Саунова. – Текст: непосредственный // Наркология. – 2015. – Т. 14, № 12(168). – С. 12–17.

82. Мохначев, С.О. Терапия синдрома зависимости от психостимуляторов: обзор международных исследований / С.О. Мохначев, Н.Н. Усманова, М.А. Винникова. – Текст: непосредственный // Вопросы наркологии. – 2014. – № 4. – С. 117–134.

83. Мрыхин, В.В. Дизайнерские наркотики: краткая история, попытка систематизации на примере «Спайсов» и «Солей» / В.В. Мрыхин, А.В. Анцыборов. – Текст: непосредственный // Неврологический вестник. – 2017. – Т. 49, № 1. – С. 91–100.

84. Наркология: национальное руководство. 2-е издание, переработанное и дополненное / Под ред. Н.Н. Иванца, И.П. Анохиной, М.А. Винниковой. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 944 с. – ISBN 978-5-9704-3888-6. – Текст: непосредственный.

85. Негативное влияние семейной отягощенности на готовность стационарных пациентов с наркотической зависимостью к прохождению реабилитационной программы / А.О. Кибитов, Л.П. Бабичева, Н.А. Чупрова [и др.]. – Текст: непосредственный // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – № 118(2). – С. 65–73.

86. Новиков, В.В. Сравнительная характеристика невротических расстройств, наблюдающихся у ВИЧ-инфицированных с и без инъекционного

наркопотребления / В.В. Новиков, Д.Ф. Хритинин. – Текст: непосредственный // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2020. – № 1. – С. 64–69.

87. Новые психоактивные вещества (дизайнерские наркотики): подход к классификации / А.Р. Асадуллин, Э.А. Ахметова, И.С. Ефремов [и др.]. – Текст: непосредственный // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2019. – Т. 21, № 5. – С. 4–9.

88. Овсянников, М.В. Основные типы аддиктивных расстройств у больных шизофренией / М.В. Овсянников. – Текст: непосредственный // Известия вузов. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. – 2006. – № 4. – С. 112–115.

89. Особенности анозогнозии при синдроме зависимости от психостимуляторов / Е.А. Грановская, В.В. Бочаров, А.М. Шишкова [и др.]. – Текст: непосредственный // Медицина: теория и практика. – 2019. – Т. 4, № 5. – С. 161–162.

90. Особенности ведения пациентов с зависимостью от синтетических психостимуляторов в отделении медицинской реабилитации / А.В. Покровская, Ю.В. Дубчак, Ю.Е. Алимбекова [и др.]. – Текст: непосредственный // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2016. – № 2(91). – С. 113–116.

91. Особенности парентерального употребления метилendioксипировалерона пациентом с синдромом зависимости от синтетических стимуляторов / А.Р. Асадуллин, В.Л. Юлдашев, Э.А. Ахметова [и др.]. – Текст: непосредственный // Медицинский вестник Башкортостана. – 2016. – № 4. – С. 87–91.

92. Особенности ретестовой надежности шкалы депрессии А. Бека / С.П. Елшанский, А.Ф. Ануфриев, О.С. Ефимова [и др.] // Психология, социология и педагогика. – 2016. – № 4. Электрон. версия. URL: <https://psychology.snauka.ru/2016/04/6649> (дата обращения: 27.10.2023).

93. Оценка деятельности наркологической службы города Москвы в сравнении с деятельностью наркологической службы Российской Федерации за период 2011–2020 гг. / Е.А. Брюн, С.Г. Копоров, В.В. Шипицин [и др.]. – Текст: непосредственный // Наркология. – 2022. – Т. 21, № 1. – С. 3–15.

94. Перегуд, Д.И. Дисбаланс нейротрофического фактора мозга (BDNF) как фактор патогенеза алкогольной зависимости / Д.И. Перегуд, Л.Ф. Панченко, Н.В. Гуляева. – Текст: непосредственный // Вопросы наркологии. – 2016. – № 9–10. – С. 29–41.

95. Персонализированный подход к назначению Миртазапина у пациентов с депрессивными расстройствами, коморбидными с алкогольной зависимостью / М.С. Застрожин, В.Ю. Скрябин, А.С. Сорокин [и др.]. – Текст: непосредственный // Московская медицина. – 2019. – № 6(34). – С. 46.

96. Персонализированный подход к реабилитации пациентов с зависимостью от психостимуляторов: методические рекомендации / Составители: К.Н. Поплевченков, Т.В. Агибалова, М.С. Застрожин [и др.]. – Москва: ГБУЗ «МНПЦ наркологии ДЗМ», 2022. – 28 с. – Текст: непосредственный.

97. Пилотное исследование генетических маркеров риска интернет-зависимости: роль генов нейротрофического фактора мозга (BDNF) и дофаминового рецептора типа 4 (DRD4) / А.О. Кибитов, М.Г. Соловьева, В.М. Бродянский [и др.]. – Текст: непосредственный // Вопросы наркологии. – 2019. – № 6. – С. 27–72.

98. Полигенные шкалы риска развития депрессии на основе GWAS с клинической валидацией: методология и дизайн исследования в российской популяции / А.О. Кибитов, Г.Э. Мазо, А.С. Ракитько [и др.]. – Текст: непосредственный // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – Т. 120, № 11. – С. 131–140.

99. Полиморфизм гена нейротрофического фактора головного мозга (BDNF) у пациентов с зависимостью от психостимуляторов / К.Н. Поплевченков, Т.В. Агибалова, М.С. Застрожин [и др.]. – Текст: непосредственный // Наркология. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 32–38.

100. Попова, Н.К. Нейротрофические факторы (BDNF, GDNF) и серотонинергическая система мозга / Н.К. Попова, Т.В. Ильчибаева, В.С. Науменко. – Текст: непосредственный // Биохимия. – 2017. – № 82(3). – С. 449–450.

101. Пресечение незаконного оборота наркотических, психотропных веществ, прекурсоров и меры предупреждения развития психических расстройств среди молодежи / И.Э. Есауленко, О.Ю. Ширяев, Е.А. Семенова [и др.]. – Текст: непосредственный // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2017. – Т.16, № 1. – С. 154–164.

102. Проблемы и перспективы внедрения фармакогенетического тестирования в реальной клинической практике в Российской Федерации / Р.Ф. Насырова, В.С. Добродеева, С.Д. Скопин [и др.]. – Текст: непосредственный // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2020. – № 3. – С. 6–12.

103. Психиатрия: национальное руководство / Гл. ред. Ю.А. Александровский, Н.Г. Незнанов. – 2-е изд., перераб. и доп. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 1008 с. – ISBN 978-5-9704-4462-7. – Текст: непосредственный.

104. Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ. Синдром зависимости от психоактивных веществ. Клинические рекомендации / Е.А. Брюн, Т.В. Агибалова, И.А. Бедина, К.Н. Поплевченков [и др.]. – Текст: непосредственный // Наркология. – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 3–59.

105. Развитие персонализированной медицины в России: взгляд клинического фармаколога / В.Г. Кукес, Ю.В. Олефир, А.Б. Прокофьев [и др.]. – Текст: непосредственный // Клиническая фармакология и терапия. – 2016. – Т. 25, № 5. – С. 14–17.

106. Распределение частот VNTR аллелей локуса 5-HTTLPR гена транспортера серотонина в населении Евразии и Африки / А.С. Гуреев, А.А. Ким, Е.Д. Санина [и др.]. – Текст: непосредственный // Экологическая генетика человека. – 2014. – № 12(3). – С. 71–86.

107. Резидуальное психотическое расстройство вследствие употребления психостимуляторов или шизофрения? (Клинический разбор) / В.А. Солдаткин, В.Д. Менделевич, Ю.П. Сиволап [и др.]. – Текст: непосредственный // Неврологический вестник. – 2017. – Т. XLIX, № 2. – С. 78–90.

108. Роль сопротивления лечению и механизмов психологической защиты в психотерапии наркологических пациентов / О.Д. Тучина, С.А. Шустова, Т.В. Агибалова [и др.]. – Текст: непосредственный // Вопросы наркологии. – 2016. – № 9–10. – С. 42–50.

109. Рохлина, М.Л. Злоупотребление психостимуляторами: психические и поведенческие расстройства / М.Л. Рохлина. – Текст: непосредственный // Вопросы наркологии. – 2013. – № 5. – С. 135–145.

110. Рохлина, М.Л. Наркомании. Токсикомании: психические расстройства и расстройства поведения, связанные с употреблением психоактивных веществ / М.Л. Рохлина. – Москва: Литтерра, 2010. – 255 с. – ISBN 978-5-904090-44-9. – Текст: непосредственный.

111. Рохлина, М.Л. Сочетанное употребление наркотиков и других психоактивных веществ. Полизависимость / М.Л. Рохлина // Вопросы наркологии. – 2014. – № 2. – С. 127–140.

112. Связь полиморфизма 5-HTTLPR гена серотонинового транспортера с эффективностью и переносимостью селективных ингибиторов обратного захвата серотонина / Н.Н. Иванец, М.А. Кинкулькина, Ю.Г. Тихонова [и др.]. – Текст: непосредственный // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2016. – № 116(2). – С. 46–51.

113. Семке, В.Я. Основы персонологии / В.Я. Семке. – Москва: Академический проект, 2001. – 476 с. – ISBN 5-94250-005-3. – Текст: непосредственный.

114. Сиволап, Ю.П. Двойной диагноз: шизофрения и злоупотребление психоактивными веществами / Ю.П. Сиволап, М.В. Янушкевич, В.А. Савченков. – Текст: непосредственный // Неврологический вестник. – 2017. – Т. XLIX, № 2. – С. 57–60.

115. Сиволап, Ю.П. Ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина в психиатрии и неврологии / Ю.П. Сиволап. – Текст: непосредственный // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – Т. 121, № 8. – С. 141–146.

116. Сиволап, Ю.П. Нейротрансмиссия серотонина и возможности лечения депрессии / Ю.П. Сиволап. – Текст: непосредственный // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 11. – С. 174–177.

117. Случай формирования синдрома зависимости от синтетических катинонов (амфетаминоподобные соединения «Соль») / З.И. Кекелидзе, А.А. Козлов, Т.В. Клименко [и др.]. – Текст: непосредственный // Военная медицина. – 2021. – № 2(59). – С. 134–143.

118. Современные подходы к проблеме шизофреноподобных психозов вследствие употребления психостимуляторов / И.Н. Винникова, Е.В. Клембовская, О.И. Печенкина [и др.]. – Текст: непосредственный // Психическое здоровье. – 2020. – № 10. – С. 54–64.

119. Современные тренды в психотерапии наркологических больных / Т.В. Агибалова, О.Ж. Бузик, К.Н. Поплевченков [и др.]. – Текст: непосредственный // Московская медицина. – 2019. – № 6 (34). – С. 8.

120. Сочетанное влияние генетических факторов и синдрома дефицита внимания с гиперактивностью на развитие зависимости от синтетических каннабиноидов / А.Э. Гареева, Р.Р. Шарафиев, Э.А. Ахметова [и др.]. – Текст: непосредственный // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – Т. 120, № 2. – С. 15–21.

121. Структура агрессивности и клинико-психологические особенности мужчин с диагнозом зависимости от различных психоактивных веществ / М.В. Ветрова, С.Л. Соловьева, Д.Н. Кучменко [и др.]. – Текст: непосредственный // Вопросы наркологии. – 2017. – № 12(160). – С. 85–104.

122. Сумароков, А.А. Катиноны (происхождение, особенности злоупотребления, клинические аспекты) / А.А. Сумароков, Н.М. Дралюк. – Текст: непосредственный // Наркология. – 2016. – Т.15, № 9(177). – С. 79–83.

123. Сычев, Д.И. Модель внедрения технологий персонализированной медицины в клиническую практику: взгляд клинического фармаколога / Д.И. Сычев, В.Г. Кукес. – Текст: непосредственный // Ведомости научного центра

экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. – 2013. – № 3. – С. 53–54.

124. Типология психотерапевтических мишеней и ее использование для повышения качества индивидуальных психотерапевтических программ в лечении больных с невротическими расстройствами / Р.К. Назыров, М.Б. Ремесло, С.В. Ляшкова [и др.]. – Санкт-Петербург: СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 2014. – 19 с. – Текст: непосредственный.

125. Уваров, И.А. Клинические особенности и лечение острой интоксикации психостимуляторами амфетаминового ряда (синтетическими катинонами) / И.А. Уваров, А.А. Черенков, А.Р. Нафиков. – Текст: непосредственный // Медицинская сестра. – 2020. – Т. 22, № 2. – С. 24–25.

126. Успехи в исследовании нейротрофического фактора мозга (BDNF) при действии опиатов / Л.Ф. Панченко, Д.И. Перегуд, А.А. Яковлев [и др.]. – Текст: непосредственный // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2013. – № 1(76). – С. 53–58.

127. Фармакогенетика системы цитохрома Р-450 и безопасность терапии антидепрессантами / В.Г. Кулес, Н.Н. Иванец, Д.А. Сычев [и др.]. – Текст: непосредственный // Биомедицина. – 2014. – № 1(1). – С. 67–80.

128. Фармакогенетический подход к назначению бензодиазепинов для лечения коморбидных больных с тревожными расстройствами, страдающих алкогольной зависимостью / М.С. Застрожин, Д.А. Сычев, Е.А. Гришина [и др.]. – Текст: непосредственный // Наркология. – 2017. – Т. 16, № 4(184). – С. 81–90.

