

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ»**

На правах рукописи

Шушпанова Ольга Владимировна

**НОЗОГЕННЫЕ ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА У БОЛЬНЫХ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ
МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

(клиника, психосоматические соотношения, терапия)

Диссертация

**на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

14.01.06 – «Психиатрия»

(медицинские науки)

Научный руководитель:

д.м.н., профессор

С.В. Иванов

МОСКВА – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ	2
ВВЕДЕНИЕ	3
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
Клиническая характеристика психических расстройств на ранних этапах течения РМЖ	15
Клиническая характеристика психических расстройств на катамнестическом этапе РМЖ.....	26
Терапия психических расстройств, коморбидных раку молочной железы	41
ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРИАЛА И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	57
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НОЗОГЕННЫХ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ДИАГНОСТИЧЕСКОМ И ГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ	66
Нозогенные реакции у больных раком молочной железы на диагностическом (до верификации диагноза) этапе рака молочной железы	66
Реакции на диагностическом (диагноз верифицирован) этапе рака молочной железы	80
Реакции на госпитальном этапе рака молочной железы.	81
ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НОЗОГЕННЫХ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ЭТАПЕ ОТДАЛЕННОГО КАТАМНЕЗА	101
ГЛАВА 5. ТЕРАПИЯ НОЗОГЕННЫХ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ (РЕАКЦИЙ И ПАТОЛОГИЧЕСКИХ РАЗВИТИЙ ЛИЧНОСТИ) У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	142
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	159
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	184
ВЫВОДЫ	185
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В ДИССЕРТАЦИИ	187
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	188
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	223

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования:

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости у женщин в России [Каприн А.Д. с соавт., 2017; Маркова Е.В., Савкин И.В., Климова Т.В., 2017; Чернов В.И. с соавт., 2018; Максимов Д.А. с соавт., 2019]. По данным GLOBOCAN 2018 года, примерно 2,1 млн. случаев во всем мире составили пациенты с диагностированным РМЖ и около 630 000 умерли от этой болезни, в 2020 г. примерно 685 000 женщин умерли от этой болезни [Bray F. et al., Global cancer statistics 2018; Velazquez Berumen A., 2018; Pibawi A. M. 2018; Stoltenberg M., 2020; McCormack V., 2020; Rositch A. F. 2020; Wild C. P. 2020; Ginsburg O., 2020; Mutebi M. et al., 2020; Mokhatri - Hesari P., Montazeri A. 2020]. По данным Всемирной организации здравоохранения в мире ежегодно выявляется около 1,38 млн. новых случаев рака данной локализации, соответственно увеличивается количество пациентов, подвергаемых тяжело переносимым комбинированным методам лечения с выраженными побочными проявлениями, осложнениями, болевым синдромом и ограничением повседневной деятельности, нередко приводящим к инвалидизации. [Семиглазова Т.Ю. с соавт., 2018; Семиглазов В.Ф. с соавт., 2018; Башлык В.О. с соавт., 2018; Афанасьева К.В., 2018; Абабков В.А. с соавт., 2018; Grassi L., Spiegel D., Riba M., 2017; Nadaraja, S., et al., 2018; Pilevarzadeh M., 2019]. Возрастающая распространенность злокачественных новообразований молочной железы, значительное омоложение, увеличение продолжительности жизни по мере совершенствования методов терапии РМЖ приводят к увеличению числа пациенток с нозогенными психическими расстройствами, манифестирующими в связи с семантикой диагноза, клиническими проявлениями и лечением РМЖ. По данным различных исследований психические расстройства выявляются у 23–47% больных РМЖ [Ильченко Е.Г., Караваева Т.А., 2017; Караваева Т.А., 2018; Караваева Т.А. с соавт., 2018; Караваева Т.А., Васильева А.В., Семиглазова Т.Ю., 2016; Зотов П.Б., 2017; Максимов Д.А. с соавт., 2019; Тарасова А.В., Куприянова И.Е., Аксенов М.М.,

2020; Chad-Friedman E. et al., 2017; Yi J. C., Syrjala K. L., 2017; Wang, X. et al., 2020; Ernstmann N. et al., 2020]. Согласно данным различных источников более половины пациенток, страдающих раком молочной железы, состоят на учете у онколога свыше 5 лет и среди них почти 60% составляют женщины трудоспособного возраста, что делает эту форму рака особенно актуальной проблемой, как в отношении диагностики и лечения, так и реабилитации [Самушия М.А., Зубова И.В., 2009; Чулкова В.А. с соавт., 2016; Вагайцева Н.В. с соавт., 2016; Каприн А.Д. с соавт., 2017; Чулкова В.А., Пестерева Е.В., 2018; Заливин А.А., Набока М.В., Волосникова Е.С., 2019. Cardoso F. et al., 2019; Van Leeuwen M. et al., 2018; Bottomley A. et al., 2019].

Нозогенные психические расстройства, манифестирующие в связи с РМЖ, сокращают ремиссию и являются предиктором рецидива болезни, увеличивают показатель смертности среди онкологических больных [Зотов П.Б., 2017; Caruso R. et al., 2017; Bray F. et al., 2018; Plevritis S.K. et al., 2018; Lafourcade A. et al., 2018; Balouchi A. et al., 2019; Shim E. J. et al., 2019; Wang, X. et al., 2020].

За последнее десятилетие изучение психических нарушений и адаптации к онкологическому заболеванию, возникающих в связи с РМЖ представлено разрозненными исследованиями, посвященными оценке качества жизни этой когорты пациентов и оценке тревожной и депрессивной симптоматики с использованием опросников и клинических шкал [Караваева Т.А., 2018; Караваева Т.А. с соавт., 2018; Караваева Т.А., Васильева А.В., Семиглазова Т.Ю., 2016; Заливин А.А., Набока М.В., Волосникова Е.С., 2019; Максимов Д.А. с соавт., 2019; Van Leeuwen M. et al., 2018; Bottomley A. et al., 2019; Cardoso F. et al., 2019; Mokhatri-Hesari P., Montazeri A., 2020]. Клинические характеристики нозогений в таких исследованиях носят не систематизированный и формальный характер, зачастую демонстрируя противоречивые данные. Большинство авторов производят оценку тех или иных психических нарушений с помощью стандартизированных шкал, забывая о клинико - психопатологическом обследовании и подробном опросе пациента с последующей квалификацией психического состояния. Диагностика психических нарушений осуществляется в рамках отдельных синдромов, не

позволяя оценить общую клиническую картину нозогений [Щербакова И.В., Барденштейн Л.М., Аверьянова С.В., 2015; Лукошкина Е.П., Караваева Т.А., Васильева А.В., 2016]. Проблема адаптации и изменений личности пациента в условиях длительно протекающего РМЖ остается не изученной с психопатологической точки зрения и, вплоть до настоящего времени, рассматривалась преимущественно в рамках психологических подходов (копинг - стратегии, внутренняя картина болезни и др.) [Гнездилов А.В., 2001; Silva A.V. D. et al., 2017; Gibbons A., Groarke A., 2018; Gok Metin Z. et al., 2019; Rand K.L. et al., 2019]. Также остается недостаточно разработанной проблема психофармакотерапии психических расстройств у больных со злокачественными новообразованиями, в частности РМЖ, не определены выбор психотропных препаратов, их дозировка, схемы лечения, совместимость психотропных препаратов с тяжестью соматического состояния, проводимой инфузионной терапией и комбинированными методами лечения онкологических заболеваний, включающими оперативное вмешательство, лучевую и химиотерапию. Таким образом, актуальность исследования определяется высокой распространенностью патологических изменений в психической сфере среди пациентов со злокачественными новообразованиями молочной железы (РМЖ), а также недостаточной разработанностью клинической типологии, психосоматических корреляций и психофармакотерапии у этого контингента больных.

