

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ «КУБАНСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи



Буданова Альбина Андреевна

**Клинические особенности психозов, индуцированных употреблением
психостимуляторов у больных шизофренией и расстройствами
шизофренического спектра**

3.1.17. Психиатрия и наркология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Бойко Елена Олеговна

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О КОМОРБИДНОМ ТЕЧЕНИИ ЭНДОГЕННЫХ И ЭКЗОГЕННЫХ ПСИХОЗОВ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ	18
1.1. Понятие коморбидности и «двойного диагноза» в психиатрии: общие вопросы.....	18
1.2. Распространенность психозов, индуцированных психоактивными веществами, при шизофрении и другой коморбидной патологии	20
1.3. Общность патогенетических механизмов аддиктивных расстройств и шизофрении.....	25
1.4. Взаимное патопластическое влияние употребления психоактивных веществ и шизофрении.....	31
1.5. Психозы, возникающие в структуре коморбидного процесса.....	35
1.6. Лечение психозов, индуцированных психоактивными веществами	44
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	48
2.1. Материал исследования.....	48
2.2. Методы исследования.....	62
2.3. Дизайн исследования.....	64
2.4. Этические аспекты исследования	66
ГЛАВА 3. АНАЛИЗ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ, СОЦИО- ДЕМОГРАФИЧЕСКИХ И КЛИНИКО-ДИНАМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ШИЗОФРЕНИЕЙ И РАССТРОЙСТВАМИ ШИЗОФРЕНИЧЕСКОГО СПЕКТРА, УПОТРЕБЛЯЮЩИХ ПСИХОАКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА, В СРАВНЕНИИ.....	68
3.1. Медико-биологические различия	68
3.2. Социо-демографические различия.....	73
3.3. Клинико-динамические различия	81

ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКАЯ СИМПТОМАТИКА ПСИХОТИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У ПАЦИЕНТОВ С ШИЗОФРЕНИЕЙ И РАССТРОЙСТВАМИ ШИЗОФРЕНИЧЕСКОГО СПЕКТРА, УПОТРЕБЛЯЮЩИХ ПСИХОАКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА	91
4.1. Качественные характеристики психозов в сравнении в группах	91
4.2. Частотный анализ встречаемости психопатологических симптомов сравнении в группах	94
ГЛАВА 5. ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ПСИХОТИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ ВСЛЕДСТВИЕ УПОТРЕБЛЕНИЯ ПСИХОСТИМУЛЯТОРОВ У БОЛЬНЫХ С ШИЗОФРЕНИЕЙ И РАССТРОЙСТВАМИ ШИЗОФРЕНИЧЕСКОГО СПЕКТРА.....	109
5.1. Профиль эффективности.....	113
5.2. Профиль безопасности	115
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	117
ВЫВОДЫ.....	133
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	135
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	136
ПРИЛОЖЕНИЕ А. ШКАЛЫ, ИСПОЛЬЗУЮЩИЕСЯ В ИССЛЕДОВАНИИ....	162
ПРИЛОЖЕНИЕ Б. КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ	166
ПРИЛОЖЕНИЕ В. РАСЧЕТ ОТНОШЕНИЯ ШАНСОВ	189

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Количество пациентов с психическими нарушениями, употребляющих психоактивные вещества (ПАВ), в мире неуклонно растет (Scheller-Gilkey G., Moynes K., 2004; Семке В.Я., Бохан Н.А., 2008; Gonzalez V.M. Bradizza C.M., 2009; Chiappelli J., Chen S., 2018; Иванец Н.Н., Винникова М.А., 2020).

Многочисленные исследования подтверждают наличие прямой корреляции между психическими расстройствами и повышенной склонностью к формированию аддикций, связанных с ПАВ. Согласно данным научных публикаций, у пациентов с психиатрическими диагнозами вероятность развития зависимости от ПАВ существенно превышает аналогичные показатели в общей популяции. Так, результаты ряда работ свидетельствуют о повышении риска в 4–5 раз (Gonzalez V.M., Bradizza C.M., 2009; Szerman N., 2013). Более конкретные данные приводятся в отношении шизофрении. По оценкам специалистов, около половины (50%) пациентов с этим диагнозом в течение жизни сталкиваются с коморбидными аддиктивными расстройствами. Структура этих расстройств распределяется следующим образом: расстройство, ассоциированное с употреблением алкоголя, встречается примерно у трети пациентов, а зависимость от наркотических и иных ПАВ – у четверти (Moggi F., 2018). Масштабный мета-анализ, проведенный в США и охвативший 27-летний период (с 1990 по 2017 год), выявил, что 41,7% лиц, страдающих шизофренией, демонстрируют различные формы употребления ПАВ – от эпизодического злоупотребления до тяжелого зависимого поведения. Наиболее распространенными субстанциями в этой группе являются опиоиды (27,5%), каннабиноиды (26,2%) и спиртные напитки (24,3%), на прочие ПАВ совокупно приходится 22% случаев (Green A., Khokhar J., 2018).

Наблюдается и обратная зависимость: среди пациентов с алкогольной и каннабиноидной зависимостью распространенность шизофрении выше, чем в

группе лиц, не употребляющих ПАВ (Dixon L., 1999): авторы указывают кратность 3. Существенным фактором риска выступает и полинаркомания. Согласно исследованиям, у индивидов, употребляющих три и более видов ПАВ, диагностируют биполярное аффективное расстройство (БАР) и шизофрению значительно чаще по сравнению с теми, кто ограничивается одним веществом (Bhalla I.P., Stefanovics E.A., 2017). В научном сообществе преобладает точка зрения, что наркологическая патология широко распространена в популяции больных шизофренией и она приводит к значительному отягощению клинической картины двух заболеваний – наркологического и психического.

Степень разработанности темы исследования

Бохан Н.А. с соавт. (2010), пишут, что «распространение ассоциированной психической и наркологической патологии не только формирует патоморфоз клинико-динамических характеристик болезней зависимости, но и способствует изменению общих тенденций развития эпидемиологии наркологических расстройств» (Бохан Н.А., Чащина О.А., Усов Г.М., Титов Д.С., 2010).

В настоящее время и в мире, и в России наблюдается тенденция к увеличению числа лиц, употребляющих психостимуляторы. В 2019 году примерно 20 млн. чел. во всем мире (от 17 до 25 млн. чел.), или 0,4% взрослого населения в возрасте от 15 до 64 лет (от 0,3 до 0,5%), употребляли кокаин хотя бы один раз в год (Киржанова В.В., 2023). По оценкам UNODC, в 2019 году 0,5% населения мира в возрасте от 15 до 64 лет, или 27 млн. человек, в течение года употребляли амфетамины. Тип и форма используемых амфетаминов значительно различаются в зависимости от региона, страны. В Северной Америке наиболее распространено употребление фармацевтических стимуляторов и метамфетамина; в Восточной и Юго-Восточной Азии и Океании (Австралия и Новая Зеландия) во многих странах преобладает употребление кристаллического метамфетамина; в Западной и Центральной Европе и на Ближнем и Среднем Востоке – употребление амфетамина в форме

таблеток (World Drug Report, 2021). Но самую большую нишу занимают синтетические психостимуляторы (дизайнерские катиноны).

Данная группа веществ занимает вторую позицию в мировом рейтинге по распространенности среди синтетических ПАВ, уступая только каннабиноидам (EMCDDA and Europul, 2019). Российская статистика за 2018 год демонстрирует рост обращений за специализированной медицинской помощью в связи с употреблением психостимуляторов преимущественно синтетического происхождения на 30% в сравнении с предыдущим годом (Асадуллин А.Р., 2018; Киржанова В.В. и др., 2020).

К 2022 году общая численность пациентов с установленным синдромом зависимости от наркотиков достигла 229 743 человека (показатель 157,8 на 100 тыс. населения), что на 1,2% превысило уровень предыдущего года. Также зафиксирован рост обращений за стационарной наркологической помощью – 62 328 пациентов (42,8 на 100 тыс. населения), что соответствует приросту в 8,4% (Масякин А.В., Харитonenкова Е.Ю., Боровков Е.И. и др., 2024). Особенно резко возросло количество госпитализаций пациентов с зависимостью от психостимуляторов (в 21 раз) и к другим наркотическим средствам, включая «новые ПАВ» (в 5,9 раз) (Киржанова В.В., 2024).

Таким образом, наблюдается устойчивая тенденция к увеличению контингента потребителей психостимуляторов, в первую очередь так называемых «новых ПАВ». Легальный обход законодательства обеспечивается за счет маркировки этих веществ как товаров бытовой химии (например, солей для ванн) или растительной продукции с пометкой «не предназначено для употребления в пищу», что исключает их из-под действия Федерального закона № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 г.

Создается ложная видимость безопасности. Несмотря на то, что законодательство направлено на криминализацию солей для ванн, тем не менее, дизайнерские катиноны прочно закрепились на сцене незаконного оборота наркотиков. Точные составы дизайнерских наркотиков часто непредсказуемы, включают несколько агентов, их обнаружение по моче при тестировании довольно

затруднительно (Fratantonio J., Andrade L., Febo M., 2018), так как срок определения их метаболитов составляет в среднем до 24-48 часов. В настоящее время наиболее распространены дизайнерские стимуляторы метилендиоксипировалерон (МДПВ), 3,4-метилендиокси-N-метилкатион (метилон), α -метиламино-валерофенон (пентедрон), α -пировалерон (α -PVP). Они обычно обнаруживаются в таблетках, капсулах и порошках (Seely K.A., Patton A.L., Moran C.L., 2013).

Употребление психостимуляторов может вызывать галлюцинации, агрессивное поведение, смерть. Краткосрочные и долгосрочные риски для здоровья, связанные с их употреблением, часто неизвестны как пользователям, так и специалистам-медикам.

В связи с выше приведенными эпидемиологическими данными, актуальную клиническую проблему представляет группа пациентов с коморбидной психической патологией, у которых прием психостимуляторов провоцирует развитие психозов, требующих госпитализации в психиатрический стационар (Буданова А.А., 2023; Северцев В.В., 2023). Поскольку интоксикационные психозы характеризуются полиморфной симптоматикой, включающей галлюцинаторно-параноидную фабулу, феномены психических автоматизмов, а также кататонические расстройства в форме возбуждения или ступора, то провести дифференциальную диагностику между эндогенным и интоксикационным психозом бывает затруднительно, сходство проявлений создает серьезные сложности для верификации окончательного диагноза (Laura O. et al., 2019). Поэтому таким пациентам устанавливается диагноз «Шизофрения», а наркологическая патология не находит отражение в диагнозе. Либо наоборот.

Научных исследований, посвященных изучению данного контингента пациентов, крайне мало. Исходя из выше изложенного, исследование клинических характеристик психотических расстройств, ассоциированных с употреблением психостимуляторов у пациентов с шизофренией, представляет значительную научную и практическую ценность (Буданова А.А., 2023). Анализ синдромальной структуры указанных расстройств и выявление их специфики в рамках

шизофрении позволят усовершенствовать терапевтические подходы для лиц с сочетанной психической и наркологической патологией.

Цель и задачи исследования

Цель исследования: выявить и описать клинико-динамические особенности психозов, индуцированных употреблением психостимуляторов у больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра для совершенствования дифференциальной диагностики коморбидных состояний.

Задачи исследования:

1. Установить вариативность сочетания шизофрении и расстройств шизофренического спектра с употреблением различных видов психостимуляторов.
2. Определить клинико-социальные характеристики больных с коморбидной психической и наркологической патологией, сравнить их с больными без коморбидной наркологической патологии.
3. Изучить клиническую симптоматику психотических расстройств вследствие употребления психостимуляторов у больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра.
4. Сравнить применяемые терапевтические подходы при ведении пациентов с шизофренией и расстройствами шизофренического спектра, у которых диагностированы психозы, индуцированные приемом психостимуляторов, с последующим определением наиболее результативных стратегий.

Научная новизна

Проведено комплексное изучение и систематизация психопатологической картины, а также клинико-динамических характеристик психотических расстройств, ассоциированных с употреблением психостимуляторов, у пациентов с шизофренией и расстройствами шизофренического спектра.

Детально описан комплекс клинических и социально-демографических признаков, характерных для пациентов с сочетанной психической и наркологической патологией.

Осуществлена сравнительная оценка результативности различных терапевтических тактик, применяемых для купирования психозов, вызванных приемом психостимуляторов, у пациентов с шизофренией и расстройствами шизофренического спектра.

Теоретическая и практическая значимость работы

Полученные данные по клинико-динамическим особенностям развития психозов у пациентов с коморбидной патологией создают основу для повышения точности их дифференциальной диагностики в клинической практике.

Выявленные клинические особенности психотических расстройств позволяют использовать дифференцированные программы терапии.

Результаты настоящего исследования внедрены в практическую деятельность врачей стационара, используются при разборах сложных клинических случаев, а также на кафедрах при подготовке врачей психиатров, психиатров-наркологов.

Методология и методы исследования

Исследование проводилось на клинической базе кафедры психиатрии №1 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации – государственном бюджетном учреждении здравоохранения «Специализированная клиническая психиатрическая больница № 1» министерства здравоохранения Краснодарского края. Общая выборка исследования (n=158) сформирована из мужчин в возрасте 18-40 лет, подписавших информированное добровольное согласие на участие в

исследовании. Основную группу (ОГ) составили пациенты с коморбидной патологией (n=75), у которых в соответствии с критериями МКБ-10 диагностированы: шизофрения (F20), шизотипическое расстройство (F21), шизоаффективное расстройство (F25), пагубное употребление (F15.1; F19.1), синдром зависимости (F15.xxH; F19.xxH), абстинентное состояние (синдром отмены) с делирием (F15.4x; F19.4x), психотическое расстройство (F15.5x; F19.5x), необходимо отметить, что факт употребления психостимуляторов был подтвержден данными объективного анамнеза и лабораторными методами исследования. В контрольную группу (КГ, n=83) входили пациенты только с психиатрическим диагнозом. К критериям исключения из научного исследования относятся ранее установленные диагнозы: F00-F09 органические, включая симптоматические, психические расстройства; F22 хронические бредовые расстройства; F24 индуцированное бредовое расстройство; F28 другие неорганические психотические расстройства; F29 неуточненный неорганический психоз; F30-F39 расстройства настроения (аффективные расстройства); F60-F69 расстройства личности и поведения в зрелом возрасте; G40 эпилепсия; острые или обострение хронических соматических и неврологических заболеваний, препятствующих участию в исследовании; онкологические и системные заболевания; положительный анализ на RW, HIV; отказ от участия в научном исследовании.

Для объективизации данных использовались следующие опросники, шкалы: BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale), PANSS (Positive And Negative Schizophrenic Symptoms), опросник ASI, индекс тяжести зависимости (для лиц с синдромом зависимости от ПАВ). Лабораторное обследование включало: химико-токсикологическое исследование биологических жидкостей, общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, анализы на RW, ВИЧ, HBV, HCV.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программы StatTech v. 3.1.6 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Расчёт объёма выборки производился в программе Power and Sample Size Calculations Ver 3.0.43.

Применялись параметрические (t-критерий Стьюдента) и непараметрические (критерии Манна – Уитни, хи-квадрат, коэффициент сопряженности Пирсона) методы вариационной статистики. Различия предполагаются достоверными при $p < 0,05$. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью критерия хи-квадрат Пирсона.

Личный вклад автора

Автор лично принимала участие в выборе темы кандидатской диссертации, лично подготовила обзор отечественной и зарубежной литературы, сформулировала цель и задачи исследования, разработала критерии включения/невключения, дизайн исследования. Автор самостоятельно провела сбор клинического материала: включение пациентов в исследование, опрос пациентов. Для объективизации данных использовались следующие опросники, шкалы: BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale), PANSS (Positive And Negative Schizophrenic Symptoms), опросник ASI, индекс тяжести зависимости (для лиц с синдромом зависимости от ПАВ). Полученные данные соискатель заносила в сводные таблицы и проводила статистическую обработку с использованием описательной статистики, параметрических и непараметрических статистических методов при помощи программы программы StatTech v. 3.1.6 (разработчик - ООО «Статтех», Россия). Расчёт объёма выборки производился в программе Power and Sample Size Calculations Ver 3.0.43. Далее автор самостоятельно сформировала текст диссертации, сопроводительные таблицы и графические материалы. Соискатель самостоятельно сформулировала научные выводы, подготовила публикации по проведенной работе. Автор расширила представления о клинической симптоматике психотических расстройств у пациентов с шизофренией и расстройствами шизофренического спектра, употребляющих ПАВ, выявила предпочтительную тактику при купировании психозов, связанных с

употреблением ПАВ у пациентов с шизофренией и расстройствами шизофренического спектра.

Положения, выносимые на защиту

Клиническая картина психотических расстройств у больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра при употреблении ПАВ представляется смешанной, включает и экзогенно-органические, и эндогенные проявления.

Чаще всего развитие психотических расстройств связано с употреблением синтетических катинонов. В таких случаях психозы развиваются при эпизодических или единичных употреблениях. В случаях приема амфетамина и его производных психозы развиваются при установленном паттерне употребления.

ПАВ-индуцированные психозы развиваются в состоянии острой интоксикации. По выраженности психопатологических проявлений имеют тяжелое или средне-тяжелое течение, не отличаются от собственно шизофренических.

Для ПАВ-индуцированных психозов у больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра характерны следующие черты: зрительные и вербальные иллюзии, аффективные нарушения – страх и тревога, истинные зрительные и тактильные галлюцинации, агрессия, бред преследования. Менее характерны следующие черты: псевдогаллюцинации, другие виды бреда, кроме бреда преследования, парафренный бред, кататония, онейроид.

У пациентов с расстройствами шизофренического спектра при употреблении ПАВ возможно развитие психозов экзогенной структуры (делирий, сумерки). Психозы такой структуры развиваются в среднем у 1/3 пациентов, единожды, как правило, в начале употребления ПАВ. При продолжении употребления ПАВ психозы приобретают эндогенную структуру.

Формирование синдрома зависимости ассоциировано с более благоприятными клиническими вариантами расстройств шизофренического

спектра, что обуславливает наличие медико-биологических, социо-демографических и клинико-динамических особенностей.

Терапия ПАВ-индуцированных психозов у больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра должна проводиться по протоколу, включающему дезинтоксикационную инфузионную терапию в комплексе с антипсихотиками.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Основные научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.17. Психиатрия и наркология, направлению исследования п 3. Общие патогенетические основы психической патологии, зависимости от психоактивных веществ и нехимических аддикций. Этиология и факторы риска. Роль нейрофизиологических, нейробиологических, генетических, молекулярно-биологических, иммунологических, токсикологических, патоморфологических, конституциональных, индивидуально психологических, психосоциальных и других факторов в патогенезе, клинике, течении и прогнозе психических и наркологических заболеваний, сексуальных расстройств; п 4. Клиника психических расстройств, алкоголизма, наркоманий, токсикоманий и нехимических аддикций; п 5. Диагностические и прогностические критерии и маркеры заболеваний. Диагностика и прогноз ранних проявлений, течения и исхода психических и наркологических расстройств, оценка достоверности, доказательности и эффективности медицинских вмешательств и технологий с помощью математико-статистического моделирования или иных методов оценки; п 6. Терапия психических и наркологических расстройств. Разработка методов прогноза, маркеров безопасности и эффективности психофармакотерапии и немедикаментозных методов лечения. Изучение процессов адаптациогенеза больных к развитию и течению заболевания.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов исследования обеспечивается, в первую очередь, репрезентативной выборкой: оптимальное количество участников исследования (158), корректные критерии включения и невключения. Автор применила валидизированные опросники для диагностики психической, наркологической патологии, анализа выявленной патологии, особенностей течения болезни и проявлений психотического расстройства у пациентов с шизофренией и расстройствами шизофренического спектра, употребляющих ПАВ. Проведена корректная статистическая обработка: для всех количественных показателей была проведена проверка соответствия их распределения нормальному закону с использованием критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка, в качестве основного метода сравнения показателей между двумя независимыми группами был выбран непараметрический критерий Манна-Уитни; применялся t-критерий Стьюдента для независимых выборок; использовались методы анализа таблиц сопряженности: для таблиц 2x2 с ожидаемыми частотами >10 – критерий χ^2 Пирсона, при ожидаемых частотах <10 – точный критерий Фишера; для многопольных таблиц – критерий χ^2 Пирсона; рассчитывалось отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом. Первичные материалы исследования (158 информированных согласий пациентов на участие в исследовании; 158 индивидуальных регистрационных карт пациентов; 158 карт «оценка тяжести психоза пациента по шкалам PANSS, BPRS»; 75 справок о результатах химико-токсикологических исследований; таблицы статистического анализа данных, использованных в исследовании; 9 научных работ, отражающих содержание диссертации: 3 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 1 научная статья в международной базе данных Scopus; 2 иные публикации; 3 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций; 12

рефератов по теме диссертации) проверены комиссией в составе заведующего кафедрой фундаментальной и клинической биохимии, доктора медицинских наук, профессора И.М. Быкова (председатель), заведующего кафедрой нормальной физиологии доктора медицинских наук профессора И.И. Павлюченко, заведующего кафедрой стоматологии доктора медицинских наук профессора Н.В. Лапиной, установивших соответствие представленных материалов необходимым научным требованиям.

Результаты диссертационного исследования были представлены и обсуждены на в виде докладов на конгрессах и конференциях:

1. Всероссийский конгресс с международным участием “Психическое здоровье в меняющемся мире” Санкт-Петербург, 23-24 мая 2024 г.;
2. Межрегиональная научно-практическая конференция «Современные достижения и перспективы диагностики и терапии психических и поведенческих расстройств» Краснодар, 4 апреля 2024 г.;
3. Научно-практическая конференция с международным участием «Интеграция нейронаук и клинической практики: современные тенденции в сфере охраны психического здоровья» Рязань, 26-27 сентября 2024 г.;
4. Межрегиональная научно-практическая конференция «Современные медико-социальные проблемы психических и поведенческих расстройств, междисциплинарный аспект» Краснодар, 3 октября 2024г.;
5. Всероссийская междисциплинарная научно-практическая конференция молодых учёных и студентов «Психология, психиатрия, наркология XXI века: первые шаги в науку и практику» Кемерово, 28 ноября 2024 г.;
6. IX Всероссийская конференция молодых ученых с международным участием «Будущее Нейронаук» Казань, 24-25 февраля 2025 г.;
7. Межрегиональная научно-практическая конференция «Современные вызовы и новые возможности психиатрии» Краснодар, 3 апреля 2025г.;
8. Всероссийский конгресс с международным участием «Психическое здоровье: от разнообразия феноменологии к концептуальному единству» Санкт-Петербург, 22-23 мая 2025 г.;

9. V Южно-Российский медицинский конгресс «Медицинские технологии – настоящее и будущее» Краснодар, 6 июня 2025 г.;

10. Межрегиональная научно-практическая конференция «Достижения современной психиатрии в диагностике и терапии психических и поведенческих расстройств» Краснодар, 9 сентября 2025 г.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 9 работ, в том числе 3 научные статьи в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 1 научная статья в международной базе данных Scopus; 2 иные публикации; 3 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования внедрены в лечебный процесс государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Специализированная клиническая психиатрическая больница № 1» министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ «СКПБ № 1»); в лечебный процесс государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Психоневрологический диспансер № 3» министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ «ПНД № 3»); в лечебный процесс государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Специализированная психоневрологическая больница» министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ «СПНБ»); внедрены в учебный процесс кафедры психиатрии №1 Института психологии и коммуникации при изучении дисциплин психиатрия и наркология, медицинская психология,

психиатрия, наркология, читаемых студентам и ординаторам.

Структура и объем диссертации

Работа состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, списка литературы (208 литературных источников, из которых 70 русскоязычных, 138 – иностранных). Изложена на 192 страницах, содержит 12 рисунков, 70 таблиц (из них 14 таблиц в приложениях), 5 Клинических примеров, размещенных в Приложении.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О КОМОРБИДНОМ ТЕЧЕНИИ ЭНДОГЕННЫХ И ЭКЗОГЕННЫХ ПСИХОЗОВ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ДАННЫХ

1.1. Понятие коморбидности и «двойного диагноза» в психиатрии: общие вопросы

Психические заболевания часто коморбидны аддиктивным расстройствам. Это послужило причиной появления концепции «двойного диагноза» (dual diagnosis) [59]. Используется еще ряд терминов для характеристики коморбидности – «сочетанные», «смешанные», «ассоциированные», «миксты», «сопутствующие», «множественные», «коморбидные». Несмотря на различия приведенных терминов, они являются синонимами [49]. В настоящее время наиболее распространенными являются понятия «коморбидность» и «мультиморбидность».

Аведисова А.С. с соавт., рассматривая проблемы множественной психической и соматической патологии, пишет, что «термин «коморбидность» приобрел самостоятельное значение лишь в 1989 г. Он обозначал, что «любая отдельная дополнительная форма заболевания, которая существует или возникает у пациента во время клинического течения основного заболевания» [53]. Для обозначения совокупного возникновения ряда хронических или острых заболеваний/состояний у одного индивидуума стали использовать термин «мультиморбидность» [96]. Выделение этих терминов и дефиниции между ними необходимы были в основном, для изучения действия определенного вида терапии на состояние здоровья пациента, определяемого множественной патологией.

Kraemer Н.С. определял коморбидность как сочетание у одного больного двух или больше хронических заболеваний [141]. Они должны быть патогенетически взаимосвязаны или совпадать по времени у одного больного вне зависимости от их активности. Принципиальное уточнение терминам «коморбидность» и

«мультиморбидность» дал Van den Akker [168]. Он предложил выделить три их варианта:

- простой, когда болезни сочетаются вне зависимости от общих патогенетических механизмов;
- ассоциативный, когда есть статистическая ассоциация с известной или неизвестной причиной;
- причинный, когда есть причинная связь между сопутствующими заболеваниями.

Концепция коморбидности в отечественной психиатрии и наркологии длительное время практически не разрабатывалась. В настоящее время, по сути, нет официально принятой формулировки диагноза психической патологии, образованной различными сосуществующими психическими и/или наркологическими заболеваниями [31]. Из множества научных работ можно выделить научные исследования, посвященные коморбидности депрессии [15], аффективных [23], панических и тревожно-фобических [44] расстройств, расстройств шизофренического спектра и эндогенных психозов [20, 65], наркологических заболеваний [8, 19, 22, 41].

Такие отечественные авторы, как В.Б. Альтшулер (1994) [4], В.В. Чирко (2001) [65], М.А. Винникова (2005, 2013) [17] указывают на феноменологическую близость клинических проявлений синдрома влечения к ПАВ и некоторыми вариантами бреда. Это подтверждается биологическими исследованиями, указывающими на общность нейромедиаторных механизмов развития той и другой патологии. Соответственно, появляется патогенетическое обоснование использования соответствующих психофармакологических средств для купирования синдрома патологического влечения к ПАВ [31]. Воздействие на общий биологический субстрат и химической зависимости, и эндогенной патологии приводит к положительным терапевтическим результатам у коморбидных пациентов.

Несмотря на внушительный список изученных вопросов, тем не менее, обращает на себя внимание малая представленность исследований, касающихся

клиники и терапии ПАВ-индуцированных психозов у больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра. Хотя изучение этих вопросов имеет важное значение для диагностики коморбидных состояний, оценки их течения, эффективности терапии и прогноза, так как при коморбидных заболеваниях редко формируются длительные качественные ремиссии [133].

Оказание высококвалифицированной медицинской помощи данной категории пациентов имеет важное социально-экономическое значение [13].

1.2. Распространенность психозов, индуцированных психоактивными веществами, при шизофрении и другой коморбидной патологии

Распространенность аддиктивных расстройств среди больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра значительно выше таковой среди психически здоровых. Распространенность шизофрении в популяции составляет в среднем 0,4–1%. А распространенность сопутствующих наркологических расстройств у больных шизофренией составляет от 25% до 75%. Такой разброс данных эпидемиологи объясняют отсутствием надежных критериев диагностики, а также неопределенностью и отсутствием классификации изучаемого явления [68].

В современном мире отмечается устойчивая тенденция к увеличению в общей популяции числа лиц с психическими заболеваниями, которые употребляют ПАВ [8, 48, 111, 116]. Данные о распространённости существенно варьируют. Вместе с тем в научной литературе существует консенсус относительно того, что лица с психиатрическими диагнозами обладают значительно более высоким риском развития расстройств, обусловленных употреблением ПАВ. В научной литературе отмечается, что вероятность возникновения аддиктивных расстройств у этой категории пациентов в 4–5 раз превышает аналогичные показатели в общей популяции [72].

Следует отдельно отметить, что в мире в настоящее время происходит изменение структуры употребляемых наркотиков. Это также может приводить к

видоизменениям клинической картины и течения ПАВ-индуцированных психозов. Дизайнерские ПАВ, как правило, продаются как соли для ванн, благовония, растительная пища, приправы, которые «не предназначены для потребления человеком», и др. Создается ложная видимость безопасности. Их оборот (приобретение и продажа) не попадает под действие соответствующих нормативно-правовых документов в подавляющем большинстве стран мира¹. Хотя, конечно, законодательство направлено на криминализацию дизайнерских наркотиков (каннабиноидов, катинонов и др.), тем не менее, они прочно закрепились на сцене незаконного оборота наркотиков. Точные составы дизайнерских наркотиков часто непредсказуемы, включают несколько агентов, их обнаружение по моче при тестировании довольно затруднительно, так как срок определения их метаболитов короткий, от 1-2 часов до 1-2 суток [123].

В настоящее время наиболее распространены дизайнерские стимуляторы метилендиоксипировалерон (МДПВ), 3,4-метилендиокси-N-метилкатинон (метилон), α -метиламино-валерофенон (пентедрон), α -пировалерон (α -PVP). Они обычно обнаруживаются в таблетках, капсулах и порошках [121].

По эпидемиологическим данным в России в 2021 г. большую часть пациентов составили лица с зависимостью от иных наркотиков, включая так называемые «новые» ПАВ – 37%, психостимуляторы – 19% и каннабиноиды – 16%. Суммарно эти три группы в 2020 г. составили 72% от общего числа пациентов, впервые в жизни обратившихся за наркологической помощью [33]. Эта тенденция связана не только с вовлечением в наркопотребление граждан, ранее не употреблявших наркотики, но и в определенной степени с переходом от употребления опиоидов на употребление синтетических психостимуляторов. Так, в Красноярском крае из 143 участников исследования 67% пациентов, ранее употреблявших опиоиды, отказались от них и на момент проведения исследования предпочитали психостимуляторы, что было подтверждено химико-токсикологическими методами [29].

¹ в России – это Федеральный закон «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 N 61-ФЗ.

Эпидемиологами была отмечена еще одна тенденция современности: происходит рост психозов, связанных с употреблением ПАВ [27, 29]. Этот рост связан как раз с изменением структуры употребляемых ПАВ, предпочтение новых «дизайнерских» ПАВ, среди которых в свою очередь преобладают синтетические катиноны [52, 57, 62, 181]. Некоторые исследователи считают столь быстрое распространение употребления синтетических катинонов в России достигает в настоящее время уровня эпидемии [57, 181]. Об этом могут говорить такие косвенные признаки, как рост психозов и определенных соматических болезненных состояний [62]. Психозы при употреблении дизайнерских стимуляторов похожи по клиническим проявлениям на шизофренические [2, 69, 194].

Абсолютно доказанным фактом является утверждение, что у пациентов, страдающих шизофренией и расстройствами шизофренического спектра, часто обнаруживаются расстройства, связанные с употреблением ПАВ [87, 92]. Они обнаруживаются практически у половины больных этой категории, при этом у 1/3 преобладают расстройства, связанные с употреблением алкоголя, у 1/4 – расстройства, связанные с употреблением наркотиков [149]. В другом исследовании приводятся данные, что более 41% больных шизофренией употребляют ПАВ эпизодически либо систематически, чаще всего это – опиоиды, каннабис, алкоголь [126]. Среди наркологических больных также больше людей, страдающих психической патологией [11, 13, 14]. В одном исследовании изучались пациенты с алкогольной и каннабисной зависимостью. Выяснилось, что среди них страдающих шизофренией было в 3 раза больше, чем среди людей, не употребляющих наркотики и алкоголь [103]. Чем большее количество ПАВ употребляет человек, тем вероятнее у него разовьется психическое заболевание.

Статистический анализ подтверждает, что диагностика шизофрении и биполярного аффективного расстройства имеет значительно более высокую частоту среди лиц, употребляющих три и более вида ПАВ, по сравнению с потребителями одного вещества [55]. Наиболее часто коморбидность диагностируется у лиц, употребляющих наркотики: психические расстройства

выявляются более чем у половины (53%) этой категории [92]. У пациентов с шизофренией синдром зависимости формируется в сжатые сроки, что сопровождается стремительным развитием социальной дезадаптации и делинквентного поведения [8, 58].

Структура коморбидной психической патологии у пациентов с синдромом зависимости отличается значительным разнообразием [66]. Российское исследование распространенности синдрома зависимости от ПАВ у пациентов с психиатрическими диагнозами выявило следующие соотношения коморбидных расстройств у лиц с алкогольной зависимостью [37, 64]:

- экзогенно-органическое поражение головного мозга – 35,1%;
- диссоциальное расстройство личности – 18,3%;
- аффективные расстройства – 15,4%;
- расстройства зрелой личности (истерическое, эмоционально-неустойчивое, зависимое) – 11,0%;
- умственная отсталость – 10,6%;
- шизофрения и расстройства шизофренического спектра – 9,6%.

В группе зависимых от наркотических средств структура патологии иная [37, 64]:

- расстройства личности (эмоционально-неустойчивое – 25,2%, диссоциальное – 23,5%, истерическое – 5,1%, зависимое – 5,1%);
- аффективные расстройства – 15,8%;
- шизофрения и расстройства шизофренического спектра – 9,4%;
- умственная отсталость – 8,5%;
- экзогенно-органическое поражение головного мозга – 7,3%.

При этом, как отмечают авторы, наименьшую распространенность имели расстройства личности [37, 64].

Согласно результатам масштабного эпидемиологического исследования, проведенного в США, распространенность расстройств, связанных с употреблением ПАВ, среди пациентов с шизофренией достигает 47%, что почти в три раза превышает аналогичный показатель в общей популяции (16%). Наиболее

часто пациенты шизофренией употребляют табак, алкоголь, каннабис, кокаин [74, 167, 203]. Так, распространенность курения в течение жизни составляет 60–90%, употребления алкоголя – 86% [203], каннабиса – 17–83% [99, 146, 203], кокаина – 15–50% [88, 167]. Все приведенные показатели минимум втрое выше, чем среди населения в целом [183].

Несмотря на некоторый разброс в цифрах, наблюдаемая тенденция является устойчивой: пациенты с психическими заболеваниями демонстрируют значительно более высокий уровень наркологической патологии по сравнению с общей популяцией [95, 138, 161, 105, 205]. Употребление ПАВ при шизофрении приводит к взаимному отягощению обоих заболеваний, что клинически проявляется учащением рецидивов и госпитализаций, а также повышением риска совершения насильственных действий и суицидов [84, 112, 171, 191].

В научной литературе описаны тяжелые последствия острой интоксикации новыми ПАВ у пациентов с шизофренией [14]. В одном из клинических случаев сообщается о двух пациентах с неустановленной шизофренией, которые в состоянии интоксикации синтетическим каннабиноидом K2 нанесли себе повреждения глаз. В обоих случаях действия пациентов были спровоцированы тактильными галлюцинациями о наличии насекомого в глазу, что привело к травмам периокулярных тканей при попытке извлечь это насекомое [192].

Другой клинический случай описывает пациента с параноидной шизофренией, совершившего суицидальную попытку с тяжелыми телесными повреждениями после однократного употребления соединения синтетических каннабиноидов «Shiva Ultra Strong» (соединение нескольких синтетических аналогов каннабиса). В состоянии психоза пациент нанес себе проникающие ранения шеи с повреждением правой яремной вены и дыхательных путей, едва не задев бифуркацию сонной артерии [157].

Исследователи отмечают, что, несмотря на ограниченность данных о связи употребления новых ПАВ с суицидальным риском, накапливается все больше свидетельств их выраженного влияния на актуализацию психических расстройств. Особую уязвимость к галлюциногенным веществам (синтетическим катинонам и

каннабиноидам) демонстрируют пациенты с тяжелыми психическими расстройствами, у которых их прием провоцирует поведенческие нарушения и акты самоповреждения.

У пациентов с коморбидной патологией также часто наблюдаются сопутствующие инфекционные заболевания (включая ВИЧ-инфекцию), повышенная резистентность к терапии, низкая приверженность лечению и социальные проблемы, усугубляемые виктимизацией [102].

Как часто случаются психозы у лиц, употребляющих синтетические наркотики? Европейская сеть по чрезвычайным ситуациям с наркотиками (Euro-DEN) приводит цифру 6,3%. Это частота развития психоза после употребления ПАВ, приведшая к госпитализации [170]. Наиболее часто вызывают развитие психозов метилendioксипировалерон (МДПВ) (27,3%), мефедрон (5,7%) и метедрон (3,3%). В отечественной литературе подобных эпидемиологических данных нами найдено не было.

1.3. Общность патогенетических механизмов аддиктивных расстройств и шизофрении

Многие исследователи видят общие патогенетические механизмы формирования психических болезней и аддиктивных расстройств [45, 113].

Выше продемонстрированные показатели распространенности коморбидной психической и наркологической патологии подтверждают правильность выдвинутой гипотезы об общности патогенетических механизмов.

Существует четыре основные гипотезы, объясняющие высокую частоту распространенности аддиктивной патологии среди больных шизофренией: 1 – накопления факторов риска, 2 – самолечения, 3 – диатезно-стрессовая, 4 – нарушения в системе положительного подкрепления [32].

Согласно первой гипотезе, страдающие шизофренией пациенты относятся к группе риска развития аддикций в связи с тем, что они чаще, чем в популяции,

имеют низкий когнитивный, социальный и образовательный уровень, низкооплачиваемую работу или вовсе не работают, они живут в бедности, чаще подвергаются психическим травмам, чаще вырастают в социально неблагополучных семьях, становятся жертвами насилия, а также чаще попадают в ситуации, где доступны наркотики [135].

Вторая гипотеза самолечения (self-medication hypothesis) объясняет феномен коморбидности следующим образом: у больного существует стремление улучшить собственное психическое состояние. Из-за этого он употребляет ПАВ. Пациенты сами говорят о том, что прием ПАВ снимает тревожность, снижает агрессию, улучшает сон, облегчает общение [59, 139]. Существуют некоторые данные, подтверждающие данную гипотезу. Так, например, в одной из работ говорится о том, что употребление ПАВ уменьшает негативную симптоматику [91]. В некоторых работах приводятся данные о том, что употребление ПАВ уменьшает нежелательные явления (НЯ) приема антипсихотиков [134]. Некоторые ПАВ, например никотин способны уменьшить когнитивные нарушения при шизофрении [115]. Но также много научных работ, где показывается, что употребление ПАВ утяжеляет течение психического заболевания [5, 125, 150, 187].

В одной из работ [130] было показано, что 30% больных шизофренией начинают злоупотреблять алкоголем в дебюте психоза, около 40% после начала психоза и лишь 27% пьют до развития психотического состояния. В другой работе было показано, что большинство пациентов шизофренией начинают пить во время первого психотического эпизода [119]. Таким образом, данная гипотеза также имеет и подтверждающие, и отрицающие ее факты.

Диатезно-стрессовая гипотеза говорит о том, что существует нейробиологическая предрасположенность, которая под воздействием внешних стрессов (в нашем случае – употребление ПАВ) приводит к развитию психоза или обострению уже имеющейся шизофрении [204]. Следует сказать, что все-таки большинство научных работ свидетельствует о том, что шизофрения формируется раньше, чем синдром зависимости [48, 73, 148]. Эти факты свидетельствуют в пользу диатезно-стрессовой гипотезы.

Четвертая гипотеза об общности нейрометаболических нарушений при двух рассматриваемых нозологиях является, пожалуй, на сегодняшний момент наиболее перспективной. В ее основе лежит предположение о том, что нарушения в дофаминовой мезокортиколимбической системе мозга (наиболее важная из всех) вызывают симптомы шизофрении; они же (нарушения) влияют на систему положительного подкрепления [45, 88, 90].

Употребление ПАВ пациентами с шизофренией приводит к субъективному улучшению состояния, что повышает удовлетворенность собственным функционированием. Данный эффект способствует повторному приему ПАВ и последующему закреплению патологического поведенческого паттерна [11, 13, 14].

Однако через какое-то время шизофреническая симптоматика усиливается по типу обратной связи.

Что установлено наукой при развитии шизофренического процесса?

Дофамин – медиатор передачи нервного импульса из отдела среднего мозга, области вентральной покрышки (Ventral Tegmental Area) к аккумбентному ядру (Nucleus Accumbens). Уровень дофамина в Nucleus Accumbens регулируют глутаматные афферентные пути, они отвечают за его повышение.

Кроме того, стимуляция пресинаптических α -7-никотиновых рецепторов в глутаматергических путях потенцирует высвобождение глутамата, который взаимодействует с NMDA-рецепторами на постсинаптических дофаминовых нейронах. Данный процесс сопровождается увеличением выброса дофамина [32]. Указанный механизм лежит в основе терапевтического действия антипсихотических препаратов при шизофрении: блокируя дофаминовые рецепторы, они снижают концентрацию дофамина в синаптической щели [75]. Клиническим подтверждением значимости дофаминергической нейромедиации служит тот факт, что введение высоких доз стимуляторов, повышающих уровень дофамина в прилежащем ядре (Nucleus Accumbens), способно индуцировать транзиторные психотические состояния даже у индивидов без психиатрического анамнеза [106].

Что установлено наукой при формировании синдрома зависимости?

В его формировании также задействованы стволые и лимбические структуры мозга (Reward System - система подкрепления) [31, 46]. Воздействие ПАВ активирует систему подкрепления, что сопровождается формированием положительного эмоционального отклика [31]. При продолжительном употреблении ПАВ развивается дофаминовый дефицит, который субъективно компенсируется повторным приемом ПАВ, создавая тем самым цикл, поддерживающий формирование синдрома зависимости («замкнутый порочный круг»). Компенсаторные механизмы данного состояния включают, с одной стороны, усиление синтеза дофамина, а с другой – ингибирование активности ферментов, ответственных за его превращение в норадреналин. Хроническая интоксикация ПАВ приводит к стойкому снижению уровня дофамина, создающему потенциальные риски для жизни.

В этом процессе участвуют другие нейромедиаторные системы: серотонин-, ГАМК- и глутамат-эргическая, NMDA-рецепторы, так как все они взаимосвязаны между собой. Изменения деятельности одной системы неизменно ведет к расстройству в работе других [45, 51, 109, 176].

Еще в конце XX века экспериментальные исследования установили, что введение большинства ПАВ (кокаина, никотина, опиоидов и амфетаминов) вызывает повышение концентрации дофамина в Nucleus Accumbens. Важно отметить, что аналогичное увеличение дофаминергической активности, индуцируемое ПАВ, регистрируется и в миндалевидном теле – структуре лимбической системы, участвующей в процессах положительного подкрепления [109].

Таким образом, необходимо подчеркнуть, что при шизофрении и синдроме зависимости происходят патологические процессы в одних и тех же нейромедиаторных системах головного мозга. У больных шизофренией увеличен выброс дофамина, они употребляют ПАВ, получают положительный подкрепляющий эффект наркотиков [88].