129. Фастовцов, Г.А. Проблема диагностики шизофрении у больных, потребляющих психоактивные вещества / Г.А. Фастовцов, С.Н. Осолкова. – Текст: непосредственный // Российский психиатрический журнал. – 2018. – № 5. – С. 51–63.

130. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Выпуск XVII, 2016. – С. 313–322. – Текст: непосредственный.

131. Федотов, И.А. Индуцированные наркотическими веществами психозы и шизофрения: точки соприкосновения / И.А. Федотов, Д. Кватрон, Д.И. Шустов. – Текст: непосредственный // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2020. – Т. 28, № 4. – С. 593–604.

132. Федотов, И.А. Расстройства, связанные с приемом психоактивных веществ, и аддиктивное поведение: общие вопросы / И.А. Федотов, А.В. Сахаров. – Текст: непосредственный // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2022. – Т. 24, № 1. – С. 4–14.

133. Флувоксамин в терапии депрессивных расстройств при алкогольной зависимости: результаты рандомизированного открытого сравнительного исследования / М.А. Винникова, В.В. Северцев, С.Д. Комаров [и др.]. – Текст: непосредственный // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – Т. 121, № 12. – С. 57–62.

134. Функциональное состояние серотонинергической системы и полиморфизм 5-HTTLPR гена переносчика серотонина у больных шизофренией / В.Е. Голимбет, Г.И. Коровайцева, О.С. Брусов [и др.]. – Текст: непосредственный // Молекулярная биология. – 2010. – № 44(2). – С. 251–256.

135. Хорошилов, Г.П. Интоксикационные психозы, связанные с употреблением современных психоактивных веществ / Г.П. Хорошилов, А.В. Худяков. – Текст: непосредственный // Практическая медицина. – 2015. – № 5(90). – С. 7–10.

136. Хохлов, М.С. Наркологический анамнез потребителей синтетических психостимуляторов с суицидальным поведением / М.С. Хохлов. – Текст: непосредственный // Академический журнал Западной Сибири. – 2019. – Т. 15, № 4(81). – С. 49–51.

137. Шаар Маалоули, М. Потребность в поиске новых ощущений у полинаркозависимых с различной степенью влечения к наркотику / М. Шаар Маалоули. – Текст: непосредственный // Психология. Историко-критические обзоры и современные исследования. – 2021. – Т. 10, № 2А. – С. 75–82.

138. Шарова, Е.Н. Феноменологические особенности психических расстройств от современных «дизайнерских наркотиков» / Е.Н. Шарова, М.В. Злоказова. – Текст: непосредственный // Практическая медицина. – 2017. – Т. 2, № 1. – С. 23–25.

139. Шмилович, А.А. Употребление психостимуляторов, затрудняющее диагностику параноидной шизофрении / А.А. Шмилович, Н.В. Пышкина. – Текст: непосредственный // Независимый психиатрический журнал. – 2020. – № 2. – С. 24–43.

140. Эффективность комплексной реабилитационной программы и генетический риск развития наркологических заболеваний: пилотное исследование / Р.Н. Исаев, А.О. Кибитов, Н.А. Чупрова [и др.]. – Текст: непосредственный // Вопросы наркологии. – 2015. – № 1. – С. 57–71.

141. Ялтонский, В.М. Сочетанное употребление наркотиков и других психоактивных веществ подростками как актуальная проблема наркологии / В.М. Ялтонский, Н.А. Сирота, А.В. Ялтонская. – Текст: непосредственный // Вопросы наркологии. – 2017. – № 7(155). – С. 82–93.

142. 5-HTTLPR Genetic Variant and Major Depressive Disorder: A Review / C. Fratelli, J. Siqueira, C. Silva [et al.]. – Text: visual // Genes. – 2020. – Vol. 11, № 11(11). – P. 1260.

143. 5-HTTLPR-rs25531 and Antidepressant Treatment Outcomes in Korean Patients with Major Depression / Y.J. Jang, S.W. Lim, Y.K. Moon [et al.]. – Text: visual // Pharmacopsychiatry. – 2021. – Vol. 54(6). – P. 269–278.

144. A Double Blind, Placebo-Controlled Trial That combines Disulfiram and Naltrexone for Treating Co-Occurring Cocaine and Alcohol Dependence / H.M. Pettinati, K.M. Kampman, K.G. Lynch [et al.]. – Text: visual // Addictive Behaviors. – 2008. – Vol. 33(5). – P. 651–667.

145. A Fatal Case of Poisoning of a 19-Year-Old After Taking 3-MMC / J. Margasińska-Olejak, R. Celiński, A. Fischer [et al.]. – Text: visual // Forensic Science International. – 2019. – Vol. 300. – e34–e37.

146. A Pilot Randomized Controlled Trial of Dialectical Behavior Therapy (DBT) for Reducing Craving and Achieving Cessation in Patients with Marijuana Use Disorder: Feasibility, Acceptability, and Appropriateness / M. Davoudi, Z. Allame, A. Foroughi [et al.]. – Text: visual // Trends Psychiatry Psychotherapy. – 2021. – Vol. 43(4). – P. 302–310.

147. A Randomized Clinical Trial of Motivational Interviewing Plus Skills Training vs. Relaxation Plus Education and 12-Steps for Substance Using Incarcerated Youth: Effects on Alcohol, Marijuana and Crimes of Aggression / L.A.R. Stein, R. Martin, M. Clair-Michaud [et al.]. – Text: visual // Drug and Alcohol Dependence. – 2020. – Vol. 207. – 107774.

148. A Randomized Controlled Trial of Brief Cognitive Behavioral Therapy for Regular Methamphetamine Use in Methadone Treatment / Z. Alammehrjerdi, N.E. Briggs, A. Biglarian [et al.]. – Text: visual // Journal of Psychoactive Drugs. – 2019. – Vol. 51(3). – P. 280–289.

149. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Ondansetron for the Treatment of Cocaine Use Disorder with Post Hoc Pharmacogenetic Analysis / D. Blevins, C. Seneviratne, X.Q. Wang [et al.]. – Text: visual // Drug and Alcohol Dependence. – 2021. – Vol. 228. – 109074.

150. A Review of the Important Role of CYP2D6 in Pharmacogenomics / C. Taylor, I. Crosby, V. Yip [et al.]. – Text: visual // Genes (Basel). – 2020. – Vol. 11(11). – P. 1295.

151. A Systematic Review and Meta-Analysis of Parental Depression, Antidepressant Usage, Antisocial Personality Disorder, and Stress and Anxiety as Risk Factors for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) in Children / L.R. Robinson, R.H. Bitsko, B. O'Masta [et al.]. – Text: visual // Prevention Science. – 2024. – Vol. 25(Suppl 2). – P. 272–290.

152. A Systematic Review of Risk Factors for Methamphetamine-Associated Psychosis / S. Arunogiri, J.A. Foulds, R. McKetin [et al.]. – Text: visual // Australian and New Zealand Journal of Psychiatry. – 2018. – Vol. 52(6). – P. 514–529.

153. ABCB1 Gene Polymorphisms are Associated with the Severity of Major Depressive Disorder and its Response to Escitalopram Treatment / K.M. Lin, Y.F. Chiu, I.J. Tsai [et al.]. – Text: visual // *Pharmacogenetics and Genomics*. – 2011. – Vol. 21(4). – P. 163–170.

154. ABCB1 Gene Variants and Antidepressant Treatment Outcome: A Meta-Analysis / B. Breitenstein, T.M. Brückl, M. Ising [et al.]. – Text: visual // *American Journal of Medical Genetics Part B Neuropsychiatric Genetics*. – 2015. – Vol. 168B(4). – P. 274–283.

155. Abuse Potential and Toxicity of the Synthetic Cathinones (i.e., «Bath Salts») / A.L. Riley, K.H. Nelson, P. To [et al.]. – Text: visual // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. – 2020. – Vol. 110. – P. 150–173.

156. Addiction Severity Pattern Associated with Adult and Childhood Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) in Patients with Addictions / M. Fatséas, H. Hurmic, F. Serre [et al.]. – Text: visual // *Psychiatry Research*. – 2016. – Vol. 246. – P. 656–662.

157. Additive Effects of 3,4-Methylenedioxymethamphetamine (MDMA) and Compassionate Imagery on Self-Compassion in Recreational Users of Ecstasy / S.K. Kamboj, Y.S.E. Walldén, C.J. Falconer [et al.]. – Text: visual // *Mindfulness (NY)*. – 2018. – Vol. 9(4). – P. 1134–1145.

158. Adejoh, S.O. Rehabilitation of Drug Abusers: The Roles of Perceptions, Relationships and Family Supports / S.O. Adejoh, O.M. Temilola, F.F. Adejuwon. – Text: visual // *Social Work in Public Health*. – 2018. – Vol. 33(5). – P. 289–298.

159. Adverse Drug-Related Effects Among Electronic Dance Music Party Attendees / J.J. Palamar, P. Acosta, A. Le [et al.]. – Text: visual // *International Journal of Drug Policy*. – 2019. – Vol. 73. – P. 81–87.

160. Age Differences in Outcomes among Patients in the «Stimulant Abuser Groups to Engage in 12-Step» (STAGE-12) Intervention / S.B. Garrett, S.R. Doyle, K.M. Peavy [et al.]. – Text: visual // *Journal of Substance Abuse Treatment*. – 2018. – Vol. 84. – P. 21–29.

161. Altun, B. Psychoactive Bath Salts and Neurotoxicity Risk / B. Altun, İ. Çok. – Text: visual // Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2020. – Vol. 17(2). – P. 235–241.
162. Amphetamine Use and Psychiatric Admissions: A 10-Year Perspective / J. Nathani, R.W. Morris, N. Glozier [et al.]. – Text: visual // Australasian Psychiatry. – 2021. – Vol.29(6). – P. 655–658.
163. An Association Study Between Methamphetamine Use Disorder with Psychosis and Polymorphisms in MiRNA / Q. Sun, Y. Zhao, K. Zhang [et al.]. – Text: visual // Neuroscience Letters. – 2020. – Vol. 717. – 134725.
164. An Internet-Based Survey of 96 German-Speaking Users of «Bath Salts»: Frequent Complications, Risky Sexual Behavior, Violence, and Delinquency / S. Schmoll, K. Romanek, R. Stich [et al.]. – Text: visual // Clinical Toxicology. – 2018. – Vol. 56(3). – P. 219–222.
165. An Inventory for Measuring Depression / A.T. Beck, C.H. Ward, M. Mendelson [et al.]. – Text: visual // Archives of General Psychiatry. – 1961. – Vol. 4. – P. 561–571.
166. An Updated Review on Synthetic Cathinones / J. Soares, V.M. Costa, M.L. Bastos [et al.]. – Text: visual // Archives of Toxicology. – 2021. – Vol. 95(9). – P. 2895–2940.
167. Antidepressant-Associated Mania in Bipolar Disorder: A Review and Meta-Analysis of Potential Clinical and Genetic Risk Factors / L.M. Melhuish Beaupre, A.K. Tiwari, V.F. Gonçalves [et al.]. – Text: visual // Journal of Clinical Psychopharmacology. – 2020. – Vol. 40(2). – P. 180–185.
168. Association Between Serotonin 2A Receptor (HTR2A), Serotonin Transporter (SLC6A4) and Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Gene Polymorphisms and Citalopram/Sertraline Induced Sexual Dysfunction in MDD Patients / M.D. Oz, B. Baskak, Z. Uckun [et al.]. – Text: visual // The Pharmacogenomics Journal. – 2020. – Vol. 20(3). – P. 443–450.

169. Association Between Serotonin Transporter Gene Polymorphism and Anxiety-Related Traits / S. Katsuragi, H. Kunugi, A. Sano [et al.]. – Text: visual // *Biological Psychiatry*. – 1999. – Vol. 45(3). – P. 368–370.

170. Association Between the Serotonin Transporter Promoter Polymorphism and Personality Traits in a Primarily Female Population Sample / B.D. Greenberg, Q. Li, F.R. Lucas [et al.]. – Text: visual // *American Journal of Medical Genetics*. – 2000. – Vol. 96(2). – P. 202–216.

171. Association of ABCB1 Gene Variants, Plasma Antidepressant Concentration, and Treatment Response: Results from a Randomized Clinical Study / B. Breitenstein, S. Scheuer, T.M. Brückl [et al.]. – Text: visual // *Journal of Psychiatric Research*. – 2016. – Vol. 73. – P. 86–95.

172. Association of COMT, BDNF and 5-HTT Functional Polymorphisms with Personality Characteristics / M. Tommasi, M.R. Sergi, F. Konstantinidou [et al.]. – Text: visual // *Front Biosci (Landmark Ed)*. – 2021. – Vol. 26(11). – P. 1064–1074.

173. Association of CYP2C19 and CYP2D6 Poor and Intermediate Metabolizer Status with Antidepressant and Antipsychotic Exposure: A Systematic Review and Meta-Analysis / F. Milosavljevic, N. Bukvic, Z. Pavlovic [et al.]. – Text: visual // *JAMA Psychiatry*. – 2021. – Vol. 78(3). – P. 270–280.

174. Association of Serotonin Transporter Gene AluJb Methylation with Major Depression, Amygdala Responsiveness, 5-HTTLPR/rs25531 Polymorphism, and Stress / I. Schneider, H. Kugel, R. Redlich [et al.]. – Text: visual // *Neuropsychopharmacology*. – 2018. – Vol. 43(6). – P. 1308–1316.