Степень разработки темы исследования

В доступных отечественных и зарубежных исследованиях психические расстройства при РМЖ, в основном, квалифицируются в рамках пограничных нарушений: тревожные и депрессивные расстройства различной степени тяжести [Касимова Л.Н. с соавт., 2007; Терентьев И.Г., Алясова А.В., Трошин В.Д., 2004; Щербакова И.В., Барденштейн Л.М., Аверьянова С.В., 2015; Лукошкина Е.П., Караваева Т.А., Васильева А. В., 2016; Заливин А.А., Набока М.В., Волосникова Е.С., 2019; Зотов П.Б., 2017; Максимов Д.А. с соавт., 2019; Syrjala K.L., 2017; Alagizy H.A. et al., 2020], расстройство адаптации [Okamura M. et al., 2005; Stagl J. M., et al., 2014; Silva A.V. D. et al., 2017; Gibbons A., Groarke A., 2018; Gok Metin Z.

et al., 2019; Rand K.L. et al., 2019] и посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) [Bringmann H et al. 2008; Strójkwaś K., 2015; Arnaboldi P. et al., 2017].

Несмотря на подтверждения клинической неоднородности нозогений при РМЖ, на настоящий момент отсутствует их четкая типологическая дифференциация в зависимости от клинической картины, длительности и тяжести течения онкологического заболевания и преморбидных свойств личности. Следует констатировать, что анализ динамики патологических расстройств личности в отдаленном катамнезе РМЖ редко входит в цели исследований и осуществляется преимущественно в рамках психологических подходов (копинг - стратегии и другие модели) [Silva A. V. D. et al., 2017; Gibbons A., Groarke A., 2018; Gok Metin Z. et al., 2019; Rand K.L. et al., 2019]. Клиническая оценка психических расстройств за последние десятилетия представлена лишь в единичных публикациях [Гунько А.А., 1985; Архипова И.В., 2008; Мищук Ю.В., 2008; Смулевич А.Б., Иванов С.В., Самушия М.А., 2014; Bringmann H. Singer S., Höckel M., et al., 2008; Vasileva A., Karavaeva T., Lyashkovskaya S., 2017].

В связи с этим актуальным представляется дифференцированный подход к изучению нозогенных расстройств, манифестирующих на различных этапах течения РМЖ, с выделением отдельных клинических типов и разработкой соответствующего подхода к лечению.

Цель исследования: определение и дифференциация нозогенных реакций и патологических развитий личности у больных РМЖ в аспекте клиники и терапии с учетом психосоматических корреляций.

Задачи исследования:

1. Клиническая типология нозогенных психических расстройств в соответствии с этапами течения и лечения РМЖ:
 - 1.1. Психические расстройства на диагностическом (до и после верификации диагноза) и госпитальном этапе РМЖ;
 - 1.2. Психические расстройства на этапе отдаленного катамнеза РМЖ;

2. Оценка вклада расстройств личности и нозогенных факторов в формирование и динамику выявленных нозогенных психических расстройств;
3. Разработка дифференцированных показаний к психофармакотерапии с учетом лекарственных взаимодействий с препаратами химиотерапии в соответствии с ведущими синдромокомплексами и клинической гетерогенностью нозогенных реакций и развитий личности.

Научная новизна

В исследовании получены данные, имеющие большое теоретическое и практическое значение.

Впервые дана полная клиническая характеристика нозогенных реакций и патологических развитий личности, манифестирующих на разных этапах течения и лечения РМЖ, включая оценку их динамики в отдаленном катамнестическом периоде (от 3 до 15 лет). Подробно разработана типология нозогенных реакций и развитий личности, возникающих у больных РМЖ. Выделено три типа специфических нозогенных реакций и пять клинических вариантов динамики патохарактерологических расстройств. Впервые описана затяжная эндоморфная гипоманиакальная реакция с явлениями посттравматического роста у больных РМЖ в условиях длительной ремиссии болезни; раскрыта связь психопатологической структуры указанных нарушений с конституциональными расстройствами личности. На основании этой связи выделены закономерности формирования психических расстройств.

Впервые разработаны, сформулированы и обоснованы новые подходы к выбору рациональной психофармакотерапии, адекватные выделенным типам нозогенных реакций и развитий личности с учетом ведущих синдромокомплексов и особых требований, предъявляемых к применению средств психофармакотерапии в условиях сопутствующей онкологической патологии.

Теоретическая значимость и практическая ценность исследования

В исследовании решены сложные диагностические задачи, возникающие при клинической квалификации психических расстройств на различных этапах течения

РМЖ. Теоретическую значимость исследования представляет типология и закономерности формирования нозогенных реакций и развитий личности. Полученные данные могут быть использованы для оптимизации терапии психических расстройств, организации профилактических и реабилитационных мероприятий. Результаты исследования расширяют возможности психофармакотерапии психических расстройств у онкологических больных, позволяют определить группу психотропных препаратов, адекватных для лечения рассматриваемого контингента пациентов, и оптимизировать методику их применения с учетом совместимости психотропных и противоопухолевых препаратов.

Психопатологический анализ выборки больных РМЖ позволил сформулировать рабочую гипотезу исследования, согласно которой нозогенные психические расстройства дифференцируются в зависимости от течения основного заболевания и различных этапов, на которых находится пациент, на патологические реакции и развития личности.

Методология и методы исследования

Исследование выполнено в отделении соматогенной психической патологии (рук. – профессор, д.м.н. С.В. Иванов) отдела по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств (рук. – д.м.н., профессор, академик РАН, А.Б. Смулевич) ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» (дир. – проф., д.м.н. Т. П. Ключник) в сотрудничестве с отделениями химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей (химиотерапевтическое отделение №3, зав. – д.м.н., А. А. Мещеряков) и клинической фармакологии и химиотерапии (химиотерапевтическое отделение №2, зав. – д.м.н., проф. С.А. Тюлядин), отделения химиотерапии №17 (зав. – д.м.н., К. К. Лактионов) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» (дир. – д.м.н., профессор, академик РАН, профессор И. С. Стилиди). Набор пациентов в выборку исследования проводился с 2008 г. по 2013 г. на базе отделений ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» и является фрагментом федеральной целевой научно-

технической программы «Психические расстройства и расстройства личности при онкологических и других соматических заболеваниях (распространенность, психопатология, психосоматические соотношения и терапия)» (шифр 11.01). Исходя из данной концепции для решения поставленных задач были сформированы 2 выборки больных с верифицированным диагнозом «рак молочной железы», наблюдавшихся амбулаторно либо получавших консервативное и хирургическое лечение в клинических отделениях ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», у которых выявлялись нозогенные реакции и развития личности. Отбор пациентов осуществлялся на основе квалификации состояния на момент обследования.

Работа основана на клинико-психопатологическом, клинико-катамнестическом методах, дополненных результатами психометрических исследований, позволяющих стандартизировать полученные данные. Статистическая обработка проводилась с использованием компьютерной программы StatSoft, Inc. (2012), STATISTICA (data analysis software system), version 11.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Манифестирующие при РМЖ нозогенные расстройства клинически гетерогенны и могут быть дифференцированы на 2 нозологические группы: нозогенные реакции и патологические развития личности.
2. Формирование нозогенных психических расстройств и их динамика реализуется при взаимодействии конституциональных (расстройства личности), нозогенных и соматогенных (степень тяжести и динамика РМЖ, побочные эффекты противоопухолевого лечения) факторов, а также зависит от этапа течения и лечения онкологического заболевания, на котором находится пациент.
3. Клиническая типология нозогенных расстройств строится на основании синдромальной структуры и сопутствующих поведенческих изменений.
4. Манифестация и последующая динамика затяжных эндоформных гипоманиакальных реакций у больных РМЖ определяется субъективной тяжестью перенесенного психоэмоционального стресса («экзистенциальный криз») и

длительностью ремиссии онкологического заболевания.

5. Нозогенные расстройства при РМЖ определяют относительно высокую потребность в специализированной психиатрической помощи и поддаются психофармакотерапии.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Точность, полнота и соответствие полученных в исследовании результатов проводилась лично автором с использованием качественных методов исследования и сопоставлением данных клинического обследования двух репрезентативных выборок (в общей сложности 82 наблюдения). Достоверность полученных данных оценивалась статистическим методом с использованием таблиц сопряженности и коэффициента Фехнера (Ф), а также критерия Хи-квадрат и таблиц сопряженности признаков 2x2. Для оценки эффективности психофармакотерапии психометрические данные были обработаны статистически на базе компьютерной программы StatSoft, Inc. statistica 11. Сопоставление количественных показателей проводилось методом дисперсионного анализа. Для сравнения долей использовался точный критерий Фишера.