Кроме того, за поведенческие активности, поиск и употребление ПАВ отвечают глутаматные связи гиппокампа и префронтальной коры с Nucleus Accumbens. При шизофрении нарушается нормальное подавляющее действие глутаматных связей гиппокампа и префронтальной коры на Nucleus Accumbens. Это ведет к поиску ПАВ, его употреблению и формированию зависимости. Эта гипотеза подтверждается тем, что больные шизофренией переживают более сильное влечение к кокаину в течение первых нескольких дней абстиненции, чем пациенты, злоупотребляющие кокаином, но не страдающие шизофренией [75].

Тесно связана с дофаминергической глутаматная система мозга, которая также вовлечена в патогенез шизофрении и зависимостей. Это может быть проиллюстрировано следующими данными: при введении кокаина и амфетамина увеличивается уровень глутамата в области вентральной покрышки мозга и в Nucleus Accumbens, что в свою очередь усиливает дофаминовую трансмиссию в лимбической системе, в том числе и в указанном ядре, тем самым реализуется положительный подкрепляющий эффект наркотиков, но при этом обостряется шизофреническая симптоматика [80, 140, 206].

Приведенные данные свидетельствуют о наличии общих звеньев патогенеза шизофрении и зависимости от ПАВ. Опираясь на эти данные, создаются программы лекарственной терапии коморбидных больных, так как, например, антипсихотики снижают выраженность психотической и иной психопатологической симптоматики, также снижают выраженность патологического влечения к ПАВ [6, 32].

Все больше появляется научных работ, в которых показывается, что нейробиологические изменения, свойственные психической патологии, усугубляются при наличии у субъекта аддиктивных расстройств [104]. Авторы посредством структурной нейровизуализации изучили особенности функционирования соответствующих нейроанатомических областей у лиц с кокаиновой зависимостью и разными вариантами расстройств личности. Было выявлено, что у пациентов с коморбидной патологией наблюдается более глубокие изменения нейронной целостности в области полосатого тела, хвостатого тела,

скорлупы, фронтально-орбитальной области и амигдалы. То есть, задействованы области, отвечающие за вознаграждение, эмоциональную регуляцию, тревогу/избегание, формирование социальных ценностей. Вовлеченность тех или иных областей зависит еще и от типа расстройства личности. Были показаны корреляции между изменениями нейронной целостности фронтально-орбитальной области и хвостатого ядра и более тяжелыми проявлениями расстройств личности и импульсивности. Авторы пришли к заключению, что зависимость от кокаина с коморбидными расстройствами личности и без них может иметь частично разные механизмы формирования, соответственно – и цели для лечения.

Необходимо уточнить, что не все авторы сходятся во мнении, что употребление ПАВ больными шизофренией и расстройствами шизофренического спектра утяжеляет общее течение заболевания и прогноз [11, 13, 14, 57, 181]. Есть работы, например, где рассматривается положительное влияние никотина на проявления шизофрении [117, 132, 142, 143, 154, 197]. Во многих работах указывается, что больные шизофренией чаще курят по сравнению с психически здоровыми людьми: 60-80% в сравнении с 20% в общей популяции [94, 98, 117, 155, 156].

Это связано с потенциальным улучшающим действием никотина на тяжесть симптомов и когнитивные нарушения. Действительно, многие исследования продемонстрировали улучшение состояния пациентов после приема никотина. Никотиновые ацетилхолиновые рецепторы играют ключевую роль в работе мозга, модулируя высвобождение таких нейротрансмиттеров, как дофамин, глутамат, ГАМК. При шизофрении наблюдается дисфункция этих систем, а никотин временно компенсирует когнитивные и эмоциональные нарушения, что объясняет высокую распространенность курения среди больных шизофренией. Такие результаты привели к повышенному вниманию к разработке терапевтических средств, нацеленных на никотиновую систему, а также к увеличению поиска генетической основы никотиновой дисфункции при шизофрении. В настоящее время активно изучаются фармакологические агенты для лечения шизофрении, специально нацеленные на никотиновые и подтипы никотиновых рецепторов.

1.4. Взаимное патопластическое влияние употребления психоактивных веществ и шизофрении

Данные литературы свидетельствуют, что коморбидное течение двух заболеваний оказывает влияние на клиническую картину каждого из них не по принципу простого сложения симптомов, а через синергетическое или антагонистическое взаимодействие патологических процессов [66]. Анализируя 20-летний катамнез наркологических заболеваний, Чирко В.В. указывает, что «при коморбидном процессе часто наблюдается так называемая фенотипическая «непрерывность», когда невозможно отделить клинические проявления одного заболевания от другого [66]. Автор также отмечает высокую распространенность стертых и субклинических форм расстройств в данной популяции пациентов [66].

На примере алкогольной зависимости продемонстрируем возможные варианты взаимовлияния употребления ПАВ и шизофрении. К настоящему времени выделяют 3 сценария развития коморбидного процесса [31]: 1 – алкоголизм смягчает течение шизофрении. Крепелин Е., 1927, полагал, что алкоголизм делает больных шизофренией более приспособленными к жизни в обществе; 2 – алкоголизм утяжеляет течение шизофрении. Стрельчук И.В., 1966, полагал, что алкоголизм может только на время смягчить симптоматику шизофрении, но шизофрения настолько утяжеляет течение алкоголизма, что все заканчивается полной утратой трудоспособности и формированием апатического слабоумия; 3 – алкоголизм сочетается лишь с относительно благоприятно протекающим шизофреническим процессом (Гофман А.Г., 1965г.). Этот постулат демонстрирует так называемая «гретеровская шизофрения» [25]. К гретеровской шизофрении относят случаи развития шизофрении после перенесенного алкогольного делирия.

К. Гретер (К. Graeter, 1909) описал случаи сочетания шизофрении с алкогольными психозами, среди которых доминировал алкогольный делирий. Он говорил, что при развитии шизофрении на фоне алкоголизма происходит взаимное ослабление, интерференция симптомов двух заболеваний. У большинства таких

больных ядро личности сохраняется, проявления негативной симптоматики выражены слабо, эмоциональность сохранена. Может даже наблюдаться алкогольный юмор. Автор объяснял такие особенности простым сложением противоположных изменений в эмоционально-волевой сфере, свойственных этим заболеваниям. В.А. Гиляровский (1935) рекомендовал называть такие варианты «алкогольными дебютами шизофрении». Авторы, которые занимались изучением этих вопросов, отмечали, что у больных с таким сочетанием клинических проявлений наблюдалось более позднее начало шизофрении, преобладали ремиттирующее и приступообразное течение [24].

При сочетанном течении алкогольной зависимости и шизофрении часто встречаются слабо выраженные, неярые аффективные расстройства, негрубые изменения личности, психопатоподобные расстройства, редко – неврозоподобные нарушения; не встречаются – кататония, конечные состояния [40]. Алкоголизм не сочетается с юношеской злокачественно протекающей шизофренией, крайне редко наблюдается при рекуррентной шизофрении. Не у всех коморбидных пациентов формируется синдром отмены. В случае перехода шизофренического процесса в состояние ремиссии пациенты могут начать употреблять алкоголь умеренно, могут контролировать количество выпитого, не испытывают тягу [67].

Считается, что при коморбидном течении алкоголизма и шизофрении ухудшается социальный статус больных: у них ниже уровень образования, больше разводов, чаще инвалидность, а также частое совершение общественно опасных действий [21, 22].

При наркотической зависимости коморбидной шизофрении наблюдаются схожие особенности [3].

Согласно данным ряда исследований, у пациентов с шизофренией, протекающей коморбидно наркомании, наблюдается менее выраженная психотическая активность, сниженная интенсивность психопатологической симптоматики и более благоприятный ответ на антипсихотическую терапию по сравнению с больными шизофренией без сопутствующей наркологической патологии [1].

В исследовании Verit Kerner (2015) была проанализирована когорта, включавшая 1219 неродственных пациентов с шизофренией и сопутствующим употреблением ПАВ, с различной степенью семейной отягощенности психотическими расстройствами. Автором были получены следующие выводы [138].

Среди больных шизофренией употребляли ПАВ 50% пациентов, а семейная отягощенность психозами была у 30% пациентов. Путем моделирования вариаций латентных классов были выявлены три отдельные подгруппы пациентов шизофренией: 1 подгруппа – это те, у кого вероятность развития синдрома зависимости от ПАВ низкая; 2 подгруппа – лица, которые употребляют ПАВ (в том числе и алкоголь), но без признаков зависимости; 3 подгруппа – пациенты со сформированным синдромом зависимости. Было показано, что чаще употребление ПАВ наблюдается у пациентов мужского пола, у них шизофрения течет тяжелее, а также с более острой симптоматикой при текущей оценке. Однако не было обнаружено связи с более ранним возрастом начала шизофрении или определенным набором позитивных и негативных симптомов [138].

Другие авторы считают, что распространенность коморбидной патологии не зависит от гендера [43]. Больные шизофренией употребляют ПАВ в зависимости от этапа развития заболевания. Авторы отметили, что те, кто употреблял ПАВ с седативным действием, имели более поздний возраст манифестации шизофрении. Авторы выявили, что у больных, употребляющих ПАВ, по сравнению с больными без синдрома зависимости негативная симптоматика выражена существенно меньше [43]. Существует точка зрения, что у пациентов с «двойным диагнозом» наблюдается усиление позитивной симптоматики шизофрении и общей клинической тяжести состояния [39].

Как правило, аддиктивные расстройства у больных шизофренией являются вторичным патологическим процессом. Различные аффективные, невротоподобные и психопатоподобные расстройства при шизофрении образуют основу для формирования синдрома зависимости от ПАВ [47].

При малопрогрессирующем течении шизофрении прием ПАВ имеет свои особенности. Больные употребляют ПАВ бессистемно, одновременно сразу нескольких наркотиков, тяга у них постоянная, несмотря на проводимое лечение [1, 31].

У исследователей часто возникает вопрос: есть ли предпочтительный выбор ПАВ при шизофрении? Авторы одного из объемных зарубежных исследований пришли к заключению, такой связи нет, выбор наркотика происходит в соответствии с наиболее распространенными в данной популяции наркотическими веществами [103].

Преморбидные характеристики пациентов играют значительную роль в клинической картине и прогнозе расстройств шизофренического спектра. В рамках систематического обзора, включившего 118 публикаций, проводился сравнительный анализ преморбидного функционирования пациентов с указанными расстройствами с сопутствующим употреблением ПАВ и без такового. Авторы пришли к выводу, что коморбидность с аддиктивными расстройствами не только широко распространена, но и существенно затрудняет достижение клинического улучшения при шизофрении и расстройствах шизофренического спектра [165].

Результаты 15-летнего катамнестического исследования демонстрируют, что пациенты с расстройствами шизофренического спектра, употребляющие ПАВ, госпитализируются в 2–3 раза чаще, однако средняя продолжительность каждой госпитализации у них почти в два раза короче (12 дней против 21 дня у пациентов с шизофренией без употребления ПАВ). Кроме того, данная группа пациентов характеризуется более высоким риском летального исхода в течение периода наблюдения [180].

В другой научной работе авторы, проведя 18-месячное наблюдение и лечение 1432 пациентов с двойным диагнозом, пришли к заключению, что на тяжесть проявлений шизофрении влияет не столько факт употребления ПАВ, сколько непосредственно тяжесть зависимости от ПАВ [190].

1.5. Психозы, возникающие в структуре коморбидного процесса

Психозы, возникающие в структуре коморбидного процесса, часто вызывают диагностические затруднения, что влияет на качество оказания специализированной помощи [14].

Проведение дифференциальной диагностики между ПАВ-индуцированными психозами и проявлениями шизофрении представляет значительную клиническую сложность. В большинстве случаев исключительно на основании психопатологической картины острого состояния установление диагноза невозможно. В связи с этим дифференциальная диагностика алкогольных и эндогенных психозов требует комплексной оценки, включающей не только анализ структуры психотических расстройств, но и особенностей течения алкогольной зависимости, а также состояния психической сферы после редукции галлюцинаторно-параноидной симптоматики [21].

При коморбидной патологии существует риск развития алкогольного делирия, особенно в случаях продолжительного и массивного злоупотребления алкоголем.

При шизотипическом расстройстве после запоя может развиваться алкогольный вербальный галлюциноз. Алкогольный делирий может возникнуть даже при параноидной шизофрении непрерывного типа течения, если алкогольная интоксикация массивная [50].

Дифференциальную диагностику шизофренических и ПАВ-индуцированных психозов провести значительно труднее, чем алкогольных. К. Täschner et al. [193] пишут, что наркотическая интоксикация инициирует развитие острого психотического состояния, которое крайне трудно дифференцировать от шизофренического. L. Hermle [82] говорил об «общей феноменологической сущности», «общем патологическом итоге» ПАВ-индуцированных и шизофренических психозов. А. Iwanami (1994) [160] говорил, что структура метамфетаминowych и шизофренических психозов практически не различима. В

половине случаев при первичном поступлении в стационар с манифестацией шизофренического процесса пациенты употребляли ПАВ [15, 97].

Большинство исследователей сходятся во мнении, что клиническая структура ПАВ-индуцированных психозов характеризуется наличием психомоторного возбуждения, агрессивного поведения, слуховых и тактильных галлюцинаций, бреда преследования и воздействия при сохранении формально ясного сознания. Указанный симптомокомплекс обладает значительным сходством с проявлениями шизофренических психозов, что создаёт существенные затруднения для проведения дифференциальной диагностики [15, 16, 33, 34, 60, 146, 184].

Кроме того, часто встречаются синдром деперсонализации/дереализации, дисфория, депрессивные расстройства, кататоническая симптоматика, суицидальные мысли и действия, судорожные припадки. Психоз развивается через 0,5–2 часа после употребления синтетических катинонов, независимо от пути введения (интраназально или внутривенно) [62, 186, 137]. Отличительной чертой действия синтетических наркотиков (катинонов и каннабиноидов) является то, что психоз может развиваться при единичном или эпизодическом употреблении, не обязательно формирование синдрома зависимости, как это часто бывает при алкоголизме [42, 60, 63]. К факторам риска развития психоза относят: внутривенное введение и высокую дозу синтетического катинона, генетическую предрасположенность, черепно-мозговые травмы в анамнезе, длительность употребления, тяжесть зависимости, ранний возраст начала употребления, сопутствующие психические расстройства, высокую тревогу [5, 78, 93, 166, 194].

Когда по клинической картине сложно провести дифференциальную диагностику психоза, подтверждающим критерием может являться обнаружение ПАВ и их метаболитов в крови или в моче. Если ПАВ в биологических жидкостях не обнаружены, а клинически присутствует параноидная симптоматика, то психоз эндогенный [35, 36]. Приводятся данные, что 42% параноидных психозов, вызванных употреблением эфедрона, в дальнейшем оказываются шизофреническими, не интоксикационными.

Верификация диагноза возможна лишь при условии длительного динамического наблюдения за пациентом, особенно в случаях, когда лабораторные анализы крови и мочи не подтверждают факта употребления ПАВ [11, 13, 35, 36].

Проблема дифференциальной диагностики психозов, индуцированных ПАВ, и шизофренических расстройств остается предметом активной научной дискуссии. В одном из современных отечественных обзоров [61] приводятся следующие данные: психотические состояния, обусловленные острыми интоксикациями ПАВ и требующие госпитализации в отделения неотложной помощи, составляют 6,3% от общего числа случаев. Исследователи подчеркивают общность патогенетических механизмов развития психозов различной этиологии, а также отмечают возможность трансформации ПАВ-индуцированной психопатологии в шизофрению [61]. Клиническая картина ПАВ-индуцированного психоза включает: изменение сознания; бредовые идеи преследования; зрительные и кинестетические галлюцинации; импульсивность и психомоторное возбуждение; аффективную лабильность; дереализацию; относительную сохранность критического восприятия. Бред вторичен.

Указанные психотические состояния чаще развиваются у лиц мужского пола с относительно поздним дебютом, низким образовательным уровнем, признаками диссоциального F60.2 расстройства личности, а также отягощенным анамнезом, включающим травмы и нарушения законодательства [61].

Согласно диагностическим критериям МКБ-10, для верификации ПАВ-индуцированного психоза требуется соблюдение двух ключевых условий: установление причинно-следственной связи с употреблением ПАВ, обладающего психотогенным свойством, и соответствие психотической симптоматики определённым временным рамкам [54]. В МКБ-10 указывается, что психотическое расстройство должно манифестировать в течение двухнедельного периода после приёма ПАВ и продолжаться не более шести месяцев. В случаях резидуального психотического расстройства или расстройства с отсроченным дебютом симптоматика может развиваться в более поздние сроки, однако обязательным

диагностическим требованием остаётся доказательство этиологической связи с употреблением ПАВ.

Современный клинический патоморфоз психозов, индуцированных ПАВ, по мнению Менделевича В.Д. [42], обусловлен сменой спектра употребляемых субстанций. Традиционные ПАВ (морфин, кокаин, природные каннабиноиды) провоцировали психотические состояния с умеренно выраженной симптоматикой, что в рамках концепции «экзогенного типа реакции» К. Бонгеффера позволяло достаточно точно дифференцировать их от шизофрении. В отличие от них, современные синтетические ПАВ вызывают острые полиморфные психозы, клиническая картина которых значительно затрудняет точную диагностику их природы [199].

Существенной проблемой диагностики таких психозов остается недооценка наркологической патологии у пациентов с шизофренией, когда врачи фокусируются только на психиатрическом диагнозе. Такая диагностическая недоработка негативно влияет на общий прогноз заболевания и создает дополнительные препятствия для проведения эффективной терапии [32].

Способность определенных ПАВ вызывать психозы известна, а вероятность метаморфоза интоксикационного психоза в шизофренический изучена недостаточно [175].

Продольное исследование, проведенное в Шотландии с участием 3486 пациентов с диагнозом ПАВ-индуцированного психоза, показало, что общий риск развития шизофрении в этой популяции составляет 17,3% [57, 189, 200]. Исследователи отметили, что уровень риска остается статистически сопоставимым при употреблении опиатов, психостимуляторов, каннабиноидов и при полинаркомании. Однако данные, полученные в Финляндии в ходе наблюдения за 18478 пациентами, госпитализированными с ПАВ-индуцированными психозами, демонстрируют иную картину. Согласно этим результатам, риск трансформации психоза в шизофрению варьирует в зависимости от типа употребляемого ПАВ: наиболее высокий показатель зафиксирован для потребителей каннабиноидов (46%), затем следуют потребители амфетаминов (30%) и алкоголя (менее 5%).

Исследование также показало, что манифестация шизофрении чаще всего происходит в течение первых трех лет после первичного психотического эпизода [189].

К числу предикторов трансформации ПАВ-индуцированного психоза в шизофрению относятся: мужской пол, молодой возраст и продолжительность первичной госпитализации [175]. Многие авторы признают фактором риска развития шизофрении ПАВ-индуцированный психоз [57, 78, 116, 181]. Психотическая симптоматика может возникать как в состоянии острой интоксикации ПАВ, так и в рамках синдрома отмены [57]. Клинические исследования демонстрируют, что введение возрастающих доз амфетамина здоровым добровольцам способно индуцировать психотические проявления [145]. Рекреационное употребление амфетаминов (включая метамфетамин) повышает риск развития психотических расстройств в 2–3 раза, причем степень риска зависит от дозировки и таких факторов, как неблагоприятный детский опыт и генетическая предрасположенность. При анализе факторов риска развития первичных психозов, вызванных с употреблением ПАВ, на когорте из 6217 освобожденных шведских заключенных, были сделаны следующие заключения [145]. Дизайн исследования был натуралистический сравнительный: сравнивались группы потребителей алкоголя, каннабиноидов, амфетаминов, героина, сочетанным употреблением ПАВ с контрольной группой, употреблявшей ПАВ эпизодически. Дополнительно учитывались известные факторы риска психозов: демографические показатели, семейный анамнез, травматический опыт и наличие психиатрических диагнозов в анамнезе [145]. За период наблюдения 1,9% от общей выборки были госпитализированы по поводу ПАВ-индуцированного психоза, а 2,1% – с первичным психотическим расстройством. Наибольшая частота психозов, связанных с употреблением ПАВ, зафиксирована в группе полинаркомании (3,4%), тогда как максимальный показатель первичных психозов отмечен среди потребителей каннабиноидов (3,5%) [145].

Многие авторы подчеркивают, что психотические расстройства, индуцированные приемом синтетических наркотиков, чаще развиваются в

интоксикации (от 54% до 76%), чем в абстинентном синдроме [5, 55]. Из клинических вариантов выделяют полиморфное и шизофреноподобное, как наиболее часто встречающиеся варианты, бредовое и галлюцинаторное встречаются реже. Такие психозы протекают длительно, часть из них трансформируется в шизофрению [5, 7, 28, 55].

Как известно по многим литературным источникам, до экспансии дизайнерских наркотиков основным наркотиком-триггером развития шизофрении являлся каннабис [61, 100]. В одном из аналитических обзоров авторы приводят интересные данные [62]: средний риск трансформации психоза, вызванного приемом каннабиноидов, в шизофрению составлял 34%, а амфетаминами – 22%, учитывая тот факт, что сам риск возникновения психоза при употреблении каннабиноидов достаточно низкий – 0,5%-5%. В этом же обзоре авторы ссылаются на публикации, в которых говорится, что увеличение потребления каннабиноидов населением не увеличивает долю шизофрении в этой популяции [15].

Целью одной из зарубежных работ было изучить, как часто употребление ПАВ приводит к развитию шизофрении [200]. Авторы задействовали систематический поиск в международных базах данных (Embase, MEDLINE, PsychINFO), отобрали 50 исследований, содержащих 79 оценок риска развития шизофрении на выборке 40 783 человека, а также 25 исследований с 43 оценками риска для отдельных ПАВ на когорте 34 244 человека. Мета-анализ продемонстрировал, что совокупный показатель трансформации ПАВ-индуцированных психозов в шизофрению составил 25% (для кратковременных и атипичных психозов – 36%). Они установили, что тип ПАВ достоверно является ключевым предиктором риска трансформации. Наибольшие показатели отмечены для каннабиса (34%), галлюциногенов (26%) и амфетаминов (22%). Значительно ниже риск при употреблении опиоидов (12%), алкоголя (10%) и седативных средств (9%). Единственным значимым демографическим фактором оказался возраст пациентов – риск развития шизофрении повышался в старших возрастных группах. Корреляций с полом, страной проживания, социальными условиями, локализацией медицинского учреждения, диагностическими подходами и продолжительностью

наблюдения выявлено не было. Авторы приходят к выводу, что психозы, индуцированные каннабисом, галлюциногенами и амфетаминами, характеризуются значительным риском трансформации в шизофрению и требуют приоритетного внимания в рамках программ активного психиатрического вмешательства [200].

Было проведено небольшое количество работ, изучающих мотивы употребления ПАВ у больных шизофренией [85, 107, 128, 162, 172]. В одной из таких работ авторы выделили 5 причин, в связи с которыми пациенты с шизофренией употребляют ПАВ. Причины были следующими – самоидентификация, принадлежность к группе сверстников, отчаяние, представления относительно испытываемых симптомов и действия на них наркотиков, употребление наркотиков в качестве лекарства [190].

Согласно данным научной литературы, основными мотивами употребления ПАВ пациентами с шизофренией выступают: достижение состояния интоксикации, улучшение коммуникативных способностей, попытки самолечения и смягчение дисфорических состояний. Следует отметить, что в случае с каннабиноидами существует парадоксальная взаимосвязь: хотя их применение может временно облегчать дисфорию, именно употребление каннабиса способно спровоцировать манифестацию шизофрении у лиц с генетической предрасположенностью [128].

В Соединенном Королевстве (Великобритания) было проведено несколько исследований, в которых изучали причины употребления наркотиков у пациентов с психозом [89, 129, 202], а одно из исследований, проведенных в США, изучало отношение к употреблению ПАВ в смешанной группе больных, часть из которых употребляла наркотики [77]. Эти исследования показали, что причинами употребления ПАВ были: расслабление и улучшение социальной активности; принадлежность к группе и получение опыта; боязнь потерять общение с группой сверстников; с целью добиться опьянения; уменьшить побочные эффекты лекарств; для снижения агрессии; справиться с неприятными эмоциями и позитивными симптомами шизофрении; чувствовать себя сильным/творческим; справиться с травмой или потерей; достичь чувства идентичности и социального статуса,

убежать от унылой жизни; уверенность, что наркотики не вызывают психоз [129, 202]. Анализ мотивации пациентов выявил несколько характерных паттернов. ПАВ воспринимались как более приемлемая альтернатива фармакотерапии, что особенно проявлялось в случаях длительного употребления каннабиса, начавшегося до манифестации психоза и социально одобряемого в референтной группе. Часть пациентов идентифицировала каннабис как средство самолечения. Исследование зафиксировало противоречивые оценки последствий употребления: тогда как одни пациенты осознавали роль ПАВ в провокации психотических эпизодов, другие категорически отрицали их негативное влияние на психическое состояние. Среди основных причин попыток отказа от ПАВ назывались: ухудшение психического состояния, финансовые затраты, правовые ограничения, а также стремление улучшить соматическое здоровье, материальное положение и семейные отношения [129, 202].

Взаимосвязи между ПАВ-индуцированными психозами и первичными психозами при шизофрении давно вызывают интерес и споры из-за относительной малочисленности научных доказательств, вносящих ясность в диагностику экзогенных ПАВ-индуцированных психозов и отсутствие клинических маркеров, по которым их можно отличить от шизофрении [188].

Действительно, МКБ-10, МКБ-11, ДСМ-5 предлагают различать их на основании длительности: психоз, продолжающийся более 1 месяца после последнего употребления ПАВ исключает диагноз ПАВ-индуцированного психоза и предлагает устанавливать диагноз шизофрении. Давно известно и никем не оспаривается факт, что некоторые из ПАВ, в частности, каннабиноиды, могут провоцировать развитие шизофрении [86].

Несмотря на значительное клиническое сходство психотических проявлений при шизофрении и ПАВ-индуцированными психозами, между ними существуют определенные различия. Как отмечают И.А. Федотов и соавт., общность патогенетических механизмов заключается в том, что большинство ПАВ прямо или опосредованно повышают дофаминергическую активность в стриатуме [61]. Это приводит к активации нейрональных сетей, ответственных за продуктивную

психопатологическую симптоматику (галлюцинации и бред), характерную как для ПАВ-индуцированных психозов, так и для шизофрении. При этом некоторые категории ПАВ способны провоцировать развитие негативной симптоматики, даже если она не рассматривается в качестве типичного проявления интоксикационных психозов. Например, в некоторых исследованиях было показано, что РСР и кетамин посредством увеличения передачи глутамата могут снизить просоциальную активность и вызвать другие негативные симптомы [108]. Все это затрудняет дифференцированную диагностику между ПАВ-индуцированными психозами и психотическим эпизодом при шизофрении. В качестве помощи в поиске оптимальных клинических решений И.А. Федотов с соавт. предложил учитывать целый ряд типичных различий между этими расстройствами в социально-демографических характеристиках пациентов. Они предположили, что пациенты с ПАВ-индуцированными психозами чаще имеют позднее начало болезни, коморбидное антисоциальное расстройство личности, в то время как для больных шизофренией характерны вычурность, негативная симптоматика, а также семейная история шизофрении (семейная отягощенность шизофренией) [15, 61].

Несмотря на множество общих черт, тем не менее, есть неоспоримые доказательства того, что это различные нозологические единицы. Во-первых, в исследовании 2014 г. при использовании позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) было показано наличие гиперметаболизма в задней части цингулярного тракта и предклинье полушарий головного мозга у пациентов с ПАВ-индуцированным психозом, но для пациентов с шизофренией это было не характерно, несмотря на использование пациентами тех же самых ПАВ. Эти результаты подтверждают, что при ПАВ-индуцированных психозах преобладают позитивные симптомы [83]. Во-вторых, генетическая предрасположенность. Было показано, что коэффициент конкордантности у монозиготных близнецов при шизофрении составляет 50% [120]. К настоящему времени уже идентифицировано порядка 40 генов-кандидатов, подтверждающих гипотезу нейроонтогенетического развития шизофрении [118]. Для синдрома зависимости при ПАВ таких данных не обнаружено.

Однако пока еще недостаточно фактов, чтобы выяснить причины высокой коморбидности синдрома зависимости и шизофрении. Одна из теорий объясняет этот факт моделью т. н. «двух ударов»: генетика-окружающая среда, в соответствии с которой ранее существовавшая нейробиологическая уязвимость будет синергетически взаимодействовать с факторами окружающей среды (употребление ПАВ), провоцируя развитие шизофрении [122]. Другая теория предполагает, что больные шизофренией подвержены повышенному риску употребления ПАВ из-за их сниженного познавательного и социального функционирования, из-за бедности и других кумулятивных факторов [167]. Существует обратная модель «самолечения», о которой уже упоминалось выше.

С точки зрения Khokhar J.Y., et al. существует общая уязвимость для употребления ПАВ субъектами, находящимися в группе риска развития психоза; синергичное действие генетического риска и ранних воздействий окружающей среды будет вызывать дисфункцию в мезокортиколимбической системе вознаграждения мозга у «препсихотических» (высокорисковых) подростков [196]. Эта нейробиологическая уязвимость объясняет, почему последующее употребление ПАВ способно провоцировать манифестацию шизофрении у данной категории лиц [196].

1.6. Лечение психозов, индуцированных психоактивными веществами

Несмотря на установленную взаимосвязь между употреблением ПАВ и психическими расстройствами, вопросы терапии и отдаленных исходов у данной категории пациентов остаются недостаточно изученными [127, 153, 179]. Это в полной мере относится не только к использованию фармакотерапии, но и к применению психотерапевтических вмешательств при двойном диагнозе [101, 201].

В современной клинической практике антипсихотические средства являются наиболее эффективными препаратами для купирования как продуктивной

симптоматики шизофрении, так и проявлений ПАВ-индуцированных психозов [182]. В отличие от схем лечения шизофрении, при ПАВ-индуцированных психозах продолжительность антипсихотической терапии обычно является кратковременной, а достижение устойчивой ремиссии наиболее вероятно при условии полного прекращения употребления ПАВ. Однако вопрос применения антипсихотиков требует дифференцированного подхода. Традиционные антипсихотики первого поколения ассоциируются с менее благоприятными исходами в данной популяции [187], что преимущественно связано с повышенным риском развития нежелательных явлений, в частности экстрапирамидных расстройств и различных форм дискинезий [134]. В отличие от них, антипсихотики второго поколения демонстрируют более положительные результаты. Блокада D₂-рецепторов и α_2 -адренорецепторов приводит к увеличению высвобождения норадреналина и снижению дофаминергической активности. На клиническом уровне это проявляется уменьшением патологического влечения к ПАВ [90].

Значительную часть имеющейся информации по лечению шизофрении, осложненной аддикциями, составляют данные об эффективности при этом клозапина [32, 91, 184].

Есть данные по сравнительным исследованиям рисперидона и клозапина. Ретроспективное годичное исследование, включавшее 41 пациента с шизофренией и шизоаффективными расстройствами и коморбидными алкоголизмом и злоупотреблением каннабиоидами, показало, что только 12% из числа получавших рисперидон не употребляли ПАВ в течение года лечения по сравнению с 54% пациентов, получавших клозапин [76]. В открытом рандомизированном контролируемом исследовании сравнивали 115 пациентов с шизофренией и наркоманией, которые получали пролонгированную форму рисперидона (рисперидон-конста) или зуклопентиксол. Были получены результаты, что пролонгированная форма рисперидона более эффективна для лечения зависимости, чем зуклопентиксол. Критериями эффективности были частота положительных тестов на наркотики и частота посещения программы для лечения наркоманов [144].

Есть данные об эффективности оланзапина [183], кветиапина [173]. В открытом рандомизированном сравнительном исследовании терапии больных с расстройствами шизофренического спектра и полинаркоманиями показана эффективность арипипразола и кветиапина по сравнению с галоперидолом [6]. Другие авторы считают, что эффективны антипсихотики традиционные и атипичные, последние переносятся лучше [70, 124].

Антипсихотики успешно используются для формирования качественной ремиссии, хотя существует явный дефицит рандомизированных клинических исследований по данному направлению [33, 174].

Результаты исследований по психотерапевтическому и фармакологическому лечению пациентов с «двойным диагнозом» разнородные [105, 111, 114, 119, 131, 136, 152, 159, 198].

Есть исследования, в которых не была подтверждена терапевтическая эффективность атипичных антипсихотиков [79, 81, 177]. При выборе терапии необходимо учитывать текущее состояние больного и характер употребления ПАВ, кроме того, необходимо обеспечить непрерывный лечебный процесс [207].

В международной клинической практике пациенты с коморбидной патологией обычно включаются в программы заместительной терапии. Сравнительные исследования демонстрируют превосходство атипичных антипсихотиков над типичными в достижении устойчивой ремиссии. Полученные данные подтверждают, что эффективное ведение данной категории пациентов требует интегрированного терапевтического подхода, одновременно направленного на коррекцию как психотической симптоматики, так и проявлений зависимого поведения [125, 164, 178].

Антипсихотики эффективно купируют психопатологические расстройства, снижают тягу, снижают количество ранних рецидивов, тем самым способствуют формированию качественных длительных ремиссий у пациентов с «двойным диагнозом» [134, 147, 158].

Однако доступные данные о применении антипсихотиков для лечения коморбидных больных и психотических расстройств у них до настоящего времени

весьма неполны и позволяют лишь предполагать возможную эффективность тех или иных антипсихотиков при лечении коморбидного заболевания.

Лечение пациентов с «двойным диагнозом» – это сложная проблема, так как пациенты имеют низкий комплаенс, у них часто развиваются побочные эффекты, если пациент продолжает употребление ПАВ, то эффекты от назначения и приема антипсихотиков могут быть непредсказуемыми.

Резюме

Установлена повышенная уязвимость лиц с шизофренией к развитию коморбидной наркологической патологии. Употребление ПАВ выступает значимым предиктором более раннего дебюта заболевания. При коморбидном течении отмечается значительное отягощение клинической картины шизофрении, сопровождающееся повышенным суицидальным риском, антисоциальными поведенческими паттернами и снижением терапевтической комплаентности. Совокупность этих факторов обуславливает низкую курабельность данной категории пациентов. Наблюдаемая клиническая картина психотических расстройств характеризуется полиморфизмом, сочетая проявления как экзогенно-органических, так и эндогенных психозов.

В литературе до настоящего времени недостаточно широко представлены описания психотических и других психопатологических расстройств у больных шизофренией, употребляющих психостимулирующие наркотики. Несмотря на достаточное количество исследований, посвященных вопросам употребления ПАВ больными шизофренией и расстройствами шизофренического спектра, остается крайне мало информации о психопатологии, клинических характеристиках и исходах психозов, спровоцированных употреблением ПАВ. Оказание медицинской помощи больным шизофренией, употребляющим ПАВ, является трудным процессом и требует индивидуального подхода.

Это определяет актуальность выбранного направления исследований.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материал исследования

В исследование было включено 158 пациентов, проходивших лечение в стационарных условиях Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Специализированная клиническая психиатрическая больница №1» министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ «СКПБ №1» МЗ КК) в соответствии с критериями включения/исключения.

Критерии включения в исследование:

- мужчины;
- возраст старше 18 лет;
- подписавшие информированное согласие на исследование;
- соответствующие критериям диагнозов по МКБ-10 [54]:
 - шизофрения (F20) [54];
 - шизотипическое расстройство (F21) [54];
 - шизоаффективное расстройство (F25) [54].
- установленный или предполагаемый диагноз по МКБ-10 [54]:
 - пагубное употребление (F15.1; F19.1) [54];
 - синдром зависимости (F15.xxH; F19.xxH) [54];
 - абстинентное состояние (синдром отмены) с делирием (F15.4x; F19.4x) [54];
 - психотическое расстройство (F15.5x; F19.5x) [54].

Для пациентов с установленным диагнозом F19.xx [54] введен дополнительный временной критерий: до развития психотического расстройства пациент должен по крайней мере в течение 1 месяца употреблять только психостимуляторы.

Критерии исключения:

- пациенты с ранее установленными диагнозами [54]: F00-F09 органические, включая симптоматические, психические расстройства; F22

хронические бредовые расстройства; F24 индуцированное бредовое расстройство; F28 другие неорганические психотические расстройства; F29 неуточненный неорганический психоз; F30-F39 расстройства настроения (аффективные расстройства); F60-F69 расстройства личности и поведения в зрелом возрасте; G40 эпилепсия [54];

- острые или обострение хронических соматических и неврологических заболеваний, препятствующих участию в исследовании; онкологические и системные заболевания [18];

- положительный анализ на RW, HIV [18];
- отказ от участия в научном исследовании [18].

Этапы исследования:

- 2023-2024 г.г. – анализ литературы, разработка протокола исследования (дизайна, информированного согласия, индивидуальной регистрационной карты, электронной таблицы для сбора данных), получение заключения независимого этического комитета (НЭК), утверждение темы диссертационного исследования, сбор первичного материала (набор пациентов);

- 2024-2025 г.г. – анализ полученных результатов;
- 2025-2026 г.г. – оформление полученных результатов в диссертационную работу.

В исследовании принимали участие пациенты с установленным диагнозом психического заболевания, которые поступали на стационарное лечение в связи с психотическим расстройством.

Всего за это время было скринировано 177 пациентов, из них рандомизировано 158 пациентов (Рисунок 2.1).



Рисунок 2.1 – Набор пациентов в исследование

У 75 пациентов из 158, помимо психического заболевания, был установлен диагноз наркологического расстройства, а факт употребления ПАВ был подтвержден данными объективного анамнеза и лабораторными методами исследования (см. ниже). Эти пациенты составили основную группу (Рисунок 2.1).

Диагноз психотического расстройства при поступлении устанавливался синдромологически: аффективно-бредовый синдром, галлюцинаторно-бредовый синдром, тревожно-параноидный синдром, др. Если пациенты переводились на стационарное лечение в психиатрическую больницу из наркологической клиники, то диагноз при поступлении был преимущественно: полиморфное психотическое расстройство, связанное с употреблением ПАВ.

В наркологическую клинику поступали, как правило, такие больные, у которых диагноз психического заболевания не был установлен (8 пациентов), либо они его скрывали (такой случай был 1). Психотическое расстройство, которое не редуцировалось под действием назначенной терапии, длилось более 30 дней служило основанием для пересмотра диагноза и перевода пациента из наркологической в психиатрическую больницу для продолжения лечения.

Диагноз психического заболевания устанавливался врачом-психиатром:

– в соответствии с Законом РФ от 2 июля 1992 г. N 3185-I "О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании" (с изменениями и дополнениями)².

²Закон РФ от 2 июля 1992 г. N 3185-I "О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании" (с изменениями и дополнениями) [<https://base.garant.ru//71360612/>].

– на основании Порядка оказания медицинской помощи при психических расстройствах и расстройствах поведения (Приказ от 14 октября 2022 г. N 668н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи при психических расстройствах и расстройствах поведения»)³.

– в соответствии с диагностическими критериями МКБ-10 [54].

Распределение по диагнозам психического заболевания в общей выборке представлено в Таблице 2.1.

Таблица 2.1 – Распределение больных в общей выборке по установленным диагнозам психического заболевания

Диагноз	Абс.	%	95% ДИ
F 20.00 Шизофрения параноидная, непрерывный тип течения	90	57,0	48,9 – 64,8
F 20.01 Шизофрения параноидная, эпизодический тип течения	17	10,8	6,4 – 16,7
F 20.09 Шизофрения параноидная, период наблюдения менее года	24	15,2	10,0 – 21,8
F 21.3; F 21.4 Шизотипическое расстройство (неврозоподобная шизофрения; психопатоподобная шизофрения)	11	7,0	3,5 – 12,1
F 25.2 Шизоаффективное расстройство, смешанный тип	16	10,1	5,9 – 15,9
Всего	158	100,0	

Диагноз «Шизофрения параноидная», непрерывный, эпизодический тип течения или период наблюдения менее года устанавливался при наличии очевидных данных, включающих [51, 54], (Приложение А):

³Вступил в силу с 01.07.2023 года.

- синдром Кандинского-Клерамбо [51, 54];
- устойчивые бредовые идеи преследования, воздействия, отношения, особого предназначения, телесных изменений, ревности [51, 54];
- устойчивые галлюцинации различных сфер чувств (вербальные, обонятельные, тактильные, вкусовые, общего чувства, зрительные) [51, 54];
- кататонические расстройства (могут быть выражены неотчетливо) [51, 54];
- качественное изменение поведения: утрата интересов, отсутствие целенаправленности, нарастание бездеятельности, аутизация [51, 54];
- изменения мышления, проявляющиеся резонерством, паралогичностью, разорванностью мыслей, параллельными мыслями, неологизмами и пр. [51, 54];
- негативные симптомы: выраженная апатия, бедность речи, сглаженность или неадекватность эмоциональных реакций, социальная отгороженность, снижение социальной продуктивности [51, 54];
- эмоциональные, волевые, речевые нарушения (могут быть неотчетливо выражены) [51, 54], (Приложение А).

Для постановки диагноза длительность проявлений психотического уровня должна быть не менее месяца; для определения типа течения период наблюдения должен составлять не менее года [51, 54].

Диагноз «Шизотипическое расстройство» (неврозоподобная шизофрения; психопатоподобная шизофрения) устанавливался, если в течение по меньшей мере 2 лет наблюдались постоянно или периодически 3 или 4 из следующих перечисленных признаков [51, 54], (Приложение А):

- неадекватный и/или уплощенный аффект [51, 54];
- поведение и внешний вид чуждающиеся, эксцентричные или странные [51, 54];
- сокращение контактов с другими, нарастание социальной самоизоляции [51, 54];
- странные убеждения, магическое мышление, не соответствующие культурным нормам [51, 54];
- подозрительность или параноидные идеи [51, 54];

– навязчивые размышления без внутреннего сопротивления с дисморфобическим, сексуальным или агрессивным содержанием [51, 54];

– необычное иллюзорное восприятие, деперсонализация, дереализация [51, 54];

– аморфное, обстоятельное, метафорическое, гипердетализированное или стереотипное мышление, проявляющееся странной, вычурной речью или другим образом, без выраженной разорванности [51, 54];

– эпизодические транзиторные квазипсихотические эпизоды с иллюзиями, бредом, галлюцинациями [51, 54].

Псевдопсихопатическая (психопатоподобная) шизофрения проявлялась в основном поведенческими расстройствами [51, 54], (Приложение А): асоциальным поведением, немотивированной жестокостью, уходами из дома, расторможенностью влечений, странными увлечениями. Нарушения поведения не были связаны с отношениями в семье и воспитанием. Болезнь появлялась внезапно после периода относительно благополучного развития в детстве. Были характерны беспричинная ненависть к родителям, прекращение отношений с прежними друзьями, присоединение к асоциальным компаниям. Подавляющее большинство из них употребляли ПАВ. По мере развития болезни неуправляемость сменялась ленью, пассивностью, безразличием, на первое место выходила негативная симптоматика.

Псевдоневротическая (неврозоподобная) шизофрения характеризовалась преобладанием фобий, навязчивостей, ипохондрии, потом постепенно нарастала негативная симптоматика [51, 54], (Приложение А).

Диагноз «Шизоаффективное расстройство» устанавливался в случаях развития приступов, сочетающих аффективные и шизофренические симптомы, когда определенно установить типичный аффективный эпизод или шизофренический психоз не представлялось возможным в силу причудливого сочетания симптоматики [51, 54], (Приложение А). Чаще встречался смешанный тип течения. Диагноз считался правомерным в случаях, когда шизоаффективные

приступы проявлялись постоянно в динамике болезни. Чаще всего речь шла про смешанные циркулярные психозы при приступообразной шизофрении.