175. Association of Serotonin Transporter Gene Polymorphism with Efficacy of the Antidepressant Drugs Sertraline and Mirtazapine in Newly Diagnosed Patients with Major Depressive Disorders / S. Gulfishan, S. Halder, R. Kar [et al.]. – Text: visual // *Human Psychopharmacology Clinical and Experimental*. – 2022. – Vol. 37(4). – e2833.

176. Association Study Between Serotonin Transporter Gene and Fluoxetine Response in Mexican Patients with Major Depressive Disorder / B. Camarena, D. Álvarez-Icaza, S. Hernández [et al.]. – Text: visual // *Clinical Neuropharmacology*. – 2019. – Vol. 42(1). – P. 9–13.

177. Associations of Immunological Proteins/Traits with Schizophrenia, Major Depression and Bipolar Disorder: A Bi-Directional Two-Sample Mendelian Randomization Study / B.I. Perry, R. Upthegrove, N. Kappelmann [et al.]. – Text: visual // *Brain Behavior and Immunity*. – 2021. – Vol. 97. – P. 176–185.

178. Associations of the Serotonin Transporter Promoter Polymorphism (5-HTTLPR) with Bipolar Disorder and Treatment Response: A Systematic Review and Meta-Analysis / S. Rao, X. Han, M. Shi [et al.]. – Text: visual // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. – 2019. – Vol. 89. – P. 214–226.

179. Attention Deficit/Hyperactivity Disorder and Global Severity Profiles in Treatment-Seeking Patients with Substance Use Disorders / R. Icick, F. Moggi, O. Slobodin [et al.]. – Text: visual // *European Addiction Research*. – 2020. – Vol. 26(4–5). – P. 201–210.

180. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD), Antisociality and Delinquent Behavior over the Lifespan / W. Retz, Y. Ginsberg, D. Turner [et al.]. – Text: visual // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. – 2021. – Vol. 120. – P. 236–248.

181. Baker, J.R. Disulfiram Effects on Responses to Intravenous Cocaine Administration / J.R. Baker, P. Jatlow, E.F. McCance-Katz. – Text: visual // *Drug and Alcohol Dependence*. – 2007. – Vol. 87. – P. 202–209.

182. BDNF and Nicotine Dependence: Associations and Potential Mechanisms / Z. Huang, D. Wu, X. Qu [et al.]. – Text: visual // *Reviews in the Neurosciences*. – 2020. – Vol. 32. – P. 79–91.

183. BDNF and Pro-BDNF in Serum and Exosomes in Major Depression: Evolution after Antidepressant Treatment / T. Gelle, R.A. Samey, B. Plansont [et al.]. – Text: visual // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. – 2021. – Vol. 109. – P. 110229.

184. BDNF as a Biomarker in Diagnosis and Evaluation of Treatment for Schizophrenia and Depression / S. Peng, W. Li, L. Lv [et al.]. – Text: visual // *Discovery Medicine*. – 2018. – Vol. 26(143). – P. 127–136.

185. BDNF as a Biomarker of Cognition in Schizophrenia/Psychosis: An Updated Review / R.R. Nieto, A. Carrasco, S. Corral [et al.]. – Text: visual // *Frontiers in Psychiatry*. – 2021. – Vol. 12. – 662407.

186. BDNF as a Promising Therapeutic Agent in Parkinson's Disease / E. Palasz, A. Wysocka, A. Gasiorowska [et al.]. – Text: visual // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – Vol. 21(3). – 1170.

187. BDNF Levels and Liver Stiffness in Subjects with Alcohol Use Disorder: Evaluation After Alcohol Withdrawal / M. Girard, P. Carrier, V. Loustaud-Ratti [et al.]. – Text: visual // *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. – 2021. – Vol. 47(2). – P. 191–198.

188. BDNF Release and Signaling are Required for the Antidepressant Actions of GLYX-13 / T. Kato, M.V. Fogaça, S. Deyama [et al.]. – Text: visual // *Molecular Psychiatry*. – 2018. – Vol. 23(10). – Vol. 2007–2017.

189. BDNF Val<sup>66</sup>Met Polymorphism to Generalized Anxiety Disorder Pathways: Indirect Effects Via Attenuated Parasympathetic Stress-Relaxation Reactivity / H.A. Chang, W.H. Fang, Y.P. Liu [et al.]. – Text: visual // *Journal of Abnormal Psychology*. – 2020. – Vol. 129(3). – P. 237–247.

190. BDNF: A Key Factor with Multipotent Impact on Brain Signaling and Synaptic Plasticity / P. Kowiański, G. Lietzau, E. Czuba [et al.]. – Text: visual // *Cellular and Molecular Neurobiology*. – 2018. – Vol. 38(3). – P. 579–593.

191. Beitelshes, A.L. Personalized Antiplatelet and Anticoagulation Therapy: Applications and Significance of Pharmacogenomics / A.L. Beitelshes, D. Voora, J.P. Lewis. – Text: visual // *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*. – 2015. – Vol. 8. – P. 43–61.

192. Bin Abdullah, M.F.I.L. Kratom Dependence and Treatment Options: A Comprehensive Review of the Literature / M.F.I.L. Bin Abdullah. – Text: visual // *Current Drug Targets*. – 2020. – Vol. 21(15). – P. 1566–1579.

193. Blood Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) and Major Depression: Do We Have a Translational Perspective? / B. Arosio, F.R. Guerini, R.C.O. Voshaar,

[et al.]. – Text: visual // *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. – 2021. – Vol. 15. – 626906.

194. Borek, H.A. Hyperthermia and Multiorgan Failure after Abuse of «Bath Salts» Containing 3,4-Methylenedioxypropylone / H.A. Borek, C.P. Holstege. – Text: visual // *Annals of Emergency Medicine*. – 2012. – Vol. 60(1). – P. 103–105.

195. Boroumandfar, Z. Ups and Downs of Drug Rehab Among Women: A Qualitative Study / Z. Boroumandfar, M. Kianpour, M. Afshari. – Text: visual // *BMC Womens Health*. – 2020. – Vol. 20(1). – P. 77.

196. Buchholz J. Medications to Treat Cocaine Use Disorders: Current Options / J. Buchholz, A.J. Saxon. – Text: visual // *Current Opinion in Psychiatry*. – 2019. – Vol. 32(4). – P. 275–281.

197. Calinski, D.M. A Review of The Influence of Functional Group Modifications to the Core Scaffold of Synthetic Cathinones on Drug Pharmacokinetics / D.M. Calinski, D.F. Kisor, J.E. Sprague. – Text: visual // *Psychopharmacology*. – 2019. – Vol. 236(3). – P. 881–890.

198. Cardiac Infection and Sepsis in 3 Intravenous Bath Salts Drug Users / P. Belton, T. Sharngoe, F.M. Maguire [et al.]. – Text: visual // *Clinical Infectious Diseases*. – 2013. – Vol. 56(11). – e102-4.

199. Case Report: Non-Response to Fluoxetine in a Homozygous 5-HTTLPR S-Allele Carrier of the Serotonin Transporter Gene / C.K. Stäubli, R. Meier, M.L. Lampert [et al.]. – Text: visual // *Frontiers in Psychiatry*. – 2022. – Vol. 13. – 942268.

200. Case Series of Individuals with Analytically Confirmed Acute Mephedrone Toxicity / D.M. Wood, S. Davies, S.L. Greene [et al.]. – Text: visual // *Clinical Toxicology*. – 2010. – Vol. 48(9). – P. 924–947.

201. Challenges of BDNF-Based Therapies: From Common to Rare Diseases / C. Miranda-Lourenço, L. Ribeiro-Rodrigues, J. Fonseca-Gomes [et al.]. – Text: visual // *Pharmacological Research*. – 2020. – Vol. 162. – 105281.

202. Chamberlain, S.R. Cocaine Use in University Students: Relationships with Demographics, Mental Health, Risky Sexual Practices, and Trait Impulsivity /

S.R. Chamberlain, K. Lust, J.E. Grant. – Text: visual // *CNS Spectrums*. – 2021. – Vol. 26(5). – P. 501–508.

203. Change in the New Psychoactive Substances Associated with Emergency Department Acute Toxicity Presentations Associated with the Introduction of the UK 2016 Psychoactive Substances Act / N.E. Webb, D.M. Wood, S.L. Greene [et al.]. – Text: visual // *Clinical Toxicology*. – 2019. – Vol. 57(1). – P. 36–41.

204. Changes of BDNF Exon IV DNA Methylation Are Associated with Methamphetamine Dependence / S.A. Iamjan, S. Thanoi, P. Watiktinkorn [et al.]. – Text: visual // *Epigenomics*. – 2021. – Vol. 13(12). – P. 953–965.

205. Citalopram for Treatment of Cocaine Use Disorder: A Bayesian Drop-The-Loser Randomized Clinical Trial / R. Suchting, C.E. Green, C. de Dios [et al.]. – Text: visual // *Drug and Alcohol Dependence*. – 2021. – Vol. 228. – 109054.

206. Cloninger, C.R. A New Conceptual Paradigm from Genetics and Psychobiology for the Science of Mental Health / C.R. Cloninger. – Text: visual // *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. – 1999. – Vol. 33(2). – P. 174–186.

207. Cloninger, C.R. A Psychobiological Model of Temperament and Character / C.R. Cloninger, D.M. Svrakic, T.R. Przybeck. – Text: visual // *Archives of General Psychiatry*. – 1993. – Vol. 50(12). – P. 975–990.

208. Colucci-D'Amato, L. Neurotrophic Factor BDNF, Physiological Functions and Therapeutic Potential in Depression, Neurodegeneration and Brain Cancer / L. Colucci-D'Amato, L. Speranza, F. Volpicelli. – Text: visual // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – Vol. 21(20). – 7777.

209. Combinations of Injunctions and Personality Types Determining Forms of Selfdestructive Behavior in Alcohol-Dependent Clients: Findings of a Russian Observational Study / D.I. Shustov, O.D. Tuchina, S. Novikov [et al.]. – Text: visual // *International Journal of Transactional Analysis Research & Practice*. – 2016. – Vol. 7(2). – P. 10–20.

210. Combinatorial Pharmacogenomic Algorithm is Predictive of Citalopram and Escitalopram Metabolism in Patients with Major Depressive Disorder / R.C. Shelton,

S.V. Parikh, R.A. Law [et al.]. – Text: visual *Psychiatry Research*. – 2020. – Vol. 290. – 113017.

211. Combinatorial Pharmacogenomic Algorithm is Predictive of Sertraline Metabolism in Patients with Major Depressive Disorder / S.V. Parikh, R.A. Law, D.T. Hain [et al.]. – Text: visual // *Psychiatry Research*. – 2022. – Vol. 308. – 114354.

212. Combined Pharmacotherapy and Cognitive Behavioral Therapy for Adults with Alcohol or Substance Use Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis / L.A. Ray, L.R. Meredith, B.D. Kiluk [et al.]. – Text: visual // *JAMA Network Open*. – 2020. – Vol. 3(6). – e208279.

213. Comparison of Treatments for Cocaine Use Disorder among Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis / B.S. Bentzley, S.S. Han, S. Neuner [et al.]. – Text: visual // *JAMA Network Open*. – 2021. – Vol. 4(5). – e218049.

214. Completed Suicides of Citalopram Users-The Role of CYP Genotypes and Adverse Drug Interactions / A.L. Rahikainen, P. Vauhkonen, H. Pett [et al.]. – Text: visual // *International Journal of Legal Medicine*. – 2019. – Vol. 133(2). – P. 353–363.

215. Cortico-Limbic Functional Connectivity Mediates the Effect of Early Life Stress on Suicidality in Bipolar Depressed 5-HTTLPR\*s Carriers / B. Vai, A. Serretti, S. Poletti [et al.]. – Text: visual // *Journal of Affective Disorders*. – 2020. – Vol. 263. – P. 420–427.

216. Crist, R.C. A Review of Opioid Addiction Genetics / R.C. Crist, B.C. Reiner, W.H. Berrettini. – Text: visual // *Current Opinion in Psychology*. – 2019. – Vol. 27. – P. 31–35.

217. Current Pharmacotherapeutic Approaches for Dysthymic Disorder and Persistent Depressive Disorder / M.G. Carta, P. Paribello, A.E. Nardi [et al.]. – Text: visual // *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. – 2019. – Vol. 20(14). – P. 1743–1754.

218. Cytochrome P450 Genotype and Aggressive Behavior on Selective Serotonin Reuptake Inhibitors / C. Ekhart, M. Matic, A. Kant [et al.]. – Text: visual // *Pharmacogenomics*. – 2018. – Vol. 19(14). – P. 1097–1099.

219. DARK Classics in Chemical Neuroscience: Cathinone-Derived Psychostimulants / S.J. Simmons, J.M. Leyrer-Jackson, C.F. Oliver [et al.]. – Text: visual // ACS Chemical Neuroscience. – 2018. – Vol. 9(10). – P. 2379–2394.

220. DARK Classics in Chemical Neuroscience:  $\alpha$ -Pyrrolidinovalerophenone («Flakka») / T.O. Kolesnikova, S.L. Khatsko, K.A. Demin [et al.]. – Text: visual // ACS Chemical Neuroscience. – 2019. – Vol. 10(1). – P. 168–174.

221. DeAngelis, J. Diagnosis of Hand Infections in Intravenous Drug Users by Ultrasound and Water Bath: A Case Series / J. DeAngelis, St.E. James, P.C. Lema. – Text: visual // Clinical Practice and Cases in Emergency Medicine. – 2018. – Vol. 2(2). – P. 132–135.