Основные положения диссертации представлялись на XV научной отчетной сессии «НИИ психического здоровья» Томского НИМЦ «Актуальные вопросы психиатрии и наркологии» (г. Томск, 6-7 сентября 2011 г.), Ежегодной научной конференции молодых ученых, посвященной памяти А. В. Снежневского в ФГБНУ НЦПЗ (г. Москва, 22 мая 2012 г.), XXI Европейском конгрессе Европейской психиатрической ассоциации (Nice, France, 6-12 апреля 2013 г.), XXV Европейском конгрессе Европейской психиатрической ассоциации (Florence, Italy, 1-4 апреля 2017 г.), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 160-летию со дня рождения В.М. Бехтерева и 110-летию Санкт - Петербургского научно - исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева (18-19 мая, 2017), XXVI Европейском конгрессе Европейской психиатрической ассоциации (Nice, France, 3-6 марта 2018 г.), XXV Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (г. Москва, 9–12

апреля 2018 г.), XXIX Европейском конгрессе Европейской психиатрической ассоциации (Virtual, 10-13 апреля 2021 г.), XVII съезде психиатров России совместно с международным конгрессом Всемирной психиатрической ассоциации (WPA) «Интердисциплинарный подход к коморбидности психических расстройств на пути к интегративному лечению» (15-18 мая 2021, г. Санкт-Петербург).

Апробация диссертации проведена 23 марта 2021г.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую деятельность в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», Научно-исследовательский институт ФГБНУ "Томский научный исследовательский медицинский центр Российской академии наук" и Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ " Томский научный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, на кафедре психиатрии и психосоматики ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), отделе по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств ФГБНУ НЦПЗ.

Публикация результатов исследования

Основные результаты исследования отражены в 15 научных публикациях (из них 8 статей в рецензируемых журналах, 7 - тезисы на XV научной отчетной сессии ФГБУ НИИ психического здоровья; XXI, XXV, XXVI, XXIX Европейском конгрессе по психиатрии, XXV Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство»), XVII съезде психиатров России.

Личный вклад соискателя

Вклад соискателя является определяющим на всех этапах исследования. Вклад соискателя состоит в выборе направления исследования, постановке цели и задач, выборе методов для его реализации. Соискатель лично осуществлял разработку дизайна и протокола диссертационного исследования. Соискателем самостоятельно проведена проработка литературы по теме диссертации, отбор пациентов, информирование пациентов о подписании добровольного согласия, сбор анамнестических данных, клиническое психиатрическое и психометрическое обследование, наблюдение больных в динамике, подбор и коррекция терапии. Соискателем самостоятельно обработаны клинические данные, проведен статистический анализ результатов исследований с использованием современной аналитической математики, обобщены полученные результаты, проведено сравнение собственных выводов с данными других авторов, результаты исследования изложены в тексте диссертации.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 224 страницах машинописного текста и включает в себя введение, обзор литературы, характеристику материала и методы исследования, результаты собственного исследования (клинические главы, посвященные типологии нозогенных психических расстройств при РМЖ; глава по терапии нозогенных психических расстройств), заключение, практические рекомендации, выводы, список литературы и приложения. Библиографический указатель содержит 262 наименования (из них 96 отечественных и 166 иностранных). Приведено 10 таблиц, 3 рисунка, 2 приложения и 4 клинических наблюдения.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Проблема злокачественных новообразований, по данным статистических исследований в мире, является одной из ведущих и имеет первостепенную важность в ее решении в современном обществе наряду с заболеваниями сердечно-сосудистой системы в силу высокой распространенности данных заболеваний и уровня смертности от них [World Health Organization; 2020]. Согласно резолюции Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 2017 года по профилактике рака и борьбе с ним в контексте комплексного подхода (WHA70.12) содержится обращение по ускорению работы по достижению целей и задач в интересах снижения преждевременной смертности от рака. Онкологическая патология в структуре смертности населения нашей страны находится на втором месте и уступает по частоте лишь сердечно – сосудистым заболеваниям. По эпидемиологическим данным рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости у женщин [Каприн А.Д. с соавт., 2017; Bray F. et al., Global cancer statistics 2018; Velazquez Berumen A., 2018; Пбави А.М., 2018; Stoltenberg M., 2020; McCormack V., 2020; Rositch A. F., 2020; Wild C. P., 2020; Ginsburg O., 2020; Mokhatri-Hesari P., Montazeri A., 2020]. По данным ВОЗ в мире ежегодно выявляется около 1,38 млн. новых случаев рака данной локализации. Согласно современным данным, в России заболеваемость раком молочной железы составляет 20,4% в структуре общей онкологической заболеваемости; ежегодно регистрируется более 57 тысяч новых случаев заболевания. В последние годы смертность от РМЖ в РФ лидирует среди причин смерти от злокачественных новообразований (17,3%) и продолжает увеличиваться в абсолютных и относительных показателях [Пономарева Л.А. с соавт., 2015; Каприн А.Д. с соавт., 2017; Маркова Е.В., Савкин И.В., Климова Т.В., 2017; Чернов В.И. с соавт., 2018; Максимов Д.А. с соавт., 2019]. Современные методы лечения рака молочной железы: радио-, химио- и иммунотерапии относятся к методам таргетной терапии, направленно действующей на мишени - клетки опухолей. Использование достижений современных медицинских персонализированных методов терапии пациентов с РМЖ позволяют значительно повысить как их выживаемость, так и

качество их жизни [Семиглазова Т.Ю. с соавт., 2018; Семиглазов В.Ф. с соавт., 2018; Башлык В.О. с соавт., 2018; Афанасьева К.В., 2018; Абабков В.А. с соавт., 2018; Grassi L., Spiegel D., Riba M., 2017; Nadaraja S., et al., 2018; Adama S. et al., 2019]. Согласно данным различных источников более половины пациенток, страдающих РМЖ, состоят на учете у онколога свыше 5 лет и среди них почти 60% составляют женщины трудоспособного возраста, что делает эту форму рака особенно актуальной проблемой как в отношении диагностики и лечения, так и реабилитации [Самушия М.А., Зубова И.В., 2009; Пономарева Л.А., с соавт., 2015, Каприн А.Д. с соавт., 2017; Максимов Д.А. с соавт., 2019;].

Современные эффективные методы лечения и диагностики привели к увеличению продолжительности жизни и выживаемости больных раком [Гигинейшвили Г.Р., Котенко Н.В., Ланберг О.А., 2019; Зубкова Ю.Н., 2019; Лесько К.А., 2017; Семенова Н.В., с соавт., 2019; Тарасевич А. Б., 2020; Zhang M. M., 2021; Chi M. S., 2021; Bahrami A., 2021]. В связи с этим, большую актуальность приобретает проблема роста психических нарушений у этих больных [Гнездилов А.В., 1995; Володин Б.Ю., 2008; Самушия М.А., Зубова И.В., 2009; Зотов П.Б., 2017; Максимов Д.А. с соавт., 2019; Kang J.I. et al., 2014; Chad-Friedman E. et al., 2017; Yi J. C., Syrjala K. L., 2017; Wang X. et al., 2020; Ernstmann N. et al., 2020]. Сопутствующие психические расстройства, манифестирующие в связи с онкологическим заболеванием, могут оказывать значительное влияние на течение и прогноз РМЖ, сокращают ремиссию и являются предиктором рецидива болезни, увеличивают показатель смертности среди онкологических больных [Максимов Д.А. с соавт., 2019; Wang X. et al., 2020; Bray F. et al., 2018; Plevritis S. K. et al., 2018; Lafourcade A. et al., 2018; Caruso R. et al., 2017; Balouchi A. et al., 2019; Shim E. J. et al., 2020]. Анализируя большинство работ можно отметить, что психические расстройства при раке молочной железы в основном квалифицируются в рамках пограничных нарушений: тревожные и депрессивные расстройства различной степени тяжести [Касимова Л.Н. с соавт., 2007; Терентьев И.Г. с соавт., 2004; Зотов П.Б., 2017; Максимов Д.А. с соавт., 2019; Тарасова А.В., Куприянова И.Е., Аксенов М.М., 2020; Bringmann H. et al., 2008; Maass S.W. et al., 2019; Yi J. C., Syrjala K. L.,

2017; Alagizy H.A. et al., 2020], расстройство адаптации [Stagl J.M., et al. 2014; Silva A.V.D. et al., 2017; Gibbons A., Groarke A., 2018; Gok Metin Z. et al., 2019; Rand K.L. Et al., 2019], посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) [Васильева, А.В. с соавт., 2020; Васильева А.В. с соавт., 2018; Bringmann H. et al., 2008; Arnaboldi P. et al., 2017], соматореактивная циклотимия [Самушия М.А., 2013], соматоформные расстройства [Kang J.I. et al., 2014; Fenlon D. et al., 2017; Strójuwas K., 2015].