Диагноз наркологического заболевания устанавливался врачом психиатром-наркологом:

– на основании приказа МЗ РФ от 30 декабря 2015 г. № 1034н «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 ПАВ» (в ред. Приказа Минздрава РФ от 30.07.2019 № 573н);

– в соответствии с диагностическими критериями МКБ-10 [54].

Распределение по диагнозам наркологического заболевания представлено в Таблице 2.2.

Таблица 2.2 – Распределение больных в основной группе по установленным диагнозам наркологического заболевания

Диагноз	Абс.	%	95% ДИ
F15.1; F19.1 Неоднократное употребление психостимуляторов; нескольких ПАВ с вредными последствиями	31	41,3	30,1 – 53,3
F15.2; F19.2 Синдром зависимости от психостимуляторов; нескольких ПАВ	44	58,7	46,7 – 69,9
Всего	75	100	

Диагноз «Неоднократное употребление ПАВ с вредными последствиями» устанавливался при наличии такой модели употребления ПАВ, при которой был нанесен или в значительно степени усугублен вред физическому состоянию или психике пациента, включая нарушение суждений или дисфункциональное поведение [36, 54]. Развитие психотического расстройства вследствие употребления ПАВ расценивалось, как вред физическому и психическому

состоянию пациента. Характер употребления ПАВ сохранялся по меньшей мере, 1 месяц или периодически повторялся на протяжении 12 месяцев. Учитывалось, что выявленные расстройства не соответствовали критериям какого-либо другого психического или поведенческого расстройства, связанного с употреблением того же ПАВ в тот же период времени (за исключением острой интоксикации).

Диагноз «Синдром зависимости» устанавливался при наличии комплекса поведенческих, познавательных и физиологических симптомов вследствие употребления ПАВ или нескольких ПАВ и включал [36, 54]:

- сильное желание употребить ПАВ [36, 54];
- трудности в контроле употребления [36, 54];
- упорное продолжение использования ПАВ, несмотря на пагубные последствия [36, 54];
- предпочтение употребления в ущерб другим видам деятельности и выполнению обязанностей [36, 54];
- возрастание допустимых пределов употребления ПАВ [36, 54];
- употребление занимает в системе ценностей больного ведущее место [36, 54].

Для верификации диагноза было необходимо наличие не менее трех критериев из вышеперечисленных в течение 12 месяцев [36, 54].

Краткое описание пациентов в общей выборке (N=158).

Для пациентов были характерны следующие социо-демографические особенности.

Распределение по возрасту показано в Таблице 2.3. В общей выборке преобладали пациенты в возрасте от 21 до 30 лет (их доля составила 62%). Пациентов моложе 21 года было 14,6%, старше 30 лет – 23,4%. Лиц старше 40 лет в выборке не было. Таким образом, пациенты были преимущественно молодого, наиболее трудоспособного возраста.

Таблица 2.3 – Распределение пациентов по возрастным группам в общей выборке

Возрастные группы, лет	Абс.	%	95% ДИ
18-20	23	14,6	9,5 – 21,0
21-25	51	32,3	25,1 – 40,2
26-30	47	29,7	22,7 – 37,5
31-35	22	13,9	8,9 – 20,3
36-40	15	9,5	5,4 – 15,2
Всего, N	158	100	

Интерес представляла информация о наследственной отягощенности (Таблица 2.4). В целом наследственная отягощенность психической/наркологической патологией в общей выборке представлялась довольно высокой. Наследственная отягощенность по психическим заболеваниям составила 24,1%, по наркологическим – 15,8%; суициды случались в 13,3% семей.

Таблица 2.4 – Оценка наследственной отягощенности в общей выборке

Наследственная отягощенность в семье	Абс.	%	95% ДИ
Психические заболевания	38	24,1	17,6 – 31,5
Наркологические заболевания	25	15,8	10,5 – 22,5
Суициды	21	13,3	8,4 – 19,6

Оценка уровня образования представлена в Таблице 2.5. Наибольшую долю в выборке составили пациенты со средним специальным образованием (40,5%). Группа с общим средним образованием насчитывала 12,7%. Высшее образование на момент исследования получали 8,9% респондентов, а завершённое высшее образование имели 7,0%. Меньшие пропорции были представлены лицами с неполным средним (9,5%), не смог закончить 9 классов (5,1%) и тех, кто обучался

во вспомогательных школах (5,7%). В группе были такие пациенты, которые и вовсе не получили никакого образования, таковых было 2,5% [11].

Таблица 2.5 – Уровень образования у пациентов в общей выборке

Образование	Абс.	%	95% ДИ
Нет	4	2,5	0,7 – 6,4
Вспомогательная школа	9	5,7	2,6 – 10,5
Менее 9 классов	8	5,1	2,2 – 9,7
Неполное среднее	15	9,5	5,4 – 15,2
Среднее общее	20	12,7	7,9 – 18,9
Среднее специальное	64	40,5	32,8 – 48,6
Неполное высшее	13	8,2	4,5 – 13,7
Высшее	11	7,0	3,5 – 12,1
Студенты ВУЗов	14	8,9	4,9 – 14,4
Всего, N	158	100	

Работали когда-либо в жизни подавляющее большинство пациентов – 65,2%. На иждивении у родителей находились 19,0% пациентов; никогда не работали в своей жизни 15,8% пациентов (Таблица 2.6).

Таблица 2.6 – Характеристика занятости в общей выборке

Трудовая занятость	Абс.	%	95% ДИ
Работал	103	65,2	57,2 – 72,6
Не работал никогда	25	15,8	10,5 – 22,5
На иждивении у родителей	30	19,0	13,2 – 26,0
Всего, N	158	100	

Из всей выборки в настоящее время работали 103 пациента (65,2%), но официально трудоустроенными из них были лишь половина – 52 пациента (32,9% от общей выборки), остальные 51 человек работали, но не были официально трудоустроенными. Оставшаяся часть (55 человек) не работали (Таблица 2.6; Таблица 2.7).

Таблица 2.7 – Официальная трудовая деятельность в настоящее время

Трудовая деятельность	Абс.	%	95% ДИ
Официально трудоустроен	52	32,9	25,7 – 40,8
Официально не трудоустроен	106	67,1	59,2 – 74,3
Всего, N	158	100	

Семейные отношения у пациентов в общей выборке были следующими. Когда-либо состояли в отношениях 33,5% пациентов; никогда не состояли в отношениях 15,8% пациентов; состояли когда-либо в браке 48,1% пациентов; неоднократно (более одного раза) состояли в браке – 2,5% (Таблица 2.8).

Таблица 2.8 – Семейные показатели в общей выборке пациентов

Показатель	Абс.	%	95% ДИ
Состоял в браке когда-либо	76	48,1	40,1 – 56,2
Состоял в браке неоднократно	4	2,5	0,7 – 6,4
В отношениях никогда не состоял	25	15,8	10,5 – 22,5
В отношениях состоял когда-либо	53	33,5	26,2 – 41,5
Всего, N	158	100	

В настоящее время состоят в браке 25,3% пациентов; имеют незарегистрированные отношения – 23,4% пациентов; не поддерживают никаких

отношений, являются одинокими 38,6% пациентов; не имеют родственников или не поддерживают с ними отношения 12,7% пациентов (Таблица 2.9).

Таблица 2.9 – Социально-семейный статус в настоящее время

Показатель в настоящее время	Абс.	%	95% ДИ
Состоят в браке	40	25,3	18,7 – 32,8
Незарегистрированные отношения	37	23,4	17,1 – 30,8
Одинокий	61	38,6	31,0 – 46,7
Нет родственников, не поддерживают отношения	20	12,7	7,9 – 18,9
Всего, N	158	100	

Дети есть только у 17,7% пациентов (Таблица 2.10).

Таблица 2.10 – Наличие детей у пациентов в общей выборке

Дети	Абс.	%	95% ДИ
Нет	130	82,3	75,4 – 87,9
Есть	28	17,7	12,1 – 24,6
Всего, N	158	100	
Примечание: Краткое описание пациентов в основной группе (N=75).			

Существовали объективные трудности диагностики и психического, и наркологического заболеваний у пациентов с их сочетанием. У многих из них не всегда определялся поисковый период, употребление ПАВ носило бессистемный характер, зачастую были стерты проявления абстинентного синдрома, либо он в значительной степени отличался от «классических» вариантов, в связи с чем не всегда представлялась возможность установить время его формирования. Употребление ПАВ, в свою очередь, «смазывало» картину психического

заболевания, которое долгое время могло оставаться нераспознанным, находясь «за фасадом» употребления ПАВ.

Из 75 пациентов большинству психиатрический диагноз был установлен первым (89,3%, 67 человек), наркологический диагноз (пагубное употребление ПАВ или синдром зависимости от ПАВ) – вторым. Лишь в 10,7% случаев (8 человек) наркологический диагноз был установлен первым.

Первые пробы ПАВ у пациентов основной группы чаще всего наблюдались в возрасте 14-16 лет (80%) или 16-18 лет (20%) (Таблица 2.11). Можно сделать вывод, что начало употребления ПАВ предшествовало манифестации психического заболевания [15].

Таблица 2.11 – Показатели формирования наркологического заболевания у пациентов основной группы

Категория	показатель	Абс	%	ДИ
Возраст первой пробы ПАВ	14-16	60	80,0	69,2 – 88,4
	16-18	15	20,0	11,6 – 30,8
Первое ПАВ	Каннабис	45	60,0	48,0 – 71,1
	Алкоголь	17	22,7	13,8 – 33,8
	Стимуляторы	13	17,3	9,6 – 27,8
Длительность поискового периода	До 6-8 мес	47	62,7	50,7 – 73,6
	Не определяется	28	37,3	26,4 – 49,3

Анализ структуры первичной наркотизации выявил преобладание каннабиноидов (включая синтетические аналоги и гидропонные культуры) – 60%, затем следовали алкоголь (22,7%) и психостимуляторы (17,3%). Поисковый период, характеризующийся чередованием различных ПАВ, был зафиксирован у 62,7% пациентов, при этом его средняя продолжительность составляла 6–8 месяцев.

Мотивационная структура начала потребления ПАВ отличалась разнообразием. У 28% респондентов (n=21) наблюдалась паралогичная или смешанная мотивация (например, «употребляю назло себе»). Социально-коммуникативные мотивы (улучшение взаимодействия в социуме) отмечались у 26,7% (n=20), конформные (следование групповым нормам в компании) – у 21,3% (n=16), а стремление к нормализации психического состояния – у 24% (n=18) пациентов. Данная мотивация ранее уже была описана многими исследователями, у коморбидных пациентов она встречается часто, заключается в том, что пациент употребляет ПАВ, как лекарство [28, 29]. Как показывают приведенные данные, пациенты зачастую начинали употреблять ПАВ до манифестации шизофренического процесса. Следует отдельно отметить, что при развитии психоза пациенты употребление ПАВ прекращали. Возобновление употребления ПАВ в межприступный период вновь приводило к развитию психоза [15].

Для исследуемой когорты была характерна высокая распространенность употребления нескольких видов ПАВ [11]. Наиболее часто встречались следующие комбинации: алкоголь, каннабиноиды и психостимуляторы; опиоиды и психостимуляторы; алкоголь, холинолитики и психостимуляторы. Ключевым для настоящего исследования является тот факт, что манифестация психотического расстройства у всех пациентов происходила на фоне употребления психостимуляторов (Таблица 4.1) [11]. Это устанавливалось данными объективного анамнеза, в клинически сложных ситуациях, как правило, в условиях наркологической больницы проводилось химико-токсикологическое исследование.

Остальные 83 пациента составили группу контроля (Рисунок 2.1).

Все больные проходили лечение в стационаре с учетом клинических рекомендаций по диагностике и лечению шизофрении [36], синдрома зависимости от психоактивных веществ [35].

Длительность лечения составляла от 30 до 45 дней.

После выписки из стационара всем больным предлагалась амбулаторная помощь, рекомендовалось обращение в ПНД/НД по месту жительства.

2.2. Методы исследования

В исследовании использовались психопатологический, лабораторный, инструментальный, статистический методы [11, 13, 14]. Исследование проводилось по специально разработанному Протоколу в соответствии с рекомендуемыми правилами для проведения научных клинических исследований [18, 38, 56]. На основании протокола была разработана индивидуальная регистрационная карта исследования больного (ИРК). Карта включала в себя следующие данные: первые буквы фамилии, имени, отчества пациента (ФИО), номер медицинской карты стационарного больного, возраст, результаты клинических исследований и оценок, предусмотренные Протоколом, сведения о нежелательных явлениях, причинах преждевременного завершения исследования, если такое наблюдалось.

Диагностика психической, наркологической патологии, анализ выявленной патологии, особенностей течения болезни и проявлений психотического расстройства, проведение дифференциально-диагностического поиска проводилось клинико-психопатологическим методом [35, 36].

Для объективизации данных использовались следующие опросники, шкалы (Приложение А):

- 1) Краткая психиатрическая оценочная шкала BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) (Overall E., 1962) [45].
- 2) Шкала позитивных и негативных синдромов при шизофрении PANSS (Positive And Negative Schizophrenic Symptoms) (Мосолов С.Н., 2011) [45].
- 3) Опросник ASI (Addiction Severity Index) (McLellan, A.T., 2008), индекса тяжести зависимости использовался у лиц с синдромом зависимости от ПАВ. (Ненастьева А.Ю., 2018; Крупицкий Е.М., Бураков А.М., 2009) [45].

Лабораторное обследование включало: химико-токсикологическое исследование биологических жидкостей, общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, анализы на RW, ВИЧ, гепатиты В и С. Перечисленные анализы являются обязательными и проводятся при поступлении

пациента в стационар [11, 13, 14]. При необходимости в рамках настоящего диссертационного исследования повторялись в динамике [35, 36].

Инструментальное обследование включало проведение электрокардиографии (ЭКГ), рентгенография органов грудной клетки (Rg) [35, 36].

В зависимости от наличия сопутствующих заболеваний и тяжести состояния пациенты осматривались и консультировались врачами других специальностей: терапевтом, невропатологом, окулистом, отоларингологом, реаниматологом, хирургом, стоматологом, дерматологом [35, 36].

Статистическая обработка результатов.

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 3.1.6 (разработчик – ООО «Статтех», Россия) [185].

Расчёт объёма выборки производился в программе Power and Sample Size Calculations Ver 3.0.43 [207].

На первом этапе анализа для всех количественных показателей была проведена проверка соответствия их распределения нормальному закону с использованием критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Поскольку гипотеза о нормальности распределения была отвергнута для большинства анализируемых шкал, в качестве основного метода сравнения показателей между двумя независимыми группами был выбран непараметрический критерий Манна-Уитни [11, 13, 14].

Для тех немногих показателей, которые подчинялись нормальному закону, применялся t-критерий Стьюдента для независимых выборок. Категориальные переменные описаны как абсолютные частоты с указанием их процентного вклада в общую выборку [11, 13, 14].

Для выявления статистически значимых различий в распределении частот использовались методы анализа таблиц сопряженности: для таблиц 2x2 с ожидаемыми частотами >10 – критерий χ^2 Пирсона, при ожидаемых частотах <10 – точный критерий Фишера; для многопольных таблиц – критерий χ^2 Пирсона [11, 13, 14].

Для количественной оценки влияния изучаемых факторов на вероятность наступления исхода рассчитывалось отношение шансов (ОШ) с 95% доверительным интервалом. Статистическая значимость ОШ определялась на основе анализа границ доверительного интервала: если его значения не включали 1, связь между фактором и исходом считалась статистически значимой на уровне $p < 0,05$ (на основе клинических наблюдений и литературы).

Если доверительный интервал включал 1, т.е. его верхняя граница больше 1, а нижняя – меньше 1, делался вывод об отсутствии статистической значимости связи между фактором и исходом при уровне значимости $p > 0,05$ [11, 13, 14].

Величина ДИ обратно пропорциональна уровню значимости связи фактора и исхода, т.е. чем меньше 95% ДИ, тем более существенной является выявленная зависимость [11, 13, 14].

Корреляционный анализ данных с нормальным распределением проводился по критерию Пирсона. Для данных, не подчиняющихся закону нормального распределения, использовался непараметрический коэффициент корреляции Спирмена. Для редких событий (<5 наблюдений) использовался точный критерий Фишера [11, 13, 14].

Выборочные параметры, приводимые в таблицах, имеют следующие обозначения: М – среднее, SD – стандартное (среднеквадратичное) отклонение, N – объем анализируемой подгруппы, p – достигнутый уровень значимости. При оценке шансов: ОШ – величина оценки, ДИ – диапазон 95% доверительного интервала. В Таблицах: Абс. – абсолютное число случаев; % – процент от общего числа пациентов в группе; χ^2 - χ^2 Пирсона; df – степени свободы; p-value – уровень значимости.

2.3. Дизайн исследования

Настоящая работа представляет собой наблюдательное сравнительное клиническое исследование. В соответствии с дизайном проводился скрининг

пациентов, госпитализированных с психотическими расстройствами, с их последующим распределением в исследовательские группы на основе предварительно установленных критериев включения и исключения (Рисунок 2.1). Проводилось сравнение психотической симптоматики у пациентов между основной и контрольной группой [11, 13, 14].

Процедуры исследования были следующими (Таблица 2.12).

Скрининг проводился в день госпитализации пациентов после установления диагноза. На скрининге проводился сбор анамнестических и катamnестических данных, оценка критериев включения/невключения, лабораторная диагностика, ЭКГ, консультации других специалистов при необходимости, а также назначалась терапия, направленная на купирование острой симптоматики. После тщательного анализа собранной информации часть пациентов из исследования исключалась (см. критерии исключения из исследования).

Визит 1 соответствовал 1-3 дню госпитализации. На данном визите проводились: разделение пациентов общей выборки на две группы – основную и контрольную, процедура получения письменного информированного согласия, общий осмотр, оценка состояния пациентов по шкалам.

Визит 2 проводился в динамике психотического расстройства, в качестве реперной точки был выбран 14 день лечения, на данном визите описывались клинические особенности психоза на основании общего осмотра, динамического наблюдения, оценки по шкалам.

Визит 3 соответствовал дню окончания психотического расстройства (день определялся индивидуально, как правило – 30-45-й день стационарного лечения), на данном визите проводились оценка состояния пациента, уточнялся диагноз.

После сбора всех данных осуществлялась статистическая обработка и оценка результатов исследования.

Таблица 2.12 – Процедуры исследования

Визиты пациентов	Скрининг	Визит 1	Визит 2	Визит 3
Получение письменного информированного согласия	-	+	-	-
Сбор анамнестических, демографических, других данных	+	+	-	-
Психопатологическое обследование	+	+	+	+
Оценка критериев включения/исключения	+	-	-	-
Заполнение индивидуальной регистрационной карты	+	+	+	+
ASI индекс тяжести зависимости	-	+	-	-
BPRS краткая психиатрическая оценочная шкала	+	+	+	+
PANSS шкала позитивных и негативных симптомов шизофрении	+	+	+	+
Оценка результатов исследования	-	-	-	+

2.4. Этические аспекты исследования

Диссертационное научное исследование проводилось в соответствии с требованиями международного и национального законодательства [38, 56], а также этическими принципами, заложенными в Хельсинской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации [18].

Настоящая научно-исследовательская работа носит гуманистический характер, интересы здоровья человека преобладают над всеми другими интересами [18, 38, 56].

При планировании и проведении диссертационного исследования были приняты все меры для снижения рисков его влияния на физическое, психическое и социальное благополучие пациентов [18, 38, 56].

Пациенты включались в выборку после ознакомления с информацией об исследовании и подписания информированного согласия. Перед включением в диссертационное исследование пациенту или его родственникам/опекунам предоставлялась устная информация и письменные материалы о цели, задачах, методах, ожидаемой пользе и возможных рисках при проведении исследования. Они были извещены о добровольном характере участия в исследовании. Пациент имел право отказаться от участия в исследовании в любой момент, при этом отказ не влиял на качество предоставляемой медицинской помощи [18, 38, 56].

В случаях наличия психотического расстройства с помраченным сознанием информированное согласие подписывалось пациентом после выхода из него.

Все меры предосторожности для защиты конфиденциальности личной информации о пациентах были предусмотрены [18, 38, 56].

Обработка данных, собранных в ходе научно-исследовательской работы, осуществлялась с соблюдением конфиденциальности всей информации, позволяющей установить личность пациентов, и неразглашение такой информации. Пациенты были поставлены в известность о целях компьютерной обработки данных и об условиях публикации этих данных. Пациенты были поставлены в известность о том, что уполномоченные представители органов здравоохранения будут иметь доступ к их конфиденциальной медицинской информации в целях проведения проверки. При этом пациентам была гарантирована строгая конфиденциальность всей информации, позволяющей установить личность испытуемого, и неразглашение такой информации.

До начала исследования Протокол был предоставлен в Независимый этический комитет (НЭК) [74, 96, 198]. Процедуры рассмотрения и одобрения диссертационного исследования соответствовали требованиям национального и международного законодательства. Заключение НЭК № 125 от 12.09.2023г. [18, 38, 56].

ГЛАВА 3. АНАЛИЗ МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИХ, СОЦИО- ДЕМОГРАФИЧЕСКИХ И КЛИНИКО-ДИНАМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С ШИЗОФРЕНИЕЙ И РАССТРОЙСТВАМИ ШИЗОФРЕНИЧЕСКОГО СПЕКТРА, УПОТРЕБЛЯЮЩИХ ПСИХОАКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА, В СРАВНЕНИИ

3.1. Медико-биологические различия

Наследственная отягощенность оценивалась по трем показателям: частота встречаемости психических заболеваний, наркологических заболеваний и суицидов в семье. По психическим заболеваниям между группами различий не было: в основной группе наследственная отягощенность встречалась в 22,7%, в группе контроля – в 25,3% [11, 13, 14].

Статистически значимых межгрупповых различий в показателях наследственной отягощенности наркологическими заболеваниями выявлено не было: в основной группе данный показатель составил 17,3% против 14,5% в группе контроля. Аналогичным образом, не обнаружено достоверных различий в семейной истории суицидов: 12,0% в основной группе и 14,5% в контрольной (Таблица 3.1). Несмотря на отсутствие статистически достоверных различий между группами, следует обратить внимание на довольно высокую наследственную отягощенность изучаемой выборки пациентов.

Таблица 3.1 – Межгрупповое сравнение наследственной отягощенности

Показатель	Контрольная группа Абс (%)	Основная группа Абс (%)	χ^2 ; df; p-value
Психические заболевания в семье	21 (25,3)	17 (22,7)	0,21; 1; 0,699
Наркологические заболевания в семье	12 (14,5)	13 (17,3)	0,25; 1; 0,621
Суициды в семье	12 (14,5)	9 (12,0)	0,15; 1; 0,650
Примечания: Используемый метод: Хи-квадрат Пирсона.			

По патологии беременности и родов у матерей наших пациентов группы не различались (Таблица 3.2).

Таблица 3.2 – Патология беременности и родов в сравнении в группах

Показатель	Контрольная группа Абс (%)	Основная группа Абс (%)	χ^2 ; df; p-value
Нет патологии	70 (84,3)	60 (80,0)	0,13; 1; 0,722
Патология беременности	6 (7,2)	8 (10,7)	0,62; 1; 0,432
Патология родов	7 (8,4)	7 (9,3)	0,04; 1; 0,847
Всего, N	83 (100)	75 (100)	
Примечание: Используемый метод: Хи-квадрат Пирсона.			

Анализ перинатального анамнеза показал следующее распределение патологии гестационного периода: в основной группе нарушения беременности регистрировались в 10,7% случаев, в контрольной – в 7,2%. К учитываемой патологии относились угроза прерывания беременности, токсикозы различной степени тяжести, а также сочетанные нарушения (например, комбинация токсикоза с внутриутробным инфицированием плода).

Патология родовой деятельности была зафиксирована в 9,3% наблюдений в основной группе и в 8,4% – в контрольной. В структуре данной патологии отмечались: стремительные роды с осложнениями, недоношенность, оперативное родоразрешение, затяжные роды, эклампсия в родах и асфиксия плода [11, 13, 14].

В связи с малым количеством случаев отдельно каждая из патологий не рассматривалась.

У пациентов с осложнениями в раннем перинатальном периоде выявлялись в большем количестве случаев неврологическая, органическая и психопатологическая симптоматика.

Анализ становления психомоторных функций выявил признаки дизонтогенеза в 5,1% случаев (n=8) по всей выборке, с распределением 8,0% в

основной группе против 2,4% в контрольной (Таблица 3.3). В клинической картине преобладали варианты искаженного развития, характеризующиеся диссоциацией в формировании психических функций – задержкой одних компонентов при акселерации других, а также дисгармонией эмоционально-волевой сферы [11, 13, 14].

Отставание в психомоторном развитии было характерно для 3,2% (5 человек из общей выборки): 2,7% – основная группа, 3,6% – контрольная. Перинатальная энцефалопатия встречалась в 1,3% случаев (2 человека из общей выборки): 1,3% – основная группа, 1,2% – контрольная. Энурез, логоневроз, снохождение/сноговорение были характерны для 7,6% (12 человек из общей выборки): 9,3% – основная группа, 6,0% – контрольная.

Эпилептиформные приступы (фебрильные судороги или аффективные респираторные приступы) имели место только у 2-х пациентов в контрольной группе (2,4%). Статистически достоверных различий при межгрупповом сравнении получено не было (Таблица 3.3) [11, 13, 14].

Таблица 3.3 – Патология раннего развития в сравнении в группах

Показатель	Контрольная группа Абс (%)	Основная группа Абс (%)	χ^2 ; df; p-value*/ p-value**
Нет	70 (84,3)	59 (78,7)	0,24; 1; 0,626*
Ранний дизонтогенез	2 (2,4)	6 (8,0)	0,156**
Отставание в развитии	3 (3,6)	2 (2,7)	1,000**
Перинатальная энцефалопатия	1 (1,2)	1 (1,3)	1,000**
Энурез	2 (2,4)	2 (2,7)	1,000**
Логоневроз	1 (1,2)	2 (2,7)	0,608**
Снохождение/сноговорение	2 (2,4)	3 (4,0)	0,669**
Эпилептиформные приступы	2 (2,4)	0 (0,0)	0,499**
Всего, N	83 (100)	75 (100)	
Примечания: * Хи-квадрат Пирсона; ** Точный критерий Фишера.			

В исследуемой выборке зафиксирован значительный уровень перинатальной патологии: 21,3% в основной группе и 15,7% в группе контроля (Таблица 3.3). Анализ медицинской документации также показал, что в детском возрасте 46,8% пациентов имели различные нарушения адаптации (74; 95% ДИ: 38,9–54,9), у 60,8% пациентов – различные другие психопатологические расстройства (96; 95% ДИ 7,6–18,22) (Таблица 3.4). Полученные результаты свидетельствуют о высоком проценте расстройств детского возраста в изучаемой выборке пациентов [11, 13, 14].

Таблица 3.4 – Наличие нарушений адаптации и психопатологических расстройств в детстве

Показатели	Категории	Абс.	%	95% ДИ
Психопатологические нарушения в детстве	нет	62	39,2	31,6 – 47,3
	да	96	60,8	7,6 – 18,22
Нарушения адаптации в детстве	нет	84	53,2	45,1 – 61,1
	да	74	46,8	38,9 – 54,9

Нарушения адаптации достоверно чаще встречались у пациентов основной группы: 57,3% в сравнении с 37,3% ($p=0,012$) (Рисунок 3.1). Шансы наличия нарушений адаптации у пациентов основной группы были выше в 2,254 раза, по сравнению с группой контроля, различия шансов были статистически значимыми (ОШ=2,254, 95% ДИ: 1,191–4,267) [15].

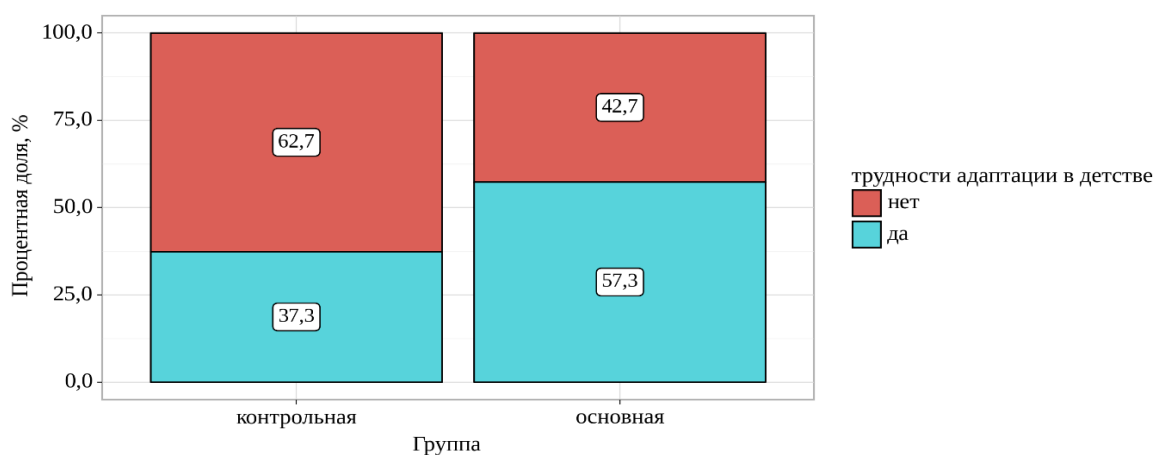


Рисунок 3.1 – Нарушения адаптации в сравнении в группах

Таблица 3.5 – Нарушения адаптации в сравнении в группах

Показатель	Контрольная группа, Абс (%)	Основная группа, Абс (%)	χ^2 ; df; p-value
Нет	52 (62,7)	32 (42,7)	6,32; 1; 0,012
Да	31 (37,3)	43 (57,3)	
Всего, N	83 (100)	75 (100)	
Примечание: Используемый метод: Хи-квадрат Пирсона.			

Для пациентов основной группы были свойственны в большей степени: фобические расстройства (12% в сравнении с 4,8%), а также истероидные черты личности в преморбиде. В меньшей степени для них свойственны: единичные галлюцинации и несформированные идеи преследования (2,7% в сравнении с 12,0%), шизоидные черты (13,3% в сравнении с 21,7%) и астенические черты (8,0% в сравнении с 16,9%) личности в преморбиде. Различия между группами статистически достоверны ($p=0,015$) (Таблица 3.6) [15].

Таблица 3.6 – Психопатологические нарушения в детском возрасте в сравнении в группах

Показатель	Контрольная группа Абс (%)	Основная группа Абс (%)	χ^2 ; df; p-value*/ p-value**
Нет	28 (33,7)	34 (45,3)	2,13; 1; 0,015*
Фобические расстройства	4 (4,8)	9 (12,0)	0,092**
Единичные галлюцинации, несформированные идеи преследования	10 (12,0)	2 (2,7)	0,034**
Преморбидные черты шизоидные	18 (21,7)	10 (13,3)	1,89; 1; 0,169*
Преморбидные черты истероидные	9 (10,8)	14 (18,7)	1,93; 1; 0,165*
Преморбидные черты астенические	14 (16,9)	6 (8,0)	2,67; 1; 0,102*
Всего, N	83 (100)	75 (100)	
Примечания: * Хи-квадрат Пирсона; ** Точный критерий Фишера.			

Таким образом, между группами не было различий по наследственной отягощенности, хотя в общей выборке показатели наследственной отягощенности достаточно высокие, особенно в части психических заболеваний. У матерей подавляющего большинства пациентов в выборке беременность и роды протекали физиологично, без какой-либо патологии. В выборке выявлены высокий уровень перинатальной патологии, нарушения раннего развития, без статистически достоверных различий между группами.

У пациентов основной группы достоверно чаще встречались:

- нарушения адаптации в детском возрасте;
- фобические расстройства;
- истероидные преморбидные черты личности.

Достоверно реже встречались:

- единичные галлюцинации, несформированные идеи преследования;
- шизоидные и астенические преморбидные черты личности.

3.2. Социо-демографические различия

Сравнительный анализ возрастного состава исследуемых групп не выявил статистически значимых различий (Таблица 3.7). В обеих группах доминировали пациенты возрастной категории 21–30 лет, составлявшие более половины контингента: 65,4% в основной и 59,0% в контрольной группе. Наименьшую репрезентативность имели возрастные группы 36–40 лет (6,7% и 12,0% соответственно) и 18–20 лет (17,3% и 12,0% соответственно) [11, 13, 14].

Распределение по возрастным категориям не достигало статистически достоверных различий между группами ($p=0,257$).

Таблица 3.7 – Сравнительная характеристика возраста в группах

Возраст	Контрольная группа Абс (%)	Основная группа Абс (%)	χ^2 ; df; p-value
18-20	10 (12,0)	13 (17,3)	5,04; 4; 0,257
21-25	22 (26,5)	29 (38,7)	
26-30	27 (32,5)	20 (26,7)	
31-35	14 (16,9)	8 (10,7)	
36-40	10 (12,0)	5 (6,7)	
Всего, N	83 (100)	75 (100)	
Примечание: Используемый метод: Хи-квадрат Пирсона.			

Группы различались по уровню образования (Таблица 3.8).

Таблица 3.8 – Сравнительная характеристика образовательного уровня в группах

Образование	Контрольная группа Абс (%)	Основная группа Абс (%)	χ^2 ; df; p-value
Нет	3 (3,6)	1 (1,3)	15,72; 8; 0,046
Вспомогательная школа	7 (8,4)	2 (2,7)	
Менее 9 классов	3 (3,6)	5 (6,7)	
Неполное среднее	7 (8,4)	8 (10,7)	
Среднее общее	11 (13,3)	9 (12,0)	
Среднее специальное	41 (49,4)	23 (30,7)	
Неполное высшее	5 (6,0)	8 (10,7)	
Высшее	4 (4,8)	7 (9,3)	
Студенты ВУЗов	2 (2,4)	12 (16,0)	
Всего, N	83 (100)	75 (100)	
Примечание: Используемый метод: Хи-квадрат Пирсона.			

В основной группе было больше пациентов с неполным средним (10,7% в сравнении с 8,4%), неполным высшим (10,7% в сравнении с 6,0%), высшим (9,3% в сравнении с 4,8%) образованием, а также студентов ВУЗов (16,0% в сравнении с 2,4%). В группе контроля преобладали лица, которые учились во вспомогательных школах (8,4 % в сравнении с 2,7%), а также со средним общим (13,3% в сравнении с 12,0%), средним специальным образованием (49,4% в сравнении с 30,7%). Данные статистически достоверны ($p=0,046$).

Для основной группы был проведен анализ бинарных признаков зависимости образования и возраста первой пробы ПАВ (Таблица 3.9).

Таблица 3.9 – Распределение образования в зависимости от возраста первой пробы ПАВ

Образование	Возраст первой пробы		Всего	%	χ^2 ; p-value
	14–16 лет	16–18 лет			
Нет	0	1	1	0%	-
Вспомогательная школа	1	1	2	50%	0,33; 0,564
Менее 9 классов	3	2	5	60%	0,20; 0,655
Неполное среднее	8	0	8	100%	8; 0,005
Среднее общее	7	2	9	78%	2,78; 0,096
Среднее специальное	19	4	23	83%	9,78; 0,002
Неполное высшее	6	2	8	75%	2,00; 0,157
Высшее	6	1	7	86%	3,57; 0,059
Студенты ВУЗов	10	2	12	83%	5,33; 0,021
Всего	60	15	75	100%	-
Примечание: Используемый метод: Хи-квадрат Пирсона.					

Приведенные данные (Таблица 3.9) показывают, что лица с неполным средним (100%) и средним специальным образованием (83%) достоверно чаще пробовали алкоголь в 14-16 лет. Студенты ВУЗов также показали значимую связь с ранним употреблением (83%). Общие тенденции таковы: в среднем 80% исследуемой группы впервые пробовали алкоголь в возрасте 14-16 лет. Наибольшая доля раннего употребления (100%) - у лиц с неполным средним образованием, наименьшая доля (50%) - у окончивших вспомогательную школу. Группы с высшим образованием и неполным высшим демонстрируют схожие показатели (75-86%). Будущие пациенты прибегали к употреблению ПАВ чаще в возрасте 14-16 лет, при этом получали среднее специальное, высшее образование, то есть, употребление ПАВ не оказывало драматического влияния на ранний период адаптации пациента к учебе.

Анализ трудовой занятости также показал различия между группами (Таблица 3.10). В основной группе было меньше лиц, когда-либо работавших (57,3% в сравнении с 72,3%), соответственно, больше тех, кто никогда не работал (24,0% в сравнении с 8,4%). Лиц, находившихся на иждивении у родителей, было приблизительно одинаковое количество в группах (18,7% в основной и 19,3% в контрольной группах). Различия между группами статистически достоверны ($p=0,025$).

Таблица 3.10 – Трудовая занятость в течение жизни в сравнении между группами

Трудовая занятость	Контрольная группа Абс (%)	Основная группа Абс (%)	χ^2 ; df; p-value
Работал когда-либо	60 (72,3)	43 (57,3)	7,43; 2; 0,025
Не работал никогда	7 (8,4)	18 (24,0)	
На иждивении у родителей	16 (19,3)	14 (18,7)	
Всего, N	83 (100)	75 (100)	
Примечание: Используемый метод: Хи-квадрат Пирсона.			

Работающими в настоящее время были 34,7% в основной группе (26 человек) и 31,3% пациентов в контрольной группе (также 26 человек). По этому показателю между группами различий не было (Таблица 3.11).

Таблица 3.11 – Трудовая занятость в настоящее время в сравнении между группами

Трудовая занятость	Контрольная группа Абс (%)	Основная группа Абс (%)	χ^2 ; df; p-value
В настоящее время работают	26 (31,3)	26 (34,7)	0,20; 1; 0,655
В настоящее время не работают	57 (68,7)	49 (65,3)	
Всего, N	83 (100)	75 (100)	
Примечание: Используемый метод: Хи-квадрат Пирсона.			

Был проведен анализ бинарных признаков зависимости трудового статуса и занятости от уровня образования (Таблица 3.12).

Таблица 3.12 – Распределение трудового статуса по группам в зависимости от образования

Образование	Трудовой статус						χ^2 ; df; p-value
	Основная группа, N=75			Контрольная группа, N=83			
	работал и когда- либо	не работал и никогда	на иждиве нии	работал и когда- либо	не работал и никогда	на иждиве нии	
Нет	0	0	1	2	1	0	3,12; 2; 0,210
Вспомогательная школа	1	1	0	6	0	1	4,56; 2; 0,102
Менее 9 классов	1	2	2	2		1	4,21; 2; 0,122
Неполное среднее	5	2	1	3	1	3	2,89; 2; 0,236

Продолжение Таблицы 3.12

Среднее общее	7	1	1	9	0	2	2,45; 2; 0,294
Среднее специальное	11	10	2	32	3	6	8,67; 2; 0,013*
Неполное высшее	6	1	1	3	2	0	3,78; 2; 0,151
Высшее	7	0	0	3	0	1	2,94; 2; 0,230
Студенты ВУЗов	5	1	6	0	0	2	9,32; 2; 0,009*
Всего	43	18	14	60	7	16	
Примечание: Используемый метод: Хи-квадрат Пирсона.							

По приведенным данным можно сделать следующие выводы. Пациенты со средним специальным образованием в основной группе чаще никогда не работали в сравнении с контролем (43% vs 7%), в контрольной группе лица с этим образованием чаще имели опыт работы, чем в основной группе (78% vs 48%). В основной группе студенты чаще находились на иждивении (6 человек), в то время как в контроле таких пациентов было 2 (в связи с малой выборкой процентное соотношение не приводится). Можно проследить общую тенденцию: лица с низким уровнем образования (вспомогательная школа, менее 9 классов) в обеих группах реже имели трудовой опыт. Высшее образование ассоциировано с трудовой занятостью в обеих группах (100% работавших в основной группе, 75% – в контрольной).

Анализ семейных отношений выявил следующие различия между группами. Когда-либо состояли в браке или состояли в отношениях подавляющее количество пациентов и основной, и контрольной групп. Однако пациенты основной группы чаще состояли в незарегистрированных отношениях (52,0% в сравнении с 16,9%), а пациенты контрольной группы чаще состояли именно в браке (60,2% в сравнении с 34,7%). Неоднократно (от 2-х раз) заключали брачный союз одинаковое количество пациентов основной и контрольной групп (2,7% и 2,4%). А вот никогда не были в отношениях 10,7% пациентов основной группы в сравнении с 20,5%

пациентами контрольной группы (Таблица 3.13). Различия между группами статистически достоверны ($p < 0,001$).

Таблица 3.13 – Брак и отношения в течение жизни в сравнении в группах

Брак и отношения в течение жизни	Контрольная группа Абс (%)	Основная группа Абс (%)	χ^2 ; df; p-value
Когда-либо был в браке	50 (60,2)	26 (34,7)	10,24; 3; <0,001
Неоднократно был в браке	2 (2,4)	2 (2,7)	
Никогда не был в отношениях	17 (20,5)	8 (10,7)	
Когда-либо был в отношениях	14 (16,9)	39 (52,0)	
Всего, N	83 (100)	75 (100)	
Примечание: Используемый метод: Хи-квадрат Пирсона.			

В основной группе было больше лиц, состоящих в незарегистрированных отношениях (36,0% в сравнении с 12,0%). Пациенты контрольной группы чаще состояли в зарегистрированных отношениях по сравнению с пациентами основной группы (27,7% в сравнении с 22,7%). Но кроме того, среди них было больше людей в настоящее время не имеющих никаких отношений (45,8% в сравнении с 30,7%), а также действительно одиноких людей – тех, у кого не было родственников или они не поддерживали с ними отношения (14,5% в сравнении с 10,7%). Различия между группами статистически достоверны ($p = 0,005$) (Таблица 3.14).

Таблица 3.14 – Брак и отношения в настоящее время в сравнении в группах

Брак и отношения в настоящее время	Контрольная группа Абс (%)	Основная группа Абс (%)	χ^2 ; df; p-value
Состоят в браке в настоящее время	23 (27,7)	17 (22,7)	12,85; 3; 0,005

Продолжение Таблицы 3.14

Состоят в незарегистрированных отношениях в настоящее время	10 (12,0)	27 (36,0)	12,85; 3; 0,005
В настоящее время нет отношений (одиноким)	38 (45,8)	23 (30,7)	
Совершенно одинокие (нет родственников или не поддерживают отношения)	12 (14,5)	8 (10,7)	
Всего, N	83 (100)	75 (100)	
Примечания: Используемый метод: Хи-квадрат Пирсона.			

По наличию детей статистически значимых различий между группами достигнуто не было. Дети были у 14,7% основной группы и у 20,5% контрольной группы, то есть, в обеих группах преобладают пациенты, не имеющие детей (Рисунок 3.2).