222. DeLisi, M. The Etiology of Antisocial Personality Disorder: The Differential Roles of Adverse Childhood Experiences and Childhood Psychopathology / M. DeLisi, A.J. Drury, M.J. Elbert. – Text: visual // Comprehensive Psychiatry. – 2019. – Vol. 92. – P. 1–6.

223. Demographic and Clinical Correlates of Substance Use Disorders in First Episode Psychosis / M.F. Brunette, K.T. Mueser, S. Babbin [et al.]. – Text: visual // Schizophrenia Research. – 2018. – Vol. 194. – P. 4–12.

224. Designer Drugs: A Medicinal Chemistry Perspective (II) / F.I. Carroll, A.H. Lewin, S.W. Mascarella [et al.]. – Text: visual // Annals of the New York Academy of Sciences. – 2021. – Vol. 1489(1). – P. 48–77.

225. Designer Drugs: Review and Implications for Emergency Management / A. Pourmand, M. Mazer-Amirshahi, S. Chistov [et al.]. – Text: visual // Human & Experimental Toxicology. – 2018. – Vol. 37(1). – P. 94–101.

226. Detecting Change in Psychiatric Functioning in Clinical Trials for Cocaine Use Disorder: Sensitivity of the Addiction Severity Index and Brief Symptom Inventory / B.D. Kiluk, C.R. Roos, M. Aslan [et al.]. – Text: visual // Drug and Alcohol Dependence. – 2021. – Vol. 228. – 109070.

227. Detection of Mephedrone and Its Metabolites in Fingerprints from a Controlled Human Administration Study by Liquid Chromatography-Tandem Mass

Spectrometry and Paper Spray-Mass Spectrometry / J. Czerwinska, M. Jang, C. Costa [et al.]. – Text: visual // *The Analyst*. – 2020. – Vol. 145(8). – P. 3038–3048.

228. Determination of New Psychoactive Substances in Whole Blood Using Microwave Fast Derivatization and Gas Chromatography/Mass Spectrometry / C. Margalho, P. Almeida, T. Rosado [et al.]. – Text: visual // *Journal of Analytical Toxicology*. – 2020. – Vol. 44(1). – P. 92–102.

229. Determination of the Synthetic Cannabinoids JWH-122, JWH-210, UR-144 in Oral Fluid of Consumers by GC-MS and Quantification of Parent Compounds and Metabolites by UHPLC-MS/MS / N. La Maida, M. Pellegrini, E. Papaseit [et al.]. – Text: visual // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – Vol. 21(24). – 9414.

230. Dialectical Behavior Therapy Skills Training in Alcohol Dependence Treatment: Findings Based on an Open Trial / C. Maffei, M. Cavicchioli, M. Movalli [et al.]. – Text: visual // *Substance Use & Misuse*. – 2018. – Vol. 53(14). – P. 2368–2385.

231. Discriminative Stimulus Effects of 3,4-Methylenedioxypropylamphetamine (MDPV) and Structurally Related Synthetic Cathinones / R.W. Seaman, M.R. Doyle, A. Sulima [et al.]. – Text: visual // *Behavioural Pharmacology* Publish Ahead of Print. – 2021. – Vol. 32(5). – P. 357–367.

232. Docherty, J.R. Pharmacology of Drugs Used as Stimulants / J.R. Docherty, H.A. Alsufyani. – Text: visual // *The Journal of Clinical Pharmacology*. – 2021. – Vol. 61. Suppl 2. – P. 53–69.

233. Dual Diagnosis in Depression: Treatment Recommendations / J. Tirado-Muñoz, A. Farré, J. Mestre-Pintó [et al.]. – Text: visual // *Adicciones*. – 2018. – Vol. 30(1). – P. 66–76.

234. Duman, R.S. Role of BDNF in the Pathophysiology and Treatment of Depression: Activity-Dependent Effects Distinguish Rapid-Acting Antidepressants / R.S. Duman, S. Deyama, M.V. Fogaça. – Text: visual // *European Journal of Neuroscience*. – 2021. – Vol. 53(1). – P. 126–139.

235. Effects of Childhood Trauma on BDNF and TBARS During Crack-Cocaine Withdrawal / A.O. Sordi, L. von Diemen, F.H. Kessler [et al.]. – Text: visual // *Psychiatry*. – 2020. – Vol. 42(2). – P. 214–217.

236. Effects of Including Mutual Aid Groups in the Adherence of a Continuing Care Programme of Alcohol Dependent Patients Carried Out in a Primary Care Setting / G. Rubio, M. Marín, J.R. López-Trabada [et al.]. – Text: visual // Atención Primaria. – 2020. – Vol. 52(8). – P. 555–562.

237. Efficacy of Motivational Interviewing in Treating Co-Occurring Psychosis and Substance Use Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis / W. Wang, A.K.C. Chau, P. Kong [et al.]. – Text: visual // The Journal of Clinical Psychiatry. – 2021. – Vol. 83(1). – 21r13916.

238. Ekmekci, B. An Introduction to Programming for Bioscientists: A Python-Based Primer / B. Ekmekci, C.E. McAnany, C. Mura. – Text: visual // PLOS Computational Biology. – 2016. – Vol. 12(6). – e1004867.

239. Escitalopram Reduces Attentional Performance in Anxious Older Adults with High-Expression Genetic Variants at Serotonin 2A and 1B Receptors / E.J. Lenze, D. Dixon, P. Nowotny [et al.]. – Text: visual // The International Journal of Neuropsychopharmacology. – 2013. – Vol. 16(2). – P. 279–288.

240. Etemadi-Chardah, N. Effectiveness of Transactional Analysis Group Therapy on Addiction Intensity of Woman Patients Treated with Methadone / N. Etemadi-Chardah, B. Matinpour, R. Heshmati. – Text: visual // Addiction and Health. – 2017. – Vol. 9(3). – P. 146–155.

241. Ethical Implications in Vaccine Pharmacotherapy for Treatment and Prevention of Drug of Abuse Dependence / A. Carfora, P. Cassandro, A. Feola [et al.]. – Text: visual // Journal of Bioethical Inquiry. – 2018. – Vol. 15(1). – P. 45–55.

242. European Drug Report 2023: Trends and Developments: сайт. – URL: [https://www.euda.europa.eu/publications/european-drug-report/2023\\_en](https://www.euda.europa.eu/publications/european-drug-report/2023_en) (дата обращения: 08.08.2023).

243. Event-Level Patterns of Methamphetamine and Poly-Drug Use among Millennial Sexual Minority Men: The P18 Cohort Study / R.J. Martino, S. Shiau, K.D. Krause [et al.]. – Text: visual // Addictive Behaviors. – 2021. – Vol. 11. – 7106831.

244. Examination of Preliminary Behavioral and Effective Connectivity Findings from Treatment Response to Citalopram in Cocaine Use Disorder: A Dynamic Causal

Modeling Study / A.D. Snyder, E. Zuniga, L. Ma [et al.]. – Text: visual // *Psychiatry Research Neuroimaging*. – 2020. – Vol. 303. – P. 111–127.

245. Excretion of Mephedrone and Its Phase I Metabolites in Urine After a Controlled Intranasal Administration to Healthy Human Volunteers / J. Czerwinska, M.C. Parkin, C. George [et al.]. – Text: visual // *Drug Testing and Analysis*. – 2022. – Vol. 14(4). – P. 741–746.

246. Factors Influencing Early Withdrawal from a Drug and Alcohol Treatment Program and Client Perceptions of Successful Recovery and Employment: A Qualitative Study / T. Prangle, S.W. Pit, T. Rees [et al.]. – Text: visual // *BMC Psychiatry*. – 2018. – Vol. 18(1). – P. 301.

247. Fals-Stewart, W. Treating Intimate Partner Violence among Substance-Abusing Dyads: The Effect of Couples Therapy / W. Fals-Stewart, M. Clinton-Sherrod. – Text: visual // *Professional Psychology: Research and Practice*. – 2009. – Vol. 40(3). – P. 257–263.

248. Fatal Poisoning in Drug Addicts in the Nordic Countries in 2017 / K.W. Simonsen, P. Kriikku, G. Thelander [et al.]. – Text: visual // *Forensic Science International*. – 2020. – Vol. 313. – 110343.

249. Field Test of a Dialectical Behavior Therapy Skills Training-Based Intervention for Smoking Cessation and Opioid Relapse Prevention in Methadone Treatment / N.A. Cooperman, S.L. Rizvi, C.D. Hughes [et al.]. – Text: visual // *Journal of Dual Diagnosis*. – 2019. – Vol. 15(1). – P. 67–73.

250. Forghani, M. The Effect of Group Therapy with Transactional Analysis Approach on Emotional Intelligence, Executive Functions and Drug Dependency / M. Forghani, B.A.G.H. Abadi. – Text: visual // *Iranian Journal of Psychiatry and Behavioral Sciences*. – 2016. – Vol. 10(2). – e2423.

251. Gender Differences in the Associations of Early Onset Poly Tobacco and Drug Use Prior to Age 18 with the Prevalence of Adult Bronchitis in the United States / M. Ategbale, B.B. Su, N. Wang [et al.]. – Text: visual // *Journal of Addictive Diseases*. – 2021. – Vol. 39(2). – P. 189–198.

252. Genetic Liability to ADHD and Substance Use Disorders in Individuals with ADHD / T. Wimberley, E. Agerbo, H.T. Horsdal [et al.]. – Text: visual // *Addiction*. – 2020. – Vol. 115(7). – P. 1368–1377.

253. Genetic Predictors of Response to Treatment with Citalopram in Depression Secondary to Traumatic Brain Injury / K.L. Lanctôt, M.J. Rapoport, F. Chan [et al.]. – Text: visual // *Brain Injury*. – 2010. – Vol. 24(7–8). – P. 959–969.

254. Genetic Variant for Behavioral Regulation Factor of Executive Function and Its Possible Brain Mechanism in Attention Deficit Hyperactivity Disorder / X. Sun, Z. Wu, Q. Cao [et al.]. – Text: visual // *Scientific Reports*. – 2018. – Vol. 8(1). – 7620.

255. German, C.L. Bath Salts and Synthetic Cathinones: Anemerging Designer Drug Phenomenon / C.L. German, A.E. Fleckenstein, G.R. Hanson. – Text: visual // *Life Sciences*. – 2014. – Vol. 97, № 1. – P. 2–8.

256. Ghose, S. Substance-Induced Psychosis: An Indicator of Development of Primary Psychosis? / S. Ghose. – Text: visual // *American Journal of Psychiatry*. – 2018. – Vol. 175(4). – P. 303–304.

257. González-Gallo, I. Sensation Seeking and Psychoactive Substance Consumption: Differences Between a Consumer and a Non-Consumer Sample / I. González-Gallo, L.S. Rueda-Fernández. – Text: visual // *MedUNAB*. – 2019. – Vol. 22, № 1. – P. 32–37.

258. Gottdiener, W.H. Supportive-Expressive Psychodynamic Psychotherapy for the Treatment of Opioid Use Disorder / W.H. Gottdiener. – Text: visual // *Psychodynamic Psychiatry*. – 2021. – Vol. 49(3). – P. 388–403.

259. Graddy, R. New and Emerging Illicit Psychoactive Substances / R. Graddy, M.E. Buresh, D.A. Rastegar. – Text: visual // *Medical Clinics of North America*. – 2018. – Vol. 102(4). – P. 697–714.

260. Grafinger, K.E. Scheduling of New Psychoactive Substance the Swiss Way: A Review and Critical Analysis / K.E. Grafinger, W. Bernhard, W. Weinmann. – Text: visual // *Science & Justice*. – 2019. – Vol. 59(4). – P. 459–466.

261. Gray Matter Reorganization Underpinnings of Antidepressant Treatment of Persistent Depressive Disorder / J. Yang, D.J. Hellerstein, Y. Chen [et al.]. – Text: visual // *European Neuropsychopharmacology*. – 2021. – Vol. 43. – P. 129–138.
262. Green, A.I. Addiction and Schizophrenia: A Translational Perspective / A.I. Green, J.Y. Khokhar. – Text: visual // *Schizophrenia Research*. – 2018. – Vol. 194. – P. 1–3.
263. Grifell, M. The Problem of Mephedrone In Europe: Causes and Suggested Solutions / M. Grifell, C.L. Hart. – Text: visual // *The European Journal of Psychiatry*. – 2019. – Vol. 55. – P. 122.
264. Group Versus Standard Behavioral Couples' Therapy for Alcohol Use Disorder Patients: Cost-Effectiveness / L.J. Dunlap, T.J. O'Farrell, J.A. Schumm [et al.]. – Text: visual // *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*. – 2020. – Vol. 81(2). – P. 152–163.
265. High Ambient Temperature Increases the Toxicity and Lethality of 3,4-Methylenedioxymethamphetamine and Methcathinone / Y. Chen, H.T.N. Tran, Y.H. Saber [et al.]. – Text: visual // *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. – 2020. – Vol. 192. – P. 172912.
266. Homman, L. An Observational Study on the Sub-Acute Effects of Mephedrone on Mood, Cognition, Sleep and Physical Problems in Regular Mephedrone Users / L. Homman, J. Seglert, M.J. Morgan. – Text: visual // *Psychopharmacology*. – 2018. – Vol. 235(9). – P. 2609–2618.
267. HTR1A, HTR1B, HTR2A, HTR2C and HTR6 Gene Polymorphisms and Extrapyramidal Side Effects in Haloperidol-Treated Patients with Schizophrenia / M. Grubor, M. Zivkovic, M. Sagud [et al.]. – Text: visual // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2020. – Vol. 21(7). – P. 2345.
268. Human BDNF rs6265 Polymorphism as a Mediator for the Generalization of Contextual Anxiety / M. Andreatta, D. Neueder, H. Genheimer [et al.]. – Text: visual // *Journal of Neuroscience Research*. – 2019. – Vol. 97, № 3. – P. 300–312.
269. Huskisson, E.C. Measurement of Pain / E.C. Huskisson. – Text: visual // *The Lancet*. – 1974. – Vol. 2(7889). – P. 1127–1131.