Анализ публикаций данных современных исследований показал, что в большинстве случаев речь идет о нозогенных реакциях - психопатологических расстройствах, манифестирующих в связи с обстоятельствами соматического заболевания – РМЖ: семантика диагноза (представления пациента об опасности заболевания), субъективно тяжелые соматические симптомы, обусловленные болезнью ограничения в бытовой и профессиональной активности [по Смулевичу А. Б., 1992; Смулевич А.Б., Дубницкая Э.Б., Ильина Н.А., 2003]. Клинические особенности нозогенных реакций у больных РМЖ, как и у большинства онкологических больных, обнаруживают определенную изменчивость и динамичность, как по степени интенсивности, так и по симптоматологии, в зависимости от различных этапов, на которых находится больной, получающий специальное лечение [Гнездилов А.В., 1995]. В связи с этим представляется целесообразным выделение пяти основных этапов, через которые проходит пациент: поликлинический, госпитальный, предоперационный, послеоперационный и катамнестический.

Клиническая характеристика психических расстройств на ранних этапах течения РМЖ

На первичном, **диагностическом** этапе, по данным различных авторов [Бехер О.А., 2007; Мищук Ю.В., 2008; Самушия М.А., Зубова И.В., 2009; Иванов С.В., Петелин Д.С., 2016; Петелин Д.С., 2018; Moodley J. et al., 2016; Elobaid Y. et al., 2016], наиболее частыми описываются, так называемые, «реакция избегания» и «реакция отрицания» болезни. В основе реакции избегания лежит тревожно - фобический синдром продолжительность которого может быть от 2 до 12 месяцев

[Терентьев И.Г. с соавт., 2004; Самушия М.А., Зубова И.В., 2009; Иванов С.В., Петелин Д.С., 2016; Петелин Д.С., 2018; Webber C., et al., 2017]. Клинически рассматриваемый синдром проявляется как «феномен откладывания», когда пациентки, понимая возможность неблагоприятного развития болезненного процесса, стараются отложить дополнительные диагностические мероприятия на неопределенный срок, что приводит к запоздалому обращению к онкологу [Кондратьева К.О., 2020; Куприянова И.Е., Гураль Е.С., Тузиков С.А., 2021; Nosarti C. et al., 2000; Moodley J. et al., 2016, Webber C. et al., 2017]. Такое поведение отмечается во многих случаях «запущенного» заболевания РМЖ. По данным И.Г. Терентьева и соавт. (2004) только 37,5% больных обращаются за медицинской помощью сразу после обнаружения опухоли в молочной железе, в большинстве же случаев - 62,5% женщин с наличием признаков заболевания в течение 2 - 12, а иногда и 18 месяцев, не являлись на прием к врачу. При этом каждая возможная отсрочка воспринимается больной как облегчение, так как она вызывает частичную редукцию тревоги и дезактуализацию страха тяжелого заболевания¹.

“Реакция патологического отрицания” [Герасименко В.Н., 1988; Мищук Ю.В., 2008; Иванов С.В., Петелин Д.С., 2016; Петелин Д.С., 2018; Куприянова И.Е., Гураль Е.С., Тузиков С.А., 2021], «период отрицания» [Гнездилов А.В., 2004] при раке молочной железы, как и при других онкологических заболеваниях, выражается в отрицании самого факта наличия злокачественного новообразования, либо его значимости для больной, а также его тяжести и последствий, и сопровождается латентной тревогой. Это нередко приводит к задержкам обращения за специализированной помощью, как и при реакции избегания, а иногда и отказу от операции. Авторы рассматривают эту реакцию как вариант

¹ Еще В. Cobb в 1954 отметил наличие чувства выраженного страха у 90% больных с задержками обращения к врачу. По наблюдениям автора, среди лиц быстро обращающихся преобладали люди молодого возраста, достаточно образованные; больные, откладывающие посещение врача, обладали меньшей образованностью, принадлежали к более старшему возрасту и по данным психологических тестов характеризовались пассивностью.

психологической защиты на сверхсильный стрессовый фактор [Бехер О.А., 2007; Чулкова В.А. с соавт., 2016; Чулкова В.А., Пестерева Е.В., 2018]. Так, по данным О.А. Бехер (2007 г.) у пациенток, страдающих РМЖ достоверно выраженными ($p < 0,05$) являются механизмы психологической защиты по типу реактивного образования и отрицания. А.В. Гнездилов (2004 г.) в монографии «психология и психотерапия потерь» описывает «период отрицания» у больных раком различной локализации как чувство нереальности («это не со мной»), деперсонализацию («это не я»), возникающую на фоне тревоги; цитата: «Внешне больные активно отбрасывали саму мысль о болезни, но фактически постоянно метались между противоположными точками зрения. Попытка больных узнать правдивую информацию о себе и своей болезни на самом деле не означала реального желания узнать правду». В.Н. Герасименко (1988) в своей работе также подчеркивает, что у 14% пациенток больных РМЖ активизируется механизм психологической защиты по типу отрицания, что ведет к развитию «реакций отрицания болезни» [Чулкова В.А. с соавт., 2016; Чулкова В.А., Пестерева Е.В., 2018; Куприянова И.Е., Гураль Е.С., Тузиков С.А., 2021]. Реакция отрицания может варьировать в диапазоне от демонстрации формального декларируемого оптимизма (прекрасное равнодушие) до приподнятого настроения с увеличенной двигательной активностью и неадекватной оптимистической оценкой, как настоящего состояния, так и последствий болезни — синдром «эйфорической псевдодеменции» [по Смулевичу А.Б., 1992; Смулевич А.Б., Дубницкая Э.Б., Ильина Н.А., 2003]. Подобные психические расстройства подробно рассматривались в работах, посвященных нозогениям при онкологической патологии различной локализации [Шафигуллин М.Р., 2009; Иванов С.В., Петелин Д.С., 2016; Петелин Д.С., 2018] и трактовались как диссоциативная реакция (в понимании Р. Janet (1889 г.). При особенно тяжелых вариантах диссоциативной реакции возможно поведение характерное для «феномена откладывания», когда больные полностью отказываются от врачебного наблюдения и соответствующих лечебных мероприятий в течение длительного времени, и обращаются за помощью только при значительном ухудшении состояния с угрожающими жизни осложнениями (последствиями

распространенного метастазирования и пр.). Диссоциативная реакция может наблюдаться как на этапе первичной клинической диагностики онкологического заболевания, так и на последующих этапах, включая катамнестический.

Следующий этап протекания РМЖ условно обозначается как **поликлинический**. Он характеризуется активным проведением диагностических процедур, направленных на верификацию диагноза. Большинство авторов [Мищук Ю.В., 2008; Терентьев И.Г. с соавт., 2004; Заливин А.А., Набока М.В., Волосникова Е.С., 2019; Зотов П.Б., 2017; Максимов Д.А. с соавт., 2019] описывает развитие острых тревожно - депрессивных аффективных реакций. По наблюдениям Терентьева И.Г. и соавт. (2004 г.) выраженность тревоги и страха варьировала в зависимости от стадии опухолевого процесса при диагностике: в случаях I—II стадий РМЖ реакция тревоги была ведущей, на III стадии оба вида реакций (тревога, страх смерти) встречались одинаково часто, у лиц с IV стадией рака преобладала танатофобия. По данным автора только 16 человек (10,5%) встретили известие об онкологическом заболевании спокойно, как о серьезной болезни, которую необходимо лечить.