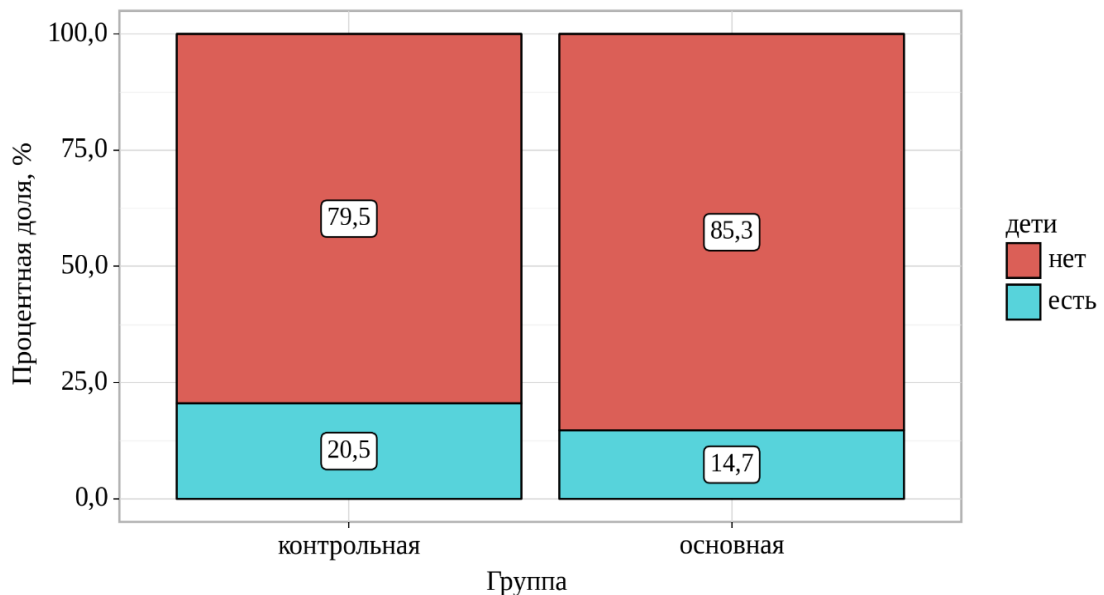


Рисунок 3.2 – Наличие детей в группах в сравнении

Таблица 3.15 – Наличие детей в группах в сравнении

Дети	Контрольная группа Абс (%)	Основная группа Абс (%)	χ^2 ; df; p-value
Нет	66 (79,5)	64 (85,3)	0,92; 1; 0,339
Есть	17 (20,5)	11 (14,7)	
Всего, N	83 (100)	75 (100)	
Примечание: Используемый метод: Хи-квадрат Пирсона.			

Приведенные данные позволяют сделать вывод, что пациенты с зависимостью от ПАВ чаще прерывают отношения, даже несмотря на наличие детей, в отличие от пациентов с изолированной психической патологией. А вот большой процент людей одиноких, не поддерживающих отношения с родственниками, на наш взгляд, можно объяснить различной тяжестью психического заболевания в группах.

Таким образом, пациенты основной группы по сравнению с пациентами контрольной группы:

- были выше по уровню образования (чаще имели неполное высшее, высшее образование, являлись студентами ВУЗов);
- чаще не работали (вели паразитический образ жизни);
- чаще состояли и состоят в настоящее время в незарегистрированных отношениях, реже – в зарегистрированном браке.

3.3. Клинико-динамические различия

При сопоставлении установленных психиатрических диагнозов между сравниваемыми группами были обнаружены достоверные различия (Таблица 3.16).

Таблица 3.16 – Различия в установленных психиатрических диагнозах в группах

Диагноз	Контрольная группа Абс (%)	Основная группа Абс (%)	χ^2 ; df; p-value
F 20.00 Шизофрения параноидная, непрерывный тип течения	52 (62,7)	38 (50,7)	8,74; 4; 0,029
F 20.01 Шизофрения параноидная, эпизодический тип течения	8 (9,6)	9 (12,0)	
F 20.09 Шизофрения параноидная, период наблюдения менее года	16 (19,3)	8 (10,7)	
F 21.3; F 21.4 Шизотипическое расстройство (неврозоподобная/ психопатоподобная шизофрения)	3 (3,6)	8 (10,7)	
F 25.2 Шизоаффективное расстройство, смешанный тип	4 (4,8)	12 (16,0)	
Всего, N	83 (100)	75 (100)	
Примечание: Используемый метод: Хи-квадрат Пирсона.			

Сравнительный анализ нозологической структуры выявил следующие межгрупповые различия. В основной группе отмечалась меньшая представленность пациентов с диагнозом «параноидная шизофрения, непрерывный тип течения» (50,7% против 62,7% в контроле) и с продолжительностью наблюдения менее одного года (10,7% против 19,3%). В то же время в основной группе регистрировалась более высокая распространенность шизоаффективного расстройства (16,0% против 4,8%) и шизотипического расстройства в сравнении с контрольной группой (10,7% против 3,6%). Доля пациентов с диагнозом «параноидная шизофрения, эпизодический тип течения» в группах была сопоставимой (9,6% и 12,0% соответственно).

Полученные данные свидетельствуют о более частой коморбидности синдрома зависимости с относительно благоприятными вариантами течения расстройств шизофренического спектра.

Дополнительный анализ подтвердил, что параноидная шизофрения (независимо от типа течения) остается наиболее распространенным диагнозом в исследуемой выборке по сравнению с шизоаффективным и шизотипическим расстройствами: $\chi^2=7,85$; $df=2$; $p=0,005$ [11, 13, 14,15].

В качестве примера приводим клиническое наблюдение №1.

Этот предварительный вывод подтверждают и нижеизложенные данные.

Продромальный период психического заболевания был выявлен у большинства пациентов выборки ($N = 115$, 72,8%). Отмечались аффективные и неврозоподобные расстройства, нарушения поведения, социальная дезадаптация, употребление ПАВ. Он был различной длительности (Таблица 3.17).

Таблица 3.17 – Длительность продромального периода до манифестации психического заболевания

Показатель	Контрольная группа Абс (%)	Основная группа Абс (%)	χ^2 ; df; p-value
Острое начало	16 (19,3)	7 (9,3)	5,12; 4; 0,232
До 12 месяцев	8 (9,6)	11 (14,7)	
От 1 года до 3 лет	21 (25,3)	23 (30,7)	
От 3 лет до 5 лет	18 (21,7)	11 (14,7)	
Нет данных	20 (24,1)	23 (30,7)	
Всего, N	83 (100)	75 (100)	
Примечание: Используемый метод: Хи-квадрат Пирсона.			

Анализ особенностей дебюта заболевания выявил, что острое начало наблюдалось у 9,3% пациентов основной и 19,3% контрольной группы. Распределение по длительности продромального периода в группах

характеризовалось следующими показателями: до 12 месяцев – 14,7% в основной и 9,6% в контрольной группе; от 1 года до 3 лет – 30,7% и 25,3% соответственно; от 3 до 5 лет – 14,7% и 21,7% соответственно. Статистически значимых различий между группами по длительности продромального периода не выявлено.

Полученные данные свидетельствуют, что, несмотря на наличие продромальной симптоматики у большинства пациентов, лишь незначительная их часть обращалась за специализированной психиатрической помощью на данном этапе заболевания [11, 13, 14].

До манифестации заболевания обращались к врачу-психиатру 20 пациентов из общей выборки (12,7%). Чаще всего консультационная помощь врача-психиатра требовалась пациентам в детском и подростковом возрасте. Они обращались в связи со следующими психопатологическими нарушениями: фобические расстройства (12 случаев), единичные галлюцинации (2 случая), отрывочные несформированные идеи преследования (2 случая), нарушения поведения (3 случая), депрессивные расстройства (1 случай). Из них 6,7% составили пациенты основной группы, 18,7% составили пациенты контрольной группы (Рисунок 3.3). Различия между группами статистически достоверны ($p=0,031$).

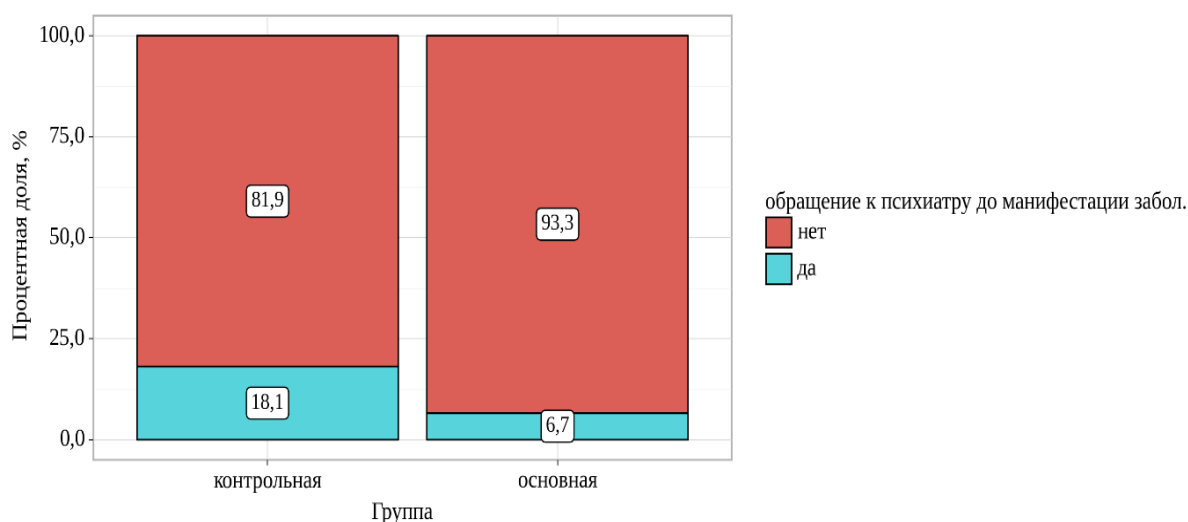


Рисунок 3.3 – Обращение к психиатру до манифестации психического заболевания

Таблица 3.18 – Обращение к психиатру до манифестации психического заболевания

Категория	Контрольная группа Абс (%)	Основная группа Абс (%)	χ^2 ; df; p-value
Нет	68 (81,9)	70 (93,3)	4,67; 1; 0,031
Да	15 (18,1)	5 (6,7)	
Всего, N	83 (100)	75 (100)	
Примечание: Используемый метод: Хи-квадрат Пирсона.			

Шанс обращения к психиатру в основной группе были ниже в 3,088 раза, чем в контрольной: различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,324; 95% ДИ: 0,112–0,940) (Приложение В).

Предположительно пациенты основной группы не были лишены психопатологических расстройств, но они их «снимали» употреблением ПАВ. Симптоматика продромальной фазы расстройств шизофренического спектра часто оставалась нераспознанной в связи с приемом ПАВ. Когнитивные нарушения (ослабление концентрации внимания, ухудшение мнестических функций, снижение продуктивности мышления), негативная симптоматика (социальная аутизация, снижение профессиональной мотивации, нарастание неряшливости), а также аффективные и поведенческие расстройства (фобии, изменения мышления, поведенческие странности) интерпретировались ближайшим окружением пациентов как следствие употребления ПАВ. Данное обстоятельство обусловило позднее выявление указанных расстройств – пациенты чаще всего поступали под наблюдение психиатров только на этапе манифестации психотического состояния [11, 13, 14].

Наиболее быстро попадали в поле зрения психиатров пациенты с тяжелым высоко прогрессивным течением. Как правило, все они госпитализировались, лишь в небольшом проценте случаев пациенты сначала получали помощь в амбулаторных условиях. Раньше всех госпитализировались пациенты с первым

эпизодом, когда болезнь начиналась остро, протекала типично, проблем с установлением диагноза не было, госпитализация была необходима.

Пациенты же, принимавшие ПАВ, в поле зрения психиатров попадали не сразу, даже при наличии психотических нарушений. Из тех, у кого было первичное поступление в психиатрический стационар (Таблица 3.19), ранее наблюдались у психиатра-нарколога 17,3% пациентов (13 человек).

По первичному или повторному поступлению в психиатрический стационар достоверных различий между группами не было (Таблица 3.19).

Таблица 3.19 – Поступления в психиатрический стационар

Показатель	Контрольная группа Абс (%)	Основная группа Абс (%)	χ^2 ; df; p-value
Первичное	13 (15,7)	16 (21,3)	7,49; 3; 0,066
Повторно 2 раза	19 (22,9)	26 (34,7)	
Повторно 3 раза	22 (26,5)	20 (26,7)	
Повторно 4 и более раза	29 (34,9)	13 (17,3)	
Всего, N	83 (100)	75 (100)	
Примечание: Используемый метод: Хи-квадрат Пирсона.			

Анализ частоты госпитализаций показал преобладание пациентов, находившихся на стационарном лечении повторно (2-3 раза): 61,4% в основной группе против 49,4% в контрольной. Доля первично госпитализированных пациентов составила 21,3% и 15,7% соответственно. При этом пациентов с четырьмя и более госпитализациями было 17,3% в основной группе и 34,9% в контрольной [11, 13, 14].

Анализ инвалидизации выявил межгрупповые различия в структуре установленной инвалидности. В основной группе инвалидность была установлена в 22,6% случаев с преобладанием третьей группы (17,3%) над второй (5,3%). В

контрольной группе инвалидность регистрировалась чаще – в 37,4% случаев, при этом доминировала вторая группа (24,1%). Третья группа установлена у 13,3%. (Таблица 3.20). Различия между группами были достоверны ($p=0,005$) [11, 13, 14,15].

Таблица 3.20 – Наличие инвалидности в группах в сравнении

Инвалидность	Контрольная группа Абс (%)	Основная группа Абс (%)	χ^2 ; df; p-value
Нет инвалидности	52 (62,7)	58 (77,3)	10,59; 2; 0,005
Вторая группа	20 (24,1)	4 (5,3)	
Третья группа	11 (13,3)	13 (17,3)	
Всего, N	83 (100)	75 (100)	
Примечание: Используемый метод: Хи-квадрат Пирсона.			

Эти данные коррелируют с ранее высказанным предположением о том, что синдром зависимости чаще сочетается с более благоприятными вариантами течения расстройств шизофренического спектра [11, 13, 14].

Был выполнен сравнительный анализ криминального поведения в группах (Таблица 3.21).

Таблица 3.21 – Криминальное поведение в группах в сравнении

Показатель	Контрольная группа Абс (%)	Основная группа Абс (%)	χ^2 ; df; p-value
Нет нарушений	64 (77,1)	37 (49,3)	17,32; 2; < 0,001
Приводы в полицию	17 (20,5)	26 (34,7)	
Судимости	2 (2,4)	12 (16,0)	
Всего, N	83 (100)	75 (100)	
Примечание: Используемый метод: Хи-квадрат Пирсона.			

Межгрупповой анализ выявил статистически значимые различия по социально-правовым показателям. В основной группе факты привода в органы внутренних дел регистрировались в 34,7% случаев против 20,5% в контрольной группе. Судимости имели 16,0% пациентов основной группы по сравнению с 2,4% в группе контроля ($p < 0,001$) [11, 13, 14].

Был проведен анализ бинарных признаков зависимости криминального поведения от возраста начала употребления ПАВ (Таблица 3.22) и в случае формирования зависимости (Таблица 3.23). Выявлено, что наличие судимостей часто наблюдалось в случае раннего начала злоупотребления ПАВ ($p = 0,002$).

Таблица 3.22 – Зависимость криминального поведения от возраста начала употребления ПАВ

Криминальное поведение	Возраст начала употребления ПАВ		χ^2 ; df; p-value
	14–16 лет	16–18 лет	
Нет нарушений	28	9	12,17; 2; 0,002
Приводы в полицию	22	4	
Наличие судимостей	10	2	
Примечание: Используемый метод: Хи-квадрат Пирсона.			

Таблица 3.23 – Криминальное поведение в случае формирования синдрома зависимости

Криминальное поведение	Группа контроля (нет наркологического диагноза)	Неоднократное употребление с вредными последствиями	Синдром зависимости	χ^2 ; df; p-value
Нет нарушений	64	14	23	18,92; 4; 0,001
Приводы в полицию	17	13	13	
Наличие судимостей	2	4	8	
Всего, N	83 (100)	31 (41,3)	44 (58,7)	
Примечание: Используемый метод: Хи-квадрат Пирсона.				

Полученные данные подтверждают значимую связь между тяжестью наркологического расстройства и частотой криминального поведения. Это можно объяснить тем, что пациенты с ранним началом и сформированным к определенному возрасту синдромом зависимости склонны к совершению преступлений из-за необходимости приобретения ПАВ. Например, они могут быть вовлечены в распространение наркотиков, совершать кражи и т.п. По квалификации совершенных преступлений в основной группе преобладали связанные с незаконным оборотом наркотиков, в контрольной – кражи. В литературных источниках присутствуют данные, что именно потребители психостимуляторов (мефедрона, синтетических психостимуляторов) часто привлекаются за распространение и другие противоправные действия. Подчеркнем, что это также относится и к пациентам с расстройствами шизофренического спектра, употребляющими ПАВ.

Резюме

Таким образом, проведенный сравнительный анализ позволил выявить следующие клинико-динамические особенности у пациентов основной группы: более высокая распространенность шизотипического и шизоаффективного расстройств при меньшей частоте параноидной шизофрении с непрерывным типом течения и непродолжительным (менее 1 года) периодом наблюдения в сравнении с группой контроля.

Пациенты с шизофренией и употреблением ПАВ позднее обращались за психиатрической помощью – они реже попадали в поле зрения специалистов в продромальном периоде заболевания. В структуре инвалидности в основной группе преобладала третья группа, тогда как в контрольной группе доминировала вторая.

Совокупность выявленных характеристик указывает на ассоциацию синдрома зависимости с относительно более благоприятными вариантами течения расстройств шизофренического спектра [11, 13, 14].

Пациенты основной группы имели более активное криминальное поведение, у них преобладали преступления, связанные с незаконным оборотом наркотиков. Наличие судимостей часто наблюдалось в случае раннего начала злоупотребления ПАВ и в случае формирования зависимости.

ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКАЯ СИМПТОМАТИКА ПСИХОТИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У ПАЦИЕНТОВ С ШИЗОФРЕНИЕЙ И РАССТРОЙСТВАМИ ШИЗОФРЕНИЧЕСКОГО СПЕКТРА, УПОТРЕБЛЯЮЩИХ ПСИХОАКТИВНЫЕ ВЕЩЕСТВА

4.1. Качественные характеристики психозов в сравнении в группах

У пациентов основной группы пусковым моментом в развитии психотического расстройства были либо большая продолжительность очередного цикла наркотизации, либо особенно высокие дозы принятого ПАВ. В случаях приема амфетамина и его производных психозы чаще развивались при установленном приеме употребления. В случае употребления синтетических катинонов психоз мог развиваться при эпизодических или даже единичных употреблениях.

Все психозы в рассматриваемой выборке были отнесены к тем, которые развиваются в интоксикации (психозы, развившиеся спустя более 48 часов после употребления ПАВ, к рассмотрению не принимались, так как в таком случае невозможно было установить причинно-следственную связь между употреблением ПАВ и развитием психоза).

Было установлено, что при поступлении в психиатрический стационар подавляющее большинство пациентов из психостимуляторов употребляли синтетические катиноны (соли) – 47 человек (62,7%), амфетамин и его производные (метамфетамин, мефедрон) употребляли 24 человека (32%), «крэк» употребляли 4 человека (5,3%) (Таблица 4.1). Данных об употреблении других психостимуляторов (таких, как кокаин) не было.

Таблица 4.1 – Употребление ПАВ (психостимуляторов) пациентами основной группы

ПАВ	Абс	%
«Крэк»	4	5,3
Амфетамин, метамфетамин, мефедрон	24	32
Синтетические катиноны - «соль»	47	62,7
Всего	75	100

Следует отметить два важных момента:

- 1) не все ПАВ провоцировали у пациентов развитие психоза. Чаще всего к развитию психозов приводило употребление синтетических катинонов;
- 2) возобновление употребления ПАВ чаще всего приводило к развитию повторных психотических состояний.

Для сравнения тяжести психозов между группами использовались шкалы PANSS и BPRS.

По шкале PANSS были получены следующие результаты (Таблица 4.2). На скрининге и Визите 1 сумма баллов была намного выше среднего значения. Это свидетельствует о том, что психотическая симптоматика была выраженной, т. е. собственно психоз был тяжелым. Визит 2 характеризовался баллами незначительно выше среднего значения. К Визиту 3 достигался уровень существенно ниже среднего значения. Достоверных различий между группами не было.

Таблица 4.2 – Сравнение тяжести психоза между группами по шкале PANSS

Показатель	Скрининг	Визит 1	Визит 2	Визит 3
Контрольная группа, N= 83 M±SD (95% ДИ)	78,11±3,75 (76,34-79,88)	69,80±4,53 (67,27-72,33)	56,20±3,97 (54,23-58,17)	32,47±4,71 (30,26-34,68)
Основная группа N=75 M±SD (95% ДИ)	77,47±4,71 (75,26-79,68)	64,26±5,55 (61,71-66,81)	58,74±3,38 (56,36-61,12)	29,63±5,34 (27,29-31,97)
p-value	0,613	0,372	0,422	0,091
Примечание: Используемый метод: Непарный t-критерий Стьюдента.				

С данными шкалы PANSS соотносятся данные шкалы BPRS (Таблица 4.3).

Таблица 4.3 – Сравнение тяжести психоза между группами по шкале BPRS

Показатель	Скрининг	Визит 1	Визит 2	Визит 3
Контрольная группа, N= 83 M±SD (95% ДИ)	73,40±4,79 (71,21-75,59)	56,75±10,11 (51,74-61,76)	36,47±5,23 (34,24-38,70)	25,79±8,91 (22,88-28,70)
Основная группа N=75 M±SD (95% ДИ)	69,58±3,52 (67,83-71,33)	67,13±7,33 (64,20-70,06)	29,74±2,38 (28,76-30,72)	24,35±7,77 (21,96-26,74)
p-value	0,389	0,181	0,122	0,098
Примечание: Используемый метод: Непарный t-критерий Стьюдента.				

По шкале BPRS Скрининг и Визит 1 также характеризовались высокими баллами, в динамике лечения баллы постепенно снижались, к Визиту 3 достигали низкого уровня нарушений.

Наиболее ярко у пациентов двух групп были выражены: возбуждение, напряженность, измененное поведение, галлюцинации, бредовые идеи, расстройства мышления (общая дезорганизация мышления, связанная с галлюцинаторной и бредовой симптоматикой).

Перечисленные расстройства характерны для обострения психоза любой этиологии (как экзогенного, так и эндогенного происхождения).

В основной группе более выражены были: подозрительность, враждебность, агрессивность, отказ от сотрудничества, особенно в первые дни развития психоза. Пациенты зачастую негативно относились к беседе с врачом, были мало контактны, отказывались от сотрудничества, замыкаясь в себе. То же относится к тревожной симптоматике.

В контрольной группе более выражены были такие симптомы, как манерность, принятие определенных поз, концептуальная дезорганизация мышления (разорванность, неадекватность, непоследовательность, бессвязность, обрывки мыслей, необычные ассоциации), эмоциональная отгороженность.

Демонстрируемые данные показывают, что по тяжести (выраженности проявлений) психозы у больных основной и контрольной групп достоверно не различаются.

Однако по клиническим проявлениям различия между собственно шизофреническим психозом и ПАВ-индуцированным психозом были.

4.2. Частотный анализ встречаемости психопатологических симптомов сравнении в группах

Психозы могли протекать с преобладанием аффективной, бредовой или галлюцинаторной симптоматики.

При ПАВ-индуцированных психозах идентификация продромальной стадии представляла значительные сложности. Клиническая картина характеризовалась либо острым развитием симптоматики непосредственно после употребления ПАВ, сопровождавшимся кратковременной интенсивной эйфорией, либо дебютировала с латентным периодом от 1 до 6 часов, проявляясь последующим возникновением тревоги, внутреннего напряжения и повышенной подозрительности. Наши наблюдения совпадают с ранее описанными данными [11, 13, 14, 57, 181].

Формировались бессонница, либо короткий прерывистый сон до 4-х часов. В продромальном периоде и на начальных этапах развития психоза у пациентов основной группы шанс развития иллюзий (зрительных и вербальных) был выше в 17,22 раза, чем у пациентов контрольной группы ($p < 0,001$), ОШ=17,22, различия шансов статистически значимые (95% ДИ: 7,787–38,088) (Рисунок 4.1; Приложение В).

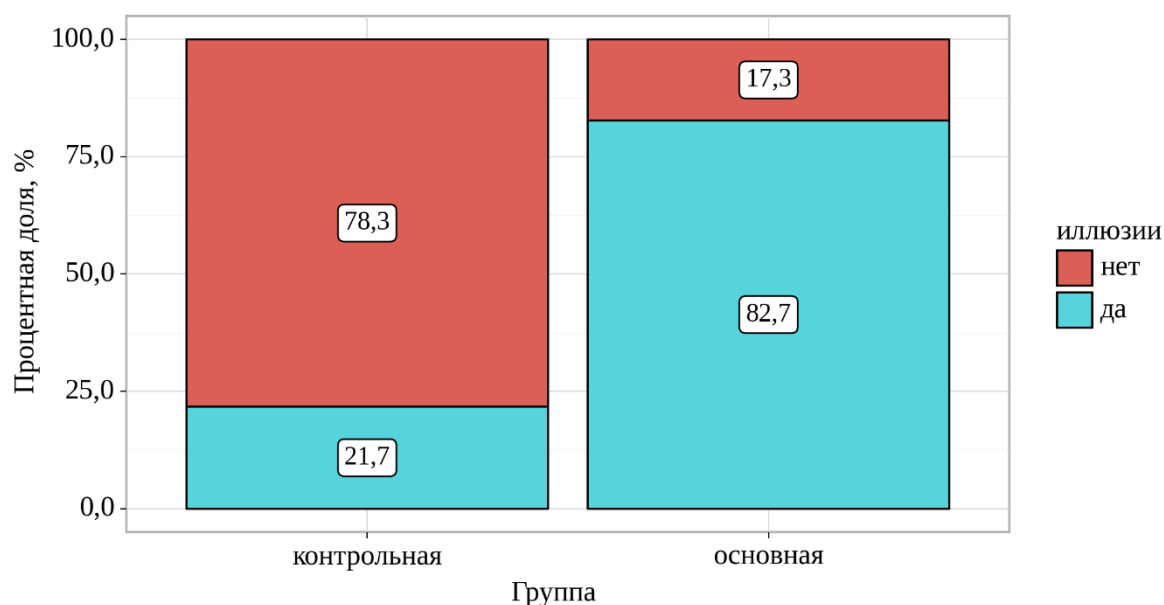


Рисунок 4.1 – Анализ показателя «иллюзии» в сравнении в группах

Таблица 4.4 – Анализ показателя «иллюзии» в сравнении в группах

Категории	Контрольная группа Абс (%)	Основная группа Абс (%)	χ^2 ; df; p-value
нет	65 (78,3)	13 (17,3)	56,32; 1; < 0,001
да	18 (21,7)	62 (82,7)	
Всего, N	83 (100)	75 (100)	
Примечание: Используемый метод: Хи-квадрат Пирсона.			

На всем протяжении развития психоза преобладала *аффективная симптоматика* средней степени выраженности. Повторное употребление ПАВ не вызывало желаемой эйфории, а психопатологическая симптоматика усиливалась. Желание снять эту психопатологию приводило к повторным приемам ПАВ. Аффективные расстройства сопровождали психоз достоверно чаще в основной группе ($p=0,002$) (Рисунок 4.2; Приложение В).

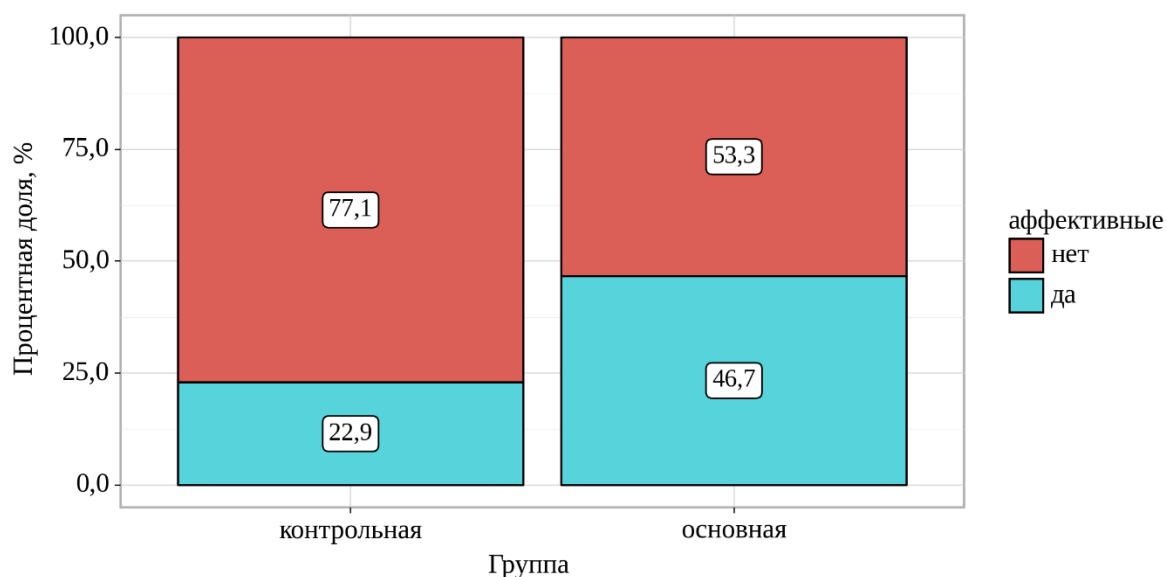


Рисунок 4.2 – Анализ показателя «Аффективные нарушения в психозе» в сравнении в группах

Таблица 4.5 – Анализ показателя «Аффективные нарушения в психозе» в сравнении в группах

Категории	Контрольная группа Абс (%)	Основная группа Абс (%)	χ^2 ; df; p-value
Нет	64 (77,1)	40 (53,3)	9,84; 1; 0,002
Да	19 (22,9)	35 (46,7)	
Всего, N	83 (100)	75 (100)	
Примечание: Используемый метод: Хи-квадрат Пирсона.			

Шанс развития аффективных нарушений в структуре психоза в основной группе был в 2,947 раз выше, чем в контрольной группе: ОШ=2,947, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,487–5,842).

В качестве примера приводим клиническое наблюдение №2.

На фоне аффекта страха, тревоги, бессонницы появлялись истинные зрительные, тактильные, вербальные галлюцинации. Больные пытались спрятаться, нарастало двигательное возбуждение.

В основной группе шанс развития истинных галлюцинаций был в 2,882 раза выше по сравнению с контролем ($p=0,001$): ОШ = 2,882, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,505–5,519) (Рисунок 4.3; Приложение В).

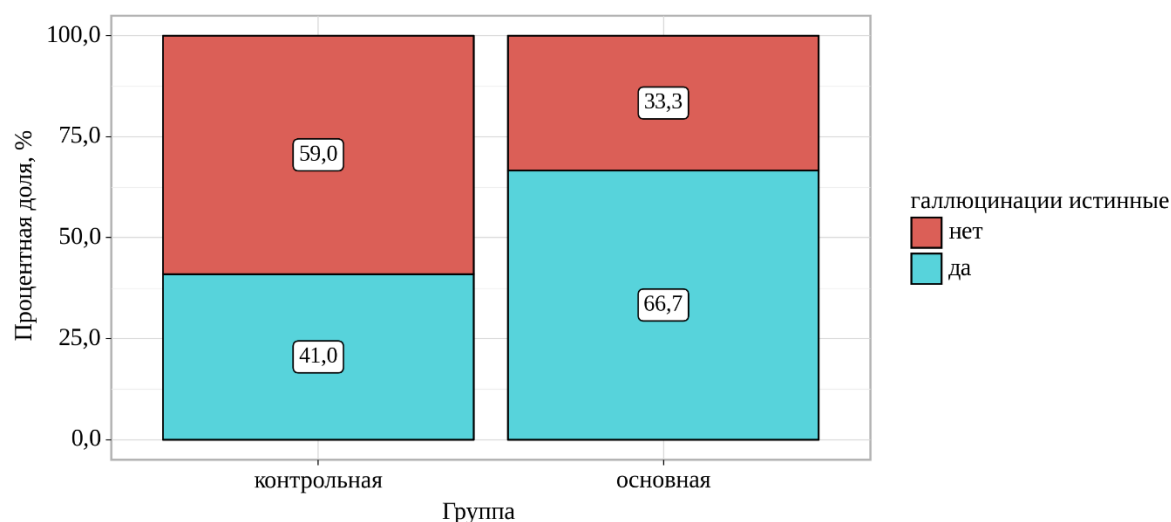


Рисунок 4.3 – Анализ показателя «галлюцинации истинные» в сравнении в группах

Таблица 4.6 – Анализ показателя «галлюцинации истинные» в сравнении в группах

Категории	Контрольная группа Абс (%)	Основная группа Абс (%)	χ^2 ; df; p-value
Нет	49 (59,0)	25 (33,3)	10,46; 1; 0,001
Да	34 (41,0)	50 (66,7)	
Всего, N	83 (100)	75 (100)	

Примечания: Используемый метод: Хи-квадрат Пирсона.

При этом преобладали зрительные и тактильные галлюцинации. В основной группе истинные зрительные и тактильные галлюцинации встречались в 2,163 раза чаще, чем в контрольной ($p=0,021$): ОШ = 2,163, различия шансов статистически значимые (95% ДИ: 1,116–4,192) (Рисунок 4.4; Приложение В).

Пример тактильных галлюцинаций в структуре психоза: у больного на фоне потребления «соли» развилось психомоторное возбуждение, напряжение, тревога,

он стал испытывать страх, ощущал, что в руке появилась энергия, чувствовал в своей ладони и голове поток энергии, начал считать, что может своей энергией влиять на людей и исцелять их.

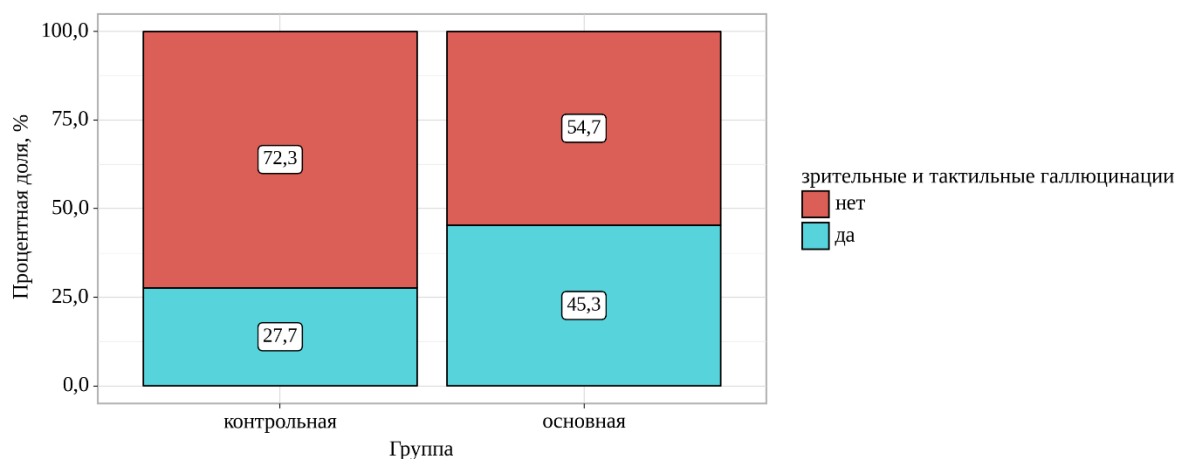


Рисунок 4.4 – Анализ показателя «зрительные и тактильные галлюцинации» в сравнении в группах

Таблица 4.7 – Анализ показателя «зрительные и тактильные галлюцинации» в сравнении в группах

Категории	Контрольная группа Абс (%)	Основная группа Абс (%)	χ^2 ; df; p-value
Нет	60 (72,3)	41 (54,7)	5,33; 1; 0,021
Да	23 (27,7)	34 (45,3)	
Всего, N	83 (100)	75 (100)	
Примечание: Используемый метод: Хи-квадрат Пирсона.			

У части больных в клинической картине преобладали вербальные галлюцинации, но достоверных различий между группами не было ($p=0,122$) (Рисунок 4.5).

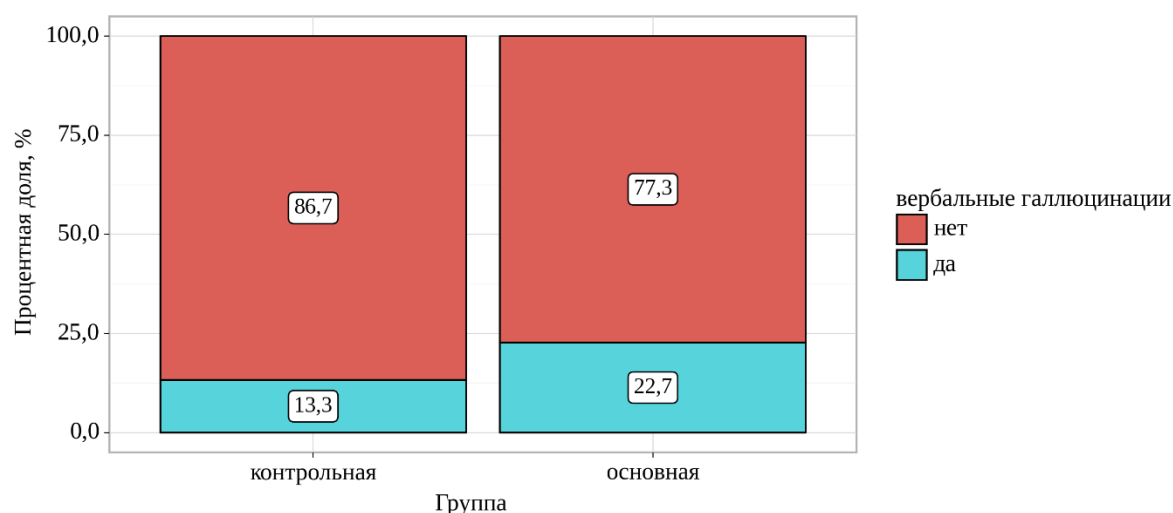


Рисунок 4.5 – Анализ показателя «вербальные галлюцинации» в сравнении в группах

Таблица 4.8 – Анализ показателя «вербальные галлюцинации» в сравнении в группах

Категории	Контрольная группа Абс (%)	Основная группа Абс (%)	χ^2 ; df; p-value
Нет	72 (86,7)	58 (77,3)	2,40; 1; 0,122
Да	11 (13,3)	17 (22,7)	
Всего, N	83 (100)	75 (100)	
Примечание: Используемый метод: Хи-квадрат Пирсона.			

Галлюцинаторные переживания формировали основу для последующего бредового восприятия действительности и выступали провоцирующим фактором для развития поведенческих нарушений.

При дальнейшем развитии психоза у части больных развивались псевдогаллюцинации. Псевдогаллюцинации в основной группе наблюдались реже, чем в контрольной. Шанс развития псевдогаллюцинаций в основной группе в 76,92 раза ниже, чем в контрольной группе по сравнению с группой контроля, различия шансов статистически значимые (ОШ = 0,013; 95% ДИ: 0,002–0,100) (Рисунок 4.6; Приложение В).

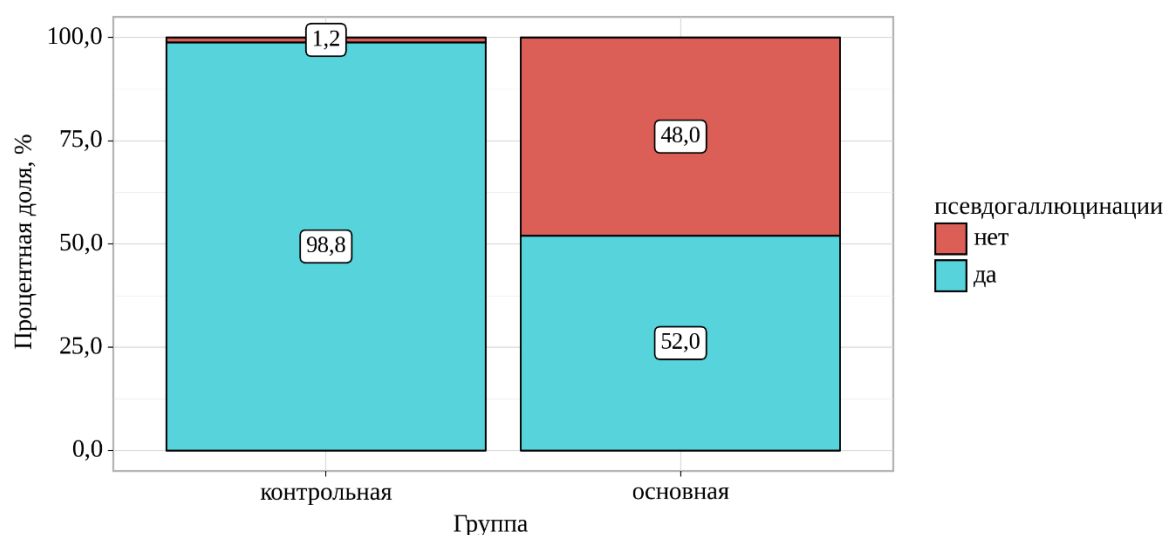


Рисунок 4.6 – Анализ показателя «псевдогаллюцинации» в сравнении в группах

Таблица 4.9 – Анализ показателя «псевдогаллюцинации» в сравнении в группах

Категории	Контрольная группа Абс (%)	Основная группа Абс (%)	χ^2 ; df; p-value
Нет	1 (1,2)	36 (48,0)	48,12; 1; < 0,001
Да	82 (98,8)	39 (52,0)	
Всего, N	83 (100)	75 (100)	

Примечание: Используемый метод: Хи-квадрат Пирсона.

У пациентов основной группы встречались речедвигательные автоматизмы, сделанные эмоции, открытость мыслей, вкладывание мыслей в голову или их отнятие, наплывы мыслей (ментизм), чувство сделанности мыслительных процессов. Они были рудиментарными, эпизодическими, не занимали в клинической картине ведущего места.

Из высказываний больных: «голос внутри головы приказывает уехать», «много голосов внутри головы, ...перекликаются голоса, становятся холодными, горячими, невозможно их остановить.., ..руководят мной, ..говорят, куда идти», «мысли в голову вкладывают», «забирают мою энергию», «передают, что про меня окружающие говорят», «холодными делают руки», «огонь в животе», «заставляют плакать...» и др.

В качестве примера приводим клиническое наблюдение №3.

В дальнейшем у больных могли появиться идеи отношения: вдруг поняли, что, например, близкие (или, наоборот, не очень близкие знакомые) имеют против них замысел. Больные рассказывали, что, например, на улице «видели» переодетых полицейских, которые следили за ними, преследовали их, «по пятам» за ними ходили. Но это были не галлюцинации, а именно бредовая трактовка окружающей действительности. Бред был монотематичным, мало систематизированным.

По фабуле бредовые идеи преимущественно характеризовались тематикой преследования со стороны правоохранительных органов или криминальных группировок, связанных с незаконным оборотом наркотических средств.

В качестве примера приводим клиническое наблюдение №4.

Поведение больных было направлено на защиту себя от преследователей: они бежали или скрывались.

Например, у одного больного на фоне употребления «соли» возникли идеи слежки со стороны спецслужб. Он стал от них скрываться, перестал отвечать на звонки близких, уехал в другой город. Через несколько дней матери позвонили незнакомые люди, сообщили, что пациент в неадекватном состоянии, согласились помочь матери вернуть его домой. Пациент рассказал матери, что сотрудник спецслужбы отдает ему приказы, заставляет делать какие-то вещи. Находясь в таком состоянии, стал угрожать выброситься из окна.

У части пациентов наблюдались эпизоды кратковременного психомоторного возбуждения, сопровождавшегося агрессивным поведением. В отдельных случаях регистрировались транзиторные кататонические проявления, такие как внезапное застывание в процессе жестикуляции или мимического выражения.

Проявления агрессии в 2,256 раза чаще встречались в структуре психозов у пациентов основной группы в сравнении с группой контроля ($p=0,013$), различия шансов были статистически значимыми (ОШ=2,256; 95% ДИ: 1,184–4,302) (Рисунок 4.7; Приложение В).