270. Immunotherapy for Treating Methamphetamine, Heroin and Cocaine Use Disorders / T. Xiaoshan, Y. Junjie, W. Wenqing [et al.]. – Text: visual // *Drug Discovery Today*. – 2020. – Vol. 25(3). – P. 610–619.

271. Impulsivity in Patients with Borderline Personality Disorder: A Comprehensive Profile Compared with Healthy People and Patients with ADHD / P. Linhartová, A. Látalová, R. Barteček [et al.]. – Text: visual // *Psychological Medicine*. – 2020. – Vol. 50(11). – P. 1829–1838.

272. Increasing Emergency Department Admissions for Chemsex-Related Intoxications in Barcelona, Spain, among People Living with HIV: An Observational Study from 2018 to 2020 / G. Vallecillo, A. Losada, A. Inciarte [et al.]. – Text: visual // *BMC Public Health*. – 2022. – Vol. 22(1). – P. 346.

273. Integrated Cognitive Behavioral Therapy for ADHD in Adult Substance Use Disorder Patients: Results of a Randomized Clinical Trial / K. van Emmerik-van Oortmerssen, E. Vedel, F.J. Kramer [et al.]. – Text: visual // *Drug and Alcohol Dependence*. – 2019. – Vol. 197. – P. 28–36.

274. Interaction Between BDNF Val66Met and Childhood Trauma on Adult's Violent Suicide Attempt / N. Perroud, P. Courtet, I. Vincze [et al.]. – Text: visual // *Genes, Brain and Behavior*. – 2008. – Vol. 7(3). – P. 314–22.

275. Interactions Between Reinforcement History and Drug-Primed Reinstatement: Studies with MDPV and Mixtures of MDPV and Caffeine / M.R. Doyle, A. Sulima, K.C. Rice [et al.]. – Text: visual // *Addiction Biology*. – 2021. – Vol. 26(2). – e12904.

276. International Consensus Statement for the Screening, Diagnosis, and Treatment of Adolescents with Concurrent Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Substance Use Disorder / H. Özgen, R. Spijkerman, M. Noack [et al.]. – Text: visual // *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*. – 2021. – Vol. 50(1). – P. 54–67.

277. Intoxication by a Synthetic Cannabinoid (JWH-018) Causes Cognitive and Psychomotor Impairment in Recreational Cannabis Users / E.L. Theunissen,

J.T. Reckweg, N.R.P.W. Hutten [et al.]. – Text: visual // *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. – 2021. – Vol. 202. – 173118.

278. Intoxication Cases Associated with the Novel Designer Drug 3',4'-Methylenedioxy- $\alpha$ -Pyrrolidinohexanophenone and Studies On its Human Metabolism Using High-Resolution Mass Spectrometry / M. Grapp, C. Kaufmann, H.M. Schwelm [et al.]. – Text: visual // *Drug Testing and Analysis*. – 2020. – Vol. 12(9). – P. 1320–1335.

279. Intoxications in the STRIDA Project Involving a Panorama of Psychostimulant Pyrovalerone Derivatives, MDPV Copycats / O. Beck, M. Bäckberg, P. Signell [et al.]. – Text: visual // *Clinical Toxicology (Philadelphia, Pa.)*. – 2018. – Vol. 56(4). – P. 256–263.

280. Intrinsic Motivation and Psychological Connectedness to Drug Abuse and Rehabilitation: The Perspective of Self-Determination / G.H.Y. Chan, T.W. Lo, C.H.L. Tam [et al.]. – Text: visual // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2019. – Vol. 16(11). – P. 1934.

281. Investigating Predictive Factors of Dialectical Behavior Therapy Skills Training Efficacy for Alcohol and Concurrent Substance Use Disorders: A Machine Learning Study / M. Cavicchioli, F. Calesella, S. Cazzetta [et al.]. – Text: visual // *Drug and Alcohol Dependence*. – 2021. – Vol. 224. – 108723.

282. Jayanthi, S. Neurotoxicity of Methamphetamine: Main Effects and Mechanisms / S. Jayanthi, A.P. Daiwile, J.L. Cadet. – Text: visual // *Experimental Neurology*. – 2021. – Vol. 344. – 113795.

283. Jiang, C. Role of a VGF/BDNF/TrkB Autoregulatory Feedback Loop in Rapid-Acting Antidepressant Efficacy / C. Jiang, W.J. Lin, S.R. Salton. – Text: visual // *Journal of Molecular Neuroscience*. – 2019. – Vol. 68(3). – P. 504–509.

284. John, M.E. Bath Salts Abuse Leading to New-Onset Psychosis and Potential for Violence / M.E. John, C. Thomas-Rozea, D. Hahn. – Text: visual // *Clinical Schizophrenia & Related Psychoses*. – 2017. – Vol. 11(2). – P. 120–124.

285. Kampman, K.M. The Treatment of Cocaine Use Disorder / K.M. Kampman. – Text: visual // *Science Advances*. – 2019. – Vol. 5(10). – eaax1532.

286. Kao, W.T. 5-HTT mRNA Level as a Potential Biomarker of Treatment Response in Patients with Major Depression in a Clinical Trial / W.T. Kao, C.L. Chang, F.W. Lung. – Text: visual // *Journal of Affective Disorders*. – 2018. – Vol. 238. – P. 597–608.

287. Karch, S.B. *Karch's Pathology of Drug Abuse. Fifth Edition* / S.B. Karch, O. Drummer. – Taylor & Francis Group, 2016. – P. 273–364. – ISBN 978-1439861462. – Text: visual.

288. King, H.E. The Affective Properties of Synthetic Cathinones: Role of Reward and Aversion in Their Abuse / H.E. King, A.L. Riley. – Text: visual // *Current Topics in Behavioral Neurosciences*. – 2017. – Vol. 32. – P. 165–181.

289. Kleczkowska, P. Advantages and Disadvantages of Disulfiram Coadministered with Popular Addictive Substances / P. Kleczkowska, D. Sulejczak, M. Zaremba. – Text: visual // *European Journal of Pharmacology*. – 2021. – Vol. 904. – 174143.

290. Klega, A.E. Stimulant and Designer Drug Use: Primary Care Management / A.E. Klega, J.T. Keehbauch. – Text: visual // *American Family Physician*. – 2018. – Vol. 98(2). – P. 85–92.

291. Kojima, M. BDNF Pro-Peptide: Physiological Mechanisms and Implications for Depression / M. Kojima, K. Matsui, T. Mizui. – Text: visual // *Cell and Tissue Research*. – 2019. – Vol. 377(1). – P. 73–79.

292. Kolesnichenko, E.V. Predicting Severity of Paranoid Schizophrenia / E.V. Kolesnichenko. – Text: visual // *European Journal of Biomedical and Life Sciences*. – 2015. – Vol. 3 – P. 35–38.

293. Konatar, I. Box-Counting Method in Python for Fractal Analysis of Biomedical Images / I. Konatar, T. Popovic, N. Popovic. – Text: visual // *24<sup>th</sup> International Conference on Information Technology (IT)*, Zabljak, Montenegro. – Zabljak, 2020. – P. 1–4.

294. Lappin, J.M. Psychostimulant Use and the Brain / J.M. Lappin, G.E. Sara. – Text: visual // *Addiction*. – 2019. – Vol. 114(11). – P. 2065–2077.

295. Lauritzen, G. Changes in Opiate and Stimulant Use Through 10 Years: The Role of Contextual Factors, Mental Health Disorders and Psychosocial Factors in a Prospective SUD Treatment Cohort Study / G. Lauritzen, T. Nordfjærn. – Text: visual // PLoS One. – 2018. – Vol. 13(1). – e0190381.

296. Lin, W. Factors Associated with the Physical and Mental Health of Drug Users Participating in Community-Based Drug Rehabilitation Programmes in China / W. Lin, W. Zhou. – Text: visual // Health & Social Care in the Community. – 2020. – Vol. 28(2). – P. 584–590.

297. Loeffler, G. «Bath Salt»-Induced Agitated Paranoia: A Case Series / G. Loeffler, A. Penn, B. Ledden. – Text: visual // Journal of Studies on Alcohol and Drugs. – 2012. – Vol. 73(4). – P. 706.

298. Longitudinal Multi-Level Biomarker Analysis of BDNF in Major Depression and Bipolar Disorder / K. Schröter, M. Brum, N. Brunkhorst-Kanaan [et al.]. – Text: visual // European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience. – 2020. – Vol. 270(2). – P. 169–181.

299. Lopez-Rodriguez, A.B. Bath Salts and Polyconsumption: In Search of Drug-Drug Interactions / A.B. Lopez-Rodriguez, M.P. Viveros. – Text: visual // Psychopharmacology. – 2019. – Vol. 236(3). – P. 1001–1014.

300. Lueck, J.A. The Making of an Addiction: Examining Psychological Determinants of Prescription Stimulant Abuse among College Students / J.A. Lueck, R. Costantini, M. Knobloch. – Text: visual // Health Communication. – 2020. – Vol. 35(8). – P. 946–954.

301. Luethi, D. Designer Drugs: Mechanism of Action and Adverse Effects / D. Luethi, M.E. Liechti. – Text: visual // Archives of Toxicology. – 2020. – Vol. 94(4). – P. 1085–1133.

302. Mandal, T. Association Between Functional Polymorphisms in Serotonin Transporter Gene (SLC6A4) and Escitalopram Treatment Response in Depressive Patients in a South Indian Population / T. Mandal, L.K. Bairy, P.S.V.N. Sharma. – Text: visual // European Journal of Clinical Pharmacology. – 2020. – Vol. 76(6). – Vol. 807–814.

303. Marceau, E.M. The Relationship Between Executive Functions and Emotion Regulation in Females Attending Therapeutic Community Treatment for Substance Use Disorder / E.M. Marceau, P.J. Kelly, N. Solowij. – Text: visual // *Drug and Alcohol Dependence*. – 2018. – Vol. 182. – P. 58–66.

304. «Marvin, the Paranoid Android»: The Case of an Alpha-PVP User in the Expanding Galaxy of NPS / S. Pierluigi, B. Laura, N. Attilio [et al.]. – Text: visual // *Journal of Psychoactive Drugs*. – 2018. – Vol. 50(4). – P. 306–313.

305. Matsui, A. Cocaine Inhibition of Synaptic Transmission in the Ventral Pallidum is Pathway-Specific and Mediated by Serotonin / A. Matsui, V.A. Alvarez. – Text: visual // *Cell Reports*. – 2018. – Vol. 23(13). – P. 3852–3863.

306. McGrath, A.G. A Potential Role for Microglia in Stress- and Drug-Induced Plasticity in the Nucleus Accumbens: A Mechanism for Stress-Induced Vulnerability to Substance Use Disorder / A.G. McGrath, L.A. Briand. – Text: visual // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. – 2019. – Vol. 107. – P. 360–369.

307. McKetin, R. Methamphetamine Psychosis: Insights from the Past / R. McKetin. – Text: visual // *Addiction*. – 2018. – Vol. 113(8). – P. 1522–1527.

308. MDPV and  $\alpha$ -PVP Use in Humans: The Twisted Sisters / L. Karila, G. Lafaye, A. Scocard [et al.]. – Text: visual // *Neuropharmacology*. – 2018. – Vol. 134. – P. 65–72.

309. MDPV in Forensic Routine Cases: Psychotic and Aggressive Behavior in Relation to Plasma Concentrations / M. Diestelmann, A. Zangl, I. Herrle [et al.]. – Text: visual // *Forensic Science International*. – 2018. – Vol. 283. – P. 72–84.

310. Mead, J. Mephedrone and MDMA: A Comparative Review / J. Mead, A. Parrott. – Text: visual // *Brain Research*. – 2020. – Vol. 1735. – 146740.

311. Measurement Training and Feedback System for Implementation of family-Based Services for Adolescent Substance Use: Protocol for a Cluster Randomized Trial of Two Implementation Strategies / A. Hogue, S. Dauber, M. Bobek [et al.]. – Text: visual // *Implementation Science*. – 2019. – Vol. 14(1). – P. 25.

312. Melugin, P.R Bidirectional Causality Between Addiction and Cognitive Deficits / P.R. Melugin, S.O. Nolan, C.A. Siciliano. – Text: visual // International Review of Neurobiology. – 2021. – Vol. 157. – P. 371–407.

313. Mephedrone and Alcohol Interactions in Humans / E. Papaseit, C. Pérez-Mañá, E.B. de Sousa Fernandes Perna [et al.]. – Text: visual // Frontiers in Pharmacology. – 2020. – Vol. 10. – 1588.

314. Meta-Analysis of Serotonin Transporter Gene Promoter Polymorphism (5-HTTLPR) Association with Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Efficacy in Depressed Patients / A. Serretti, M. Kato, D. De Ronchi [et al.]. – Text: visual // Molecular Psychiatry. – 2007. – Vol. 12(3). – P. 247–257.