Госпитальный этап характеризуется формированием четко выраженных синдромов и более очерченной картиной нозогенной реакции. Наиболее распространенными у больных РМЖ и подробно описанными в литературе являются тревожно – депрессивные нозогенные реакции или тревожно – депрессивный синдром [Самушия М.А., 2008; Касимова Л.Н., Илюхина Т.В., 2007; Володин Б.Ю., 2008; Заливин А.А., Набока М.В., Волосникова Е.С., 2019. Зотов П.Б., 2017; Максимов Д.А. с соавт., 2019; Bringmann H. et al., 2008; Carreira H. et al., 2018]. В этих работах описываются тревожно - депрессивный и тревожно – ипохондрический синдромы, некоторые авторы также отмечали дисфорический синдром [Володин Б.Ю., 2008]. Прослеживается определенная зависимость между выраженностью тревоги и/или депрессии от стадии онкологического процесса: при 1-ой — 2-ой стадиях РМЖ преобладает тревожная симптоматика, при 3-ей – 4-ой стадиях заболевания на первый план выступают депрессивные расстройства [Терентьев И.Г. с соавт., 2004; Ristevska-Dimitrovska G. et al., 2015; Нео J. et al.,

2017; Im E. O et al., 2020]. Бехер О.А. (2007 г.) в своей работе также подчеркивает, что тяжесть нервно-психических расстройств у женщин, страдающих РМЖ, связана с распространением онкологического процесса. Подобные данные опубликовали и другие авторы [Зотов П.Б., 2017; Максимов Д.А. с соавт., 2019; Pilevarzadeh M., 2019]. Помимо тревожно-депрессивных расстройств авторы выделяют донозологические расстройства, а также невротические расстройства и расстройства личности [Лутошлива Е.С., Воробьева Е.С., Турганова Г.Э., 2018; Семенова, Н.В. с соавт., 2018]. По данным автора [Бехер О.А., 2007] среди общей выборки больных РМЖ достоверно преобладали пациентки с невротическими расстройствами (I стадия -77,27%, II стадия - 56,9%, III стадия - 72,72%). У больных раком I и II стадии, помимо этого, диагностировались донозологические расстройства (22,73% и 43,1% соответственно). У пациенток с III стадией рака возрастал удельный вес расстройств личности (40,91%). При этом из невротических расстройств чаще диагностировалась смешанная тревожная и депрессивная реакция F43.22 (44,12%), реже встречались неврастения F48.0 (7,84%), кратковременная депрессивная реакция F43.20 (5,88%), смешанное диссоциативное расстройство F44.7 (4,9%), смешанное тревожное и депрессивное расстройство F41.2 (1,96%). Донозологические расстройства встречались в виде астенического варианта с преобладанием психической утомляемости (20,59%) и дистимического варианта (14,71%). Расстройства личности характеризовались истерическими F60.4 (13,72%), тревожными F60.6 (3,92%) и эпилептоидными F60.5 (1,96%) проявлениями. В целом, анализируя множество работ, можно отметить, что большая их часть посвящена тревожным расстройствам.

В структуре синдрома тревоги у большинства больных РМЖ наблюдаются фобии, связанные с ожиданием «калечащей» операции и возможными ее осложнениями, а также последствиями химио- и лучевой терапии, неопределенностью их эффективности и прогноза [Зотов П.Б., 2017 Максимов Д.А. с соавт., 2019; Yang Y.L. et al., 2013; Pérez S. et al., 2016;]. Пластическая коррекция после проведения мастэктомии не решает в полной мере проблему у пациенток, возникшую в связи с перенесенной операцией. Больные РМЖ нуждаются в

дальнейшей психологической реабилитации, в том числе с помощью психофармакотерапии [Максимов Д.А. с соавт., 2019]. Помимо вышеперечисленных фобий больные испытывали страх изменений отношений в семье и социальных последствий заболевания [Бехер О.А., 2007; Becherer V.E. et al., 2017; Sandler C.X. et al., 2017; İzci F. et al., 2016]. Депрессивная симптоматика представлена подавленностью, ощущением безнадежности, тоски [Иванов, С.В., 2012, 2013; Pilevarzadeh M., 2019]. Зачастую явления сниженного настроения и тревоги сопровождаются выраженной психастенией с присоединением дисфорического аффекта, которые проявляются ощущением слабости, усталости и эмоциональной лабильностью с эпизодами раздражительности. Квалификация депрессивных расстройств у различных авторов неоднозначна, однако наиболее часто описываются относительно легкие и непродолжительные (длительностью не более 2–4 мес.) депрессивные состояния, формирующиеся по механизмам нозогений в рамках расстройств адаптации [Мищук Ю.В., 2008; Бехер О.А., 2007; Солнцева Ю. В., 2014; Зотов П.Б., 2017; Максимов Д.А. с соавт., 2019; Mitchell A. J. et al., 2013,2014; Maass S.W. et al., 2019.] Тем не менее, по данным некоторых исследований [Gandubert C., 2009; Carvalho A.F. et al., 2014; Brunault P. et al., 2016] в среднем до 25% женщин, перенесших мастэктомию по поводу РМЖ, демонстрируют клинические признаки большого депрессивного эпизода. В предоперационном периоде, который является частью госпитального этапа, отмечается нарастание тревожно - депрессивной симптоматики [Герасименко В.Н., 1988; Иванов С.В., 2012, 2013; Fischer J.P., 2015; Pilevarzadeh M., 2019].

В клинической картине психических расстройств до операции преобладали тревожно - депрессивные переживания, которые были обусловлены страхом перед оперативным вмешательством, послеоперационным косметическим дефектом, а также существующим представлением о смертельном исходе заболевания. Наиболее травмирующими для больных факторами являются ожидание операции, страх непредвиденного летального исхода, осложнений наркоза (страх «не проснуться») и т. д. [Бехер О.А., 2007; Самушия М.А., Зубова И.В., 2009; Солнцева Ю. В., 2014; Зотов П.Б., 2017; Максимов Д.А. с соавт., 2019]. Однако, несмотря на

это, большинство больных воспринимают мастэктомию как избавление от тяжелого недуга.

Состояние больных **в раннем послеоперационном периоде** по данным ряда авторов [Ахматнуров С.С., 1990; Мищук Ю.В., 2008; Солнцева Ю.В., 2014; Mitchell A.J. et al., 2013; Maass S.W. et al., 2019], определяется присоединением астенического синдрома (наряду с сохраняющейся тревожно – депрессивной симптоматикой), связанного как с операционной травмой (соматогенная астения), так и с психическим компонентом (психогенная астения). Тем не менее, тревожно-депрессивный синдром является ведущим на этапе хирургического лечения [Заливин А.А., Набока М.В., Волосникова Е.С., 2019]. И.В. Архипова в 2008 г. выявила пять основных психопатологических синдромов: тревожно-депрессивный - 53,8%, астенодепрессивный - 20,5%, обсессивно-фобический - 14,5%, ипохондрический - 6,0% и депрессивный - 5,2%, которые соответствовали рубрикам: F43.21 («Пролонгированная депрессивная реакция»), F43.22 («Смешанная тревожно-депрессивная реакция»), F43.8 («Другие реакции на тяжелый стресс»), F42.0 («Преимущественно навязчивые мысли и размышления»), F32.1 («Депрессивный эпизод средней степени») согласно МКБ-10 [Архипова И.В., 2008]. Автор замечает, что частота встречаемости синдромов зависит от структуры преморбидной личности. У больных РМЖ с астеническими чертами характера астенодепрессивный синдром наблюдался в 25,4% случаев, обсессивно-фобический — в 8,5% случаев, ипохондрический и депрессивный — в 5,1% и 1,7% случаев, соответственно. Причинами тревоги и депрессии в этой группе больных становились опасения, связанные со значением самого диагноза заболевания - «рак», характеризующегося крайне негативно для восприятия пациента в силу страха перед вероятной неизлечимостью данного заболевания, приводящего к летальному исходу. У пациенток с паранойяльными чертами, преобладающими в структуре характера, на первом месте выявляют тревожно-депрессивный синдром, на втором месте преобладает ипохондрический синдром (20,0%), далее отмечали наличие депрессивного (14,3%) и астенодепрессивного (11,4%) синдромов. У 2,8% больных был выявлен обсессивно-фобический синдром. Эти пациенты

характеризовались присутствием наиболее выраженного психотравмирующего фактора, связанного с возможностью перемены их профессиональной деятельности и социального уровня вследствие проведения оперативного лечения. Истеро-возбудимые черты характера были присущи пациенткам с астенодепрессивным, обсессивно-фобическим и ипохондрическим синдромами в равных составляющих долях (по 22,2%). Таким больным были свойственны страх и преувеличение возможного физического и косметического дефекта в результате проведения мастэктомии.