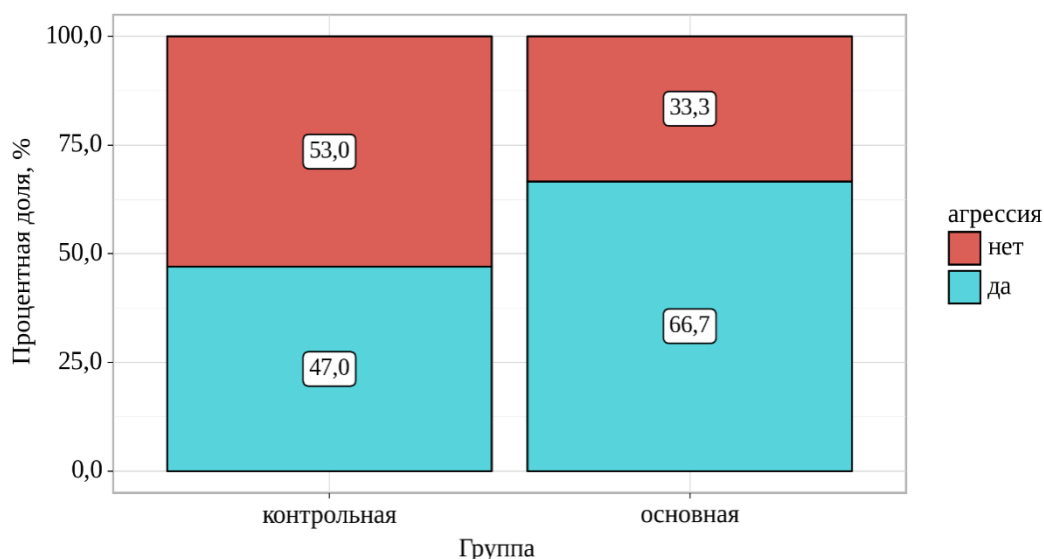


Рисунок 4.7 – Анализ показателя «Агрессия» в сравнении в группах

Таблица 4.10 – Анализ показателя «Агрессия» в сравнении в группах

Категории	Контрольная группа Абс (%)	Основная группа Абс (%)	χ^2 ; df; p-value
Нет	44 (53,0)	25 (33,3)	6,19; 1; 0,013
Да	39 (47,0)	50 (66,7)	
Всего, N	83 (100)	75 (100)	
Примечание: Используемый метод: Хи-квадрат Пирсона.			

Развитие бреда было одинаково характерно для пациентов основной и контрольной групп. Для пациентов основной группы патогномичным являлось развитие бреда преследования.

У пациентов контрольной группы отмечалось большее тематическое разнообразие бредовых переживаний. Наряду с идеями преследования в клинической картине присутствовали бред отношения, воздействия, величия, а также реформаторские и религиозные идеи. Однако статистический анализ не выявил достоверных различий в структуре бреда между сравниваемыми группами. (Таблица 4.11).

Таблица 4.11 – Анализ показателя «бред преследования» в группах в сравнении

Категории	Контрольная группа Абс (%)	Основная группа Абс (%)	p-value
Нет	19 (22,9)	11 (14,7)	0,385
Да	64 (77,1)	64 (85,3)	
Всего, N	83 (100)	75 (100)	
Примечание: Используемый метод: точный критерий Фишера.			

Бред преследования в основной группе встречался в 1,73 раза чаще в сравнении с группой контроля, однако различия шансов не были статистически значимыми (ОШ=1,73; 95% ДИ: 0,644–3,111).

В динамике бред мог дополняться интерпретативным компонентом, потом бред становился систематизированным.

Например, фабула бреда одного пациента заключалась в том, что его преследовали представители полиции. Потом пациент стал считать, что его специально хотят посадить в тюрьму, чтобы там он на них работал. Он находил подтверждения своей мысли в заголовках случайно просмотренных газет, либо по телевизору, объяснял происходящее с ним «сменой власти», приводя аргументы, подкрепляющие его идею.

В этом случае фабула бреда расширялась, он становился политематическим. Развивались идеи величия, отношения.

Например, один больной после четырех недель пребывания в психиатрическом стационаре, начал говорить, что «его ищут, потому что на нем держится синдикат... Он сам это только что понял... убрать звено из цепи – цепь развалится... Он главная фигура. На нем все завязано...».

Необходимо уточнить, что парафренизация бреда хоть и встречалась, но не была характерной чертой ПАВ-индуцированных психозов (Таблица 4.12).

Таблица 4.12 – Анализ показателя «парафренный бред» в группах в сравнении

Категории	Контрольная группа Абс (%)	Основная группа Абс (%)	χ^2 ; df; p-value
Нет	52 (62,7)	66 (88,0)	13,40; 1; < 0,001
Да	31 (37,3)	9 (12,0)	
Всего, N	83 (100)	75 (100)	
Примечание: *Используемый метод: Хи-квадрат Пирсона.			

Парафренный бред в основной группе встречался в 4,367 раза реже в сравнении с группой контроля ($p < 0,001$), различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,229; 95% ДИ: 0,100–0,523) (Таблица 4.12; Приложение В).

Было сделано еще одно важное наблюдение. Развитие кататонии также не было характерным для ПАВ-индуцированных психозов (Рисунок 4.8).

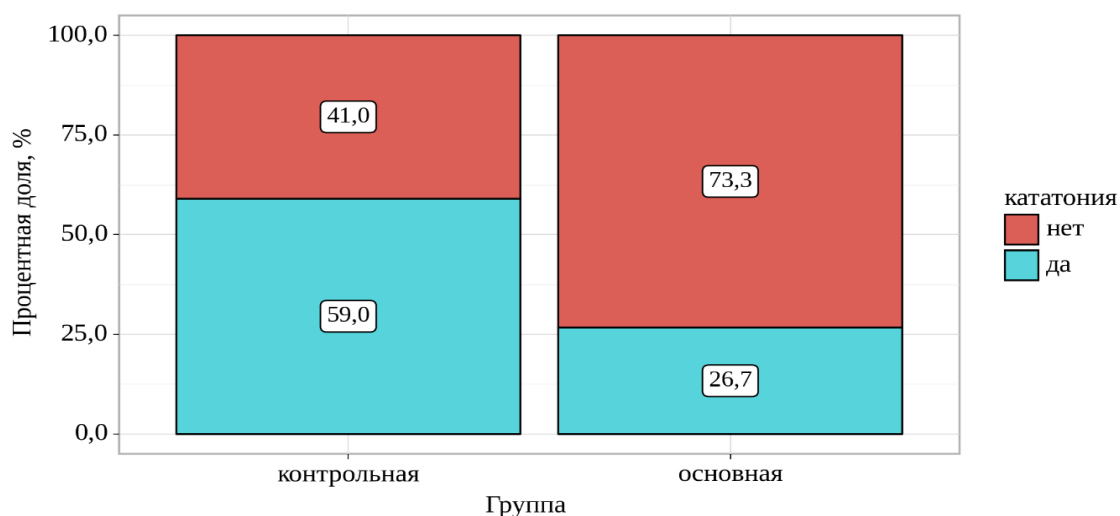


Рисунок 4.8 – Анализ показателя «кататония» в сравнении в группах

Таблица 4.13 – Анализ показателя «кататония» в сравнении в группах

Категории	Контрольная группа Абс (%)	Основная группа Абс (%)	χ^2 ; df; p-value
Нет	34 (41,0)	55 (73,3)	16,77;1; < 0,001
Да	49 (59,0)	20 (26,7)	
Всего, N	83 (100)	75 (100)	
Примечание: Используемый метод: Хи-квадрат Пирсона.			

Кататония наблюдалась в основной группе реже в 3,963 раза в сравнении с группой контроля, различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,252; 95% ДИ: 0,129–0,495).

Мышление было ускоренным, паралогичным, тесно связанным с фабулой галлюцинаторно-бредовых переживаний.

Следует отметить, что колебания эмоциональной сферы в рамках тревожно-депрессивной симптоматики были характерны как для самого психоза, так и для постпсихотических состояний.

У части больных на фоне галлюцинаторно-бредовых переживаний наблюдались аутоагрессивные акты.

Один из пациентов порезал себе горло. Чаще пациенты наносили себе самопорезы на предплечье.

Реже всего в двух группах наблюдались психозы с помрачением сознания по типу онейроида (Таблица 4.14).

Таблица 4.14 – Анализ показателя «онейроид» в сравнении в группах

Категории	Контрольная группа Абс (%)	Основная группа Абс (%)	p-value
Нет	73 (88,0)	72 (96,0)	0,084
Да	10 (12,0)	3 (4,0)	
Всего, N	83 (100)	75 (100)	
Примечание: Используемый метод: Точный критерий Фишера.			

В основной группе онейроид встречался в 3,288 раз реже по сравнению с группой контроля ($p=0,084$), но различия шансов не были статистически значимыми (ОШ = 0,304; 95% ДИ: 0,080–1,151). Это связано с тем, что такая форма психотических расстройств встречалась одинаково редко в двух группах (Приложение В).

Длительность психозов составляла в большинстве случаев 2,5–4 недели за счет сохранения бредовых переживаний. Выход из психоза литический. По длительности различий между группами не было.

Закономерен вопрос: были ли у коморбидных пациентов психотические расстройства, имеющие экзогенную структуру?

По медицинской документации, анамнестическим сведениям, данным системы ЕМИАС нами была выявлена следующая закономерность. Экзогенные варианты психозов развивались у 1/3 пациентов, единожды, как правило, в начале употребления ПАВ. При продолжении употребления ПАВ психозы уже приобретали эндогенную структуру.

Психоз по типу делирия перенесли 23 человека из основной группы. Он развивался на фоне употребления ПАВ (то есть, в интоксикации), был представлен характерной для него триадой: дезориентировкой в месте, времени, сохранностью ориентировки в собственной личности; тревогой; истинными преимущественно зрительными галлюцинациями [54]. Могли быть отрывочные бредовые идеи преследования. В зависимости от содержания галлюцинаций больные убегали или прятались, проявляли агрессию. Сон был нарушен, часто сопровождался кошмарными сновидениями. Тяжесть делирия – средняя. Длительность делирия, особенно при проведении соответствующего лечения, небольшая – до 3–5 дней. С такими психозами пациенты лечились либо в наркологической больнице (19 человек), либо в токсикологическом отделении (4 человека). В дальнейшем, при продолжении употребления ПАВ у этих больных также развивались психозы, но уже другой структуры – галлюцинаторно-параноидной. В группе контроля психозов делириозной структуры не наблюдалось (Таблица 4.15).

Таблица 4.15 – Анализ показателя «делирий» в сравнении в группах

Категории	Контрольная группа Абс (%)	Основная группа Абс (%)	p-value
Нет	83 (100,0)	52 (69,3)	< 0,001
Да	0 (0,0)	23 (30,7)	
Всего, N	83 (100)	75 (100)	
Примечание: Используемый метод: Точный критерий Фишера.			

Делирий у больных основной группы развивался в 74,75 раза чаще, в сравнении с группой контроля ($p < 0,001$), различия шансов были статистически значимыми (ОШ=74,75; 95% ДИ: 4,445–1257,038).

В качестве примера приводим клиническое наблюдение №5.

Еще у 5 человек основной группы (6,7%) на фоне употребления ПАВ наблюдались сумерки. После употребления ПАВ быстро развивалось психомоторное возбуждение с полным отсутствием контакта. Выкрикивали слова, непонятные фразы. Не реагировали на просьбы, при приближении людей (врачей, знакомых, родственников) проявляли агрессию, сопротивлялись. Психоз купировался в течение 1–2 дней, в условиях отделений неотложной помощи. Характерна полная амнезия периода психоза и своего поведения. В группе контроля психозов такой структуры не наблюдалось (Таблица 4.16).

Таблица 4.16 – Анализ показателя «сумеречное помрачение сознания» в сравнении в группах

Категории	Контрольная группа Абс (%)	Основная группа Абс (%)	p-value
Нет	83 (100,0)	70 (93,3)	0,022
Да	0 (0,0)	5 (6,7)	
Всего, N	83 (100)	75 (100)	
Примечание: Используемый метод: Точный критерий Фишера.			

Сумеречное помрачение сознания в основной группе развивалось в 13,03 раз чаще, чем в группе контроля ($p=0,022$), различия шансов были статистически значимыми (ОШ= 13,03; 95% ДИ: 0,708–239,725).

Резюме

Таким образом, можно выделить характерные и нехарактерные черты ПАВ-индуцированных психозов, обусловленных приемом психостимуляторов, у больных с расстройствами шизофренического спектра.

1) Чаще всего развитие психотических расстройств связано с употреблением синтетических катинонов (62,7%). В таких случаях психозы развиваются при эпизодических или единичных употреблениях. В случаях приема амфетамина и его производных (38,3%) психозы развиваются при установленном паттерне употребления.

2) Развитие психоза связано с состоянием острой интоксикации.

3) По выраженности психопатологических проявлений психозы имеют тяжелое течение, не отличаются от собственно шизофренических.

4) Из психопатологических проявлений достоверно чаще при таких психозах встречаются: зрительные и вербальные иллюзии, аффективные нарушения – страх и тревога, истинные зрительные и тактильные галлюцинации, агрессия. Бред имеет узкую фабулу, чаще – преследования.

5) У пациентов с расстройствами шизофренического спектра при употреблении ПАВ возможно развитие психозов экзогенной структуры (делирий, сумерки). Проведенное исследование показало, что психозы такой структуры развивались у 1/3 пациентов, единожды, как правило, в начале употребления ПАВ. При продолжении употребления ПАВ психозы приобретали эндогенную структуру.

6) Достоверно реже встречаются: псевдогаллюцинации, другие виды бреда, кроме бреда преследования, парафренный бред, кататония, онейроид.

ГЛАВА 5. ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ ПСИХОТИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ ВСЛЕДСТВИЕ УПОТРЕБЛЕНИЯ ПСИХОСТИМУЛЯТОРОВ У БОЛЬНЫХ С ШИЗОФРЕНИЕЙ И РАССТРОЙСТВАМИ ШИЗОФРЕНИЧЕСКОГО СПЕКТРА

Психотические расстройства требуют проведения неотложных лечебных мероприятий. Стратегия и тактика лечения строится с учетом психического статуса пациента. Формирование тактики терапии шизофрении происходило на основании клинических рекомендаций⁴.

При первом эпизоде шизофрении (манифестном приступе) назначались антипсихотики первого поколения или второго поколения.

При шизофрении с повторными эпизодами, рецидивах заболевания, шизоаффективных приступах, шизотипическом расстройстве предпочтение отдавалось антипсихотикам второго поколения – атипикам.

Учитывая сравнительно молодой возраст пациентов, с целью снижения риска развития экстрапирамидных симптомов, предпочтение отдавалось атипичным антипсихотикам.

При преобладании в клинической картине галлюцинаторно-бредовой симптоматики назначались препараты с инцизивным действием – галоперидол, трифлуоперазин. При выраженных поведенческих расстройствах, состояниях ажитации, повышенного беспокойства, враждебности и агрессивности назначались галоперидол, зуклопентиксол, рисперидон. При возбуждении, тревожной ажитации, неврозоподобных нарушений назначались левомепромазин, оланзапин, кветиапин. При повышенном суицидальном риске – клозапин.

При купировании острой психопатологической симптоматики (психомоторного возбуждения, галлюцинаторно-параноидной и бредовой симптоматики) антипсихотики использовались совместно с транквилизаторами

⁴ Клинические рекомендации «Шизофрения». 2021. https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/451_2#doc_a1.

бензодиазепинового ряда, снотворными: диазепам, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин.

После купирования острых симптомов, если в клинической картине начинали превалировать депрессивные нарушения, к антипсихотическим препаратам присоединялись антидепрессанты: флувоксамин, пароксетин, эсциталопрам, миансерин, миртазапин. Чаще всего использовались СИОЗС (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина).

При терапевтически резистентных депрессивных состояниях, либо при наличии органических расстройств у пациента, в терапевтическую схему вводились противоэпилептические препараты (вальпроевая кислота, карбамазепин).

Одной из важных задач стационарного этапа лечения являлось создание оптимального лекарственного режима для формирования приверженности терапии в дальнейшем.

Терапевтические тактики, используемые для лечения психозов, вызванных употреблением ПАВ, оценивались посредством *наблюдательного не интервенционного исследования*.

На данный момент научно обоснованных алгоритмов терапии психозов сложного генеза нет.

Несмотря на выявленные клинические различия, психопатологическая структура психотических состояний при шизофрении и синдроме зависимости демонстрировала значительное сходство. Дифференциальная диагностика часто затруднялась комплексом факторов, включая диссимуляцию пациентами факта употребления ПАВ, недостаточную информированность родственников о наркологическом анамнезе, ограниченность объективных данных о больном и не всегда возможное лабораторное подтверждение приема ПАВ.

Вследствие указанных диагностических сложностей были сформулированы два терапевтических подхода. Первый предполагал изолированное применение антипсихотических средств в соответствии со стандартными протоколами лечения психотических расстройств при шизофрении [36]. Второй подход сочетал

назначение антипсихотиков с проведением инфузионной терапии в рамках комплексной тактики ведения пациентов (смешанная тактика).

Основной целью исследования явилась сравнительная оценка терапевтической эффективности двух тактик лечения по следующим параметрам: скорость и степень редукции психомоторного возбуждения и иной продуктивной психопатологической симптоматики, а также общая продолжительность терапии.

Из основной группы 43 человека⁵ было сформировано две подгруппы: группа 1 (n=22), получавшая монотерапию антипсихотиками, и группа 2 (n=21), где применялась комбинированная тактика (антипсихотики в сочетании с инфузионной терапией) [14].

Выбор конкретного антипсихотического средства и его дозировки определялся выраженностью психомоторного возбуждения, которая оценивалась по соответствующим субшкалам BPRS и PANSS. В терапии преимущественно использовались препараты с выраженным седативным и инцизивным действием. Чаще всего использовались препараты с выраженным инцизивным действием: галоперидол в дозах 1,5-60 мг/сут перорально, 7,5-15 мг/сут в/м или в/в в 3 приема; трифлуоперазин 2-40 мг/сут перорально или 2-10 мг/сут в/м; левомепромазин 25-300 мг/сут перорально, 75-250 мг/сут в/м, 50-100 мг/сут в/в; зуклопентиксол 50-150 мг в/м 1 раз/3 сут. Из атипичных антипсихотиков использовались: рисперидон 2-8 мг/сут; оланзапин 5-20 мг/сут [14]. Все препараты назначались в режиме монотерапии. Титрация доз осуществлялась лечащими врачами на основе динамики клинического состояния в строгом соответствии с инструкцией к препарату и клиническими рекомендациями [36].

Допускалось использование бензодиазепинов: диазепам в дозах 30-60 мг/сут; бромдигидрохлорфенилбензодиазепин в дозах 3-10 мг/сут. Эти препараты назначались симптоматически для купирования выраженного психомоторного возбуждения и бессонницы в первые 3 дня стационарного лечения (Таблица 5.1).

⁵ Из основной группы 75 человек у 23 человек наблюдался делирий, у 5 человек – сумерки, 4 человека закончили лечение ранее необходимого срока. Таким образом, в наблюдательном неинтервенционном исследовании приняло участие 43 пациента основной группы.

Таблица 5.1 – Терапевтическая тактика психотических расстройств

Препараты, суточные дозы	Группа 1 N=22	Группа 2 N=21
Галоперидол 1,5-60 мг Трифлуоперазин 2-40 мг Левомепромазин 25-300 мг Зуклопентиксол 50-150 мг Рisperидон 2-8 мг Оланзапин 5-20 мг	+	+
Диазепам 30-60 мг N3	+	+
Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин 3-10 мг N3	+	+
Инфузионная терапия: натрия хлорид 0,9% – 400 мл; тиамин 50 мг/мл – 2 мл; калия аспарагинат+магния аспарагинат 45,2 мг/мл +40 мг/мл – 10 мл N5	-	+

Протокол исследования исключал комбинированное применение традиционных антипсихотиков как между собой, так и с атипичными антипсихотиками. При развитии экстрапирамидных НЯ назначалась корригирующая терапия тригексифенидилом.

Инфузионная терапия проводилась в режиме малых объемов (400 мл/сутки) в течение 5 дней. Ее основной целью являлась не столько детоксикация, сколько коррекция выявленных электролитных нарушений и стабилизация гемодинамических показателей [14].

Таким образом, терапевтическое вмешательство было направлено на достижение трех основных целей [14, 57, 181]:

1. купирование психомоторного возбуждения и иной продуктивной психопатологической симптоматики;

2. нормализация гемодинамических и электролитных параметров;
3. элиминация психоактивных веществ и их метаболитов из организма.

Для обеспечения сопоставимости результатов продолжительность наблюдения была унифицирована и составила 10 дней. Оценка динамики состояния проводилась через день (1, 2, 4, 6, 8, 10-й дни). По завершении исследовательского периода пациенты продолжали получать стандартную терапию в соответствии с клиническими рекомендациями по лечению шизофрении [36]. Сопутствующая патология, не являвшаяся критерием исключения, корректировалась согласно соответствующим клиническим рекомендациям.

5.1. Профиль эффективности

Первоначальные показатели по шкале BPRS демонстрировали сопоставимые значения в обеих группах: в Группе 1 – $78,86 \pm 4,37$, в Группе 2 – $79,58 \pm 3,52$. Полученные высокие баллы отражают тяжесть психотического состояния с выраженным психомоторным возбуждением. Статистически значимые межгрупповые различия зафиксированы на 4-е сутки наблюдения, когда в Группе 2 отмечены более низкие общие показатели по сравнению с Группой 1. К 8-му дню терапии различия между группами нивелировались (Таблица 5.2). Данные Таблицы 5.2. наглядно показывают, что в Группе 2 снижение показателей более резкое (особенно к 4-му дню), что может указывать на эффект терапии [14].

Таблица 5.2 – Межгрупповые различия в динамике общего балла по шкале BPRS

Группы	Дни терапии					
	1	2	4	6	8	10
Группа 1 N=22	78,86±4,37	69,14±8,24	59,31±7,18	36,52±6,32	31,49±5,18	25,08±3,11
Группа 2 N=21	79,58±3,52	66,73±4,13	42,21±5,23 *	29,78±8,31 *	27,71±5,31 *	23,13±2,12
Примечание: Различия межгрупповые достоверны для уровня значимости p<0,001 (t-критерий Стьюдента).						

По шкале PANSS (позитивные синдромы) прослеживалась аналогичная динамика (Таблица 5.3). Статистически достоверные различия между группами проявлялись к 4-му дню (средний балл по шкале позитивных синдромов ниже в Группе 2), нивелировались к 10-му дню (средние баллы в группах статистически не различались).

Таблица 5.3 – Межгрупповые различия в динамике по шкале PANSS (позитивные синдромы)

Группы	Дни терапии					
	1	2	4	6	8	10
Группа 1 N=22	33,52±3,63	21,81±3,22	20,86±2,15	18,79±1,90	15,97±4,13	12,67±2,52
Группа 2 N=21	34,47±4,71	22,47±3,19	17,7±3,38 *	12,86±5,38 *	10,71±1,19 *	11,89±1,10
Примечание: Различия межгрупповые достоверны для уровня значимости $p<0,001$ (t-критерий Стьюдента).						

Клинический анализ динамики состояния показал последовательную редукцию симптоматики: первоначально уменьшались проявления психомоторного возбуждения, тревоги и напряженности, тогда как к завершению первой недели терапии отмечалось снижение враждебности, агрессивности, подозрительности, дезорганизованного поведения и нормализация сна.

Статистический анализ подтвердил наличие значимых различий между группами на 4, 6 и 8-й дни терапии, что свидетельствует о более высокой эффективности комплексного подхода, примененного в Группе 2.

Сравнительная оценка двух терапевтических схем продемонстрировала их различную эффективность в динамике: комбинация антипсихотиков с инфузионной терапией обеспечила более быстрое достижение терапевтического результата, сократив продолжительность купирования острой симптоматики в среднем на 4 дня [14].

5.2. Профиль безопасности

Оценка безопасности лечения проводилась с учетом частоты развития нежелательных явлений (НЯ) в группах. Выявленные НЯ – это нейролептические осложнения. В Группе 1 НЯ наблюдались у 11 пациентов (50%); в Группе 2 – у 6 пациентов (28,6%) (Таблица 5.4).

Причинно-следственная связь с терапией во всех случаях, кроме тремора и скованности.

Таблица 5.4 – Неблагоприятные явления в группах в сравнении

Клинические проявления	Группа 1 N=22 (100%)	Группа 2 N=21 (100%)	Причинно- следственная связь
Тремор и скованность	6 (27,3%)	3 (14,3%)	Определенная
Сонливость	1 (4,6%)		Сомнительная
Усиление тревоги	1 (4,6%)		Сомнительная
Головные боли	1 (4,6%)	1 (4,8%)	Сомнительная
Снижение АД	1 (4,6%)	1 (4,8%)	Сомнительная
Ксеростомия	1 (4,6%)	1 (4,8%)	Сомнительная
Всего	11 (50%)	6 (28,6%)	

В рамках оценки безопасности проводимого лечения сравнивались показатели артериального давления (АД) между группами (Таблица 5.5). В начале наблюдения цифры АД не критично, но были выше нормы в двух группах, составляли $142,3 \pm 15,1/88,7 \pm 7,8$ в Группе 1, $141,8 \pm 9,3/88,5 \pm 4,3$ в Группе 2.

В основной группе систолическое и диастолическое АД приходило к норме на 2-е сутки терапии. Далее на всем протяжении наблюдения было стабильным. Статистически достоверные различия между группами регистрировались со 2-го дня до 10-го дня терапии.

Таблица 5.5 – Межгрупповое сравнение динамики артериального давления при различных подходах к лечению

Сравниваемые критерии Дни	Группа 1, N=22 M±SD	Группа 2, N=21 M±SD	Значение p
Сист АД, 1 день	142,3±15,1	141,8 ± 9,3	0,379*
Диаст АД, 1 день	88,7±7,8	88,5±4,3	0,449*
Сист АД, 2 день	127,5 ± 11,2	132,3±11,8	0,030**
Диаст АД, 2 день	79,9 ± 7,7	87,4± 7,5	0,002*
Сист АД, 10 день	117,6±11,2	131,5±12,6	0,006*
Диаст АД, 10 день	68,3± 24,0	78,5±14,8	0,003*
Примечания: * Критерий Манна-Уитни; ** Непарный t-критерий Стьюдента.			

Резюме

Проведенное сравнение терапевтических подходов продемонстрировало, что интеграция низкообъемной инфузионной детоксикационной терапии в стандартную схему лечения позволяет сократить среднюю продолжительность терапии на 4 дня. Одновременно с этим регистрируется достоверное снижение выраженности психомоторного возбуждения и иной психопатологической симптоматики.

Применение инфузионной терапии также повышает профиль безопасности лечения: оказывая положительное влияние на соматический статус пациентов, оно способствует снижению частоты нежелательных явлений, ассоциированных с приемом антипсихотических препаратов.

Комбинированная тактика, объединяющая назначение антипсихотиков с инфузионной терапией, представляет собой оптимальный подход к купированию психозов, индуцированных употреблением ПАВ. Ее эффективность определяется совокупностью следующих параметров:

1. снижение выраженности психомоторного возбуждения и других психопатологических проявлений происходит быстрее в среднем на 4 дня;
2. стабилизация соматического состояния пациентов;
3. минимизация побочных эффектов назначения антипсихотиков.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы наблюдается устойчивая тенденция к увеличению численности пациентов с коморбидными состояниями, сочетающими психические расстройства и употребление ПАВ. Многочисленные исследования подтверждают, что лица с психиатрическими диагнозами обладают повышенной уязвимостью к развитию зависимостей от ПАВ.

Распространение ассоциированной психической и наркологической патологии формирует патоморфоз болезней зависимости, а также изменяет тенденции эпидемиологической распространенности наркологических расстройств. В настоящее время и в мире, и в России наблюдается тенденция к увеличению числа лиц, употребляющих психостимуляторы, среди которых превалируют синтетические психостимуляторы (дизайнерские катиноны). Употребление синтетических психостимуляторов может вызывать галлюцинации, агрессивное поведение, смерть. Краткосрочные и долгосрочные риски для здоровья, связанные с их употреблением, часто неизвестны как пользователям, так и специалистам-медикам.

Значительную часть пациентов психиатрических стационаров составляют лица с психическими расстройствами, у которых употребление психостимуляторов спровоцировало развитие психотических состояний, потребовавших госпитализации. Клиническая сложность данных случаев обусловлена полиморфизмом психопатологической симптоматики, которая может включать галлюцинаторно-параноидный синдром, феномены психических автоматизмов, а также кататонические проявления в форме возбуждения или ступора.

Все это сближает ПАВ-индуцированные психозы с эндогенными психозами, сложно установить правильный диагноз. Поэтому таким пациентам устанавливается психиатрический диагноз, а наркологическая патология не находит отражение в диагнозе, либо наоборот. В литературе до настоящего времени недостаточно широко представлены описания психотических и других психопатологических расстройств у больных с шизофренией и расстройствами

шизофренического спектра, употребляющих психостимулирующие наркотики. До настоящего времени сохраняется дефицит информации о психопатологии, клинических характеристиках и исходах психозов, спровоцированных употреблением ПАВ. Более того, оказание медицинской помощи выделенному контингенту больных имеет особые трудности.

Это определяет актуальность выбранного направления исследований. Таким образом, изучение клинических особенностей психотических расстройств, связанных с употреблением психостимуляторов, у больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра, является актуальной задачей.

Проведенный анализ научной литературы позволяет сформулировать следующие заключения. Установлена повышенная предрасположенность пациентов с шизофренией и расстройствами шизофренического спектра к развитию коморбидной наркологической патологии. Употребление ПАВ данной категорией больных ассоциировано с рядом негативных последствий: более ранним дебютом заболевания, отягощением его клинического течения, повышенным суицидальным риском, склонностью к антисоциальному поведению и снижением комплаенса. Совокупность этих факторов обуславливает низкую курабельность данной категории пациентов. Наблюдаемая клиническая картина психотических расстройств характеризуется полиморфизмом, сочетая симптоматику, характерную как для экзогенно-органических, так и для эндогенных психозов.

Целью исследования являлось: выявить и описать клинико-динамические особенности психозов, индуцированных употреблением психостимуляторов у больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра для оптимизации дифференциальной диагностики коморбидных состояний. Исследование являлось наблюдательным, клиническим, сравнительным. При поступлении на стационарное лечение скринировались пациенты с психотическим расстройством. В дальнейшем в соответствии с критериями включения/невключения они рандомизировались на две группы, между которыми проводилось сравнение психотической симптоматики.

В исследовании принимали участие пациенты с установленным диагнозом психического заболевания, которые поступали на стационарное лечение в связи с психотическим расстройством. Всего было включено 158 пациентов, проходивших лечение в стационарных условиях Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Специализированная клиническая психиатрическая больница № 1» министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ «СКПБ №1») в соответствии с критериями включения/исключения. В основную группу вошли 75 пациентов, у которых, помимо психического заболевания, был установлен диагноз наркологического расстройства, а факт употребления ПАВ был подтвержден данными объективного анамнеза и лабораторными методами исследования.

В основной группе наблюдалась высокая распространенность полинаркомании. Наиболее типичными комбинациями психоактивных веществ являлись: алкоголь с каннабиноидами и психостимуляторами; опиоиды с психостимуляторами; алкоголь, холинолитики и психостимуляторы. Ключевым для настоящего исследования является установленный факт, что манифестация психотического расстройства у всех пациентов происходила на фоне текущего употребления психостимуляторов.

83 пациента без наркологической патологии составили группу контроля.

По возрасту пациенты в группах не различались. В общей выборке преобладали пациенты в возрасте от 21 до 30 лет (их доля составила 62%). Пациентов моложе 21 года было 14,6%, старше 30 лет – 23,4%. Лиц старше 40 лет в выборке не было. Таким образом, пациенты были преимущественно молодого, наиболее трудоспособного возраста.

Все больные проходили лечение в стационаре. Длительность лечения составляла от 30 до 45 дней. После выписки из стационара всем больным предлагалась амбулаторная помощь, рекомендовалось обращение в ПНД/НД по месту жительства.

В исследовании использовались психопатологический, лабораторный, инструментальный, статистический методы [11, 13, 14, 15]. Для объективизации данных использовались следующие опросники, шкалы: Краткая психиатрическая

оценочная шкала BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale); Шкала оценки позитивных и негативных симптомов при шизофрении PANSS (Positive And Negative Schizophrenic Symptoms); Опросник ASI (Addiction Severity Index). Лабораторное обследование включало: химико-токсикологическое исследование биологических жидкостей, общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, анализы на RW, ВИЧ, гепатиты В и С. Инструментальное обследование включало проведение электрокардиографии (ЭКГ), рентгенография органов грудной клетки (Rg) [11, 13, 14, 18, 38, 56]. В зависимости от наличия сопутствующих заболеваний и тяжести состояния пациенты осматривались и консультировались врачами других специальностей. Полученные результаты обрабатывались статистически.

Проведенное диссертационное исследование было реализовано в строгом соответствии с этическими принципами, при которых приоритет сохранения здоровья и благополучия участников являлся первостепенным по отношению к любым другим аспектам научной работы [18, 38, 56].

Были получены следующие результаты.

1) Медико-биологические, социо-демографические и клинико-динамические особенности пациентов с шизофренией и расстройствами шизофренического спектра, употребляющие ПАВ.

Из 75 пациентов основной группы большинству психиатрический диагноз был установлен первым (89,3%, 67 человек), наркологический диагноз – вторым. Лишь в 10,7% случаев (8 человек) наркологический диагноз был установлен первым.

Первые пробы ПАВ у пациентов основной группы чаще всего наблюдались в возрасте 14–16 лет (80%) или 16–18 лет (20%). Можно сделать вывод, что начало употребления ПАВ предшествовало манифестации психического заболевания.

Чаще всего пациенты начинали употребление с каннабиноидов (в том числе синтетические каннабиноиды и гидропоника) (60%), алкоголя (22,7%) или психостимуляторов (17,3%). Поисковый период определялся у 62,7% больных, чаще всего составлял 6–8 месяцев.

Мотивы приобщения к употреблению ПАВ были разными. В 28% случаев (21 человек) мотивация была паралогичной («употребляю назло себе»), либо смешанной. Для улучшения социальных контактов употребление ПАВ начали 26,7% пациентов (20 человек); в компании – 21,3% (16 человек), для улучшения психического состояния – 24% (18 человек).

При развитии психоза пациенты употребление ПАВ прекращали. Возобновление употребления ПАВ в межприступный период вновь приводило к развитию психоза.

Наследственная отягощенность в выборке была высокой, но различий между группами не было. По психическим заболеваниям в основной группе наследственная отягощенность встречалась в 22,7%, в группе контроля – в 25,3%. В основной группе отягощенность наркологической патологией в семье составила 17,3%, в контрольной группе – 14,5%. В основной группе суициды в семьях встречались в 12,0% случаев, в контрольной группе – в 14,5%.

Патология беременности и родов в двух группах встречалась одинаково, без статистически достоверных различий, не превышала 10%. Патология беременности наблюдалась в 10,7% случаев в основной группе, в 7,2% случаев – в контрольной. Патология родов наблюдалась в 9,3% случаев в основной группе, в 8,4% случаев – в контрольной.

Статистически достоверных различий по патологии раннего развития между группами не было. Явления раннего дизонтогенеза отмечались в 8,0% в основной группе, 2,4% – в контрольной. Отставание в психомоторном развитии было характерно для 3,2% (5 человек из общей выборки): 2,7% – основная группа, 3,6% – контрольная. Перинатальная энцефалопатия встречалась в 1,3% случаев (2 человека из общей выборки): 1,3% – основная группа, 1,2% – контрольная. Энурез, логоневроз, снохождение/сноговорение были характерны для 7,6% (12 человек из общей выборки): 9,3% – основная группа, 6,0% – контрольная. Эпилептиформные приступы (фебрильные судороги или аффективные респираторные приступы) имели место только у 2-х пациентов в контрольной группе (2,4%).

В изучаемой выборке пациентов был высокий процент расстройств детского возраста. Нарушения адаптации достоверно чаще встречались у пациентов основной группы: 57,3% в сравнении с 37,3% ($p=0,012$). Шансы наличия нарушений адаптации у пациентов основной группы были выше в 2,254 раза, по сравнению с группой контроля (ОШ=2,254, 95% ДИ: 1,191–4,267). Для пациентов основной группы были свойственны в большей степени: фобические расстройства (12% в сравнении с 4,8%), а также истероидные черты личности в преморбиде. В меньшей степени для них свойственны: единичные галлюцинации и несформированные идеи преследования (2,7% в сравнении с 12,0%), шизоидные черты (13,3% в сравнении с 21,7%) и астенические черты (8,0% в сравнении с 16,9%) личности в преморбиде. Различия между группами статистически достоверны ($p=0,015$).

Группы различались по уровню образования. В основной группе было больше пациентов с неполным средним (10,7% в сравнении с 8,4%), неполным высшим (10,7% в сравнении с 6,0%), высшим (9,3% в сравнении с 4,8%) образованием, а также студентов ВУЗов (16,0% в сравнении с 2,4%). В группе контроля преобладали лица, которые учились во вспомогательных школах (8,4 % в сравнении с 2,7%), а также со средним общим (13,3% в сравнении с 12,0%), средним специальным образованием (49,4% в сравнении с 30,7%). Данные статистически достоверны ($p=0,022$).

Анализ трудовой занятости также показал различия между группами. В основной группе было меньше лиц когда-либо работавших (57,3% в сравнении с 72,3%), соответственно, больше тех, кто никогда не работал (24,0% в сравнении с 8,4%). Лиц, находившихся на иждивении у родителей, было приблизительно одинаковое количество в группах (18,7% в основной и 19,3% в контрольной группах). Различия между группами статистически достоверны ($p=0,022$).

Анализ бинарных признаков зависимости трудового статуса и занятости от уровня образования показал, что трудовой статус и занятость связаны с уровнем образования ($p=0,04$). Анализ бинарных признаков зависимости образования и возраста первой пробы ПАВ показал, что употребление ПАВ на начальном этапе

не оказывает влияния на ранний период адаптации пациента к учебе, но при продолжении употребления влияет на социальную адаптацию пациентов.

Анализ семейных отношений выявил следующие различия между группами. Когда-либо состояли в браке или состояли в отношениях подавляющее количество пациентов и основной, и контрольной групп. Однако пациенты основной группы чаще состояли в незарегистрированных отношениях (52,0% в сравнении с 16,9%), а пациенты контрольной группы чаще состояли именно в браке (60,2% в сравнении с 34,7%). Неоднократно (от 2-х раз) заключали брачный союз одинаковое количество пациентов основной и контрольной групп (2,7% и 2,4%). Никогда не были в отношениях 10,7% пациентов основной группы в сравнении с 20,5% пациентами контрольной группы. Различия между группами статистически достоверны ($p < 0,001$). В основной группе было больше лиц, состоящих в незарегистрированных отношениях в настоящий момент (36,0% в сравнении с 12,0%). Пациенты контрольной группы чаще состояли в зарегистрированных отношениях по сравнению с пациентами основной группы (27,7% в сравнении с 22,7%). Но, кроме того, среди них было больше людей в настоящее время не имеющих никаких отношений (45,8% в сравнении с 30,7%), а также действительно одиноких людей – тех, у кого не было родственников или они не поддерживали с ними отношения (14,5% в сравнении с 10,7%). Различия между группами статистически достоверны ($p = 0,005$). По наличию детей статистически значимых различий между группами достигнуто не было. Дети были у 14,7% основной группы и у 20,5% контрольной группы.

Приведенные данные показывают, что пациенты с зависимостью от ПАВ чаще прерывают отношения, несмотря на наличие детей, в отличие от пациентов с изолированной психической патологией. А вот большой процент людей одиноких, не поддерживающих отношения с родственниками, на наш взгляд, можно объяснить различной тяжестью психического заболевания.

По установленным диагнозам психического заболевания между группами были выявлены различия. В основной группе было меньше пациентов с диагнозом шизофрения параноидная, непрерывный тип течения (50,7% в сравнении с 62,7%),

а также с периодом наблюдения менее 1 года (10,7% в сравнении с 19,3%). Преобладали пациенты с диагнозами шизотипическое расстройство (10,7% в сравнении с 3,6%), шизоаффективное расстройство (16,0% в сравнении с 4,8%). Пациентов с диагнозом шизофрения параноидная эпизодический тип течения в группах было приблизительно одинаковым (9,6% и 12,0% соответственно). Эти данные говорят о том, что синдром зависимости чаще сочетается с более благоприятными вариантами течения расстройств шизофренического спектра.

Продромальный период психического заболевания был выявлен у большинства пациентов выборки ($N = 115$, 72,8%). Отмечались аффективные и неврозоподобные расстройства, нарушения поведения, социальная дезадаптация, употребление ПАВ. Острое начало заболевания отмечалось у 9,3% пациентов основной и 19,3% пациентов контрольной группы. Длительность продромального периода до 12 месяцев была у 14,7% основной и 9,6% контрольной группы. Продромальный период от года до 3-х лет был характерен для 30,7% пациентов основной и 25,3% контрольной группы. У 14,7% пациентов основной и 21,7% контрольной групп продромальный период был сравнительно длительным, составлял от 3 до 5 лет. Достоверных различий между группами по данному показателю достигнуто не было.

То есть, у подавляющего большинства пациентов этот период наблюдался, но сравнительно небольшая часть из них обращалась за помощью к психиатру. До манифестации заболевания обращались к врачу-психиатру 20 пациентов из общей выборки (12,7%). Чаще всего консультационная помощь врача-психиатра требовалась пациентам в детском и подростковом возрасте. Из них 6,7% (5 человек) составили пациенты основной группы, 18,7% (15 человек) составили пациенты контрольной группы. Различия между группами статистически достоверны ($p=0,031$). Шанс обращения к психиатру в основной группе были ниже в 3,088 раз, чем в контрольной группе ($ОШ = 0,324$; 95% ДИ: 0,112–0,940).

Объяснить это можно следующим образом. Пациенты основной группы не были лишены психопатологических расстройств, но они их «снимали» употреблением ПАВ. Проявления продромального периода расстройств

шизофренического спектра нивелировались. Такие психопатологические симптомы, как ослабление концентрации внимания, ухудшение памяти, снижение продуктивности мышления, социальная аутизация, снижение интересов к работе, нарастание неряшливости, появление различных фобий, изменения мышления, «странности» в поведении, были редуцированы, а родственники зачастую связывали эти проявления именно с употреблением ПАВ, соответственно в поле зрения психиатров такие пациенты не попадали вплоть до развития психотического состояния.

Наиболее быстро попадали в поле зрения психиатров пациенты с высокопрогредиентным течением шизофрении. Как правило, все они госпитализировались, лишь в небольшом проценте случаев пациенты сначала получали помощь в амбулаторных условиях. Раньше всех госпитализировались пациенты с первым эпизодом, когда болезнь начиналась остро, протекала типично, проблем с установлением диагноза не было, госпитализация была необходима.

Пациенты же, принимавшие ПАВ, в поле зрения психиатров попадали не сразу, даже при наличии психотических нарушений. Из тех, у кого было первичное поступление в психиатрический стационар, ранее наблюдались у психиатра-нарколога 17,3% пациентов (13 человек).

По первичному или повторному поступлению в психиатрический стационар достоверных различий между группами не было. Преобладали пациенты, которые лечились повторно 2 или 3 раза, они составили 61,4% в основной и 49,4% в контрольной группе. Первично поступившие пациенты составили 21,3% в основной и 15,7% в контрольной группе. Пациентов, поступавших на лечение более 4 раз, было 17,3% в основной и 34,9% в контрольной группе.