315. Metacognitive-Focused Occupational Therapy for Substance Abuse in Medical-Social Service Collaboration: A Case Report / K.C.K. Lam, E.M.L. Fung, H.F. Chan [et al.]. – Text: visual // East Asian Archives of Psychiatry. – 2021. – Vol. 31(1). – P. 19–20.

316. Methamphetamine Use in Patients Presenting to Emergency Departments and Psychiatric Inpatient Facilities: What are the Service Implications? / A. Unadkat, S. Subasinghe, R.J. Harvey [et al.]. – Text: visual // Australasian Psychiatry. – 2019. – Vol. 27(1). – P. 14–17.

317. Meyer, P.J. Motivational Processes Underlying Substance Abuse Disorder / P.J. Meyer, C.P. King, C.R. Ferrario. – Text: visual // Current Topics in Behavioral Neurosciences. – 2016. – Vol. 27. – P. 473–506.

318. Mind Matters: The Body's Response to Methamphetamine // National Institute on Drug Abuse (NIDA): сайт, 2019. – URL: <https://nida.nih.gov/research-topics/parents-educators/lesson-plans/mind-matters/methamphetamine> (дата обращения: 09.12.2021).

319. Mindfulness-Based Therapy Modulates Default-Mode Network Connectivity in Patients with Opioid Dependence / R. Fahmy, M. Wasfi, R. Mamdouh [et al.]. – Text: visual // European Neuropsychopharmacology. – 2019. – Vol. 29(5). – P. 662–671.

320. Mirtazapine for the Treatment of Amphetamine and Methamphetamine Use Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis / L. Naji, B. Dennis, T. Rosic [et al.]. – Text: visual // Drug and Alcohol Dependence. – 2022. – Vol. 232. – 109295.
321. Mochizuki, A. Detection of 4-FMC, 4-MeO- $\alpha$ -PVP, 4-F- $\alpha$ -PVP, and PV8 in Blood in a Forensic Case Using Liquid Chromatography-Electrospray Ionization Linear Ion Trap Mass Spectrometry / A. Mochizuki, N. Adachi, H. Shojo. – Text: visual // Forensic Science International. – 2021. – Vol. 325. – 110888.
322. Moderation of Antidepressant Response by the Serotonin Transporter Gene / P. Huezo-Diaz, R. Uher, R. Smith [et al.]. – Text: visual // The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science. – 2009. – Vol. 195(1). – P. 30–38.
323. Montgomery, S.A. A New Depression Scale Designed to Be Sensitive to Change / S.A. Montgomery, M. Asberg. – Text: visual // The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science. – 1979. – Vol. 134. – P. 382–389.
324. Moos, R.H. Theory-Based Active Ingredients of Effective Treatments for Substance Use Disorders / R.H. Moos. – Text: visual // Drug and Alcohol Dependence. – 2007. – Vol. 88(2–3). – P. 109–121.
325. Mullen, J.M. Amphetamine Related Psychiatric Disorders / J.M. Mullen, J.R. Richards, A.T. Crawford // StatPearls. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2023.
326. Multidimensional Family Therapy as a Community-Based Alternative to Residential Treatment for Adolescents with Substance Use and Co-Occurring Mental Health Disorders / H.A. Liddle, G.A. Dakof, C.L. Rowe [et al.]. – Text: visual // Journal of Substance Abuse Treatment. – 2018. – Vol. 90. – P. 47–56.
327. Multi-Organ Dysfunction Due to Bath Salts: Are We Aware of This Entity? / R. Valsalan, B. Varghese, D. Soman [et al.]. – Text: visual // Internal Medicine Journal. – 2017. – Vol. 47(1). – P. 109–111.
328. Mykhaylyshyn, U.B. Social-Psychological Features of Value Orientations of Patients with Alcohol Dependence / U.B. Mykhaylyshyn. – Text: visual // Wiadomości Lekarskie. – 2019. – Vol. 72(4). – P. 579–583.

329. Nateghi, S. An Epidemic Amphetamine Problem: Commentary on Treatment of Amphetamine Abuse/Use Disorder / S. Nateghi, H. Effatpanah. – Text: visual // DARU Journal of Pharmaceutical Sciences. – 2020. – Vol. 28(1). – P. 417–418.
330. Neisewander, J.L. Dopamine D3 and 5-HT1B Receptor Dysregulation as a Result of Psychostimulant Intake and Forced Abstinence: Implications for Medications Development / J.L. Neisewander, T.H. Cheung, N.S. Pentkowski. – Text: visual // Neuropharmacology. – 2014. – Vol. 76. – P. 301–319.
331. Neuropharmacology of Synthetic Cathinones / M.H. Baumann, H.M. Walters, M. Niello [et al.]. – Text: visual // Handbook of Experimental Pharmacology. – 2018. – Vol. 252. – P. 113–142.
332. No Association Between Serotonin Transporter Gene Polymorphisms and Personality Traits / J.P. Gustavsson, M.M. Nöthen, E.G. Jönsson [et al.]. – Text: visual // American Journal of Medical Genetics. – 1999. – Vol. 88(4). – P. 430–436.
333. Nóbrega, L. The Synthetic Cathinone  $\alpha$ -Pyrrolidinovalerophenone ( $\alpha$ -PVP): Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Clinical and Forensic Aspects / L. Nóbrega, R.J. Dinis-Oliveira. – Text: visual // Drug Metabolism Reviews. – 2018. – Vol. 50(2). – P. 125–139.
334. Norcross, J.C. A New Therapy for Each Patient: Evidence-Based Relationships and Responsiveness / J.C. Norcross, B.E. Wampold. – Text: visual // Journal of Clinical Psychology. – 2018. – Vol. 74(11). – P. 1889–1906.
335. Norcross, J.C. Psychotherapy Relationships that Work III / J.C. Norcross, M.J. Lambert. – Text: visual // Psychotherapy. – 2018. – Vol. 55(4). – P. 303–315.
336. «Not for Human Consumption»: A Descriptive Investigation into User Characteristics, Motives, and Consequences Associated with Bath Salt Use / L. Zimmerman, T.M. Kilwein, D. Beyer [et al.]. – Text: visual // Journal of Psychoactive Drugs. – 2019. – Vol. 51(3). – P. 218–224.
337. Notaras, M. Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF): Novel Insights into Regulation and Genetic Variation / M. Notaras, M. van den Buuse. – Text: visual // The Neuroscientist. – 2019. – Vol. 25(5). – P. 434–454.

338. Oral Sensations among Individuals with Illicit Drug Dependence in Rehabilitation Centers: A Cross-Sectional Study / L. Bhuyan, R. Nishat, B. Goutham [et al.]. – Text: visual // *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*. – 2021. – Vol. 13(5). – P. 561–565.

339. Ozgen, M.H. The Continuing Search for An Addiction Vaccine / M.H. Ozgen, S. Blume. – Text: visual // *Vaccine*. – 2019. – Vol. 37(36). – P. 5485–5490.

340. Paranoid Schizophrenia and Methamphetamine-Induced Paranoia are Both Characterized by a Similar LINE-1 Partial Methylation Profile, which is More Pronounced in Paranoid Schizophrenia / R. Kalayasiri, K. Kraijak, A. Mutirangura [et al.]. – Text: visual // *Schizophrenia Research*. – 2019. – Vol. 208. – P. 221–227.

341. Partner Violence among Drug-Abusing Women Receiving Behavioral Couples Therapy versus Individually-Based Therapy / J.A. Schumm, T.J. O'Farrell, M.M. Murphy [et al.]. – Text: visual // *Journal of Substance Abuse Treatment*. – 2018. – Vol. 92. – P. 1–10.

342. Patterns and Features of Methamphetamine-Related Presentations to Emergency Departments in QLD from 2005 to 2017 / R. Jones, C. Woods, R. Barker [et al.]. – Text: visual // *International Journal of Mental Health Nursing*. – 2019. – Vol. 28(4). – P. 833–844.

343. Patterns of Cocaine Use During Treatment: Associations with Baseline Characteristics and Follow-Up Functioning / C.R. Roos, C. Nich, C.J. Mun [et al.]. – Text: visual // *Journal of Studies on Alcohol and Drugs*. – 2019. – Vol. 80(4). – P. 431–440.

344. Patterns of Substance Use Before and After Hospitalization among Patients Seen by an Inpatient Addiction Consult Service: A Latent Transition Analysis / C. King, C. Nicolaidis, P.T. Korthuis [et al.]. – Text: visual // *Journal of Substance Abuse Treatment*. – 2020. – Vol. 118. – P. 108–121.

345. Personalized Approach to Therapy with Antidepressants and Antipsychotics / M. Kaydan, N. Zakharova, G. Kostyuk [et al.]. – Text: visual // *European Psychiatry*. – 2020. – Vol. 63(1). – P. 213–216.

346. Pharmacogenetic Association of Bi- and Triallelic Polymorphisms of SLC6A4 with Antidepressant Response in Major Depressive Disorder / F. Ren, Y. Ma, X. Zhu [et al.]. – Text: visual // Journal of Affective Disorders. – 2020. – Vol. 273. – P. 254–264.

347. Pharmacological Treatment of a Depressive Episode and Recurrent Depressive Disorder – Guidelines of the Polish Psychiatric Association and the National Consultant for Adult Psychiatry / J. Samochowiec, D. Dudek, J. Kucharska-Mazur [et al.]. – Text: visual // Psychiatria Polska. – 2021. – Vol. 55(2). – P. 235–259.

348. Pharmacological Treatment of Methamphetamine/Amphetamine Dependence: A Systematic Review / K.J. Siefried, L.S. Acheson, N. Lintzeris [et al.]. – Text: visual // CNS Drugs. – 2020. – Vol. 34(4). – P. 337–365.

349. Pharmacotherapy for Cocaine Use Disorder – A Systematic Review and Meta-Analysis / B. Chan, K. Kondo, M. Freeman [et al.]. – Text: visual // Journal of General Internal Medicine. – 2019. – Vol. 34(12). – P. 2858–2873.

350. Pharmacotherapy for Methamphetamine/Amphetamine Use Disorder – A Systematic Review and Meta-Analysis / B. Chan, M. Freeman, K. Kondo [et al.]. – Text: visual // Addiction. – 2019. – Vol. 114(12). – P. 2122–2136.

351. Plasma BDNF and Cytokines Correlated with Protein Biomarkers for Bipolar II Disorder / S.Y. Lee, T.Y. Wang, R.B. Lu [et al.]. – Text: visual // Journal of Personalized Medicine. – 2021. – Vol. 11(12). – 1282.

352. Polymorphisms in the Dopamine, Serotonin, and Norepinephrine Transporter Genes and Their Relationship to Temperamental Dimensions Measured by the Temperament and Character Inventory in Healthy Volunteers / J. Samochowiec, F. Rybakowski, P. Czerski [et al.]. – Text: visual // Neuropsychobiology. – 2001. – Vol. 43(4). – P. 248–253.

353. «Polytox» Synthetic Cathinone Abuse: A Potential Role for Organic Cation Transporter 3 in Combined Cathinone-Induced Efflux / F.P. Mayer, D. Schmid, M. Holy [et al.]. – Text: visual // Neurochemistry International. – 2019. – Vol. 123. – P. 7–12.

354. Popova, N.K. Neuronal and Behavioral Plasticity: The Role of Serotonin and BDNF Systems Tandem / N.K. Popova, V.S. Naumenko. – Text: visual // Expert Opinion on Therapeutic Targets. – 2019. – Vol. 23(3). – P. 227–239.

355. Post-Mortem Distribution of Mephedrone and its Metabolites in Body Fluids and Organ Tissues of An Intoxication Case / F. Palazzoli, A.L. Santunione, P. Verri [et al.]. – Text: visual // Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. – 2021. – Vol. 201. – 114093.

356. Prenatal Effects of Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants, Serotonin Transporter Promoter Genotype (SLC6A4), and Maternal Mood on Child Behavior at 3 Years of Age / T.F. Oberlander, M. Papsdorf, U.M. Brain [et al.]. – Text: visual // Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine. – 2010. – Vol. 164(5). – P. 444–451.

357. Prescription Psychostimulants for the Treatment of Stimulant Use Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis / V.S. Tardelli, A. Bisaga, F.B. Arcadepani [et al.]. – Text: visual // Psychopharmacology. – 2020. – Vol. 237(8). – P. 2233–2255.

358. Prevalence, Patterns, and Correlates of Multiple Substance Use Disorders among Adult Primary Care Patients / W.S. John, H. Zhu, P. Mannelli [et al.]. – Text: visual // Drug and Alcohol Dependence. – 2018. – Vol. 187. – P. 79–87.

359. Prince, V. Topiramate in the Treatment of Cocaine Use Disorder / V. Prince, K.C. Bowling. – Text: visual // American Journal of Health-System Pharmacy. – 2018. – Vol. 75(1). – e13–e22.

360. Problem-Solving Deficits in Methcathinone Use Disorder / H.B. Zhang, D. Zhao, Y.P. Liu [et al.]. – Text: visual // Psychopharmacology. – 2021. – Vol. 238(9). – P. 2515–2524.

361. Psychoactive Substances Taken with Mephedrone and HCV Infection / M. Ordak, T. Nasierowski, E. Muszynska [et al.]. – Text: visual // Journal of Clinical Medicine. – 2021. – Vol. 10(15). – 3218.