У пациенток, имеющих в своей прморбидной личностной характеристике синтонные черты, астенодепрессивный и обсессивно-фобический синдромы встречались с одинаковой частотой - по 21,4%, у 7,2 % женщин был описан ипохондрический синдром. Данные пациентки характеризовались менее выраженным уровнем тревоги и депрессии, высокой адаптивностью, кроме того, у них сравнительно легко достигалась достаточная степень социальной и семейной компенсации [Архипова И.В., 2008].

Психопатологические особенности пациентов в **позднем послеоперационном периоде**, как правило, определяется расстройствами, связанными с проводимым специфическим лечением (химио, лучевая либо гормональная терапия), а также соматическим состоянием больных. Достаточно большое количество работ посвящены психическим расстройствам, возникающим на фоне получения больной как пред – так и послеоперационной лучевой и химиотерапии. Так, по данным исследования Carreira Н. (2018) многие пациенты, находящиеся на постоперационной радиотерапии, имели симптомы депрессии и испытывали дистресс. По мнению автора, значимыми факторами, обуславливающими возникновение дистресса являлись молодой возраст и гормонально независимый тип опухоли. Н. А. Alagizu и соавт. (2020) провели оценку распространенности депрессивных симптомов, симптомов тревоги и дистресса среди 60 пациентов с РМЖ, находящихся на послеоперационном этапе лечения. Выборка состояла как из больных, находившихся в ремиссии, так и пациентов с прогрессированием РМЖ. У всех женщин отмечались различия в семейном и социальном статусе. По

данным исследования, доля депрессивных расстройств составила 68,6%, тревожных расстройств 73,3% и дистресса 78,1% соответственно. Среди пациентов с прогрессирующим заболеванием доля умеренной и тяжелой тревоги и депрессии была значительно выше. Тревожные и депрессивные расстройства в большей степени отмечались среди пациентов, которые жили в сельских районах, малограмотных и тех, у кого отсутствовал удовлетворительный доход. Безработные пациенты имели значительно более высокую распространенность умеренных и тяжелых тревожных расстройств (100%), чем работающие пациенты ($p = 0,003$).

В исследованиях Habboush Y. с соавт. (2017) основными жалобами пациентов, находящихся на послеоперационной радиотерапии, являлись слабость, астения, ежедневный дискомфорт от различных болевых ощущений, расстройства сна. Напротив, E. Kawase с соавт. в 2010 г. показали, что симптомы тревоги и депрессии были ниже после окончания курса лучевой терапии, чем до проведения курса лечения. По данным литературы в период химиотерапии, наиболее регистрируемыми среди больных являются расстройства тревожно - депрессивного спектра [Akin-Odanye E.O., 2011; Yao C. et al., 2017]. Степень выраженности депрессивной симптоматики при этом может варьироваться в широких пределах, например, E.O. Akin-Odanye с соавт. в 2011 г. выявили различную степень депрессивных признаков: 13 (39.4%) обследуемых демонстрировали легкую депрессию, 12 (36.4%) умеренную депрессию, 3 (9.1%) депрессию средней степени тяжести и 5 (15.2%) обнаруживали признаки тяжелой депрессии. Помимо депрессивных расстройств, регистрируемых у больных РМЖ, находящихся на химиотерапии, некоторые авторы заявляли о таких проблемах, как когнитивные расстройства [Пономарева И.В., Пиринг Д.А., 2019; James C. et al., 2016; Biglia N. et al., 2018; Marques V.A. et al., 2020] и расстройства адаптации [Sandler C.X. et al., 2017; Gok Metin Z. et al., 2019; Rand K.L. et al., 2019]. Многие авторы выделяют такое расстройство, как «утомляемость» (fatigue), которую следует рассматривать как расстройство астенического круга, в сочетании с нарушениями сна [Greenlee H. et al., 2017; Leysen L. et al., 2019; Sandler C.X. et al., 2017; Lowery - Allison A.E. et

al., 2017]. Подобные состояния проявляются сонливостью в течение дня, усталостью, снижением внимания (потеря концентрации), сопровождающейся расстройством сна ночью [Greenlee H. et al., 2017; Leysen L. et al., 2019; Lowery - Allison A.E. et al., 2017].

В своем исследовании S. Ancoli - Israel с соавт. (2009) и Marques V.A. с соавт. (2020) предполагают, что описанные расстройства имеют многофакторную природу и вызваны как физиологическими, так и психическими нарушениями, среди которых упоминались боль и анемия, депрессивные и тревожные состояния, хронобиологические факторы, такие как сон и циркадные ритмы. Нарушения сна, повышенная утомляемость, депрессивная симптоматика, как описывают Marques V.A. с соавт. (2020), значительно возрастали во время прохождения курса химиотерапии по сравнению с изначальным состоянием до лечения. Авторы отмечают, что пациентки, которые до начала химиотерапии испытывали более выраженные расстройства сна, признаки депрессии и астении, далее демонстрировали резкое усугубление имеющейся симптоматики по сравнению с теми, у кого подобные проявления изначально были минимальны.

У многих пациенток на позднем послеоперационном этапе наблюдаются явления посткастрационного синдрома [Duffy L.S. et al., 1999; Fenlon D. et al., 2017, 2018]. Данный синдром развивается в случаях гормонально чувствительной опухоли у женщин фертильного возраста как осложнение хирургической, лучевой и химической кастрации с применением антиэстрогенов, ингибиторов ароматазы, прогестинов, андрогенов и глюкокортикоидов, который характеризуется полиморфными вегето-сосудистыми расстройствами, разнообразными парестезиями [Самушия М.А., 2011], приливами, дисфорией, депрессивными расстройствами вплоть до большой депрессии [Duffy L.S. et al., 1999; Fenlon D. et al., 2017, 2018]. По данным ряда исследований, у части больных с тревожно - депрессивными расстройствами, перенесших радикальную мастэктомию, наблюдаются неприятные ощущения (боль, покалывание, зуд) в области проекции удаленной молочной железы – так называемый синдром «фантомной груди» [Самушия М.А., 2011]. Нередко после установления временных протезов

пациентки жалуются на появление чувства дискомфорта, ощущений «инородного тела» в области установленного протеза, непреодолимого желания удалить его в целях избавления от неприятных ощущений.

Наряду с многочисленными публикациями, посвященными тревожно – депрессивным расстройствам, отдельные авторы упоминали о случаях реактивной гипомании у больных РМЖ в позднем послеоперационном периоде [Самушия М.А., Зубова И.В. 2009; Schou - Bredal L., Tøien K., 2017]. Гипоманиакальное состояние проявляется в повышенном настроении, немотивированной радости, переоценке своего состояния и возможностей. Поведение больных приобретает дезадаптивный характер в связи с неадекватным приуменьшением серьезности онкологического заболевания, нарушением комплаентности с врачом, пренебрежения наблюдением и ограничительным режимом. Пациентки не выполняют предписание врачей по режиму проведения дальнейшей терапии, включая химиотерапию, в связи с ухудшением самочувствия в результате уже проведенных курсов химиотерапии, сдвигают или отменяют сроки запланированного лечения, уезжают отдыхать, занимаются активно спортом [Самушия М.А., Зубова И.В. 2009]. Суждения о состоянии здоровья строятся на основании самоощущения (характеризующегося отсутствием боли, побочных эффектов химиотерапии или телесного дискомфорта) и отражают недостаточное осознание истинной тяжести заболевания с убежденностью в абсолютной устойчивости организма к онкологическому заболеванию. Подобные состояния были описаны и у других больных онкологического профиля как «эйфорический синдром» [Гнездилов А.В., 1995].