В основной группе: инвалидность была установлена в 22,6% случаев, пациентов со второй группой было меньше – 5,3%, а с третьей больше – 17,3%. В группе контроля была обратная закономерность: инвалидность установлена в 37,4% случаев. Преобладали пациенты со второй группой инвалидности, их было 24,1%. Третья группа установлена у 13,3%. Различия между группами были достоверны ($p=0,005$).

Был выполнен сравнительный анализ криминального поведения в группах. Приводы в милицию в основной группе были зафиксированы в 34,7% случаев, в контрольной – в 20,5% случаев. Судимости в основной группе имели 16,0% пациентов, а в контрольной – лишь 2,4% ($p < 0,001$). Анализ бинарных признаков зависимости криминального поведения от возраста начала употребления ПАВ и в случае формирования зависимости показал, что наличие судимостей часто наблюдалось в случае раннего начала злоупотребления ПАВ ($p = 0,002$). По квалификации совершенных преступлений в основной группе преобладали связанные с незаконным оборотом наркотиков, в контрольной – кражи.

2) Особенности психотических расстройств у пациентов с шизофренией и расстройствами шизофренического спектра, употребляющих ПАВ.

У пациентов основной группы пусковым моментом в развитии психотического расстройства были либо большая продолжительность очередного цикла наркотизации, либо особенно высокие дозы принятого ПАВ. В случае употребления синтетических катинонов психоз мог развиваться при эпизодических или даже единичных употреблении. В случаях приема амфетамина и его производных психозы чаще развивались уже при установленном приеме употребления. Все психозы в рассматриваемой выборке были отнесены нами к тем, которые развиваются в интоксикации (психозы, развившиеся спустя более 48 часов после употребления ПАВ, к рассмотрению не принимались, так как в таком случае невозможно было установить причинно-следственную связь между употреблением ПАВ и развитием психоза).

Было установлено, что при поступлении в психиатрический стационар подавляющее большинство пациентов из психостимуляторов употребляли синтетические катиноны (соли) – 47 человек (62,7%), амфетамин и его производные (метамфетамин, мефедрон) употребляли 24 человека (32%), «крэк» употребляли 4 человека (5,3%). Можно сделать вывод, что чаще всего к развитию психозов приводит употребление синтетических катинонов; возобновление употребления ПАВ в подавляющем большинстве случаев приводит к развитию повторных психотических состояний.

Для сравнения тяжести психозов между группами использовались шкалы PANSS и BPRS. По тяжести (выраженности проявлений) психозы у больных основной и контрольной групп достоверно не различались. Однако по клиническим проявлениям различия между собственно шизофреническим психозом и психозом, связанным с употреблением ПАВ, были.

В продромальном периоде и на начальных этапах развития психоза у пациентов основной группы по сравнению с пациентами контрольной группы достоверно чаще наблюдались иллюзии – зрительные и вербальные ($p < 0,001$), ОШ=17,22, различия шансов статистически значимые (95% ДИ: 7,787–38,088).

На всем протяжении развития психоза преобладала *аффективная симптоматика*. Аффективные нарушения были средне выраженными, в основной группе наблюдались достоверно чаще в сравнении с контролем ($p=0,002$). Аффективные нарушения в основной группе сопровождали психоз в 2,947 раза чаще в сравнении с группой контроля, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,487–5,842).

На фоне аффекта страха, тревоги, бессонницы появлялись истинные *зрительные, тактильные, вербальные галлюцинации*. В основной группе по сравнению с контролем галлюцинации достоверно чаще были истинными ($p=0,001$), ОШ = 2,882, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,505–5,519). В основной группе истинные зрительные и тактильные галлюцинации встречались достоверно чаще, чем в контрольной ($p=0,021$), ОШ = 2,163 (95% ДИ: 1,116–4,192).

При дальнейшем развитии психоза у части больных развивались псевдогаллюцинации. Псевдогаллюцинации в основной группе реже, чем в контрольной. Шансы развития псевдогаллюцинаций в основной группе были ниже в 76,92 раза, по сравнению с группой контроля (ОШ = 0,013; 95% ДИ: 0,002–0,100).

Развитие бреда было одинаково характерно для пациентов основной и контрольной групп. Для пациентов основной группы патогномоничным являлось развитие бреда преследования. У пациентов контрольной группы по содержанию бред был более разнообразным: кроме бреда преследования еще был бред

отношения, воздействия, величия, реформаторства и религиозных переживаний. Статистически достоверных различий между группами достигнуто не было. Хотя бред преследования в основной группе встречался в 1,73 раза чаще в сравнении с группой контроля, однако различия шансов не были статистически значимыми (95% ДИ: 0,644–3,111).

Для части больных было характерно краткосрочное возбуждение, агрессия, для другой части – краткосрочные кататонические расстройства, по типу застывания в одной позе.

Агрессия в 2,256 раза чаще встречалась в структуре психозов у пациентов основной группы в сравнении с группой контроля, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,184–4,302).

Парафренный бред в основной группе встречался в 4,36 раза реже в сравнении с группой контроля, различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,229; 95% ДИ: 0,100–0,523).

Кататония наблюдалась в основной группе реже в 3,97 раза в сравнении с группой контроля, различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,252; 95% ДИ: 0,129–0,495).

Длительность психозов составляла в большинстве случаев 2,5–4 недели за счет сохранения бредовых переживаний. Выход из психоза литический. По длительности различий между группами не было.

По медицинской документации и анамнестическим сведениям, было выявлено, что экзогенные варианты психозов развивались у 1/3 пациентов, единожды, как правило, в начале употребления ПАВ. При продолжении употребления ПАВ психозы уже приобретали эндогенную структуру. Психоз по типу делирия перенесли 23 человека из основной группы. Тяжесть делирия – средняя. Длительность делирия, особенно при проведении соответствующего лечения, небольшая – до 3-5 дней. В группе контроля психозов делириозной структуры не наблюдалось. Делирий у больных основной группы развивался в 74,75 раза чаще, в сравнении с группой контроля, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 4,445–1257,038).

Еще у 5 человек основной группы (6,7%) на фоне употребления ПАВ наблюдалось сумеречное помрачение сознания. В группе контроля психозов такой структуры не наблюдалось ($p=0,022$). Сумеречное помрачение сознания в основной группе развивалось в 13,03 раз чаще, чем в группе контроля, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 0,708–239,725).

Терапевтические тактики, используемые для лечения психозов, вызванных употреблением ПАВ, оценивались посредством наблюдательного не интервенционного исследования. Были сформулированы два терапевтических подхода. Первый предполагал изолированное применение антипсихотических средств в соответствии со стандартными протоколами лечения психотических расстройств при шизофрении [36]. Второй подход сочетал назначение антипсихотиков с проведением инфузионной терапии в рамках комплексной тактики ведения пациентов (смешанная тактика).

Основной целью исследования явилась сравнительная оценка терапевтической эффективности двух тактик лечения по следующим параметрам: скорость и степень редукции психомоторного возбуждения и иной продуктивной психопатологической симптоматики, а также общая продолжительность терапии.

Из основной группы было сформировано две подгруппы: группа 1 ($n=22$), получавшая монотерапию антипсихотиками, и группа 2 ($n=21$), где применялась комбинированная тактика (антипсихотики в сочетании с инфузионной терапией) [14].

Выбор конкретного антипсихотического средства и его дозировки определялся выраженностью психомоторного возбуждения, которая оценивалась по соответствующим субшкалам BPRS и PANSS. В терапии преимущественно использовались препараты с выраженным седативным и инцизивным действием. Чаще всего использовались препараты с выраженным инцизивным действием: галоперидол в дозах 1,5-60 мг/сут перорально, 7,5-15 мг/сут в/м или в/в в 3 приема; трифлуоперазин 2-40 мг/сут перорально или 2-10 мг/сут в/м; левомепромазин 25-300 мг/сут перорально, 75-250 мг/сут в/м, 50-100 мг/сут в/в; зуклопентиксол 50-150 мг в/м 1 раз/3 сут. Из атипичных антипсихотиков использовались: рисперидон

2-8 мг/сут; оланзапин 5-20 мг/сут [14]. Все препараты назначались в режиме монотерапии. Титрация доз осуществлялась лечащими врачами на основе динамики клинического состояния в строгом соответствии с инструкцией к препарату и клиническими рекомендациями [36]. Допускалось использование бензодиазепинов: диазепам в дозах 30-60 мг/сут; бромдигидрохлорфенилбензодиазепин в дозах 3-10 мг/сут. Эти препараты назначались симптоматически для купирования выраженного психомоторного возбуждения и бессонницы в первые 3 дня стационарного лечения.

Протокол исследования исключал комбинированное применение традиционных антипсихотиков как между собой, так и с атипичными антипсихотиками. При развитии экстрапирамидных НЯ назначалась корригирующая терапия тригексифенидилом.

Инфузионная терапия проводилась в режиме малых объемов (400 мл/сутки) в течение 5 дней. Ее основной целью являлась не столько детоксикация, сколько коррекция выявленных электролитных нарушений и стабилизация гемодинамических показателей.

Таким образом, терапевтическое вмешательство было направлено на достижение трех основных целей [14, 57, 181]:

1. купирование психомоторного возбуждения и иной продуктивной психопатологической симптоматики;
2. нормализация гемодинамических и электролитных параметров;
3. элиминация психоактивных веществ и их метаболитов из организма.

Продолжительность наблюдения 10 дней.

Первоначальные показатели по шкале BPRS демонстрировали высокие баллы, отражающие тяжесть психотического состояния с выраженным психомоторным возбуждением. Статистически значимые межгрупповые различия зафиксированы на 4-е сутки наблюдения, когда в Группе 2 отмечены более низкие общие показатели по сравнению с Группой 1. К 8-му дню терапии различия между группами нивелировались.

Клинический анализ динамики состояния показал последовательную редукцию симптоматики: первоначально уменьшались проявления психомоторного возбуждения, тревоги и напряженности, тогда как к завершению первой недели терапии отмечалось снижение враждебности, агрессивности, подозрительности, дезорганизованного поведения и нормализация сна.

Сравнительная оценка двух терапевтических схем продемонстрировала их различную эффективность в динамике: комбинация антипсихотиков с инфузионной терапией обеспечила более быстрое достижение терапевтического результата, сократив продолжительность купирования острой симптоматики в среднем на 4 дня [14].

Применяемые схемы терапии обладали хорошим профилем безопасности.

Проведенное сравнение терапевтических подходов продемонстрировало, что интеграция низкообъемной инфузионной детоксикационной терапии в стандартную схему лечения позволяет сократить среднюю продолжительность терапии на 4 дня. Одновременно с этим регистрируется достоверное снижение выраженности психомоторного возбуждения и иной психопатологической симптоматики.

Применение инфузионной терапии также повышает профиль безопасности лечения: оказывая положительное влияние на соматический статус пациентов, оно способствует снижению частоты нежелательных явлений, ассоциированных с приемом антипсихотических препаратов.

Комбинированная тактика, объединяющая назначение антипсихотиков с инфузионной терапией, представляет собой оптимальный подход к купированию психозов, индуцированных употреблением ПАВ. Ее эффективность определяется совокупностью следующих параметров:

1. снижение выраженности психомоторного возбуждения и других психопатологических проявлений происходит быстрее в среднем на 4 дня;
2. использование инфузионной терапии благотворно влияет на соматическое состояние пациентов;

3. инфузионная терапия минимизирует побочные эффекты назначения антипсихотиков.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что синдром зависимости от ПАВ достоверно чаще сочетается с более благоприятными вариантами течения шизофрении и расстройств шизофренического спектра (шизотипическое и шизоаффективное расстройство); достоверно реже наблюдаются варианты параноидной шизофрении с непрерывным типом течения и с продолжительностью наблюдения менее одного года. Начало употребления ПАВ в большинстве случаев предшествует манифестации психического расстройства шизофренического спектра; в 62,7% рассматриваемых случаев пусковым моментом в развитии психотического расстройства является эпизодическое или даже единичное употребление синтетических катинонов, в 32% - амфетамин и его производные.

2. При сравнении клинико-социальных характеристик у пациентов с шизофренией и расстройствами шизофренического спектра, употребляющих ПАВ, в отличие от пациентов без коморбидной наркологической патологии определены следующие преморбидные клинические особенности: нарушения адаптации в детском возрасте, фобические расстройства, истероидные черты личности. Достоверно чаще ($p < 0,001$) выявляются следующие социальные характеристики: более высокий уровень образования (неполное высшее или высшее образование, статус студента ВУЗа); паразитический образ жизни, а также повышенная криминальная активность с преобладанием преступлений, связанных с незаконным оборотом наркотиков. Достоверно реже ($p < 0,001$) данные пациенты имеют инвалидность, состоят в зарегистрированном браке и обращаются за психиатрической помощью в доманифестный период психического заболевания.

3. Развитие психотических расстройств вследствие употребления психостимуляторов у больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра наиболее характерно при эпизодических или единичных приемах употребления синтетических катинонов; в случаях употребления амфетамина и его производных – при сформировавшемся паттерне потребления. Психозы,

манифестирующие в острой интоксикации, характеризуются более тяжелым течением и имеют мало клинически значимых отличий от эндогенных.

4. Достоверно чаще ($p < 0,001$) при психозах смешанной этиологии выявляется следующая клиническая симптоматика: зрительные и вербальные иллюзии (в 82,7% случаев), истинные галлюцинации (66,7%), аффективные нарушения в виде страха и тревоги (46,7%), а также агрессивное поведение (66,7%). Достоверно реже ($p < 0,001$) отмечаются: рудиментарные, эпизодические псевдогаллюцинации (52,0%), кататонические расстройства (26,7%) и онейроидное помрачение сознания (4,0%), парафренный бред (12,0%). Бредовая симптоматика характеризуется рудиментарными идеями преследования.

5. Психозы экзогенной структуры развиваются лишь у трети пациентов с расстройствами шизофренического спектра при употреблении ПАВ, как правило, однократно на начальном этапе наркотизации. При продолжении употребления ПАВ психозы приобретают эндогенную структуру. Делирий и сумеречное помрачение сознания у пациентов с коморбидной психической и наркологической патологией развивались чаще (в 74 и 13 раз соответственно).

6. Установлено, что наиболее результативной стратегией купирования психозов, связанных с употреблением ПАВ у пациентов с шизофренией и расстройствами шизофренического спектра, является дополнительное назначение инфузионной терапии к базовой антипсихотической. Интеграция низкообъемной инфузионной детоксикационной терапии в стандартную схему лечения антипсихотиками позволяет сократить среднюю продолжительность купирующей терапии на 4 дня.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД – артериальное давление

ИРК – индивидуальная регистрационная карта больного

КГ – контрольная группа

ЛС – лекарственное средство

МКБ-10 – Международная классификация болезней 10 пересмотра

НЯ – нежелательное явление

ОГ – основная группа

ОШ – отношение шансов

ПАВ – психоактивное вещество

ПВН – патологическое влечение к наркотику

ПР – психотическое расстройство

ПЭ – побочный эффект

СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

СО – синдром отмены

ХТИ – химико-токсикологическое исследование

ЦНС – центральная нервная система

ЭКГ – электрокардиография

ASI – Addiction Severity Index, Индекс тяжести зависимости

BPRS – Brief Psychiatric Rating Scale, Краткая психиатрическая оценочная шкала

DSM-5 – Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, fifth edition,
Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам 5-го издания

PANSS – Positive and Negative Symptom Scale, Шкала позитивных и негативных симптомов

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агаев, М.М. Особенности клинической картины, течения и терапии шизофрении у больных, ранее принимавших опийные наркотики: специальность 14.00.18 «Психиатрия» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Агаев Мурад Манафович; Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова. – Москва, 2007. – 145 с.

2. Александрова, Н.А. Клинические и судебно-психиатрические аспекты органического расстройства личности в подростковом возрасте, ассоциированного с употреблением «дизайнерских» наркотиков / Н.А. Александрова // Российский психиатрический журнал. – 2017. – № 5. – С. 59-67.

3. Алексеева, Д.Н. Клинические аспекты шизофрении, коморбидной с наркоманией / Д.Н. Алексеева, Н.И. Бакулева // Молодой ученый. – 2017. – № 15 (149). – С. 146-149.

4. Альтшулер, В.Б. Патологическое влечение к алкоголю / В.Б. Альтшулер. – Москва: Медицина, 1994. – 216 с.

5. Анализ клинических проявлений и особенностей терапии психотических расстройств у потребителей дизайнерских наркотиков / И.В. Дубатова, И.В. Стоякин, К.А. Карнаух, А.В. Сафроненко // Главный врач Юга России. – 2018. – Т. 59. – № 1. – С. 52-56.

6. Арипипразол и кветиапин в терапии больных с коморбидностью шизофрении и болезней зависимости / Н.Н. Иванец, М.А. Винникова, Е.В. Ежкова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119. – № 9. – С. 52.

7. Афанасьева, Н.А. Клинико-синдромологические особенности интоксикационных психозов, вызванных употреблением современных синтетических психоактивных веществ / Н.А. Афанасьева, Т.В. Коробицина, Ю.А. Пичугина // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2021. – № 2(111). – URL: <https://svpin.org/index.php/menujournal-ru/59-zhurnal-za-2021-god/stati-za->

2021-god/430-kliniko-sindromologicheskie-osobennosti-intoksikatsionnykh-psikhozov-vyzvannykh-upotrebleniem-sovremennykh-sinteticheskikh-psikhoaktivnykh-veshchestv.

8. Бохан, Н.А. Коморбидность в наркологии / Н.А. Бохан, В.Я. Семке. – Томск : Издательство Томского университета, 2009. – 510 с.

9. Буданова, А.А. Клинико-динамические особенности течения шизофрении у пациентов на фоне употребления синтетических психостимуляторов / А.А. Буданова, Е.О. Бойко // Психология, психиатрия, наркология XXI века: первые шаги в науку и практику : Сборник материалов Всероссийской междисциплинарной научно-практической конференции молодых ученых и студентов, Кемерово, 28 ноября 2024 года. – Кемерово: Кемеровский государственный медицинский университет, 2024. – С. 94-102.

10. Буданова, А.А. Клиническая картина психозов, вызванных употреблением синтетических катинонов у больных шизофренией / А.А. Буданова, Е.О. Бойко // «Психическое здоровье в меняющемся мире»: сборник тезисов, 23–24 мая 2024 г. / под ред. Н.Г. Незнанова. – Санкт-Петербург: ГУАП, 2024. – С. 73.

11. Буданова, А.А. Медицинские и социальные особенности пациентов с шизофренией на фоне употребления синтетических психостимуляторов / А.А. Буданова, Е.О. Бойко, Л.Е. Ложникова // Доктор.Ру. – 2025. – Т. 24. – № 6. – С. 19-23.

12. Буданова, А.А. Особенности психозов у пациентов с коморбидной психической и наркологической патологией / А.А. Буданова, Е.О. Бойко // Всероссийский конгресс с международным участием «Психическое здоровье: от разнообразия феноменологии к концептуальному единству», 22–23 мая 2025 года, Санкт-Петербург : электронное издание / под общей редакцией Н.Г. Незнанова. – Санкт-Петербург: НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, 2025 – С. 124.

13. Буданова, А.А. ПАВ-индуцированные психозы у больных шизофренией / А.А. Буданова, Е.О. Бойко, В.В. Северцев // Вопросы наркологии. – 2023. – Т. 35. – № 2. – С. 60-73.

14. Буданова, А.А. Терапия ПАВ-индуцированных психозов, ассоциированных с употреблением психостимуляторов у больных шизофренией и

расстройствами шизофренического спектра: результаты наблюдательного неинтервенционного исследования / А.А. Буданова, Е.О. Бойко, О.Г. Зайцева // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2024. – Т. 3. – № 124. – С. 64-70.

15. Буданова, А.А. Особенности индуцированных психоактивными веществами психозов у пациентов с шизофренией и расстройствами шизофренического спектра / А.А. Буданова, Е.О. Бойко, Б. М. Борисков // Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. – 2026. – Т. 2. – № 17. – С. 208-217.

16. Ветроградова, О.П. Возможные подходы к типологии депрессий / О.П. Ветроградова; под ред. О.П. Вертоградовой // Депрессия (Психопатология. Патогенез). Труды Московского научно-исследовательского института психиатрии МЗ РСФСР. Т. 91. – Москва, 1980. – С. 9-16.

17. Винникова, М.А. Варианты психотических расстройств у пациентов, употребляющих синтетические каннабиноиды (спайс) / М.А. Винникова, В.Ю. Скрябин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – № 120 (8). – С. 23-26.

18. Винникова, М.А. Ремиссии при опиоидной зависимости: клиника, этапы течения, профилактика рецидивов / М.А. Винникова // Вопросы наркологии. – 2013. – № 4. – С. 99-111.

19. Всемирная медицинская ассоциация: официальный сайт. Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации. – URL: <https://www.wma.net/what-we-do/medical-ethics/declaration-of-helsinki/>.

20. Гофман, А.Г. Алкоголизм и эндогенные депрессии / А.Г. Гофман, И.А. Ойфе // Депрессии и коморбидные расстройства / под ред. А.Б. Смулевича. – Москва, 1997. – С. 124-136.

21. Гофман, А.Г. Клиника, дифференциальная диагностика, лечение алкогольных галлюцинозов : специальность 14.01.06 «Психиатрия» : автореферат диссертации ... доктора медицинских наук / Гофман Александр Генрихович; Московский научно -исследовательский институт психиатрии. – Москва, 1968. – 38 с.

22. Гофман, А.Г. Клиническая наркология / А.Г. Гофман. – Москва: Миклош, 2003. – 68 с.
23. Гофман, А.Г. Шизофрения, сочетающаяся с алкоголизмом (клиническая картина и лечение) / А.Г. Гофман, К.Д. Малков, И.В. Шлемина // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2008. – Т. 10. – № 3. – С. 23-27.
24. Гуревич, Г.Л. Коморбидные расстройства в наркологической практике / Г.Л. Гуревич. – Москва: ИД «Медпрактика-М», 2007. – 120 с.
25. Двирский, А.А. Алкогольные расстройства у больных шизофренией / А.А. Двирский, Ю.В. Иванников // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2006. – Т. 106. – № 5. – С. 56-59.
26. Двирский, А.А. К уточнению термина «гретеровская шизофрения» / А.А. Двирский // Актуальные вопросы современной психиатрии и наркологии: Сборник научных работ Института неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины и Харьковской областной клинической психиатрической больницы № 3 (Сабуровой дачи), посвящённый 210-летию Сабуровой дачи / П.Т. Петрюка, под ред. А.Н. Бачериковой. – Киев–Харьков, 2010. – Т. 5.
27. Деятельность наркологической службы Российской Федерации в 2019-2020 года. Аналитический обзор / В.В. Киржанова, Н.И. Григорова, Е.Н. Бобков [и др.]. – Москва: ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, 2022.
28. Доклад Международного комитета по контролю над наркотиками за 2020 год. – Вена : Управление ООН по наркотикам и преступности, 2021.
29. Дралюк, Н.М. Некоторые характеристики злоупотребления синтетическими катинонами / Н.М. Дралюк // Наркология. – 2018. – № 1. – С. 54-57.
30. Дралюк, Н.М. Особенности злоупотребления психоактивными веществами амфетаминового ряда (метилендиоксипировалероном и пирролидиновалерофеноном) в Красноярском крае / Н.М. Дралюк, А.А. Сумароков // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2016 – Т. 92. – № 3. – С. 43-46.
31. Ежкова, Е.В. О коморбидности алкоголизма: клинический случай сочетанного течения алкогольной зависимости и шизофрении. / Е.В. Ежкова, М.А.

Винникова, Р.А. Булатова // Научно-практический журнал «Наркология». – 2018. – № 1. – С. 32-39.

32. Ежкова, Е.В. Синдром зависимости от ПАВ у больных с коморбидной патологией шизофренического спектра: клинико-динамические особенности, терапевтические подходы : специальности 14.01.27 «Наркология» ; 14.01.06 «Психиатрия» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Ежкова Елена Викторовна; Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2021. – 204 с.

33. Ерышев, О.Ф. Сочетание аддиктивных расстройств и шизофрении в аспекте патогенеза и лечения / О.Ф. Ерышев, В.В. Аркадьев // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2010. – Т. 5-2. – № 110. – С. 67-73.

34. Кинкулькина, М.А. Психотические расстройства, связанные с употреблением синтетических катинонов (аналитический обзор) / М.А. Кинкулькина, М.А. Винникова, В.В. Северцев // Наркология. – 2021. – Т. 20. – № 7. – С. 52-60.

35. Клинико-динамические особенности интоксикационных психозов, вызванных употреблением современных синтетических психоактивных веществ / Н.А. Афанасьева, М.А. Березовская, Т.В. Коробицина [и др.] // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2017. – № 3(96). – С. 78-83.

36. Клинические рекомендации «Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ Синдром зависимости от психоактивных веществ (кроме алкоголя и никотина)». – 2024. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/161_2.

37. Клинические рекомендации «Шизофрения». – 2021. – 93 с. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/451_2#doc_a1.

38. Коморбидная психическая патология у лиц с зависимостью от психоактивных веществ / Н.А. Бохан, О.А. Чащина, Г.М. Усов, Д.С. Титов // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2010. – № 4. – С. 18-21.

39. КонсультантПлюс : сайт. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 3 ноября 2016 г. N 79 «Об утверждении Правил надлежащей клинической практики Евразийского экономического союза». – 2025. – URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_207651/.

40. Красильников, Г.Т. Коморбидные аддиктивные расстройства у больных шизофренией / Г.Т. Красильников, В.Л. Дресвянников, Н.А. Бохан // Наркология. – 2002. – № 6. – С. 24-30.

41. Малков, К.Д. Клинико-динамические особенности расстройств шизофренического спектра и сочетающегося с ними алкоголизма : специальность 14.00.18 «Психиатрия» : автореферат диссертации ... кандидата медицинских наук / Малков Кирилл Донатович; Московский научно-исследовательский институт психиатрии МЗ РФ. – Москва, 2002. – 20 с.

42. Малков, К.Д. Особенности синдромальной динамики шизотипического расстройства, сочетанного с алкоголизмом / К.Д. Малков, Е.В. Паничева // Вопросы наркологии. – 1999. – № 4. – С. 23-29.

43. Менделевич, В.Д. Психотические расстройства в результате употребления наркотиков: современное состояние проблемы / В.Д. Менделевич // Наркология. – 2014. – Т. 13. – № 7. – С. 93-100.

44. Мишуровский, Э.Э. Особенности клиники и динамики шизофрении, коморбидной с аддиктивными расстройствами : специальности 14.00.18 «Психиатрия», 14.00.45 «Наркология» : автореферат диссертации ... кандидата медицинских наук / Мишуровский Эдуард Эдуардович; Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова. – Санкт-Петербург, 2006. – 17 с.

45. Мосолов, С.Н. Некоторые закономерности формирования, коморбидность и фармакотерапия тревожно-фобических расстройств. Сборник Тревога и обсессии / С.Н. Мосолов, В.В. Калинин; под ред. А.Б. Смулевича. – Москва, 1999. – С. 217-229.

46. Наркология. Национальное руководство / под ред. Н. Н. Иванца, М. А. Винниковой. – 3-е изд., перераб. и доп. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2024. – 848 с. –

(Серия «Национальные руководства»). – DOI: 10.33029/ 9704-8363-3-NNG-2024-1-848.

47. О единстве биологических механизмов индивидуальной предрасположенности к злоупотреблению различными психоактивными веществами / И.П. Анохина, А.Г. Веретинская, Г.Н. Васильева, И.В. Овчинникова // Физиология человека. – 2000. – Т. 26. – № 6. – С. 74-81.

48. Овсянников, М.В. Аддиктивные расстройства у больных шизофренией (клинико-биохимическое исследование) : специальности 14.00.45 «Наркология», 14.00.18 «Психиатрия» : диссертация ... доктора медицинских наук / Овсянников Марк Вадимович; Национальный научный центр наркологии. – Москва, 2008. – 359 с.

49. Особенности клиники и терапии синдрома зависимости от нескольких психоактивных веществ у больных шизофренией / Н.Н. Иванец, М.А. Винникова, Е.В. Ежкова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – Т. 121. – № 4. – С. 63.

50. Пивень, Б.Н. Экзогенно-органические заболевания головного мозга / Б.Н. Пивень. – Барнаул : АГМУ, 2013. – 236 с.

51. Подольный, Ф.С. Клиника начального периода белой горячки : специальность 767 : автореферат диссертации ... кандидата медицинских наук / Подольный Фёдор Семёнович; Московский научно-исследовательский институт психиатрии. – Москва, 1969. – 23 с.

52. Показатели агрессии и гнева при зависимостях от различных ПАВ / Р.Д. Илюк, Д.И. Громыко, Е.В. Ильюшкина [и др.] // Наркология. – 2012. – № 8. – С. 58-67.

53. Прилуцкая, М.В. Острые эффекты новых психоактивных веществ в клинической практике. Обзор литературы / М.В. Прилуцкая, С.Н. Молчанов // Наука и Здравоохранение. – 2018. – Т. 1. – С. 131-152.

54. Проблема множественной соматической и/или психической патологии / А.С. Аведисова, М.О. Жабин, Р.Г. Акжигитов, А.А. Гудкова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118. – № 5. – С. 5.

55. Психические расстройства и расстройства поведения (F00 - F99) Класс V МКБ-10, адаптированный для использования в Российской Федерации. – Москва, 1998. – URL: <https://psychiatr.ru/download/1998?view=1&name=МКБ-10>.

56. Ракитин, С.А. Типология психотических расстройств, развившихся на фоне употребления современных синтетических психоактивных веществ / С.А. Ракитин, Г.М. Усов // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2020. – Т. 52. – № 2. – С. 31-36.

57. Российская Федерация. Законы. Об обращении лекарственных средств : Федеральный закон № 61-ФЗ от 12.04.2010 : принят Государственной Думой 24 марта 2010 года : одобрен Советом Федерации 31 марта 2010 года. – URL: https://www.consultant.ru/document/cons_doc_LAW_99350/.

58. Северцев, В.В. Клинические формы психотических расстройств, связанных с употреблением синтетических катинонов / В.В. Северцев, А.А. Буданова // Доктор.Ру. – 2023. – Т. 22. – № 6. – С. 21-27.

59. Семке, В.Я. Транскультуральная аддиктология / В.Я. Семке, Н.А. Бохан. – Томск : Издательство Томского университета, 2008. – 588 с.

60. Сиволап, Ю.П. Двойной диагноз: шизофрения и злоупотребление психоактивными веществами / Ю.П. Сиволап, М.В. Янушкевич, В.А. Савченков // Неврологический вестник. – 2017. – № 2. – С. 57-60.

61. Структурно-динамический анализ клинических проявлений и особенности терапии психотических расстройств у потребителей «дизайнерских» наркотиков / И.В. Дубатова, И.В. Стоякин, К.А. Карнаух, А.В. Сафроненко // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2018. – № 1(98). – С. 36-41.

62. Федотов, И.А. Индуцированные наркотическими веществами психозы и шизофрения: точки соприкосновения / И.А. Федотов, Д. Кватрон, Д.И. Шустов // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2020. – Т. 28. – № 4. – С. 593-604.

63. Феноменологические особенности психотических расстройств у потребителей синтетических катинонов / В.К. Шамрей, А.В. Марков, Е.С. Курасов, А.И. Колчев // Социальная и клиническая психиатрия. – Т. 32. – № 1. – С. 109.

64. Хорошилов, Г.П. Интоксикационные психозы, связанные с употреблением современных психоактивных веществ / Г.П. Хорошилов, А.В. Худяков // Практическая медицина. – 2015. – Т. 90. – № 5. – С. 7-10.

65. Чащина, О.А. Распространенность, клиническая динамика и профилактика синдрома зависимости от психоактивных веществ у лиц с коморбидными психическими расстройствами : специальности 14.01.27 «Наркология», 14.01.06 «Психиатрия» : диссертация ... кандидата медицинских наук / Чащина Ольга Александровна; ГУ «Научно-исследовательский институт психического здоровья Томского научного центра Сибирского отделения РАМН». –Томск, 2011. – 265 с.

66. Чирко, В.В. Алкогольная и наркотическая зависимость у больных эндогенными психозами / В.В. Чирко. – Москва: Медпрактика, 2002. – 167 с.

67. Чирко, В.В. О клинической типологии зависимости от психоактивных веществ у больных эндогенными психозами / В.В. Чирко, Э.С. Дроздов // Вопросы наркологии. – 2001. – № 5. – С. 40-43.

68. Шейнин, Л.М. О некоторых особенностях приступообразно-прогредиентной шизофрении, сочетающейся с алкоголизмом, по данным диспансерного наблюдения / Л.М. Шейнин // Журнал Невропатологии и психиатрии. – 1983. – № 9. – С. 1383-1388.

69. Шизофрения, отягощенная аддиктивными расстройствами: учебное пособие / А.Е. Добровольская, А.Г. Софронов, В.Э. Пашковский, Е.Ю. Тявокина. – Санкт-Петербург : СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2015. – 48 с.

70. Юков, О.С. Шизофрения, спровоцированная приемом новых психоактивных веществ / О.С. Юков // Юбилейная научно-практическая конференция с международным участием, посвященная 35-летию НИИ психического здоровья и 125-летию кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии СибГМУ. – Томск, 2016. – С. 195-196.

71. A randomized, placebo-controlled trial of aripiprazole for the treatment of methamphetamine dependence and associated psychosis / A.H. Sulaiman, J.S. Gill, M.A.

Said [et al.] // International Journal of Psychiatry in Clinical Practice. – 2013. – Vol. 17. – № 2. – P. 131-138. – DOI: 10.3109/13651501.2012.667116.

72. Abou-Saleh, M.T. The epidemiology of substance misuse and comorbid psychiatric disorders / M.T. Abou-Saleh, A. Janca // Acta Neuropsychiatrica. – 2004. – Vol. 16. – № 1. – P. 3-8. – DOI: 10.1111/j.1601-5215.2004.0075.x.

73. Abuso o dependencia a la cocaína y otros trastornos psiquiátricos. Estudio Madrid sobre la prevalencia de la patología dual / F. Arias, N. Szerman, P. Vega [et al.] // Revista de Psiquiatria y Salud Mental. – 2013. – Vol. 6. – № 3. – P. 121-128. – DOI: 10.1016/j.rpsm.2012.09.002.

74. Addington, J. Effect of substance misuse in early psychosis / J. Addington, D. Addington // The British Journal of Psychiatry. Supplement. – 1998. – Vol. 172. – № 33. – P. 134-136.

75. Adverse Health Effects of Marijuana Use / N.D. Volkow, R.D. Baler, W.M. Compton, S.R.B. Weiss // New England Journal of Medicine. – 2014. – Vol. 370. – № 23. – P. 2219-2227. – DOI: 10.1056/NEJMra1402309.

76. Alcohol & Drug Abuse: A preliminary investigation of cocaine craving among persons with and without schizophrenia / G. Carol, D.A. Smelson, M.F. Losonczy, D. Ziedonis // Psychiatric Services. – 2001. – Vol. 52. – № 8. – P. 1029-1031. – DOI: 10.1176/appi.ps.52.8.1029.

77. Alcohol and cannabis use in schizophrenia: effects of clozapine vs. risperidone / A.I. Green, E.S. Burgess, R. Dawson [et al.] // Schizophrenia Research. – 2003. – Vol. 60. – № 1. – P. 81-85. – DOI: 10.1016/S0920-9964(02)00231-1.

78. Alvidrez, J. Severely Mentally Ill Consumers' Perspectives on Drug Use / J. Alvidrez, D. Kaiser, B.E. Havassy // Journal of Psychoactive Drugs. – 2004. – Vol. 36. – № 3. – P. 347-355. – DOI: 10.1080/02791072.2004.10400034.

79. Amphetamine-induced psychosis - a separate diagnostic entity or primary psychosis triggered in the vulnerable? / J.G. Bramness, Ø.H. Gundersen, J. Guterstam [et al.] // BMC Psychiatry. – 2012. – Vol. 12. – № 1. – P. 221. doi: 10.1186/1471-244X-12-221.

80. Antipsychotic medications for cocaine dependence / B.I. Indave, S. Minozzi, P.P. Pani, L. Amato // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2016. – Vol. 2016. – № 6. – DOI: 10.1002/14651858.CD006306.pub3.

81. Antipsychotic treatment discontinuation among individuals with schizophrenia and Co-occurring substance use / D.A. Smelson, S.L. Tunis, A.W. Nyhuis [et al.] // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 2006. – Vol. 26. – № 6. – P. 666-667. – DOI: 10.1097/01.jcp.0000245562.99036.92.

82. Aripiprazole for the treatment of methamphetamine dependence: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial: Aripiprazole for methamphetamine dependence / P.O. Coffin, G.-M. Santos, M. Das [et al.] // *Addiction*. – 2013. – Vol. 108. – № 4. – P. 751-761. – DOI: 10.1111/add.12073.

83. Beziehungen der Modell- bzw. Drogenpsychosen zu schizophrenen Erkrankungen / L. Hermle, M. Spitzer, D. Borchardt, E. Gouzoulis // *Fortschritte der Neurologie Psychiatrie*. – 1992. – Vol. 60. – № 10. – P. 383-392. – DOI: 10.1055/s-2007-1000662.

84. Brain Metabolism in Substance-Induced Psychosis and Schizophrenia: A Preliminary PET Study / F. Dragogna, M.C. Mauri, G. Marotta [et al.] // *Neuropsychobiology*. – 2014. – Vol. 70. – № 4. – P. 195-202. – DOI: 10.1159/000366485.

85. Burstein, M. Use and Abuse of Alcohol and Illicit Drugs in US Adolescents / M. Burstein // *Archives of General Psychiatry*. – 2012. – Vol. 69. – № 4. – P. 390. – DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.1503.

86. Cannabis and psychosis / D.M. Fergusson, R. Poulton, P.F. Smith, J.M. Boden // *BMJ*. – 2006. – Vol. 332. – № 7534. – P. 172-175. – DOI: 10.1136/bmj.332.7534.172.

87. Cannabis use and transition to psychosis in individuals at ultra-high risk: review and meta-analysis / T. Kraan, E. Velthorst, L. Koenders [et al.] // *Psychological Medicine*. – 2016. – Vol. 46. – № 4. – P. 673-681. – DOI: 10.1017/S0033291715002329.

88. Cannabis use disorders in the USA: prevalence, correlates and co-morbidity / F.S. Stinson, W.J. Ruan, R. Pickering, B.F. Grant // *Psychological Medicine*. – 2006. – Vol. 36. – № 10. – P. 1447-1460. – DOI: 10.1017/S0033291706008361.

89. Chambers, R.A. A neurobiological basis for substance abuse comorbidity in schizophrenia / R.A. Chambers, J.H. Krystal, D.W. Self // *Biological Psychiatry*. – 2001. – Vol. 50. – № 2. – P. 71-83. – DOI: 10.1016/S0006-3223(01)01134-9.

90. Charles, V. A qualitative study of illicit and non-prescribed drug use amongst people with psychotic disorders / V. Charles, T. Weaver // *Journal of Mental Health*. – 2010. – Vol. 19. – № 1. – P. 99-106. – DOI: 10.3109/09638230802523039.

91. Clozapine for comorbid substance use disorder and schizophrenia: do patients with schizophrenia have a reward-deficiency syndrome that can be ameliorated by clozapine? / A.I. Green, S.V. Zimmet, R.D. Straus, J.J. Schildkraut // *Harvard Review of Psychiatry*. – 1999. – Vol. 6. – № 6. – P. 287-296. – DOI: 10.3109/10673229909017206.

92. Clozapine use and relapses of substance use disorder among patients with co-occurring schizophrenia and substance use disorders / M.F. Brunette, R.E. Drake, H. Xie [et al.] // *Schizophrenia Bulletin*. – 2005. – Vol. 32. – № 4. – P. 637-643. – DOI: 10.1093/schbul/sbl003.

93. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse: results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) study / D.A. Regier, M.E. Farmer, D.S. Rae [et al.] // *JAMA*. – 1990. – Vol. 264. – № 19. – P. 2511-2518. – DOI: 10.1001/JAMA.1990.03450190043026.

94. Daily use of high-potency cannabis is associated with more positive symptoms in first-episode psychosis patients: the EU-GEI case-control study / D. Quattrone, L. Ferraro, G. Tripoli [et al.] // *Psychological Medicine*. – 2021. – Vol. 51. – № 8. – P. 1329-1337. – DOI: 10.1017/S0033291720000082.

95. Dalack, G.W. Smoking, smoking withdrawal and schizophrenia: case reports and a review of the literature / G.W. Dalack, J.H. Meador-Woodruff // *Schizophrenia Research*. – 1996. – Vol. 22. – № 2. – P. 133-141. – DOI: 10.1016/S0920-9964(96)80441-5.

96. Danilewitz, M. Opioid Use Disorder Comorbidity in Individuals With Schizophrenia-Spectrum Disorders: A Systematic Review and Meta-Analysis / M. Danilewitz, A. Bahji // *Canadian Journal of Addiction*. – 2021. – Vol. 12. – № 4. – P. 26-37. – DOI: 10.1097/CXA.0000000000000128.

97. Defining Comorbidity: Implications for Understanding Health and Health Services / J.M. Valderas, B. Starfield, B. Sibbald [et al.] // *The Annals of Family Medicine*. – 2009. – Vol. 7. – № 4. – P. 357-363. – DOI: 10.1370/afm.983.

98. Demographic and clinical correlates of substance use disorders in first episode psychosis / M.F. Brunette, K.T. Mueser, S. Babbin [et al.] // *Schizophrenia Research*. – 2018. – Vol. 194. – P. 4-12. – DOI: 10.1016/j.schres.2017.06.039.

99. Dépatie, L. Nicotine and behavioral markers of risk for schizophrenia a double-blind, placebo-controlled, cross-over study / L. Dépatie // *Neuropsychopharmacology*. – 2002. – Vol. 27. – № 6. – P. 1056-1070. – DOI: 10.1016/S0893-133X(02)00372-X.

100. DeQuardo, J.R. Patterns of substance abuse in Schizophrenia: Nature and significance / J.R. DeQuardo, C.F. Carpenter, R. Tandon // *Journal of Psychiatric Research*. – 1994. – Vol.28. – № 3. – P. 267-275. – DOI:10.1016/0022-3956(94)90010-8.

101. Dervaux, A. Cannabis and schizophrenia: demographic and clinical correlates / A. Dervaux, X. Laqueille, M.-C. Bourdel // *Encephale*. – 2003. – Vol. 29. – № 1. – P. 11-17.

102. Dialectical Behavior Therapy for Posttraumatic Stress Disorder (DBT-PTSD) Compared With Cognitive Processing Therapy (CPT) in Complex Presentations of PTSD in Women Survivors of Childhood Abuse: A Randomized Clinical Trial / M. Bohus, N. Kleindienst, C. Hahn [et al.] // *JAMA Psychiatry*. – 2020. – Vol. 77. – № 12. – P. 1235. – DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2020.2148.

103. Disulfiram treatment for cocaine dependence in methadone-maintained opioid addicts / I.L. Petrakis, K.M. Carroll, C. Nich [et al.] // *Addiction*. – 2000. – Vol. 95. – № 2. – P. 219-228. – DOI: 10.1046/j.1360-0443.2000.9522198.x.

104. Dixon, L. Dual diagnosis of substance abuse in schizophrenia: prevalence and impact on outcomes / L. Dixon // *Schizophrenia Research*. – 1999. – Vol. 35. – P. S93-S100. – DOI: 10.1016/S0920-9964(98)00161-3.

105. Do comorbid personality disorders in cocaine dependence exacerbate neuroanatomical alterations? A structural neuroimaging study / C.A. Roberts, V. Lorenzetti, N. Albein-Urios [et al.] // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and*

Biological Psychiatry. – 2021. – Vol. 110. – P. 110298. – DOI: 10.1016/j.pnpbp.2021.110298.