362. Psychosocial Interventions to Reduce Alcohol Consumption in Concurrent Problem Alcohol and Illicit Drug Users / J. Klimas, C. Fairgrieve, H. Tobin [et al.]. –

Text: visual // The Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2018. – Vol. 12(12). – CD009269.

363. Rapid and Simple Procedure for the Determination of Cathinones, Amphetamine-Like Stimulants and Other New Psychoactive Substances in Blood and Urine by GC-MS / G. Mercieca, S. Odoardi, M. Cassar [et al.]. – Text: visual // Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. – 2018. – Vol. 149. – P. 494–501.

364. Risk of Transition of to Schizophrenia Following First Admission with Substance-Induced Psychotic Disorder: A Population-Based Longitudinal Cohort / H.L. Anderson, D.M. Semple, C. Blayney [et al.]. – Text: visual // Psychological Medicine. – 2017. – Vol. 3. – P. 1–8.

365. Schumm, J.A. Implementing Behavioral Couples Therapy for Substance Use Disorders in Real-World Clinical Practice / J.A. Schumm, S. Renno. – Text: visual // Family Process. – 2022. – Vol. 61(1). – P. 25–42.

366. Serotonin in the Ventral Hippocampus Modulates Anxiety-Like Behavior During Amphetamine Withdrawal / W. Tu, A. Cook, J.L. Scholl [et al.]. – Text: visual // Neuroscience. – 2014. – Vol. 281. – P. 35–43.

367. Serotonin Transporter Polymorphisms and Side Effects in Antidepressant Therapy – A Pilot Study / J. Popp, S. Leucht, S. Heres [et al.]. – Text: visual // Pharmacogenomics. – 2006. – Vol. 7(2). – P. 159–166.

368. SERT and BDNF Polymorphisms Interplay on Neuroticism in Borderline Personality Disorder / V. Salinas, J. Villarroel, H. Silva [et al.]. – Text: visual // BMC Research Notes. – 2020. – Vol. 13(1). – P. 61.

369. Shoptaw, S. If there were an Effective Pharmacotherapy for Cocaine Use Disorder, What Would it Do? / S. Shoptaw, M. Trivedi, J.S. Potter // Addiction. – 2021. – Vol. 116(4). – P. 714–715.

370. Simmler, L.D. Pharmacology of MDMA- and Amphetamine-Like New Psychoactive Substances / L.D. Simmler, M.E. Liechti. – Text: visual // Handbook of Experimental Pharmacology. – 2018. – Vol. 252. – P. 143–164.

371. Soares, E. Pharmacotherapeutic Strategies for Methamphetamine Use Disorder: Mind the Subgroups / E. Soares, F.C. Pereira. – Text: visual // Expert Opinion on Pharmacotherapy. – 2019. – Vol. 20(18). – P. 2273–2293.

372. Solomon, H.V. Does Obtaining CYP2D6 and CYP2C19 Pharmacogenetic Testing Predict Antidepressant Response or Adverse Drug Reactions? / H.V. Solomon, K.W. Cates, K.J. Li. – Text: visual // Psychiatry Research. – 2019. – Vol. 271. – P. 604–613.

373. Soyka, M. Treatment of Opioid Dependence with Buprenorphine: Current Update / M. Soyka. – Text: visual // Dialogues in Clinical Neuroscience. – 2017. – Vol. 19(3). – P. 299–308.

374. Stability of Mephedrone and Five of Its Phase I Metabolites in Human Whole Blood / J. Czerwinska, M.C. Parkin, P.I. Dargan [et al.]. – Text: visual // Drug Testing and Analysis. – 2019. – Vol. 11(4). – P. 586–594.

375. Starzer, M.S.K. Rates and Predictors of Conversion to Schizophrenia or Bipolar Disorder Following Substance-Induced Psychosis / M.S.K. Starzer, M. Nordentoft, C. Hjorthøj. – Text: visual // American Journal of Psychiatry. – 2018. – Vol. 175(4). – P. 343–350.

376. Steele, T.W.E. Using Ca<sup>2+</sup>-Channel Biosensors to Profile Amphetamines and Cathinones at Monoamine Transporters: Electro-Engineering Cells to Detect Potential New Psychoactive Substances / T.W.E. Steele, J.M. Eltit. – Text: visual // Psychopharmacology. – 2019. – Vol. 236(3). – P. 973–988.

377. Structural, Functional, and Neurochemical Neuroimaging of Methamphetamine-Associated Psychosis: A Systematic Review / C. Chen, F.C. Hsu, C.W. Li [et al.]. – Text: visual // Psychiatry Research Neuroimaging. – 2019. – Vol. 292. – P. 23–31.

378. Substance Use and Misuse among Adults with Chronic Obstructive Pulmonary Disease in the United States, 2015–2019: Prevalence, Association, and Moderation / A.M.M. Alanazi, M.M. Alqahtani, M.M. Alquaimi [et al.]. – Text: visual // International Journal of Environmental Research and Public Health. – 2021. – Vol. 19(1). – P. 408.

379. Synaptic Mechanism Underlying Serotonin Modulation of Transition to Cocaine Addiction / Y. Li, L.D. Simmler, R. Van Zessen [et al.]. – Text: visual // *Science*. – 2021. – Vol. 373(6560). – P. 1252–1256.

380. Synthetic Cannabinoids and Cathinones Cardiotoxicity: Facts and Perspectives / D. Radaelli, A. Manfredi, M. Zanon [et al.]. – Text: visual // *Current Neuropharmacology*. – 2021. – Vol. 19(11). – P. 2038–2048.

381. Synthetic Cathinones: A New Public Health Problem / L. Karila, B. Megarbane, O. Cottencin [et al.]. – Text: visual // *Current Neuropharmacology*. – 2015. – Vol. 13(1). – P. 12–20.

382. Synthetic Cathinones: An Evolving Class of New Psychoactive Substances / J.L. Gonçalves, V.L. Alves, J. Aguiar [et al.]. – Text: visual // *Critical Reviews in Toxicology*. – 2019. – Vol. 49(7). – P. 549–566.

383. Synthetic Psychoactive Cathinones: Hypothermia and Reduced Lethality Compared to Methamphetamine and Methylenedioxymethamphetamine / D.E. Muskiewicz, F. Resendiz-Gutierrez, O. Issa [et al.]. – Text: visual // *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. – 2020. – Vol. 191. – P. 172871.

384. Systematic Review of Addiction Recovery Mutual Support Groups and Indigenous People of Australia, New Zealand, Canada, the United States of America and Hawaii / E. Dale, P.J. Kelly, K.S.K. Lee [et al.]. – Text: visual // *Addictive Behaviors*. – 2019. – Vol. 98. – P. 106038.

385. Tai, B. Treatment for Substance Use Disorder: Opportunities and Challenges Under the Affordable Care Act / B. Tai, N.D. Volkow. – Text: visual // *Social Work in Public Health*. – 2013. – Vol. 28(3–4). – P. 165–174.

386. Tamama, K. Synthetic Drugs of Abuse / K. Tamama. – Text: visual // *Advances in Clinical Chemistry*. – 2021. – Vol. 103. – P. 191–214.

387. Taracha, E. The Role of Serotonergic System in Psychostimulant Effects / E. Taracha. – Text: visual // *Postępy Psychiatrii i Neurologii*. – 2021. – Vol. 30(4). – P. 258–269.

388. Tardive Dyskinesia and DRD3, HTR2A and HTR2C Gene Polymorphisms in Russian Psychiatric Inpatients from Siberia / Al.A.F. Hadithy, S.A. Ivanova,

P. Pechlivanoglou [et al.]. – Text: visual // Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. – 2009. – Vol. 33(3). – P. 475–481.

389. Tentative Identification of the Phase I And II Metabolites of Two Synthetic Cathinones, MDPHP and  $\alpha$ -PBP, in Human Urine / P. Kavanagh, M. Gofenberg, V. Shevyrin [et al.]. – Text: visual // Drug Testing and Analysis. – 2020. – Vol. 12(10). – P. 1442–1451.

390. The Association of BDNF Gene Polymorphism with Cognitive Impairment in Insomnia Patients / N.F.W. Zaki, E. Saleh, M. Elwasify [et al.]. – Text: visual // Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. – 2019. – Vol. 88. – P. 253–264.

391. The BDNF Val66Met Polymorphism Modulates Resilience of Neurological Functioning to Brain Ageing and Dementia: A Narrative Review / D.T. Brown, J.C. Vickers, K.E. Stuart [et al.]. – Text: visual // Brain Sciences. – 2020. – Vol. 10(4). – P. 195.

392. The Clinical Challenges of Synthetic Cathinones / F. Schifano, F. Napoletano, D. Arillotta [et al.]. – Text: visual // British Journal of Clinical Pharmacology. – 2020. – Vol. 86(3). – P. 410–419.

393. The Efficacy of Emotionally Focused Couples Therapy and Behavioral Couples Therapy: A Meta-Analysis / M. Rathgeber, P.C. Bürkner, E.M. Schiller [et al.]. – Text: visual // Journal of Marital and Family Therapy. – 2019. – Vol. 45(3). – P. 447–463.

394. The Emerging Role of the BDNF-TrkB Signaling Pathway in the Modulation of Pain Perception / N. Cappoli, E. Tabolacci, P. Aceto [et al.]. – Text: visual // Journal of Neuroimmunology. – 2020. – Vol. 349. – 577406.

395. The Intervention of Occupational Therapy in Drug Addiction: A Case Study in the Comunidade Terapêutica Clínica do Outeiro – Portugal / J. Ribeiro, E. Mira, I. Lourenço [et al.]. – Text: visual // Ciência & Saúde Coletiva. – 2019. – Vol. 24(5). – P. 1585–1596.

396. The Korsakoff Syndrome: Clinical Aspects, Psychology and Treatment / M.D. Kopelman, A. Thomson, I. Guerrini [et al.]. – Text: visual // Alcohol & Alcoholism. – 2009. – Vol. 44. – P. 148–154.

397. The Link Between Schizophrenia and Substance Use Disorder: A Unifying Hypothesis / J.Y. Khokhar, L.L. Dwiel, A.M. Henricks [et al.]. – Text: visual // Schizophrenia Research. – 2018. – Vol. 194. – P. 78–85.

398. The Pharmacological Profile of Second Generation Pyrovalerone Cathinones and Related Cathinone Derivative / K.E. Kolaczynska, J. Thomann, M.C. Hoener [et al.]. – Text: visual // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Vol. 22(15). – 8277.

399. The Regulatory Role of the BDNF/TrkB Pathway in Organ and Tissue Fibrosis / P.Z. Hang, F.Q. Ge, P.F. Li [et al.]. – Text: visual // Histology and Histopathology. – 2021. – Vol. 36(11). – P. 1133–1143.

400. The Relationship Between Illicit Amphetamine Use and Psychiatric Symptom Profiles in Schizophrenia and Affective Psychoses / A. Voce, R. McKetin, R. Burns [et al.]. – Text: visual // Psychiatry Research. – 2018. – Vol. 265. – P. 19–24.

401. The Role of BDNF in Experimental and Clinical Traumatic Brain Injury / D. Gustafsson, A. Klang, S. Thams [et al.]. – Text: visual // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Vol. 22(7). – P. 3582.

402. Thornton, S.L. Simultaneous Detection of Multiple Designer Drugs in Serum, Urine, and CSF in a Patient with Prolonged Psychosis / S.L. Thornton, J. Lo, R.F. Clark. – Text: visual // Clinical Toxicology. – 2012. – Vol. 50(10). – P. 1165–1168.

403. Tina's ParTy Line: Polysubstance Use Patterns in Sexual Minority Men Living with HIV Who Use Methamphetamine / L. Davis-Ewart, A. Johnson, S. Bainter [et al.]. – Text: visual // Drug and Alcohol Review. – 2022. – Vol. 41(2). – P. 338–346.

404. Treating Cocaine Addiction with Motivational Interviewing / P.D. Goncalves, J. James, D.R. Lima [et al.]. – Text: visual // The Neuroscience of Cocaine. Mechanisms and Treatment, 2017. – P. 711–719.

405. Treatment of Amphetamine Abuse/Use Disorder: A Systematic Review of a Recent Health Concern / M. Khoramizadeh, M. Effatpanah, A. Mostaghimi [et al.]. –

Text: visual // Daru: Journal of Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences. – 2019. – Vol. 27(2). – P. 743–753.

406. Treatment Retention and Abstinence of Patients with Substance Use Disorders According to Addiction Severity and Psychiatry Comorbidity: A Six-Month Follow-Up Study in an Outpatient Unit / C. Daigre, L. Rodríguez, C. Roncero [et al.]. – Text: visual // Addictive Behaviors. – 2021. – Vol. 117. – 106832.

407. Tsavou, E. Associations of Personality Traits and Emotional Intelligence: Comparing Individuals in Rehabilitation from Drug Misuse, Occasional Users and Non-Users / E. Tsavou, E. Petkari. – Text: visual // Substance Use & Misuse. – 2020. – Vol. 55(2). – P. 252–260.

408. Two Cases of a Prolonged Excited Delirium Syndrome After Chloromethcathinone Ingestion / K. van Wonderen, M. Jongbloed-de Hoon, A.J. Meinders [et al.]. – Text: visual // The Netherlands Journal of Medicine. – 2020. – Vol. 78(5). – P. 300–302.