Клиническая характеристика психических расстройств на катамнестическом этапе РМЖ

Изменения качества жизни больных РМЖ

В доступной литературе большинство работ, охватывающих длительный период наблюдения больных РМЖ (5 и более лет) посвящены оценке качества их жизни, изменениям в сферах деятельности в зависимости от возрастной категории и сравнению с данными здоровой популяции [Shin S., Park H., 2017; Wöckel A., et al., 2017; Schmidt M.E., Wiskemann J., Steindorf K., 2018; Doege D. et al., 2019; Maurer T. et al., 2021; Mess E. et al., 2021]. Кратко резюмируя данные некоторых показательных исследований можно отметить, что, не смотря на то что общее качество жизни у больных РМЖ в течение длительного времени (от 5 до 10 лет) стабильно или даже улучшается с течением времени, оно остается не сопоставимо низким в сравнении со здоровой популяцией [Greenlee H., et al., 2017; Ho P.J. et al., 2018; Lofterød T. et al., 2020;]. У больных наблюдаются длительные нарушения в эмоциональной и когнитивной сферах, постоянные симптомы бессонницы, усталости и финансовых трудностей [Schmidt, M.E. et al., 2018; Leysen L. et al., 2019; Maurer T. et al., 2021]. Наиболее тяжелым периодом с низкими показателями оценочных шкал качества жизни являлся период первичной химиотерапии [Di Meglio A. et al., 2021; Maurer T. et al., 2021]. Через год и далее, через 5 лет после операции ситуация несколько улучшалась, однако не была сравнима с таковой до болезни [Doege D. et al., 2019; Nolte S. et al., 2019; Baik S.H. et al., 2020; Maurer T. et al., 2021]. Отмечалась разница переносимости заболевания и его осложнений у разных возрастных групп, так, во время лучевой терапии и через год после операции более молодые пациентки характеризовались более низким качеством жизни, чем пациенты самой старшей возрастной группы. Через 10 лет после

постановки диагноза у наиболее пожилых пациентов наблюдалось заметное ухудшение состояния [Schmidt, M.E. et al., 2018; Wyld L. et al., 2020; Maurer T. et al., 2021]. В исследованиях [Culbertson M.G. et al., 2020; Ośmiałowska E. et al., 2021; Maurer T. et al., 2021] по эмоционально-когнитивной шкале более молодые пациентки набрали меньше баллов, чем в средней и старшей возрастной группах, что соответствует нарушениям в эмоциональной и когнитивной сферах. Женщины средней возрастной группы так же демонстрировали эмоционально - когнитивный дефицит [Culbertson M.G. et al., 2020; Ośmiałowska E. et al., 2021; Maurer T. et al., 2021]. В старшей, пожилой группе пациентов когнитивная и эмоциональная оценка приближалась к таковой среди популяции, не страдающей онкологическими заболеваниями, что может объясняться процессами общего старения [Doege D. et al., 2019; Maurer T. et al., 2021]. В отношении социального, семейного и финансового аспекта жизни более молодая группа пациенток оказалась дезадаптирована более значительно, нежели больные среднего и пожилого возраста [Shin W.K. et al., 2017; Firouzbakht M., Yu J., et al., 2018; Hajian-Tilaki K., Moslemi D. et al., 2020; Maurer T. et al., 2021]. Такие синдромы, как болевой синдром, утомляемость, тошнота и бессонница, снижение аппетита, были выражены в сравнительно равной степени в группах больных среднего и пожилого возраста и более выражены у лиц молодого возраста [Sharma N., Purkayastha A., 2017; Kim N.H. et al., 2018; Mai ТТХ., et al., 2019; Carreira H. et al., 2020; Marques V.A., et al., 2020]. Длительные нарушения сна, даже спустя 10 лет после постановки диагноза РМЖ являлись распространенными среди большинства пациентов среднего и пожилого возраста [Leysen L. et al., 2019; Maurer T. et al., 2021]. Последствия перенесенной операции, лучевой и химеотерапии навсегда снижали работоспособность большинства пациентов вплоть до полной инвалидизации, что сопровождалось нарушениями в социальной и финансовой сферах и приводило к возникновению расстройств тревожно – депрессивного спектра [Ellegaard M.B. et al., 2017; Caruso R. et al., 2017; Grassi L. et al., 2018; Arndt V. et al., 2019; Grassi L., 2020; Grassi L., Riba M.B., 2021].

Тревожно - депрессивные расстройства при длительном течении РМЖ

В современной литературе достаточно широко представлены работы, посвященные психическим расстройствам у больных РМЖ, уже прошедших первичный курс противоопухолевого лечения и находящихся на амбулаторном наблюдении [Кузьменко А.П. с соавт., 2019; Матреницкий В.Л., 2018, 2019; Burgess C. et al., 2005; Mitchell A.J. et al., 2013; Pérez S. et al., 2016; Maass S.W. et al., 2019; Bruera E. et al., 2021]. Большинство таких публикаций охватывают период от 1 года до трех лет после установления онкологического диагноза, который можно условно обозначить как ранний катамнестический этап. В них, как правило, идет речь о затяжных тревожных и депрессивных расстройствах, которые чаще рассматривают в рамках расстройств различного спектра (депрессивное расстройство различной степени тяжести, тревожные расстройства, включая генерализованную тревогу, паническое расстройство, фобические расстройства (канцеро -, танато -, социофобии)), посттравматического стрессового расстройства (ПТСР), дистимии, либо большого депрессивного расстройства [Иванов С.В., 2006; Заливин А.А., Набока М.В., Волосникова Е.С., 2019; Carvalho A.F. et al., 2014; Stagl J.M. et al., 2014; Brunault P. et al., 2016; Pérez S. et al., 2016; Champagne A.L. et al., 2016; Arnaboldi P. et al., 2017].

Депрессивная симптоматика широко распространена среди пациентов в течении года после лечения по поводу РМЖ [Смулевич А.Б., Иванов С.В., Самушия М.А., 2014; Смулевич А.Б., 2012, 2015; Смулевич А.Б. с соавт., 2019; Заливин А. А., Набока М. В., Волосникова Е. С., 2019; Burgess C. et al., 2005; Mitchell A.J. et al., 2013; Maass S.W., et al., 2019; Pérez S. et al., 2016]. Частота депрессивных синдромов значительно варьируется по данным различных авторов приблизительно 30-40% спустя год после первичного обращения [Pérez S. et al., 2016; Carreira H. et al., 2018]. Количественное соотношение выявленных расстройств варьировало при этом в достаточно широких пределах не только в работах у разных авторов, но и обладает определенной динамикой в рамках одного клинического исследования. Например, в исследовании Т. Акечи с соавт. (2004) в выборке из 85 терминальных больных РМЖ на начальном этапе расстройство

адаптации регистрировалось у 16% больных, большое депрессивное расстройство у 7% больных; к моменту завершения исследования (продолжительностью 633 дня) при повторном осмотре данные составляли 11% и 12% соответственно. Таким образом, число больных с большим депрессивным расстройством на катамнестическом этапе увеличилось практически вдвое. Напротив, С. Burgess с соавт., (2005) в своих исследованиях показали, что уровень тревоги и депрессии постепенно снижался от 33% с момента начала исследования до 15% к пятому году наблюдения. В других же литературных источниках тревожные расстройства являлись достаточно выраженными и постоянными на протяжении до года [Burgess C. et al., 2005; Mitchell A.J. et al., 2013; Maass S.W. et al., 2015, 2019], с наибольшими показателями (45 - 48 %) в период до 6 месяцев после установления диагноза [Burgess C. et al., 2005; Mitchell A.J. et al., 2013; Maass S.W. et al., 2019; Pérez S. et al., 2016]. Caruso R. с соавт. (2017) и Grassi L. с соавт. (2018) в своих наблюдениях, посвященных психической заболеваемости и адаптации у пациентов, длительно страдающих раком (из них 74% больных РМЖ) отметили определенную динамику тревожно-депрессивных расстройств. Общий показатель психической заболеваемости при первом обследовании составил выше 45%. Среди выявленных расстройств, преобладали расстройства депрессивного круга (расстройство адаптации с депрессивной симптоматикой большое депрессивное расстройство); на втором месте находились тревожные расстройства. К моменту окончания исследования наблюдалось значительное преобладание тревожных расстройств в выборке, а также тенденция к снижению депрессивного аффекта и его последующей хронизации.