106. Does cannabis use predict aggressive or violent behavior in psychiatric populations? A systematic review / M. Sorkhou, S. Johnstone, A.E. Kivlichan [et al.] // The American Journal of Drug and Alcohol Abuse. – 2022. – Vol. 48. – № 6. – P. 631-643. – DOI: 10.1080/00952990.2022.2118060.

107. Dopamine, psychosis and schizophrenia: the widening gap between basic and clinical neuroscience / J. Kesby, D. Eyles, J. McGrath, J. Scott // Translational Psychiatry. – 2018. – Vol. 8. – № 1. – P. 30. – DOI: 10.1038/s41398-017-0071-9.

108. Drake, R.E. Management of Substance Use Disorder in Schizophrenia Patients: Current Guidelines / R.E. Drake // CNS Spectrums. – 2007. – Vol. 12. – № S17. – P. 27-32. – DOI: 10.1017/S1092852900026316.

109. Drug Abuse and Psychosis: New Insights into Drug-induced Psychosis / S. Ham, T.K. Kim, S. Chung, H.-I. Im // Experimental Neurobiology. – 2017. – Vol. 26. – № 1. – P. 11-24. – DOI: 10.5607/en.2017.26.1.11.

110. Drug Addiction as a Disorder of Associative Learning: Role of Nucleus Accumbens Shell/Extended Amygdala Dopamine / G. Chiara, G. Tanda, V. Bassareo [et al.] // Annals of the New York Academy of Sciences. – 1999. – Vol. 877. – № 1. – P. 461-485. – DOI: 10.1111/j.1749-6632.1999.tb09283.x.

111. Drug-Induced Psychosis: How to Avoid Star Gazing in Schizophrenia Research by Looking at More Obvious Sources of Light / A. Paparelli, M.D. Forti, P.D. Morrison, R.M. Murray // Frontiers in Behavioral Neuroscience. – 2011. – Vol. 5. – DOI: 10.3389/fnbeh.2011.00001.

112. Early life stress and PTSD symptoms in patients with comorbid schizophrenia and substance abuse / G. Scheller-Gilkey, K. Moynes, I. Cooper [et al.] // Schizophrenia Research. – 2004. – Vol. 69. – № 2-3. – P. 167-174. – DOI: 10.1016/S0920-9964(03)00188-9.

113. Effect of cannabis use on the course of schizophrenia in male patients: A prospective cohort study / D. van Dijk, M.W.J. Koeter, R. Hijman [et al.] // Schizophrenia Research. – 2012. – Vol. 137. – № 1-3. – P. 50-57. – DOI: 10.1016/j.schres.2012.01.016.

114. Effectiveness of Antipsychotic Drugs in Patients with Chronic Schizophrenia / J.A. Lieberman, T.S. Stroup, J.P. McEvoy [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2005. – Vol. 353. – № 12. – P. 1209-1223. – DOI: 10.1056/NEJMoa051688.
115. Effects of acute and long-term typical or atypical neuroleptics on morphine-induced behavioural effects in mice / A.W. Hollais, C.L. Patti, K.A. Zanin [et al.] // Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. – 2014. – Vol. 41. – № 3. – P. 255-263. – DOI: 10.1111/1440-1681.12203.
116. Effects of Smoking Abstinence on Visuospatial Working Memory Function in Schizophrenia / T. George, J.C. Vessicchio, A. Termine [et al.] // Neuropsychopharmacology. – 2002. – Vol. 26. – № 1. – P. 75-85. – DOI: 10.1016/S0893-133X(01)00296-2.
117. Evidence for differential opioid use disorder in schizophrenia in an addiction treatment population / J. Chiappelli, S. Chen, A. Hackman, L.E. Hong // Schizophrenia Research. – 2018. – Vol. 194. – P. 26-31. – DOI: 10.1016/j.schres.2017.05.004.
118. Featherstone, R.E. The Role of Nicotine in Schizophrenia / R.E. Featherstone, S.J. Siegel // International Review of Neurobiology. – 2015. – Vol. 124. – P. 23-78. – URL: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0074774215000483>.
119. Fiorentini, A. Substance-Induced Psychoses: A Critical Review of the Literature / A. Fiorentini, L.S. Volonteri, F. Dragogna // Current Drug Abuse Reviewse. – 2011. – Vol. 4. – № 4. – P. 228-240. – DOI: 10.2174/1874473711104040228.
120. First episode schizophrenia-related psychosis and substance use disorders: acute response to olanzapine and haloperidol / A.I. Green, M.F. Tohen, R.M. Hamer [et al.] // Schizophrenia Research. – 2004. – Vol. 66. – № 2-3. – P. 125-135. – DOI: 10.1016/j.schres.2003.08.001.
121. Fischer, M. Psychoses in the Offspring of Schizophrenic Monozygotic Twins and their Normal Co-Twins / M. Fischer // British Journal of Psychiatry. – 1971. – Vol. 118. – № 542. – P. 43-52. – DOI: 10.1192/bjp.118.542.43.
122. Forensic investigation of K2, Spice, and «bath salt» commercial preparations: A three-year study of new designer drug products containing synthetic cannabinoid, stimulant, and hallucinogenic compounds / K.A. Seely, A.L. Patton, C.L. Moran [et al.]

// Forensic Science International. – 2013. – Vol. 233. – № 1-3. – P. 416-422. – DOI: 10.1016/j.forsciint.2013.10.002.

123. Fowles, D.C. Schizophrenia: Diathesis-Stress Revisited / D.C. Fowles // Annual Review of Psychology. – 1992. – Vol. 43. – № 1. – P. 303-336. – DOI: 10.1146/annurev.ps.43.020192.001511.

124. Fratantonio, J. Designer Drugs: A Synthetic Catastrophe / J. Fratantonio // Journal of Reward Deficiency Syndrome. – 2015. – Vol. 1. – № 2. – URL: <http://www.blumsrewarddeficiencysyndrome.com/articles/v1n1/jrds-014-james-fratantonio.html> (date of access: 09.03.2023).

125. Gorelick, A.D. Pharmacological Treatment of Cannabis-Related Disorders: A Narrative Review / A.D. Gorelick // Current Pharmaceutical Design. – 2017. – Vol. 22. – № 42. – P. 6409-6419. – DOI: 10.2174/1381612822666160822150822.

126. Gouzoulis-Mayfrank, E. Doppeldiagnose Psychose und Sucht - Grundlagen und Therapie / E. Gouzoulis-Mayfrank // Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie. – 2008. – Vol. 36. – № 4. – P. 245-253. – DOI: 10.1024/1422-4917.36.4.245.

127. Green, A.I. Addiction and schizophrenia: A translational perspective / A.I. Green, J.Y. Khokhar // Schizophrenia Research. – 2018. – Vol. 194. – P. 1-3. – DOI: 10.1016/j.schres.2017.10.008.

128. Green, A.I. Treatment of schizophrenia and comorbid substance abuse: pharmacologic approaches / A.I. Green // The Journal of Clinical Psychiatry. – 2006. – Vol. 67. – Suppl. 7. – P. 31-35; quiz 36-37.

129. Gregg, L. Reasons for increased substance use in psychosis / L. Gregg, C. Barrowclough, G. Haddock // Clinical Psychology Review. – 2007. – Vol. 27. – № 4. – P. 494-510. – DOI: 10.1016/j.cpr.2006.09.004.

130. Gregg, L. Self-reported reasons for substance use in schizophrenia: a Q methodological investigation / L. Gregg, G. Haddock, C. Barrowclough // Mental Health and Substance Use. – 2009. – Vol. 2. – № 1. – P. 24-39. – DOI: 10.1080/17523280802593293.

131. Hambrecht, M. Substance abuse and the onset of schizophrenia / M. Hambrecht, H. Häfner // *Biological Psychiatry*. – 1996. – Vol. 40. – № 11. – P. 1155-1163. – DOI: 10.1016/S0006-3223(95)00609-5.
132. Hansell, S. Treatment for comorbid schizophrenia and substance abuse disorders / S. Hansell // *New Directions for Mental Health Services*. – 1997. – Vol. 1997. – № 73. – P. 65-73. – DOI: 10.1002/ymd.23319977308.
133. Illicit drug use in heavy smokers with and without schizophrenia / K.M. Mackowick, S.J. Heishman, H.J. Wehring [et al.] // *Schizophrenia Research*. – 2012. – Vol. 139. – № 1-3. – P. 194-200. – DOI: 10.1016/j.schres.2012.04.012.
134. Increased early life stress and depressive symptoms in patients with comorbid substance abuse and schizophrenia / G. Scheller-Gilkey, S.M. Thomas, B.J. Woolwine, A.H. Miller // *Schizophrenia Bulletin*. – 2002. – Vol. 28. – № 2. – P. 223-231. – DOI: 10.1093/oxfordjournals.schbul.a006933.
135. Increased extrapyramidal symptoms in patients with schizophrenia and a comorbid substance use disorder / S. Potvin, T. Pampoulova, A. Manicini-Marie [et al.] // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. – 2006. – Vol. 77. – № 6. – P. 796-798. – DOI: 10.1136/jnnp.2005.079228.
136. Integrated treatment for dual disorders: a guide to effective practice : Treatment manuals for practitioners. Integrated treatment for dual disorders / K.T. Mueser, D.L. Noordsy, R.E. Drake, L. Fox. – New York : Guilford Press, 2003. – 470 p.
137. Intensive referral to 12-step dual-focused mutual-help groups / C. Timko, A. Sutkowi, R.C. Cronkite [et al.] // *Drug and Alcohol Dependence*. – 2011. – Vol. 118. – № 2-3. – P. 194-201. – DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2011.03.019.
138. Kasick, D.P. «Bath Salt» Ingestion Leading to Severe Intoxication Delirium: Two Cases and a Brief Review of the Emergence of Mephedrone Use / D.P. Kasick, C.A. McKnight, E. Klisovic // *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. – 2012. – Vol. 38. – № 2. – P. 176-180. – DOI: 10.3109/00952990.2011.643999.
139. Kerner, B. Comorbid substance use disorders in schizophrenia: A latent class approach / B. Kerner // *Psychiatry Research*. – 2015. – Vol. 225. – № 3. – P. 395-401. – DOI: 10.1016/j.psychres.2014.12.006.

140. Khantzian, E.J. The Self-Medication Hypothesis of Substance Use Disorders: A Reconsideration and Recent Applications / E.J. Khantzian // *Harvard Review of Psychiatry*. – 1997. – Vol. 4. – № 5. – P. 231-244. – DOI: 10.3109/10673229709030550.
141. Koob, G.F. Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways / G.F. Koob // *Trends in Pharmacological Sciences*. – 1992. – Vol. 13. – P. 177-184. – DOI: 10.1016/0165-6147(92)90060-J.
142. Kraemer, H.C. Statistical issues in assessing comorbidity / H.C. Kraemer // *Statistics in Medicine*. – 1995. – Vol. 14. – № 8. – P. 721-733. – DOI: 10.1002/sim.4780140803.
143. Leon, J. de. Genetics of schizophrenia and smoking: an approach to studying their comorbidity based on epidemiological findings / J. de Leon, F.J. Diaz // *Human Genetics*. – 2012. – Vol. 131. – № 6. – P. 877-901. – DOI: 10.1007/s00439-011-1122-6.
144. Light up and see: Enhancement of the visual mismatch negativity (vMMN) by nicotine / D.J. Fisher, T.L. Scott, D.K. Shah [et al.] // *Brain Research*. – 2010. – Vol. 1313. – P. 162-171. – DOI: 10.1016/j.brainres.2009.12.002.
145. Long-Acting Injectable Risperidone Compared with Zuclopenthixol in the Treatment of Schizophrenia with Substance Abuse Comorbidity / G. Rubio, I. Martínez, G. Ponce [et al.] // *The Canadian Journal of Psychiatry*. – 2006. – Vol. 51. – № 8. – P. 531-539. – DOI: 10.1177/070674370605100808.
146. Long-term risk factors for substance-induced and primary psychosis after release from prison. A longitudinal study of substance users / E.B. Rognli, J. Berge, A. Håkansson, J.G. Bramness // *Schizophrenia research*. – 2015. – Vol. 168. – № 1-2. – P. 185-190. – DOI: 10.1016/J.SCHRES.2015.08.032.
147. Louisa Degenhardt, W.H. The relationship between tobacco use, substance-use disorders and mental health: results from the National Survey of Mental Health and Well-being / W.H. Louisa Degenhardt // *Nicotine & Tobacco Research*. – 2001. – Vol. 3. – № 3. – P. 225-234. – DOI: 10.1080/14622200110050457.
148. Mariani, J.J. The self-medication hypothesis and psychostimulant treatment of cocaine dependence: An update: Self-Medication Hypothesis / J.J. Mariani, E.J.

Khantzian, F.R. Levin // *The American Journal on Addictions*. – 2014. – Vol. 23. – № 2. – P. 189-193. – DOI: 10.1111/j.1521-0391.2013.12086.x.

149. Moderation of the Effect of Adolescent-Onset Cannabis Use on Adult Psychosis by a Functional Polymorphism in the Catechol-O-Methyltransferase Gene: Longitudinal Evidence of a Gene X Environment Interaction / A. Caspi, T.E. Moffitt, M. Cannon [et al.] // *Biological Psychiatry*. – 2005. – Vol. 57. – № 10. – P. 1117-1127. – DOI: 10.1016/j.biopsych.2005.01.026.

150. Moggi, F. Epidemiologie, Ätiologie und Behandlung von Patienten mit Psychosen und komorbider Suchterkrankung / F. Moggi // *Therapeutische Umschau*. – 2018. – Vol. 75. – № 1. – P. 37-43. – DOI: 10.1024/0040-5930/a000964.

151. Mueser, K.T. Treatment of Co-Occurring Psychotic and Substance Use Disorders / K.T. Mueser, S. Gingerich // *Social Work in Public Health*. – 2013. – Vol. 28. – № 3-4. – P. 424-439. – DOI: 10.1080/19371918.2013.774676.

152. Müller, H.H. The behavioral profile of spice and synthetic cannabinoids in humans / H.H. Müller, J. Kornhuber, W. Sperling // *Brain Research Bulletin*. – 2016. – Vol. 126. – P. 3-7. – DOI: 10.1016/j.brainresbull.2015.10.013.

153. Multifamily therapy in the community mental health network: A pragmatic randomized and controlled study / I. Domínguez Vázquez, L. Nuño Gómez, N. Freixa Fontanals [et al.] // *Journal of Marital and Family Therapy*. – 2023. – Vol. 49. – № 1. – P. 205-221. – DOI: 10.1111/jmft.12617.

154. Murthy, P. Treatment of dual diagnosis disorders / P. Murthy, P. Chand // *Current Opinion in Psychiatry*. – 2012. – Vol. 25. – № 3. – P. 194-200. – DOI: 10.1097/YCO.0b013e328351a3e0.

155. Nicotine and the hallucinating brain: Effects on mismatch negativity (MMN) in schizophrenia / D.J. Fisher, B. Grant, D.M. Smith [et al.] // *Psychiatry Research*. – 2012. – Vol. 196. – № 2-3. – P. 181-187. – DOI: 10.1016/j.psychres.2012.01.026.

156. Nicotine dependence and symptoms in schizophrenia: Naturalistic study of complex interactions / M.C. Aguilar, M. Gurpegui, F.J. Diaz, J. De Leon // *British Journal of Psychiatry*. – 2005. – Vol. 186. – Nicotine dependence and symptoms in schizophrenia. – № 3. – P. 215-221. – DOI: 10.1192/bjp.186.3.215.

157. Nicotine Withdrawal and Psychiatric Symptoms in Cigarette Smokers with Schizophrenia / G. Dalack, L. Becks, E. Hill [et al.] // *Neuropsychopharmacology*. – 1999. – Vol. 21. – № 2. – P. 195-202. – DOI: 10.1016/S0893-133X(98)00121-3.

158. Oliveira, P.M. dos S. Synthetic Cannabis Analogues and Suicidal Behavior: Case Report / P.M. dos S. Oliveira, A.S.F. Morais, N.G.G.F. Madeira // *Journal of Addiction Medicine*. – 2017. – Vol. 11. – № 5. – P. 408-410. – DOI: 10.1097/ADM.0000000000000335.

159. Open-label pilot study of quetiapine treatment for cannabis dependence / J.J. Mariani, M. Pavlicova, A.K. Mamczur [et al.] // *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. – 2014. – Vol. 40. – № 4. – P. 280-284. – DOI: 10.3109/00952990.2014.884102.

160. Patient and Provider Attitudes towards Monitored Naltrexone Treatment of Alcohol Dependence in Schizophrenia / L. Leontieva, J. Dimmock, M. Cavallerano [et al.] // *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. – 2009. – Vol. 35. – № 5. – P. 273-278. – DOI: 10.1080/00952990902939727.

161. Patients with methamphetamine psychosis admitted to a psychiatric hospital in Japan / A. Iwanami, A. Sugiyama, N. Kuroki [et al.] // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 1994. – Vol. 89. – № 6. – P. 428-432. – DOI: 10.1111/j.1600-0447.1994.tb01541.x.

162. Pedersen, K. Patients with Nonaffective Psychosis Are at Increased Risk for Heroin Use Disorders / K. Pedersen, H. Waal, E. Kringlen // *European Addiction Research*. – 2012. – Vol. 18. – № 3. – P. 124-129. – DOI: 10.1159/000334613.

163. Phillips, P. How does drug and alcohol misuse develop among people with psychotic illness? A literature review / P. Phillips, S. Johnson // *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. – 2001. – Vol. 36. – № 6. – P. 269-276. – DOI: 10.1007/s001270170044.

164. Powerandsamplesize : official website. – URL: <https://powerandsamplesize.com/Calculators/>.

165. Predictors of Psychosis Remission in Psychotic Disorders That Co-occur With Substance Use / C.L.M. Caton, D.S. Hasin, P.E. Shrout [et al.] // *Schizophrenia Bulletin*. – 2005. – Vol. 32. – № 4. – P. 618-625. – DOI: 10.1093/schbul/sbl007.

166. Premorbid functioning in schizophrenia spectrum disorders with comorbid substance use: A systematic review / G. Prat, J.E. Marquez-Arrico, L. Río-Martínez [et al.] // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. – 2021. – Vol. 110. – P. 110310. – DOI: 10.1016/j.pnpbp.2021.110310.

167. Prevalence of psychotic symptoms in substance users: a comparison across substances / M.J. Smith, J. Thirthalli, A.B. Abdallah [et al.] // *Comprehensive Psychiatry*. – 2009. – Vol. 50. – № 3. – P. 245-250. – DOI: 10.1016/j.comppsy.2008.07.009.

168. Prevalence of Substance Abuse in Schizophrenia: Demographic and Clinical Correlates / K.T. Mueser, P.R. Yarnold, D.F. Levinson [et al.] // *Schizophrenia Bulletin*. – 1990. – Vol. 16. – № 1. – P. 31-56. – DOI: 10.1093/schbul/16.1.31.

169. Problems in determining occurrence rates of multimorbidity / M. van den Akker, F. Buntinx, S. Roos, J.A. Knottnerus // *Journal of Clinical Epidemiology*. – 2001. – Vol. 54. – № 7. – P. 675-679. – DOI: 10.1016/S0895-4356(00)00358-9.

170. Psychosis After Switch in Opioid Maintenance Agonist and Risperidone-Induced Pisa Syndrome: Two Critical Incidents in Dual Diagnosis Treatment / M. Sutter, M. Walter, K.M. Dürsteler [et al.] // *Journal of Dual Diagnosis*. – 2017. – Vol. 13. – № 2. – P. 157-165. – DOI: 10.1080/15504263.2016.1269224.

171. Psychosis associated with acute recreational drug toxicity: a European case series / Euro-DEN Research Group, O.M. Vallersnes, A.M. Dines [et al.] // *BMC Psychiatry*. – 2016. – Vol. 16. – № 1. – P. 293. – DOI: 10.1186/s12888-016-1002-7.

172. Psychosis reactivity to cannabis use in daily life: an experience sampling study / C. Henquet, J. van Os, R. Kuepper [et al.] // *British Journal of Psychiatry*. – 2010. – Vol. 196. – № 6. – P. 447-453. – DOI: 10.1192/bjp.bp.109.072249.

173. Psychosocial aspects of substance abuse by clients with severe mental illness: / R.E. Drake, M.A. Wallach, H.S. Alverson, K.T. Mueser // *The Journal of Nervous and Mental Disease*. – 2002. – Vol. 190. – № 2. – P. 100-106. – DOI: 10.1097/00005053-200202000-00006.

174. Quetiapine in relapse prevention in alcoholics suffering from craving and affective symptoms: a case series / B. Croissant, O. Klein, L. Gehrlein [et al.] // *European Psychiatry*. – 2006. – Vol. 21. – № 8. – P. 570-573. – DOI: 10.1016/j.eurpsy.2006.04.007.

175. Reduced levels of GABA-benzodiazepine receptor in alcohol dependency in the absence of grey matter atrophy / A.R. Lingford-Hughes, P. Acton, S. Gacinovic [et al.] // *British Journal of Psychiatry*. – 1998. – Vol. 173. – № 2. – P. 116-122. – DOI: 10.1192/bjp.173.2.116.

176. Risk of transition to schizophrenia following first admission with substance-induced psychotic disorder: a population-based longitudinal cohort study / H.L. Alderson, D.M. Semple, C. Blayney [et al.] // *Psychological Medicine*. – 2017. – Vol. 47. – № 14. – P. 2548-2555. – DOI: 10.1017/S0033291717001118.

177. Rotzinger, S. Cholecystokinin receptor subtypes: role in the modulation of anxiety-related and reward-related behaviours in animal models / S. Rotzinger, F.J. Vaccarino // *Journal of psychiatry & neuroscience: JPN*. – 2003. – Vol. 28. – № 3. – P. 171-181.

178. Samaha, A.-N. Can antipsychotic treatment contribute to drug addiction in schizophrenia? / A.-N. Samaha // *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. – 2014. – Vol. 52. – P. 9-16. – DOI: 10.1016/j.pnpbp.2013.06.008.

179. San, L. Antipsychotic Drug Treatment of Schizophrenic Patients with Substance Abuse Disorders / L. San, B. Arranz, J. Martinez-Raga // *European Addiction Research*. – 2007. – Vol. 13. – № 4. – P. 230-243. – DOI: 10.1159/000104886.

180. Santucci, K. Psychiatric disease and drug abuse / K. Santucci // *Current Opinion in Pediatrics*. – 2012. – Vol. 24. – № 2. – P. 233-237. – DOI: 10.1097/MOP.0b013e3283504fbf.

181. Schmidt, L.M. The impact of substance use disorders on the course of schizophrenia – A 15-year follow-up study / L.M. Schmidt, M. Hesse, J. Lykke // *Schizophrenia Research*. – 2011. – Vol. 130. – № 1-3. – P. 228-233. – DOI: 10.1016/j.schres.2011.04.011.

182. Severtsev, V.V. Recurrent psychotic episodes induced by synthetic cathinones in a monozygotic twin with drug addiction: a case report / V.V. Severtsev, A.A. Budanova // *Consortium Psychiatricum*. – 2023. – Vol. 4. – № 4. – P. 58-65.

183. Should psychiatrists be more cautious about the long-term prophylactic use of antipsychotics? / R.M. Murray, D. Quattrone, S. Natesan [et al.] // *British Journal of Psychiatry*. – 2016. – Vol. 209. – № 5. – P. 361-365. – DOI: 10.1192/bjp.bp.116.182683.

184. Six-Month Outcomes for Patients Who Switched to Olanzapine Treatment / D.L. Noordsy, C. O’Keefe, K.T. Mueser, H. Xie // *Psychiatric Services*. – 2001. – Vol. 52. – № 4. – P. 501-507. – DOI: 10.1176/appi.ps.52.4.501.

185. «Spiceophrenia»: a systematic overview of «Spice»-related psychopathological issues and a case report / D. Papanti, F. Schifano, G. Botteon [et al.] // *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. – 2013. – Vol. 28. – № 4. – P. 379-389. – DOI: 10.1002/hup.2312.

186. StatSoft, Inc. STATISTICA 10.0.1011 : руководство пользователя : электронный ресурс. – Tulsa : StatSoft, 2011.

187. Striebel, J.M. Acute psychotic sequelae of «bath salts» / J.M. Striebel, J.M. Pierre // *Schizophrenia Research*. – 2011. – Vol. 133. – № 1-3. – P. 259-260. – DOI: 10.1016/j.schres.2011.09.001.

188. Substance abuse and schizophrenia: Pharmacotherapeutic intervention / A.I. Green, D.L. Noordsy, M.F. Brunette, C. O’Keefe // *Journal of Substance Abuse Treatment*. – 2008. – Vol. 34. – № 1. – P. 61-71. – DOI: 10.1016/j.jsat.2007.01.008.

189. Substance-induced or substance-associated primary psychoses? Continuing the discussion. A response to I.A. Fedotov, et al / M. Cherro, C. Jatchavala, Dj.I.M. Handuleh [et al.] // *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. – 2021. – Vol. 29. – № 1. – P. 171-176. – DOI: 10.23888/PAVLOVJ2021291171-176.

190. Substance-Induced Psychoses Converting Into Schizophrenia: A Register-Based Study of 18,478 Finnish Inpatient Cases / J.A. Niemi-Pynttäri, R. Sund, H. Putkonen [et al.] // *The Journal of Clinical Psychiatry*. – 2013. – Vol. 74. – № 01. – P. e94-e99. – DOI: 10.4088/JCP.12m07822.

191. Substance use and schizophrenia: Adverse correlates in the CATIE study sample / K.E. Kerfoot, R.A. Rosenheck, I.L. Petrakis [et al.] // *Schizophrenia Research*. – 2011. – Vol. 132. – № 2-3. – P. 177-182. – DOI: 10.1016/j.schres.2011.07.032.

192. Swendsen, J. Real-Time Electronic Ambulatory Monitoring of Substance Use and Symptom Expression in Schizophrenia / J. Swendsen, D. Ben-Zeev, E. Granholm // *American Journal of Psychiatry*. – 2011. – Vol. 168. – № 2. – P. 202-209. – DOI: 10.1176/appi.ajp.2010.10030463.
193. Synthetic cannabinoid induced ocular self-injury / K. Malik, S. Kommana, J. Paul, M. Krakauer // *Orbit*. – 2021. – Vol. 40. – № 4. – P. 326-328. – DOI: 10.1080/01676830.2020.1781199.
194. Täschner, K. Psychopathologie und Differenzialdiagnos sogena Cannabispsychosen / K. Täschner, K.L. Zur // *Fortschritt Neurologie und Psychiatrie*. – 1983. – № 51. – P. 235-248.
195. The Bridge Between Classical and «Synthetic»/Chemical Psychoses: Towards a Clinical, Psychopathological, and Therapeutic Perspective / L. Orsolini, S. Chiappini, D. Papanti [et al.] // *Frontiers in Psychiatry*. – 2019. – Vol. 10. – P. 1-28. – DOI: 10.3389/fpsyt.2019.00851.
196. The Effects of Clozapine on Alcohol and Drug Use Disorders Among Patients With Schizophrenia / R.E. Drake, H. Xie, G.J. McHugo, A.I. Green // *Schizophrenia Bulletin*. – 2000. – Vol. 26. – № 2. – P. 441-449. – DOI: 10.1093/oxfordjournals.schbul.a033464.
197. The link between schizophrenia and substance use disorder: A unifying hypothesis / J.Y. Khokhar, L.L. Dwiel, A.M. Henricks [et al.] // *Schizophrenia Research*. – 2018. – Vol. 194. – P. 78-85. – DOI: 10.1016/j.schres.2017.04.016.
198. The selective nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 7$ agonist JN403 is active in animal models of cognition, sensory gating, epilepsy and pain / D. Feuerbach, K. Lingenhoebl, H.-R. Olpe [et al.] // *Neuropharmacology*. – 2009. – Vol. 56. – № 1. – P. 254-263. – DOI: 10.1016/j.neuropharm.2008.08.025.
199. Timko, C. Patients with dual diagnoses or substance use disorders only: 12-step group participation and 1-year outcomes / C. Timko, A. Sutkowi, R. Moos // *Substance Use & Misuse*. – 2010. – Vol. 45. – № 4. – P. 613-627. – DOI: 10.3109/10826080903452421.

200. Traditional marijuana, high-potency cannabis and synthetic cannabinoids: increasing risk for psychosis / R.M. Murray, H. Quigley, D. Quattrone [et al.] // *World Psychiatry*. – 2016. – Vol. 15. – № 3. – P. 195-204. – DOI: 10.1002/wps.20341.

201. Transition of Substance-Induced, Brief, and Atypical Psychoses to Schizophrenia: A Systematic Review and Meta-analysis / B. Murrie, J. Lappin, M. Large, G. Sara // *Schizophrenia Bulletin*. – 2020. – Vol. 46. – № 3. – P. 505-516. – DOI: 10.1093/schbul/sbz102.

202. Treating adults with a dual diagnosis of borderline personality disorder and posttraumatic stress disorder related to childhood abuse: Results from a randomized clinical trial. / N. Kleindienst, R. Steil, K. Priebe [et al.] // *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. – 2021. – Vol. 89. – № 11. – P. 925-936. – DOI: 10.1037/ccp0000687.

203. Understanding factors influencing substance use in people with recent onset psychosis: A qualitative study / F. Lobbana, C. Barrowclough, S. Jeffery [et al.] // *Social Science & Medicine*. – 2010. – Vol. 70. – № 8. – P. 1141-1147. – DOI: 10.1016/j.socscimed.2009.12.026.

204. Volkow, N.D. Substance Use Disorders in Schizophrenia—Clinical Implications of Comorbidity / N.D. Volkow // *Schizophrenia Bulletin*. – 2009. – Vol. 35. – № 3. – P. 469-472. – DOI: 10.1093/schbul/sbp016.

205. Walker, E.F. Schizophrenia: A neural diathesis-stress model. / E.F. Walker, D. Diforio // *Psychological Review*. – 1997. – Vol. 104. – № 4. – P. 667-685. – DOI: 10.1037/0033-295X.104.4.667.

206. Westermeyer, J. Comorbid Schizophrenia and Substance Abuse: A Review of Epidemiology and Course / J. Westermeyer // *American Journal on Addictions*. – 2006. – Vol. 15. – № 5. – P. 345-355. – DOI: 10.1080/10550490600860114.

207. Wise, R.A. Drug-activation of brain reward pathways / R.A. Wise // *Drug and Alcohol Dependence*. – 1998. – Vol. 51. – № 1-2. – P. 13-22. – DOI: 10.1016/S0376-8716(98)00063-5.

208. Woltmann, E.M. The role of staffing stability in the implementation of integrated dual disorders treatment: An exploratory study / E.M. Woltmann, R. Whitley //

Journal of Mental Health. – 2007. – Vol. 16. – № 6. – P. 757-769. – DOI:
10.1080/09638230701496402.

ПРИЛОЖЕНИЕ А. ШКАЛЫ, ИСПОЛЬЗУЮЩИЕСЯ В ИССЛЕДОВАНИИ

1) Краткая психиатрическая оценочная шкала BPRS (Brief Psychiatric Rating Scale) (Overall E., 1962) [31]. Это категорийная шкала включает балльную оценку симптоматики по градациям нарастания тяжести от «отсутствия симптомов» до «крайней степени выраженности» (Мосолов С.Н., 2001) [31]. Шкала содержит 18 психопатологических признаков, оцениваемых по 7-балльной шкале: соматическая озабоченность; тревога; эмоциональная отгороженность; нарушение мышления; чувство вины; напряженность; манерность и поза; идеи величия; депрессия; враждебность; подозрительность; галлюцинации; моторная заторможенность; сниженная контактность; необычное содержание мыслей; притупленный аффект; возбуждение и дезориентация (Мосолов С.Н., 2001).

В шкале можно разделить всю симптоматику на 5 факторов:

- 1 фактор – галлюцинаторно-бредовой или параноидный;
- 2 фактор – гебоидный;
- 3 фактор – параноидный;
- 4 фактор – тревожно-депрессивный, меланхолический;
- 5 фактор – острый психотический.

Интерпретация баллов следующая:

- 40 баллов – низкий уровень нарушений, преобладают различные аффективные расстройства;
- 40-60 баллов – средний уровень нарушений, преобладают аффективные и, возможно, паранойяльные расстройства;
- 60-80 – высокий уровень нарушений, преобладают паранойяльные расстройства;
- 80 баллов и выше, острые психотические расстройства.

Шкала заполняется врачом-исследователем.

2) Шкала позитивных и негативных синдромов при шизофрении PANSS (Positive And Negative Schizophrenic Symptoms) использовалась для объективизации данных, связанных с диагностикой шизофрении, выраженности

позитивной и негативной симптоматики, а также с целью определения динамики редукции психопатологических расстройств на фоне терапии (Мосолов С.Н., 2011) [31]. Шкала состоит из трех самостоятельных шкал. Шкала позитивных симптомов включает в себя 7 признаков: бред; расстройства мышления; галлюцинации; возбуждение; идеи величия; подозрительность; враждебность. Шкала негативных симптомов также включает в себя 7 признаков: притупленный аффект; эмоциональная отгороженность; некоммуникабельность; пассивно-апатическая социальная отгороженность; нарушения абстрактного мышления; нарушение спонтанности и плавности мышления; стереотипное мышление. Шкала общепатологических симптомов включает в себя 16 признаков, не вошедших в первые две шкалы: соматическая озабоченность; тревога; чувство вины; напряженность; манерность; депрессия; моторная заторможенность; отказ от сотрудничества; необычное содержание мыслей; дезориентация; нарушение внимания; снижение критичности; нарушение воли; агрессивность; отрешенность от реальности; активная социальная отстраненность; гневливость; аффективная лабильность; трудность в задержке gratification (Мосолов С.Н., 2001) [31].

Интерпретация результатов производится путем сложения оценок по всем 3 шкалам или по каждой из них в отдельности. Полученные баллы сравниваются в динамике с целью определения психического состояния в ответ на терапию.

Количество баллов по каждой из шкал PANSS можно интерпретировать следующим образом:

- меньше 30 – очень сильно ниже среднего значения, характерного для классического шизофренического психоза
- 30-34 – существенно ниже среднего значения
- 35-39 – ниже среднего значения
- 40-44 – незначительно ниже среднего значения
- 45-55 – среднее значения
- 56-60 – незначительно выше среднего значения
- 61-65 – выше среднего значения

- 66-70 – существенно выше среднего значения
- свыше 70 – очень сильно выше среднего значения

Оценка тяжести состояния проводилась как по общему суммарному баллу, так и по суммарному баллу каждой из составляющих PANSS трех шкал.

Шкала заполняется врачом-исследователем.

3) Опросник ASI (Addiction Severity Index) (McLellan, A.T., 2008), индекс тяжести зависимости использовался у лиц с синдромом зависимости от ПАВ. Позволяет провести комплексную оценку медицинского, психологического, и социального состояния пациентов. ASI заполняется врачом или специально обученным интервьюером. Европейская версия ASI состоит из 9 основных разделов, характеризующих все стороны жизни пациента (Ненастьева А.Ю., 2018) [31]. Оценка основана на сообщениях о количестве, продолжительности проявлений и выраженности симптомов, указанных в каждом разделе (Крупницкий Е.М., Бураков А.М., 2009) [31].

Оценивается 7 блоков: общее состояние здоровья; работа и средства существования; употребление наркотиков; употребление алкоголя; юридический статус; семейный и социальный статус; психическое состояние. Оценка по каждому из разделов составляет от 0 до 9, где 0 – отсутствие нарушений, а 9 – тяжелые нарушения.

4) Алгоритм Наранжо.

Таблица А.1 – Алгоритм Наранжо

№№	Вопросы	Да	Нет	Неизвестно
1	Были ли ранее достоверные сообщения об этом НЯ?	+1	0	0
2	НЯ возникло после введения (приема) подозреваемого лекарства?	+2	-1	0
3	Улучшилось ли состояние испытуемого (проявления НЯ) после прекращения приема препарата или после введения специфического антидота?	+1	0	0

Продолжение Таблицы А.1

4	Возобновилось ли НЯ после повторного введения препарата?	+2	-1	0
5	Есть ли еще причины (кроме подозреваемого лекарства), которые могли вызвать НЯ?	-1	+2	0
6	Было ли лекарство обнаружено в крови (или других жидкостях) в концентрациях, известных как токсические?	+1	0	0
7	Было ли НЯ более тяжелым после увеличения дозы и менее тяжелым после ее уменьшения?	+1	0	0
8	Отмечал ли испытуемый аналогичную реакцию на то же или подобное лекарство при прежних его приемах?	+1	0	0
9	Было ли НЯ подтверждено объективно?	+1	0	0
10	Отмечалось ли повторение НЯ после назначения плацебо?	-1	+1	0

Степень достоверности взаимосвязи «ЛС-НЯ» по алгоритму Наранжо определяется как: определенная, если 9 и более баллов; вероятная, если 5–8 баллов; возможная, если 1–4 балла; сомнительная, если 0 баллов и меньше. При возникновении НЯ, СНЯ или ПР врач регистрировал свои действия в первичной документации, а также заполнял соответствующую форму.

ПРИЛОЖЕНИЕ Б. КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Клиническое наблюдение № 1.

Пациент А., 41 год.

Анамнез со слов больного. Наследственность отягощена наркологическими заболеваниями. Мать отца (бабушка пациента) и сам отец страдали хроническим алкоголизмом. Отец в состоянии алкогольного опьянения был агрессивен, бил жену. Родители развелись. Отец с семьей отношений не поддерживал, пил, бродяжничал. Мать психически здоровая, ПАВ не употребляет. По характеру жесткая, резкая, холодная. Сыном не занималась, строила свою карьеру. В детстве наказывала пациента ремнем. Беременность у матери протекала без осложнений. До 2-х лет ребенок был неусидчивым, нервным, капризным, плохо спал и ел. С 2-х лет пошел в детский сад, стал спокойнее. Адаптировался без видимых проблем. До 7 лет страдал энурезом. В 7 лет пошел в школу. Учился хорошо, любил математику. Был тихим, незаметным, пугливым, тревожным, слабым. Бывал часто бит. В связи с этим решил заняться дзюдо. Научился давать отпор. Друзей в школе не было. Проводил в одиночестве, играл в тихие игры, читал, фантазировал.

В возрасте 12-13 лет изменился по характеру, уходил из дома, перестал учиться. Успеваемость с «4» и «5» стала «3». Участились скандалы с матерью. В этом же возрасте впервые употребил алкоголь. Состояние опьянения понравилось. Ощутил прилив смелости, свободы общения, активности. Легче стало общаться со сверстниками. Стал выпивать до 1 раза в неделю, пиво, в умеренных количествах.

С 15 лет стал видеть образы. Они были для него реальны. Объясняет это так: «мало оформленные живые сгустки энергии темного или черного цвета, по силуэту напоминающие человека». Сначала пугался, потом стал понимать, что другие их не видят, привык. Постепенно пришел к выводу, что это иной параллельный мир. Видения не были связаны с приемом алкоголя.

По окончании 9 классов (15 лет) поступил в техникум легкой промышленности. Выбранная специальность нравилась, учился с интересом. Но после его окончания по специальности не работал. С 24 лет стал изучать мистику,

пытаясь разобраться в своих видениях. Рассказывает, что «стал ощущать пустоту в голове: совсем не было мыслей, потом в голову проникала информация в виде энергии». Состояния его не пугали, считал, что он «открыл свой путь развития». Стал еще более замкнутым, появились особенности поведения: ограничивал себя в пище, голодал, конфликтовал с окружающими. Перестал работать. Говорил, что все, связанное с работой и общением с разными неправильными людьми мешает ему духовно развиваться. Рассказал, что долго не мог определиться с сексуальными предпочтениями: встречался и с женщинами, и с мужчинами. С 25 лет стал чаще выпивать. В течение 1,5 лет сформировался систематический прием: выпивал по пятницам до 100-250 мл водки. Устроился на работу в сапожную мастерскую подмастерьем. Нарастала апатия. Только прием алкоголя помогал справляться с работой, давал ощущение активности. Употреблять алкоголь перед работой около 0,5-1 л пива с целью поднятия тонуса, «для работоспособности». По совету знакомых стал принимать для «активности» психостимуляторы.

В 28 лет женился, детей в браке не было. Брак распался через 6 лет по причине того, что наш пациент был неверен своей жене, выпивал, не хотел детей. После развода проживал один, многократно менял работу, был грузчиком, массажистом, садовником, курьером. К этому времени был сформирован ААС, употребление алкоголя носила форму псевдозапоев.

С 34 лет перешел на употребление психостимуляторов (мефедрон), прекратил употребление алкоголя. К врачам психиатрам-наркологам за помощью не обращался. Нарастали апатия, замкнутость, тяготился любым общением. К этому времени «научился останавливать мысли, ощущать потоки энергии». По настоянию матери обратился в ПНД по месту жительства. Был установлен диагноз: Шизотипическое расстройство. Латентная шизофрения. Врач ПНД рекомендовал обратиться в НД в связи с тем, что пациент употреблял ПАВ. Прошел рекомендованный курс терапии (не помнит, какие лекарства ему были выписаны), с его слов, не получил эффекта, перестал посещать ПНД.

Психостимуляторы (мефедрон) употреблял марафонами, в/в. Светлые промежутки – до 1-2 месяцев.

Перестал работать. Последняя работа – грузчик, работал неофициально, по знакомству, но в связи с выраженной апатией прекратил работать. В настоящее время проживает на иждивении матери.

Говорит, что употребляет ПАВ исключительно в качестве «допинга». В последний год с употребления мефедрона перешел на употребление «соли» («кристаллов»). Объяснил это тем, что проще достать и дешевле. Кроме того, эффект от приема более выраженный, хоть и более короткий.

За 4 недели до настоящей госпитализации на фоне употребления солей развилось психомоторное возбуждение, агрессия, конфликтовал с соседями, баррикадировал квартиру, разговаривал с несуществующими людьми. Бригадой СМП был госпитализирован в наркологическую больницу, через 10 дней выписан оттуда с улучшением. Был установлен диагноз: Психические и поведенческие расстройства вследствие употребления психостимуляторов («соли»). Синдром зависимости. Психотическое расстройство шизофреноподобное.

После выписки продолжил употребление соли, курил ее до 4 раз в день. Около 2-х недель до настоящей госпитализации началась стойкая бессонница, тревога, напряжение, испытывал страх, ощущал, что в теле появляется энергия, чувствовал в своей голове «поток энергии». Осознал, что может «энергией» исцелять людей. Испугавшись такого состояния, решил лечь в психиатрическую больницу.

Психический статус при поступлении. Сознание не помрачено. Ориентирован верно. Выглядит чудаковатым, вычурным. Продуктивному контакту доступен. Беседует доброжелательно, вежливо. На вопросы отвечает не всегда в плане заданного. Легко отвлекаем. Напряжен, тревожен. Дистанцию соблюдает. В беседе пытается себя представить в лучшем свете. Жесты невыразительные, по теме беседы. Мимика однообразна. Фон настроения снижен. Эмоционально лабилен. Не скрывает своего влечения к приему ПАВ. Наркотизацию объясняет «отсутствием энергии для жизни». В больницу пришел, потому что «испугался»: понял, что у него психоз. В руках чувствует «неприятные ощущения», «будто потоки энергии». Эмоции и мимика соответствуют обстановке и обсуждаемой теме.