409. United Nations. TREATNET Quality Standards for Drug Dependence Treatment and Care Services. – New York: United Nations, 2012. – 60 p. URL: [https://www.unodc.org/docs/treatment/treatnet\\_quality\\_standards.pdf](https://www.unodc.org/docs/treatment/treatnet_quality_standards.pdf) (дата обращения: 24.04.2023).

410. Use of Antidepressants with Pharmacogenetic Prescribing Guidelines in a 10-Year Depression Cohort of Adult Primary Care Patients / C.D. Jessel, S. Mostafa, M. Potiriadis [et al.]. – Text: visual // Pharmacogenetics and Genomics. – 2020. – Vol. 30(7). – P. 145–152.

411. Valuation System Connectivity Is Correlated with Poly-Drug Use in Young Adults / K. Loganathan, J. Lv, V. Copley [et al.]. – Text: visual // Neuroscience Research. – 2021. – Vol. 173. – P. 114–120.

412. Van Gestel, S. Genetics of Personality: Are We Making Progress? / S. Van Gestel, C. Van Broeckhoven. – Text: visual // Molecular Psychiatry. – 2003. – Vol. 8. – P. 840–852.

413. Von Bohlen Und Halbach, O. BDNF Effects on Dendritic Spine Morphology and Hippocampal Function / O. von Bohlen Und Halbach, V. von Bohlen Und Halbach. – Text: visual // Cell and Tissue Research. – 2018. – Vol. 373(3). – P. 729–741.
414. Walter, M. Personality Disorder and Addiction / M. Walter. – Text: visual // Co-Occuring Addictive and Psychiatric Disorders. – Berlin – Heidelberg: Springer, 2015. – P. 137–148.
415. Wang, G.S. Novel Drugs of Abuse / G.S. Wang, C. Hoyte. – Text: visual // Pediatrics in Review. – 2019. – Vol. 40(2). – P. 71–78.
416. Waring, R.H. Cytochrome P450: Genotype to Phenotype / R.H. Waring. – Text: visual // Xenobiotica. – 2020. – Vol. 50(1). – P. 9–18.
417. Williams, J. Pyssam – a Python Library for Statistical Modelling of Biomedical Shape and Appearance / J. Williams, A. Ozel, U. Wolfram. – Text: visual // Journal of Open Source Software. – 2023. – Vol. 11(1). – P. 1–5.
418. Xu, A. Current Status of Immunotherapies for Addiction / A. Xu, T.R. Kosten. – Text: visual // Annals of the New York Academy of Sciences. – 2021. – Vol. 1489(1). – P. 3–16.

## ПРИЛОЖЕНИЕ А

### **Программа медицинской реабилитации больных наркологического профиля (МКБ-10 F10–F19) отделения медицинской реабилитации Клинического филиала № 1 ГБУЗ «МНПЦ наркологии ДЗМ»**

Целью программы реабилитации отделения медицинской реабилитации является восстановление (формирование) стабильного личностного и социального статуса пациента на основе формирования и прогрессии его интеллектуального, нравственного, эмоционального, творческого развития.

Задачи МР: 1) Формирование установки на отказ от применения ПАВ и создание мотивов на прохождение лечебно-реабилитационного процесса; 2) Купирование и профилактика психических нарушений и расстройств поведения благодаря комплексу фармакологических, физиотерапевтических, психотерапевтических и других мероприятий; 3) Восстановление и (или) создание навыков эмоциональной саморегуляции при реализации личных и социальных задач и навыков совладания с конфликтными ситуациями; 4) Повышение качества жизни пациента за счет нормализации его удовлетворенности физическим, психологическим, социальным и эмоциональным состоянием, оцениваемым исходя из субъективного восприятия; 5) Создание моделей поведения, благоприятствующих сохранению трезвого образа жизни и успешному социальному функционированию; 6) Медицинская профилактика срывов (одно- или двукратное употребление ПАВ на фоне ремиссии) и рецидивов заболевания; 7) Расширение знаний родственников пациентов о медико-социальных последствиях употребления ПАВ, обучение навыкам оказания психологической поддержки пациентам и контролю за их состоянием с целью предупреждения рецидивов заболевания; 8) Преодоление родными и значимыми лицами для больного созависимости в процессе психотерапевтической работы.

Результативность МР во многом зависит от готовности пациента к позитивным изменениям и его вовлеченностью в медицинские лечебно-реабилитационные вмешательства, что зависит от ряда условий: 1) достаточный

УРП; 2) собственное желание пациента на участие в реабилитационном процессе; 3) желание пациента на отказ от употребления ПАВ; 4) принятие пациентом личной ответственности за результативность применения реабилитационного процесса; 5) доверительность и партнерство в отношениях со специалистами.

Средний срок стационарной реабилитации – 1 месяц с возможностью продления до 4 недель. Последующий этап амбулаторной реабилитации – 3–4 месяца.

Программа МР реализуется мультидисциплинарной бригадой специалистов, состоящей из врача психиатра-нарколога, медицинского психолога, психотерапевта, специалистов по социальной работе и социальных работников. При поступлении на МР с целью объективного подтверждения воздержания от употребления ПАВ проводится химико-токсикологический анализ (исследование) содержания в биологических средах ПАВ. Исследование может быть проведено повторно в течение срока МР (в среднем 1 раз в 3 месяца) для контроля эффективности реабилитационных мероприятий, исключения тайного употребления ПАВ, рецидива заболевания (срыва). Выявление метаболитов ПАВ указывает на их недавний прием.

Этапы ЛРП: 1) Восстановительный (предреабилитационный): предварительное консультирование; терапия острых и подострых нарушений, в результате употреблением ПАВ; 2) Реабилитационный этап: медицинский, психологический (психокоррекционный), психотерапевтический и социальный блоки.

#### *Восстановительный (предреабилитационный) этап*

Предварительное консультирование больных и их значимых лиц нацелено на определение наркологического статуса больного (употребление или воздержание от употребления ПАВ), его мотивирование на участие в ЛРП и отказ от употребления ПАВ, информирование о целях, задачах и условиях ЛРП. Проводится при знакомстве с пациентом и его значимыми лицами (то есть очное консультирование) и (или) дистанционно.

Терапия острых и подострых нарушений, вызванных употреблением ПАВ, проводится в линейных отделениях ГБУЗ «МНПЦ наркологии ДЗМ» согласно Стандартам оказания специализированной медицинской помощи при синдроме зависимости, связанном с употреблением ПАВ, и клиническими рекомендациями по диагностике и лечению синдрома зависимости.

Активное психотерапевтическое влияние начинается с этапа поступления пациента в стационар. Больной и его значимые лица знакомятся с целями и задачами программы МР, сопоставляют свои желания и ожидания с возможностями представленной программы МР, используют консультацию специалиста. При необходимости происходит серия таких консультаций. В случае низкой мотивированности пациента и большого риска того, что он не удержится в реабилитационной программе, рекомендуется посещение собраний «Анонимные алкоголики» или «Анонимные наркоманы», используются повторные мотивационные интервенции с приглашением членов семьи и значимых людей для пациента, проводятся выездные мотивационные интервенции.

#### *Реабилитационный этап*

Программа реабилитации включает ряд мероприятий.

1) Мотивация в виде первичной консультации и мотивационного интервью (начальное консультирование пациентов, их значимых лиц и мотивирование пациента на вхождение в ЛРП).

2) Выявление клинического, психологического и социального статуса пациента и уровня реабилитационного потенциала: установление факторов риска применения реабилитационных мероприятий; факторов, ухудшающих использование реабилитационных мероприятий; морфологических характеристик и функциональных резервов организма; состояния высших психических функций и эмоционального статуса; уровень сохранности бытовых и профессиональных навыков; отрицательных и поддерживающих факторов окружающей среды, оказывающих влияние на результат реабилитационного процесса.

3) Психофармакотерапия острых, подострых и резидуальных психических и поведенческих нарушений, связанных с употреблением ПАВ.

4) Определение цели и задач МР, формирование индивидуального реабилитационного плана, комплексное использование лекарственной и немедикаментозной терапии с развитием комплаенса к терапии и МР.

5) Медицинское наблюдение и создание реабилитационной среды, налаживание отношений с семьей, с значимыми организациями и ведомствами.

6) Социально-ориентированные занятия, нацеленные на реадaptацию пациентов, с использованием социально ориентированных подходов психотерапии: когнитивная психотерапия (система «поощрения-наказания», тренинг социальных навыков, ситуационный тренинг), групповая психотерапия, семейная психотерапия. Могут использоваться специальные методы, нацеленные на увеличение уровня психосоматической, эмоциональной и поведенческой саморегуляции: аутогенная тренировка, лечебная физкультура, спортивные упражнения.

7) Создание терапевтической субкультуры выздоравливающих пациентов, в том числе с использованием пациентских самодеятельных, общественных негосударственных организаций.

8) Оценка результативности МР и формирование прогноза.

Медицинский блок программы реабилитации включает диагностику клинического и социального состояния пациента и проведение по показаниям психофармакотерапии.

Психологический блок включает патопсихологическую диагностику и диагностику личностных особенностей, психологическое консультирование, психокоррекцию, психообразовательную работу с пациентами и их родственниками, а также проводимую супервизию с персоналом, оказывающим реабилитационные услуги.

Методы психокоррекции: 1) Индивидуальное и групповое консультирование пациентов. Условия консультирования подразумевают нацеленность на решение текущих сложностей, вызванных использованием ПАВ, а не на терапию внутриспсихических процессов. Механизм консультирования помогает пациентам увеличить свою просвещенность о болезни зависимости и методах ее лечения,

осознавать в себе силы и способности, нужные для решения текущих проблем и личностного роста, используя развитие ресурсов пациента, поддержку, внимание за поведением и применение обратной связи врачом; 2) Психообразование. Целями применения образовательных мероприятий являются повышение информированности пациентов о своей болезни и психологических причинах зависимого поведения; формирование «внутренней картины болезни»; углубление понимания причин и последствий употребления ПАВ для соматического, психического здоровья и социальной жизни; 3) Телесно-ориентированная психокоррекция и дыхательная гимнастика. Это направление психологической коррекции основано на концепции взаимосвязи физического и психического состояний. Согласно этой концепции, неотраженное психическое напряжение, вследствие функционирования механизмов взаимосвязи психики и тела, находит свое отражение в теле в виде «мышечных блоков», а также в стесненном дыхании (Reich W.). В процессе индивидуальных или групповых занятий происходит обучение навыкам психического расслабления посредством регуляции дыхания и управления мышечным тонусом; 4) Релаксация с элементами символдрамы. Этот вид психологической коррекции направлен на снятие психического напряжения посредством суггестивных техник и визуализации. Основу метода релаксации составляет использование последовательных техник, направленных на введение пациента в состояние легкого транса (Schultz J.H.). Состояние релаксации – это снижение активности коры головного мозга, возникающее в результате сосредоточения на формулах суггестивного внушения.

Психотерапевтический блок включает групповые и индивидуальные формы психотерапевтической работы в соответствии с адекватными методами психотерапевтического вмешательства. Психологическое и психотерапевтическое воздействие направлены на единые мишени: эмоциональная, когнитивная, поведенческая, мотивационная сферы пациентов. Психологическое и психотерапевтическое влияние направлено на работу с пациентами и их родственниками для: преодоления отрицания болезни (анозогнозии), понимания и принятия факта наличия болезни, формирования личностной установки на

воздержание от ПАВ, формирования навыков преодоления патологического влечения к ПАВ и осознания психологических защит, распознавания предвестников обострения болезни, проработки иррациональных установок, дезадаптивных личностных паттернов поведения, автоматических мыслей, поддерживающих аддикцию, осознания наиболее типичных когнитивных механизмов обострения болезни. Психологическое и психотерапевтическое влияние используются на всех этапах МР.

Методы психотерапии, применяемые в отделении медицинской реабилитации. Мотивационное интервью – предназначено для работы с больными с зависимостью от ПАВ на разных этапах лечения заболевания, направлено на мотивирование пациента к следованию той или иной программе лечения, является условием достижения эффективности последующих лечебных мероприятий: психофармакотерапии, психотерапии, участия в программах медико-социальной реабилитации. Контрактный метод – психотерапевтические интервенции, оптимизирующие терапевтические отношения между пациентом и врачом (позитивная эмоциональная (невербальная) связь, эмпатическая связь, трансферентная связь (отношения переноса)). Когнитивно-бихевиоральная терапия – выявление внутриличностных и межличностных факторов («триггеров»), способствующих возникновению рецидива, тренинг навыков совладания (в том числе с влечением), тренинг навыков отказа от употребления ПАВ, функциональный анализ употребления ПАВ, усиление видов деятельности, не связанной с употреблением ПАВ. Психотерапия, направленная на купирование патологического влечения – этап 1) Осознание проблем. Мотивирование; этап 2) Работа по совладанию с симптомами патологического влечения; Этап 3) Социальное подкрепление. Дальнейшее позитивное воздействие на поведение. Трансакционный анализ – анализ психологических игр, изменение сценария. Арт-терапия.

Социальный блок подразумевает работу с социальной (семейной) системой пациента и оказание реабилитационных социальных услуг – связи психологических, воспитательных, педагогических, психологических, правовых и

социальных методов, нацеленных на восстановление социального функционирования и способности жизнедеятельности в обществе (реинтеграцию) без употребления ПАВ благодаря избавлению от зависимости от ПАВ, восстановление личности и социального функционирования, преобразование и восстановление приверженности здоровому образу жизни, формирование для лица, отказавшегося от применения ПАВ, подходящей среды жизнедеятельности.