Ведет себя адекватно, о своих переживаниях рассказывает спокойно. Говорит про потоки энергии, которые идут из его головы. Он этими потоками может влиять на людей «в нужном для себя русле». Рассказывает, что через эти потоки имеет связь с высшими существами, которые эти потоки направляют. Считает, что его эмоции, движения, контролируют «они». Объяснить более доходчиво свои переживания не может. Жалуется на тягу к ПАВ, «так хочется курнуть», «на душе беспокойно», «как-то не так». Просит о помощи. Говорит, что в таком состоянии находится уже около месяца, лечение «в психушке» не помогло.

Соматический статус: Кожа чистая, окраска кожи физиологическая, следы от в/в инъекций в левом локтевом сгибе. Видимые слизистые увлажненные, нормальной окраски. Слизистая зева розовая, язык влажный, чистый. Дыхание везикулярное, хрипов нет, ЧДД-17 в мин. Тоны сердца ясные, ритмичные, Пульс-80 уд. в мин, равномерный, удовлетворительного наполнения. АД-140/90 мм.рт.ст., t-36,8°C. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания отрицательный. Мочеиспускание безболезненное, достаточное. Стул оформлен, регулярный. За время лечения отрицательной динамики не наблюдалось.

Неврологический статус: при поступлении зрачки D=S; фотореакция равномерная. Язык по средней линии. Лицо симметричное. Чувствительность не нарушена. Тремора нет. В позе Ромберга устойчив. Координаторные пробы выполняет уверенно. Патологических рефлексов нет. Менингеальных знаков нет. За время лечения отрицательной динамики не наблюдалось.

Результаты клинико-диагностического обследования:

Биохимический анализ крови: ALT - 42 U/L, AST - 28 U/L, g-GT - 31 U/L, Glu - 4,5 mmol/l; билирубин общий 2,8, общий белок 74,1;

Общий анализ крови: Эритроциты - 4,55, Гемоглобин - 147,2; Лейкоциты - 8,8, СОЭ - 13;

Результаты анализов на ВИЧ, гепатиты «В», «С», сифилис VD, BL - отрицательные.

ЭКГ: ускоренный синусовый ритм, 89 уд. в мин.

Рентгенография органов грудной клетки: без патологии. Лучевая нагрузка – 1мЗв.

Лечение: Carbamazepini 600 мг/сут, Tab. Chlorprothixeni 100 мг /сут, Tab. Haloperidoli 15мг/сут, Sol. Clopixoli-Acuphasae 2,0 в/м № 3 (через 2 дня на 3-й).

Динамика состояния.

Первые дни был двигательно возбужден, беспокоен, суетлив, тревожен, напряжен, навязчив. На фоне проводимого лечения состояние улучшилось. К 26 дню состояние стало стабильным: упорядочилось поведение, выровнялось настроение, восстановился сон, стал более приветлив и активен. Суицидальных мыслей, агрессии, острых психотических расстройств не обнаруживает. Выписан по окончании лечения под наблюдение ПНД и НД, состояние удовлетворительное.

Был осмотрен клиническим психологом с заключением: психическая деятельность без признаков утомляемости, истощаемости. Долговременная и опосредованная виды памяти сохранены, оперативная память – плато без наращивания. Внимание без признаков утомляемости, объем внимания снижен. На первом плане особенности мыслительной сферы в виде тенденций к свехобобщениям, актуализации отдаленных признаков, нестандартность суждений. В мотивационной сфере формальность, снижение критичности, тенденции к разноплановости. Дезорганизации мыслительного процесса не выявлено. У больного определяются признаки аффективного уплощения, анергия, гипобулия. Социально-психологический прогноз неблагоприятный.

Психометрическое обследование

Был обследован по BPRS, PANSS. Результаты в начале и по окончании лечения (2день /30 день стационарного лечения): BPRS 79/24 балла; PANSS 83/25 баллов. Данные психометрических шкал показывают заметную положительную динамику в редукции психопатологической симптоматики.

Диагноз:

Шизотипическое расстройство (Латентная шизофрения) Синдром зависимости от психостимуляторов («соли»). Галлюцинаторно-параноидный синдром.

Заключение.

Наследственность отягощена наркологическими заболеваниями по линии отца. С раннего детства пациенту были свойственны особенности характера в виде замкнутости, обособленности, необщительности. Особенности в поведении наиболее ярко проявились в пубертатном возрасте (13-15 лет). В течение жизни у него отмечались необычные феномены восприятия в виде воздействия сущностей, ощущение проникновения энергии.

Установление точного времени начала шизофренического процесса затруднено. По имеющимся данным продуктивная симптоматика была мономорфной, скудной, проявлялась, в основном, странностями в мыслительной и поведенческой сферах. Проявления социальной дезадаптации у пациента отмечались с возраста 25 лет: больной, имея высшее образование, выбирал низко квалифицированный труд, а в последующем стал иждивенцем.

Алкогольная зависимость сформировалась стремительно. При переходе на употребление наркотиков алкоголь употреблять перестал. Наркологическое заболевание вторично, развилось на фоне имеющегося психического расстройства. В опьянении пациент преследует не эйфорию, а достижение активного бодрого состояния. Психотические расстройства развивались у больного только на фоне систематического приема «солей». Психоз и в первый, и во второй раз проявлялись галлюцинаторно-параноидным синдромом.

После выхода из психоза у больного определялись заметные признаки эмоционально-волевого уплощения и интеллектуального снижения. Пациент в беседе с врачом без рассказывает о своих сексуальных предпочтениях (проявления регрессивной синтонности по А.С. Тиганову) Аффект сдержанный, пациент эмоционально холодный, отрешенный. Определяются специфические нарушения мышления.

Это клиническое наблюдение демонстрирует взаимное влияние шизофренического процесса и синдрома зависимости друг на друга. Взаимодействие двух патологических процессов приводит к изменению клинической картины обоих заболеваний. Психотические расстройства

развивались только на фоне употребления синтетических психостимуляторов (употребление алкоголя, мефедрона не приводило к развитию психозов).

Клиническая картина психозов имела следующую динамику: сначала преобладали истинные вербальные галлюцинации, аффект страха, бред преследования. В дальнейшем картина усложнялась, формировались элементы псевдогаллюцинаций, психоз больше приобретал черты эндогенного.

Клиническое наблюдение № 2.

Больной С., 1996 г.р. (27 лет).

Поступил на лечение в психотическом состоянии. При поступлении предъявлял *жалобы* на чувство страха, бессонницу, напряженность.

Из анамнеза. Госпитализируется первый раз. Наследственность отягощена алкоголизмом дяди. Рос и развивался соответственно возрасту. Посещал детские дошкольные учреждения. Увлекался футболом и хоккеем. Обучался в общеобразовательной школе, адаптировался с трудом, долго привыкал к коллективу, рос замкнутым, тихим, робким, обидчивым ребенком, не мог постоять за себя, часто подвергался обидам, насмешкам. Успеваемость была средней, часто прогуливал занятия, связался с асоциальной компанией, пробовал нюхать летучие растворители. С 12 лет начал употреблять алкоголь, пил раз в неделю водку или пиво, любил напиться до оглушения. Имел ограниченный круг общения, в основном состоящий из неблагополучных детей. В 8 классе остался на 2-ой год. Потом перестал ходить в школу. Объясняет: «захотелось свободы». Ничем не занимался, нигде не учился. С 15 лет начал курить каннабиноиды. От службы в армии был освобожден по зрению, на работу не устроился, время проводил в асоциальных компаниях, ежедневно курил марихуану, иногда «баловался» амфетаминами и таблетками «экстази». С 17 лет начал работать на неквалифицированных работах: грузчик, курьер. С 19 лет начал употреблять соль. Остальные ПАВ, в том числе и алкоголь, употреблять перестал. Психическим расстройством страдает с 23 лет. Дважды лечился в психиатрической больнице. Установлен диагноз: Параноидная шизофрения, непрерывный тип течения.

Галлюцинаторно-параноидный синдром. ПНД посещал периодически, назначенную терапию не принимал. Употребление ПАВ продолжал.

В 24 года проходил лечение в наркологической больнице в связи с развившимся психотическим состоянием. Установлен диагноз: Психические и поведенческие расстройства вследствие употребления психостимуляторов (соли). Синдром зависимости. Психотическое расстройство преимущественно бредовое. После выписки НД не посещал.

За неделю до текущей госпитализации после курения соли появилось необъяснимое чувство страха, не спал ночами, нарастало двигательное возбуждение, метался по квартире, возникли мысли, что за ним следят. Впоследствии понял, что это были «люди из органов». Стал неадекватно вести себя дома, считал, что родственники «заодно» с преследователями. В таком состоянии по настоянию родственников был госпитализирован в психиатрическую больницу.

Соматический статус: Кожа чистая, повреждений нет. Видимые слизистые увлажненные, нормальной окраски. Слизистая зева розовая, язык влажный, обложен белым налетом. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет, ЧДД-17 в мин. Тоны сердца ясные, ритмичные, Пульс- 110 уд. В мин, равномерный, удовлетворительного наполнения. АД-140/100 мм.рт.ст., t-36,9°C. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания отрицательный. Мочеиспускание безболезненное, достаточное. Стул оформлен, регулярный. За время лечения отрицательной динамики не наблюдалось.

Неврологический статус: при осмотре зрачки D=S; фотореакция равномерная. Тремора нет. Язык по средней линии. Лицо симметричное. Чувствительность и кожные рефлексы в норме. В позе Ромберга устойчив. Координаторные пробы выполняет правильно. Патологических рефлексов нет. Менингеальных знаков нет. За время лечения отрицательной динамики не наблюдалось.

Психический статус: Сознание не помрачено. Ориентирован верно. Двигательно возбужден, мечется по надзорной части, испытывает страхи, на

лице выражение ужаса. Погружен в свои переживания. Часто оглядывается по сторонам. Напряжен, речь сбивчивая. Мышление непоследовательное, с соскальзыванием, с трудом сосредотачивается, легко отвлекается, растерян. На вопросы отвечает кратко, говорит, что не «может расслабиться» и «успокоиться». Других психотических расстройств (галлюцинаций), суицидальных мыслей, агрессии не выявляет.

Результаты клинико-диагностического обследования: Биохимический анализ крови: АСТ - 30, АЛТ - 19,0, ГГТ - 16,0, Глюкоза - 7,80 ммоль/л, билирубин общ. 11,0, общ. Белок 74, триглицериды - 0,64 ммоль/л, холестерин - 2,77 ммоль/л;

Общий анализ крови: эр. - 5,36, гемогл. - 164,40, лейкоц. - 6,8, СОЭ - 8,0; Анализы на ВИЧ, сифилис, Hbs, BD, BL, anti-HCV - отрицательные. Флюорография - без патологии. Доза – 0,05 мЗв.

ЭКГ: синусовый ритм 62 уд.в мин.

Лечение: Sol. Haloperidoli 0,1% - 1,0 в/м 3 раза в день № 6; Далее перевод на таблетированную форму. Tab. Bromdihydrochlorphenylbenzodiazepini 1 мг: по 1 таб 3 раза в день № 6; Dr. Aminazini 50 мг: по 1 др 3 раза в день № 3.

Состояние в динамике.

Первые дни был астенизирован, тревожен, плохо спал, был раздражителен. На контакт шел неохотно, но на 3-4 день поделился, что думает о том, где его ждут преследователи. Рассказал, что сначала был уверен в этом, а теперь стал сомневаться, что они были. Допускал мысль, что все с ним случившееся – это результат употребления соли. К 20-м суткам проявления психоза купированы, окреп физически, упорядочилось поведение, выровнялся аффект, восстановился сон. Тяга к употреблению ПАВ сохранялась. На 21-й день терапии заявил, что в дальнейшем лечение не видит смысла, отказался от лечения. Психотических расстройств, суицидальных мыслей, агрессии не обнаруживал. Выписан в удовлетворительном состоянии по окончании лечения под наблюдение НД и ПНД по месту жительства.

Диагноз: Параноидная шизофрения, непрерывный тип течения. Психические и поведенческие расстройства вследствие употребления психостимуляторов (соли). Синдром зависимости. Аффективно-бредовой синдром.

Заключение.

Пациент из наследственно отягощенной семьи. Страдает психическим заболеванием. Данных анамнеза для установки диагноза синдрома зависимости от алкоголя и/или каннабиноидов недостаточно. За сформированный синдром зависимости от психостимуляторов свидетельствуют наличие вполне определенного осознанного влечения к веществу, систематический постоянный прием и рост толерантности к веществу. Развитие психотического расстройства произошло на фоне интоксикации синтетическими катинонами. Психоз по времени был длительным, по структуре – аффективно-бредовым. Тактика терапии выбрана соответствующая: назначение нейролептиков и бензодиазепиновых транквилизаторов. Проявления психоза были купированы к 3-й неделе пребывания в стационаре.

Клиническое наблюдение № 3.

Пациент И., 23 года.

Анамнез со слов больного, его матери. Уроженец Краснодар. Наследственность психическими заболеваниями не отягощена. Отец больного страдал хроническим алкоголизмом, умер (в алкогольном опьянении замерз на улице). Рос и развивался соответственно возрасту. Посещал детские дошкольные учреждения, адаптировался с трудом: много плакал, не хотел оставаться без матери, с трудом сходилась с другими детьми.

С 7 лет обучался в школе, успевал удовлетворительно. По характеру формировался послушным, застенчивым, боязливым. Был замкнутым, малообщительным, не имел друзей, не стремился к этому. С раннего детства отмечалась необычность интересов. Он «собирал схемы своей будущей машины». Детали и части схем любил искать на улице, вблизи мусорок, около строительных объектов и пр. Закончил 8 классов. В дальнейшем обучался в ПТУ на электромонтажника. В 18 лет был призван в армию, служил в войсках связи.

Демобилизован в 20 лет, на работу устраиваться не спешил. По специальности работать не стал. Непродолжительное время работал продавцом компьютерной техники. Жил с матерью, на ее иждивении. Отношения с девушками не заводил: не было желания. Своим образом жизни не тяготился.

В возрасте 20 лет впервые попробовал каннабиноиды. Ощущения «не понял». В дальнейшем еще несколько раз курил марихуану, без признаков формирования зависимости. С возраста 20-21 года стал употреблять «соли». Заказывал их через интернет. Эффект от употребления нравился: появлялась энергия, хотелось что-то делать, становился веселым, мог долго не спать, играл за компьютером. Рассказывал: «когда употреблял соль, чувствовал, что жизнь имеет краски, я хотел общаться, нравиться девушкам». Через короткое время (1-2 месяца) употребление приобрело систематический характер: употреблял 2-3 раза в неделю. Сначала внутрь, потом перешел на курение. В периоды, когда наркотика не было, ощущал внутреннее напряжение, опустошение, осознавал свое желание принять наркотик. Изменился по характеру: часто был напряженным, стал подозрительным, перестал общаться даже с теми немногими друзьями, которые у него были. В возрасте 22 лет после очередного приема ПАВ изменился в поведении, сообщил, что «стал слышать голос, который приказал ему себя убить. Со слов больного: «голос сказал, что я не должен жить». Голос мужской, тихий, извне. Поведение стало неадекватным. Нанес себе крупные порезы в область шеи, рук и ног. Скорой помощью был доставлен в отделение реанимации многопрофильной больницы, откуда после окончания лечения переведен в психиатрическую больницу, где находился в течение 2-х месяцев. Был установлен диагноз «Шизофрения параноидная, эпизодический тип течения». Диагноз наркологического заболевания в то время установлен не был, так как больной скрыл употребление ПАВ. Выписался для продолжения лечения в условиях дневного стационара больницы, с рекомендациями обратиться в ПНД по месту жительства. Назначенное лечение дома не принимал. Рассказал, что после выписки из больницы стал ощущать «депрессии»: выраженное снижение настроения, нежелание что-либо делать, отсутствие мыслей («пустота в голове»). В такие периоды не следил за собой, не

мылся, ходил в грязной одежде, мусорил в комнате, не убирался. Эти состояния были регулярными, длились до 1-2 недель. Вернулся к употреблению ПАВ через три месяца воздержания. На фоне употребления ПАВ настроение улучшалось. Употребление носило систематический характер – 3-5 дней в неделю. Стал замечать, что употребление ПАВ приводит к еще более худшему состоянию. Был подозрителен. С матерью разговаривал раздраженно, периодически становился агрессивен. Нигде не работал, проживал на иждивении у матери. Свободное время чаще всего проводил в своей комнате за компьютером. За собой не следил, в своей комнате не убирал. Матери также запрещал там убираться.

Текущий психоз – второй. Связан с употреблением синтетических психостимуляторов. За 5 дней до настоящей госпитализации на фоне употребления соли состояние изменилось: чувствовал, что «сходит с ума», слышал «звук будильника в голове», очень пугался этих звуков, бегал, метался по квартире, сказал, что «уже 12 ночей не спал», дома был растерянным, постоянно что-то искал. Появилось чувство немотивированного страха, стал прятаться, просил никого не пускать в квартиру. Потом стал слышать приказы, которые передаются ему «через кору головного мозга, так как в мозге установлен передатчик». Голос требовал опять «убить себя». Накануне госпитализации, испугавшись своего состояния перестал принимать ПАВ, однако состояние не улучшалось. Мать вызвала скорую помощь, был госпитализирован в психиатрическую больницу.

Соматический статус: Кожа чистая. Слизистая зева розовая, язык влажный, чистый. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет, ЧДД – 18', ЧСС – 70'. Тоны сердца ясные, ритмичные. АД-140/90 мм.рт.ст., t-36,8°C. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания отрицательный. Мочеиспускание безболезненное, достаточное. Стул оформлен, регулярный. За время лечения отрицательной динамики не наблюдалось.

Неврологический статус: при осмотре зрачки D=S; фотореакция сохранена. Тремор пальцев рук. Лицо симметричное. Язык по средней линии. Чувствительность и кожные рефлексы в норме. В позе Ромберга поштывание.

Пальценосовая проба с промахиванием. Патологических рефлексов нет. Менингеальных знаков нет. За время лечения отрицательной динамики не наблюдалось. При выписке очаговой неврологической симптоматики не обнаруживалось.

Психический статус при поступлении: Сознание не помрачено. Ориентирован верно: правильно называет число, месяц, год, место, где он находится, свои данные. Задумчив, молчалив, на вопросы отвечает после паузы, с затруднением подбирает слова. В беседе недостаточно откровенен. На вопросы отвечает кратко, односложно. Напряжен, своих переживаний до конца не раскрывает. Мимика галлюцинаторная, к чему-то прислушивается, смотрит отвлеченно в сторону, присматривается. Настроение снижено, испытывает страх, рассказывает, что слышит звуки в голове («постоянно слышу будильник в голове»). Рассказал, что уже довольно долгое время употребляет соли («кристаллы»). В беседе удалось выяснить, что психотическое состояние развилось после очередного употребления соли.

Результаты клинико-диагностического обследования.

Биохимический анализ крови: Glu - 4,30 mmol/l, ГГТ - 27, билирубин общий – 5,2, общий белок - 64.8 г/л;

Общий анализ крови: Эритроциты - 4,58, Гемоглобин - 149.80, Лейкоциты - 6.6, СОЭ -14;

Результаты анализов на ВИЧ, гепатит «В», сифилис-отрицательные, гепатиты «С»-отрицательно.

ЭКГ: синусовый ритм; 77 уд/мин, нормальное положение ЭОС;

Рентгенологическое исследование: патологических изменений в легких не выявлено. Доза - 0,1 мЗв.

Лечение: Sol. Natrii Chloridi 400,0, Sol. Magnezii sulfatis 25%-10,0, Sol. Kalii Chloridi 4%-10,0 - №5; Tab. Bromdigidrochlorphenibenzodiazepini до 6 мг/сут №5; Sol. Haloperidoli 0,5% - 1,0 х3р/сут в/м №5; Tab. Haloperidoli 20 мг/сут №30.

Динамика состояния: Первые дни сохранялись тревожность, напряженность, подозрительность, настороженность, испытывал слуховые галлюцинации. На 5-сутки появилась раздражительность, был возбужден, по

бредовым мотивам напал на больного, ударив его бутылкой по голове, пытался разбить окно цветочным горшком. Заявил, что ему не нравятся условия отделения, говорил, что «здесь находятся переодетые в больных люди, которые на самом деле являются «членами секты «мир без наркотиков». Трактует действия докторов бредовым образом, считает, что они находятся в сговоре с членами секты. Легко отвлекаем.

На фоне проводимой дезинтоксикационной и нейролептической терапии состояние больного продолжало определяться бредовой симптоматикой. Был убежден в том, что в отделении есть люди, которые хотят нанести ему вред, говорил о своих намерениях обратиться в полицию. Появилась и нарастала параноидная симптоматика: «слышал» в разговорах окружающих, что над ним проводят «эксперименты», «ощущал» негативное отношение к себе персонала. Был убежден, что в больнице в результате «экспериментов врачей» у него «отказала часть мозга и стала передавать информацию» от персонала отделения. Сохранялись немотивированная тревога, беспокойство, но пациент лишь вскользь говорил о своих переживаниях из-за патологической убежденности в «сговоре врачей». В беседе был напряжен, тревожен, периодически оглядывается по сторонам. Имели место элементы психических автоматизмов: «кто-то пытается мною руководить», «возможно, вкладывают сны в мою голову». Свое состояние болезненным не считал. Убежден в реальности происходящих событий. Суицидальные мысли отрицал. Данное состояние с незначительной динамикой продолжалось в течение 4-х недель. В течение 5-й недели терапии редуцировалось.

Психический статус при выписке: Дистанцию в беседе соблюдает. Свои переживания до конца не раскрывает, склонен к диссимуляции своего состояния, сообщает что «меня ничего не беспокоит, все нормально». Активно интересуется сроками выписки. Мышление паралогичное, торпидное, малопродуктивное. Темп мышления замедлен. Фон настроения ровный. Внимание истощаемое, трудно переключаемое. Бредовые идеи активно не высказывает. Интеллектуально-мнестически снижен по эндогенному типу. Суицидальные мысли не высказывает, их наличие отрицает. Агрессивных и

аутоагрессивных тенденций на момент осмотра не демонстрирует. У больного отмечаются снижение продуктивности умственной работоспособности, истощаемость психических процессов. Внимание неустойчивое, со снижением объема и продуктивной концентрации, переключаемость нарушена. Мышление замедленное по темпу, паралогичное. Эмоционально уплощен, заторможен, пассивен, наблюдаются параноидный компонент в переживаниях, своеобразие восприятия, снижение уровня жизненной активности, энергетического потенциала и волевых процессов, критико-прогностические функции снижены, социальная адаптация снижена, эмоционально-волевой дефект.

Психометрическое обследование. Был обследован по BPRS, PANSS. Результаты в начале и по окончании лечения (2день /30 день стационарного лечения): BPRS 71/22 балла; PANSS 79/14 баллов. Данные психометрических шкал показывают заметную положительную динамику в редукции психопатологической симптоматики.

После выписки пациенту рекомендовано посещение ПНД и НД.

Диагноз:

Шизофрения параноидная эпизодический тип течения с нарастающим дефектом. Психические и поведенческие расстройства вследствие употребления психостимуляторов (соли). Синдром зависимости. Аффективно-бредовой синдром (психотическое расстройство развилось на фоне употребления ПАВ).

Заключение.

С раннего детства пациенту были свойственны замкнутость и необщительность. Предпочитал уединение общению с людьми. В период школьного возраста отмечалась необычность интересов. Будучи взрослым человеком, не смог устроить личную жизнь. Также не смог адаптироваться социально. Не способен к работе в коллективе. В данном случае, по всей видимости, начало проявлений шизофрении совпало с началом употребления психостимуляторов. После начала употребления психостимуляторов наблюдалось утяжеление проявлений основного заболевания. Развитие первого психоза происходило не резко, на фоне интоксикации ПАВ. Психоз был представлен

галлюцинаторно-бредовым синдромом. Сначала в клинической картине преобладали истинные галлюцинации, а также явления аутоагрессии. Психотическая симптоматика держалась долгое время, появились специфические нарушения мышления. Это по совокупности симптоматики позволило установить психиатрический диагноз. После выписки больной не стал принимать соответствующую терапию, а продолжил употребление ПАВ. Второй психотический эпизод также развился на фоне приема ПАВ. По описанию психоза видно, что его клиническая картина усложнилась. Истинные галлюции сменили псевдо-, бредовая симптоматика представлена несистематизированным бредом отношений, преследования, инсценировки с аффективно измененным фоном настроения в виде напряженности, дисфоричности, страхов, сопровождающихся подозрительностью. В высказываниях больного наблюдаются противоречия, случайные выводы. Особенности мышления больного свойственны шизофреническому процессу. Оно фрагментарное, непоследовательное. Обращает на себя непреклонная уверенность больного в адекватности своих бредовых построений, что свидетельствует о стойкости бреда.

Данный клинический случай демонстрирует, насколько сложно бывает установить правильный диагноз. Как правило, в условиях психиатрической больницы наркологическая патология не учитывается (пропускается врачами в силу многих причин). Обращает на себя внимание усложняющаяся в динамике коморбидного процесса структура психотических эпизодов: если в первом случае явно прослеживались признаки экзогенного психоза, то при втором психотическом эпизоде усложнилась фабула бреда, присоединились псевдогаллюцинации. Кроме того, в данном клиническом случае наглядно продемонстрировано, что употребление ПАВ утяжеляет течение шизофрении, о чем свидетельствуют нарастающие негативные нарушения, социальная отгороженность, личностный регресс.

Клиническое наблюдение № 4.

Больной Х., 2001 г.р. (22 года).

Анамнез со слов больного, родственников. Наследственность психопатологически не отягощена. Раннее развитие без особенностей. В школу пошел с 7 лет. Психическое состояние стало меняться с 12-летнего возраста – стал возбужденным, нервным. После окончания 8 класса поступил в СПТУ (автомеханик). После того, как в 15 лет был избит сверстниками, манифестировали проявления замкнутости, отстраненности. Наблюдался у психиатра по прежнему месту жительства (г. Новоуральск). Не женат, детей нет. Был установлен диагноз: «Параноидная шизофрения, непрерывный тип течения». В качестве поддерживающей терапии принимал: аминазин, циклодол. Является инвалидом 2 группы. Проживает с матерью и отчимом, не работает. В семье конфликтные взаимоотношения. Неоднократно проходил лечение по прежнему месту жительства и в ПНО г. Анапа.

Психическое состояние ухудшилось резко. Выяснилось, что на фоне употребления «соли» стал возбужденным, нарушился ночной сон, стал неадекватен в поведении. Был агрессивен, ломал дома мебель, конфликтовал с соседями. Поступил по скорой помощи в сопровождении сотрудников полиции в связи с ухудшением психического состояния.

Психический статус при поступлении: Сознание не помрачено. Ориентирован правильно. Контакт доступен. Выражение лица напряженное, смотрит на врача исподлобья. Зрительный контакт не поддерживает. В беседу с врачом вступает охотно. Рассказал, что «курил кристаллы через трубку». Через несколько употреблений появилось ощущение преследования, казалось, что видит преследователей случайных попутчиков, думал, что спец службы маскируются под гражданских людей и следят. Потом возникло ощущение, что мать и отчим установили в доме камеры и подставным образом хотят переписать имущество на себя, в связи с этим начал ломать мебель, разбирать стены и декоративные предметы дома в поисках камер. Мышление ускорено, легко отвлекаем. Признает свои проблемы с наркотиками, просит о помощи, сообщает, что хочет прекратить, но не может найти сил. Суицидальных мыслей не высказывает. Потребность во сне снижена, аппетит снижен. Критика к состоянию формальная.

Соматический статус: Кожа чистая, повреждений, следов от инъекций не выявлено, окраска кожи физиологическая. Видимые слизистые увлажненные, нормальной окраски. Слизистая зева розовая, язык влажный, чистый. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет, ЧДД-17 в мин. Тоны сердца ясные, ритмичные, Пульс-70 уд. в мин, равномерный, удовлетворительного наполнения. АД-110/70 мм.рт.ст., t-36,2°C. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень у края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания отрицательный. Мочеиспускание безболезненное, достаточное. Стул оформлен, регулярный. За время лечения отрицательной динамики не наблюдалось.

Неврологический статус: при поступлении зрачки D=S; фотореакция равномерная. Язык по средней линии. Лицо симметричное. Чувствительность не нарушена. Тремора нет. В позе Ромберга устойчив. Координаторные пробы выполняет уверенно. Патологических рефлексов нет. Менингеальных знаков нет. За время лечения отрицательной неврологической динамики не наблюдалось.

Результаты клинико-диагностического обследования:

Биохимический анализ крови: ALT - 44 U/L, AST - 26 U/L, g-GT - 33 U/L, Glu - 4,1 mmol/l; билирубин общий 2,8, общий белок 74,2; общий анализ крови: Эритроциты - 4,55, Гемоглобин - 147,0; Лейкоциты - 8,8, СОЭ - 10; Результаты анализов на ВИЧ, гепатиты «В», «С», сифилис VD, BL - отрицательные. ЭКГ: ускоренный синусовый ритм, 89 уд. в мин.

Рентгенография органов грудной клетки: без патологии. Доза – 0,1 мЗв.

Лечение.

Sol. Natrii chloridi 0,9% - 800 мл /сут №3, Bromdigidrochlorphenilbenzodiazepini 4 мг/сут, Quetiapini с нарастанием дозы от 100 до 600 мг в сутки.

Динамика состояния.

В первые трое суток пациент был астенизирован, сонлив, большую часть времени проводил в постели. К 5 суткам стал активнее, но на выписке не

настаивал, стал много времени проводить в компании других пациентов. На беседы был консультирован психиатром-наркологом. При осмотре состояние было удовлетворительным, пациент уверенно говорил о том, что мать и отчим действительно хотят переписать на себя имущество, в связи с чем следят за ним. Уточнил, что в клинике никаких признаков слежки не замечает. Инфузионная терапия и бензодиазепины были отменены. Лечение продолжил приемом кветиапина.

Общее пребывание в стационаре составило 30 дней. Выписан по окончании лечения под наблюдение ПНД и НД, состояние удовлетворительное.

Диагноз:

Параноидная шизофрения, непрерывный тип течения. Употребление синтетических катинонов с вредными последствиями

Заключение.

Диагноз шизофрении не вызывает сомнений, она развилась после получения травмы. Данных за синдром зависимости недостаточно. Учитывая, что пациент употреблял синтетические катиноны систематически на протяжении месяца, их употребление спровоцировало развитие психотического расстройства, можно предполагать у него употребление с вредными последствиями.

Клиническая картина психоза была характерной для употребляющих синтетические катиноны. Она проявлялась первичным бредом преследования малого размаха.

На фоне дезинтоксикационной терапии, антипсихотиков и бензодиазепинов состояние стабилизировалось. Бредовая симптоматика сохранялась длительно – до 3,5 недель.

Клиническое наблюдение № 5.

Больной Б., 1984 г.р. (37 л.)

Поступил на лечение в психотическом состоянии. При поступлении предъявлял жалобы на бессонницу, напряженность, тревогу, влечение к ПАВ.

Из анамнеза. Наследственность отягощена: отец злоупотребляет алкоголем, 2 родных брата также злоупотребляют алкоголем. О раннем развитии данные скудные. У матери наблюдался тяжелый токсикоз в 1-м триместре. Родился в срок. Раннее развитие с отставанием. Посещал ДДУ, но долго не мог найти контакт с окружающими. С 7 лет обучался в школе, успевал с трудом, плохо усваивал материал. Интересов и увлечений не имел. Первая проба алкоголя в 14 лет. Психическим расстройством страдает с 17 лет. Дважды лечился в СПб №2. Установлен диагноз: «Параноидная шизофрения, непрерывный тип течения». Была одна суицидальная попытка. Связана ли она с употреблением ПАВ, выяснить не удалось. Дату последней выписки из ПБ назвать затрудняется (2015-2018 гг.). Дома поддерживающее лечение не принимал. С 16 лет сформировался систематический ежедневный прием. Со слов пациента: «пью по 1-2 бутылочке пива в день». Закончил 8 классов, обучение далее нигде не продолжал. В 20 лет женился, от брака дочь 9 лет, брак распался. С 20 лет работает разнорабочим. С 20 до 25 лет толерантность выросла до 4 литров пива в день. К этому возрасту сформировался алкогольный абстинентный синдром: по утрам тремор рук, потливость, головная боль, тревога. Установлен наркологический диагноз: «Психические и поведенческие расстройства вследствие употребления алкоголя. Синдром зависимости». Дважды проходил лечение в наркологической больнице. Ремиссия не формировалась. С возраста 35 лет стал курить соль, быстро перешел на ежедневное употребление. Алкоголь употреблять перестал. Незадолго до настоящей госпитализации более 2-х недель подряд курил соли. Когда попытался отказаться от употребления соли, появились тревога, бессонница, отмечалось двигательное возбуждение. Начал разговаривать сам с собой, видел несуществующие предметы, разговаривал с ними, бегал по квартире с ножом. По скорой помощи (в сопровождении матери) госпитализирован в психиатрический стационар.

Соматический статус: Слизистая зева розовая, язык влажный, обложен желто-серым налетом. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет, ЧДД-18 в мин. Тоны сердца ясные, ритмичные, Пульс- 110

уд. в мин, равномерный, удовлетворительного наполнения. АД-140/90 мм.рт.ст., t-37,2°C. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень + 2 см из-под края реберной дуги. Селезенка не пальпируется. Симптом поколачивания отрицательный. Мочеиспускание безболезненное, достаточное. Стул оформлен, регулярный. За время лечения отрицательной динамики не наблюдалось.

Неврологический статус: зрачки D=S; фотореакция ослаблена. Тремор пальцев рук, головы, языка. Лицо симметричное. Язык по средней линии. Чувствительность и кожные рефлексы в норме. В позе Ромберга шатается. Пальценосовую пробу выполняет с промахиванием. Патологических рефлексов нет. Менингеальных знаков нет. За время лечения отрицательной динамики не наблюдалось.

Психический статус: Сознание ундулирующее. Ориентирован в собственной личности, месте – правильно, во времени – неправильно, путает даты, месяцы, день и ночь. Двигательно беспокоен, суетлив, неусидчив. Речь с напором, ускорена. Аффект тревожный, больной напряжен, навязчив. Эмоционально лабилен, легко истощается. Рассказал, что «видел» дома крыс, пытался от них спастись. Еще говорил, что к нему приходил его знакомый (со слов мамы, этот знакомый в настоящее время проживает в другом городе) вместе с «какими-то пацанами», они хотели у нашего пациента забрать деньги и другие ценности, а его убить (со слов мамы, денег у нашего пациента нет, ценностей в квартире – серебряная ложка). Поэтому пациент защищался: «взял нож, чтобы отпугнуть их». В процессе беседы подходит к стене, внимательно ее разглядывает. На вопрос: «Почему?» - отвечает: «на стене висит ярко окрашенная бумага – разглядываю... красиво... Как сюда попала?...» На полу отделения увидел разлитое варенье, стал как будто тряпкой вытирать пол.

Мышление вязкое, память, интеллект невысокие, примитивен. неуместно шутит. Суицидальных мыслей нет.

Результаты клинико-диагностического обследования:

Биохимический анализ крови: ALT - 64,0 (U/L), АСТ- 33,0, g-GT - 63,0 (U/L), Glu - 4,70 (mmol/l);

Клинический анализ крови: Эритроциты-4,33 ($\cdot 10^{12}/л$), Гемоглобин-138,50 (г/л), Лейкоциты- 17,0 ($\cdot 10^9/л$), СОЭ - 1,0 (мм/час);

ЭКГ: Ускоренный синусовый ритм. Отклонение ЭОС влево. Блокада передней ветви левой ножки пучка Гиса.

Рентгенография легких: патологии нет, нагрузка 0,076 МЗВ.

Лечение:

Инфузионная терапия, витаминотерапия; Tab. Bromdihydrochlorphenilbenzodiazepini 1 мг по 1 таб х 3р. № 5; На ночь: Sol. Bromdihydrochlorphenilbenzodiazepini 0,1% - 4,0 в/м н/н + Sol. Haloperidoli 1,0 в/м н/н № 5; Tab. Paglupherali № 3 по 2 таб н/н № 5.

Динамика состояния.

Поступил в психотическом расстройстве, по структуре – делирий. С первого дня крайне навязчив, тревожен, беспокоен, охвачен мыслями о ПАВ. В процессе проводимого лечения к 3-му дню делириозные расстройства купированы. Патологической продуктивной симптоматики не было. Пороявлялись специфические негативные расстройства. К лечению относился формально. Прошел курс лечения 30 дней. Выписан с улучшением с рекомендацией к посещению ПНД, НД по месту жительства.

Диагноз:

Параноидная шизофрения, непрерывный тип течения. Психические и поведенческие расстройства вследствие употребления алкоголя. Синдром зависимости. Делирий вследствие употребления психостимуляторов (соли).

Заключение.

Пациент из наследственно отягощенной семьи. Начало психического заболевания относится к возрасту 17 лет. Формирование синдрома зависимости от алкоголя произошло в подростковом возрасте, прогрессивность заболевания – средняя. После формирования ААС произошло утяжеление заболевания – присоединились синтетические катиноны. Интересно, что пациент алкоголь употреблял в форме псевдозапоев, а соли – в постоянной форме. Развитию

психотического расстройства предшествовала длительная интоксикация. При резком отказе от употребления ПАВ произошло развитие психоза. Психоз проявлялся как классический делирий с помрачением сознания, истинными, преимущественно зрительными, галлюцинациями. Тактика терапии выбрана соответствующая: проведение инфузионной терапии, витаминотерапия, бензодиазепиновые транквилизаторы, нейролептики. Делирий был купирован в короткие сроки – на 3-й день лечения. В дальнейшем получал лечение по поводу психического заболевания.

ПРИЛОЖЕНИЕ В. РАСЧЕТ ОТНОШЕНИЯ ШАНСОВ

Формула для расчета Отношения Шансов (ОШ/OR): $ОШ = (a \times d) / (b \times c)$

- **ОШ = 1:** Шансы одинаковы в обеих группах. Нет разницы.
- **ОШ > 1:** Шанс выше в основной группе.
- **ОШ < 1:** Шанс *ниже* в основной группе.

Таблица В.1 – Обращение к психиатру до манифестации психического заболевания

Показатель	ДА	НЕТ	ВСЕГО
Основная группа	5 (a)	70 (b)	75 (c+d)
Контрольная группа	15 (c)	68 (d)	83 (a+b)
Всего	20 (a+c)	138 (b+d)	158
$ОШ = (5 \times 68) / (15 \times 70) = 340 / 1050 = 0,323$			

Таблица В.2 – Анализ показателя «иллюзии» в сравнении в группах

Показатель	ДА	НЕТ	ВСЕГО
Основная группа	62 (a)	13 (b)	75 (c+d)
Контрольная группа	18 (c)	65 (d)	83 (a+b)
Всего	80 (a+c)	78 (b+d)	158
$ОШ = (62 \times 65) / (18 \times 13) = 4030 / 234 = 17,22$			

Таблица В.3 – Анализ показателя «Аффективные нарушения в психозе» в сравнении в группах

Показатель	ДА	НЕТ	ВСЕГО
Основная группа	35 (a)	40 (b)	75 (a+b)
Контрольная группа	19 (c)	64 (d)	83 (c+d)
Всего	54 (a+c)	104 (b+d)	158
$ОШ = (35 \times 64) / (19 \times 40) = 2240 / 760 = 2,947$			

Таблица В.4 – Анализ показателя «галлюцинации истинные» в сравнении в группах

Показатель	ДА	НЕТ	ВСЕГО
Основная группа	50 (a)	25 (b)	75 (a+b)
Контрольная группа	34 (c)	49 (d)	83 (c+d)
Всего	84 (a+c)	74 (b+d)	158
$OШ = (50 \times 49) / (34 \times 25) = 2450 / 850 = 2,882$			

Таблица В.5 – Анализ показателя «зрительные и тактильные галлюцинации» в сравнении в группах

Показатель	ДА	НЕТ	ВСЕГО
Основная группа	34 (a)	41 (b)	75 (a+b)
Контрольная группа	23 (c)	60 (d)	75 (c+d)
Всего	57(a+c)	101 (b+d)	158
$OШ = (34 \times 60) / (41 \times 23) = 2040 / 943 = 2,163$			

Таблица В.6 – Анализ показателя «псевдогаллюцинации» в сравнении в группах

Показатель	ДА	НЕТ	ВСЕГО
Основная группа	39 (a)	36 (b)	75 (a+b)
Контрольная группа	82 (c)	1 (d)	83 (c+d)
Всего	121 (a+c)	37 (b+d)	158
$OШ = (39 \times 1) / (36 \times 82) = 39 / 2952 = 0,013$			

Таблица В.7 – Анализ показателя «Агрессия» в сравнении в группах

Показатель	ДА	НЕТ	ВСЕГО
Основная группа	50 (a)	25 (b)	75 (a+b)
Контрольная группа	39 (c)	44 (d)	83 (c+d)
Всего	89 (a+c)	69 (b+d)	158
$OШ = (50 \times 44) / (39 \times 25) = 2200 / 975 = 2,256$			

Таблица В.8 – Анализ показателя «бред преследования» в группах в сравнении

Показатель	ДА	НЕТ	ВСЕГО
Основная группа	64 (a)	11 (b)	75 (a+b)
Контрольная группа	64 (c)	19 (d)	83 (c+d)
Всего	128 (a+c)	30 (b+d)	158
$ОШ = (64 \times 19) / (64 \times 11) = 19 / 11 = 1,73$			

Таблица В.9 – Анализ показателя «парафренный бред» в группах в сравнении

Показатель	ДА	НЕТ	ВСЕГО
Основная группа	9 (a)	66 (b)	75 (a+b)
Контрольная группа	31 (c)	52 (d)	83 (c+d)
Всего	40 (a+c)	118 (b+d)	158
$ОШ = (9 \times 52) / (31 \times 66) = 468 / 2046 = 0,229$			

Таблица В.10 – Анализ показателя «кататония» в сравнении в группах

Показатель	ДА	НЕТ	ВСЕГО
Основная группа	20 (a)	55 (b)	75 (a+b)
Контрольная группа	49 (c)	34 (d)	83 (c+d)
Всего	69 (a+c)	89 (b+d)	158
$ОШ = (20 \times 34) / (49 \times 55) = 680 / 2695 = 0,252$			

Таблица В.11 – Анализ показателя «онейроид» в сравнении в группах

Показатель	ДА	НЕТ	ВСЕГО
Основная группа	3 (a)	72 (b)	75 (a+b)
Контрольная группа	10 (c)	73 (d)	83 (c+d)
Всего	13 (a+c)	145 (b+d)	158
$ОШ = (3 \times 73) / (10 \times 72) = 219 / 720 = 0,304$			

Таблица В.12 – Анализ показателя «делирий» в сравнении в группах

Показатель	ДА	НЕТ	ВСЕГО
Основная группа	23 (a)	52 (b)	75 (a+b)
Контрольная группа	0 (c)	83 (d)	83 (c+d)
Всего	23 (a+c)	135 (b+d)	158
Для расчета ОШ необходимо использовать поправку Холдена 0,5 ко всем ячейкам (т.к. делить на 0 нельзя) $\text{ОШ} = (23,5 \times 83,5) / (0,5 \times 52,5) = 1962,25 / 26,25 = 74,75$			

Таблица В.13 – Анализ показателя «сумерки» в сравнении в группах

Показатель	ДА	НЕТ	ВСЕГО
Основная группа	5 (a)	70 (b)	75 (a+b)
Контрольная группа	0 (c)	83 (d)	83 (c+d)
Всего	23 (a+c)	135 (b+d)	158
Для расчета ОШ необходимо использовать поправку Холдена 0,5 ко всем ячейкам (т.к. делить на 0 нельзя) $\text{ОШ} = (5,5 \times 83,5) / (0,5 \times 70,5) = 459,25 / 35,25 = 13,03$			