По данным Valderrama Rios M.C., Sánchez Pedraza R. (2018) у 84,1% пациентов, находившихся на длительном лечении по поводу РМЖ, была обнаружена клиническая тревога (75,8-90,5%) и клиническая депрессия у 25,2% (17,3-34,6%). Проведенное авторами многомерное мультифакторное исследование выявило связь между симптомами депрессии и симптомами физического неблагополучия, испытываемого больными, а также с тревогой, связанной с социальным функционированием и семейной средой. Н. Bringmann с соавт. в 2008 г. провели

специальное долгосрочное (38 месяцев) исследование и оценили динамику расстройств тревожно-депрессивного круга у больных РМЖ (26%), урогенитальным (40%) и гастроинтестинальным (19%) раком, из которого следует, что общая заболеваемость данными расстройствами по результатам первичных интервью составила 29% и в последующем возросла до 44% на финальном этапе исследования. При более детальном анализе депрессивные расстройства наблюдались во всех трех контрольных точках исследования и занимали 13 – 16% от общего числа расстройств. Прослеживалась аналогичная динамика депрессивного аффекта: в начале исследования процентные соотношения дистимического расстройства и большой депрессии составляли 0 - 13%, однако в конце исследования наблюдалась прямо противоположная картина: уровень дистимии достигал 13% всех расстройств, в то время как частота большого депрессивного эпизода снизилась до 3%. В отношении динамики тревожных расстройств установлено, что их частота в общей сложности увеличилась с 8 до 27%. Структурно этот класс подразделялся на генерализованное тревожное расстройство (от 5% в начале до 11% в последней контрольной точке исследования), паническое расстройство (2% - 10% - 3% по данным трех контрольных точек), фобические расстройства - социальная фобия (0 – 3% - 7% соответственно) и специфические фобии (3% - 5% - 10%). С. Gandubert с соавт. в 2009 г. провели сравнительное исследование на выборке из 144 больных РМЖ и контрольной группы из 125 здоровых женщин. На момент начала заболевания, по ретроспективной оценке, из наиболее значимых расстройств были зарегистрированы генерализованное тревожное расстройство 10.4% (1.6% в контрольной группе) и большое депрессивное расстройство 19.4% (8.8% соответственно). Как и в предыдущих исследованиях, авторами было установлено, что наличие РМЖ способствовало развитию дистимии (4 больных в начале лечения и 6 два года спустя), а также ПТСР (7 больных в начале лечения и 7 два года спустя), возобновление большого депрессивного расстройства (21 повторных из 28 случаев к третьему году лечения) и генерализованной тревоги (10 больных в начале и 15 к третьему году исследования).

В целом, по данным приведенных здесь исследований можно отметить, что распространенность психических расстройств тревожно-депрессивного спектра спустя от трех до шести лет катамнеза РМЖ варьирует в зависимости от данных авторов. Однако общим во всех случаях является такой факт, что сохраняющиеся на протяжении нескольких лет расстройства характеризуются более затяжным / хроническим течением либо усугублением тяжести их состояния. Клиническая картина аффективных и тревожных расстройств у больных РМЖ достаточно типична. Так, психопатологическая картина расстройств, квалифицируемых в рамках большой депрессии, во многом схожа с эндогенноморфными депрессивными состояниями. В основном это длительные (>4 мес.) и сложные по синдромальной структуре депрессивные расстройства, включающие наряду с проявлениями гипотимии (варьирующей от слабовыраженной подавленности, апатии до аффекта тоски [Самушия М.А., Зубова И.В., 2009; Смулевич А.Б., Иванов С.В., Самушия М.А., 2014; Смулевич А.Б., 2012, 2015; Смулевич А.Б. с соавт., 2019], тревожно-фобические и витальные расстройства (суточные колебания настроения с ухудшением самочувствия утром, ангедонией, нарушениями сна и аппетита, психомоторной заторможенностью) [Касимова Л.Н., Илюхина Т.В., 2007; Смулевич А.Б., 2012, 2015].

Для нозогений, имеющих признаки дистимического расстройства, характерно чередование ослабления выраженности симптоматики с периодическим ухудшением состояния. Психопатологическая характеристика таких состояний включает вялость, подавленность, ангедонию, сочетающуюся с тревогой, беспокойством, отчаянием в связи с ощущением телесного неблагополучия [Смулевич А.Б., 2012, 2015]. Больные РМЖ с тревожными расстройствами испытывают постоянный страх рецидива заболевания (танатофобия). У части пациенток ощущение страха переходит в боязнь (фобию) возникновения рецидива болезни с новыми злокачественными метастазами, описанная «канцерофобия у больных раком» [Иванов С.В., Самушия М.А., 2010; Самушия М.А., 2011]. Закономерно, что ощущение тревоги и страха резко возрастают в ситуациях длительного отсутствия врачебного наблюдения, что в некоторых случаях

сопряжено с явлениями госпитализма, чувством беспомощности и неспособностью совладать с болезнью [Васильева А.В., Караваева Т.А., Лукошкина Е.П., 2017; Алехин А.Н., Кондратьева К.О., 2019; Тарасова А.В. с соавт., 2018; Тарасова, А.В. Куприянова И.Е., Аксенов М.М., 2020; Allen J. et al., 2009]. Согласно наблюдениям некоторых авторов [Гуныко А.А., 1985, Жилиева Т.В., 2008; Березенцев А.Ю., 2017; Parle M. et al., 1996] у таких пациенток отмечались тревожные черты личности и до развития заболевания, что лежит в основе нарушений адаптации при выявлении онкологического заболевания. Тревожные и/или депрессивные расстройства у больных РМЖ могут отмечаться на протяжении нескольких лет после постановки онкологического диагноза [Вагайцева М.В. соавт., 2015; Вагайцева М.В. Семиглазова Т.Ю., Кондратьева К.О., 2020; Васильева А.В. с соавт., 2020]. Предикторами их возникновения, по мнению многих авторов, являются наличие отдаленных метастазов, осложнение и побочные эффекты противоопухолевой терапии, низкая социальная поддержка и сниженный уровень физической активности, более молодой возраст, высокий уровень образования, боль, финансовые трудности, потеря независимости и тягость для окружающих, недоверие близким, депрессивные эпизоды в анамнезе, ощущение беспомощности/безнадежности и такие черты личности как невротизм и уступчивость [Bringmann H. et al., 2008; Akechi T. et al., 2004; Mitchell A.J. et al., 2013; Maass S.W. et al., 2019; Okamura M. et al., 2005].

Mehnert A. (2015) обследовала 1083 больных, в среднем спустя 47 месяцев после диагностики РМЖ (66% опрошенных). Использовались клинические шкалы и анкеты, оценивающие тревогу (страх перед прогрессированием болезни) (FoP-Q-SF), симптомы ПТСР (PCL-C), стратегии преодоления болезни (DWI) и качество жизни (QoL), (SF-8). В общей сложности у 23,6% женщин выявились расстройства в разной степени тяжести (от умеренной до высокой). Наиболее часто выявлялась тревога и страх дальнейшего прогрессирования болезни, который усиливался перед очередными обследованиями. Тревога была сопряжена с более молодым возрастом, а также навязчивыми мыслями о болезни ($r=0,63$), избегающим

поведением ($r=0,57$), гиперреактивностью ($r=0,54$) и наличием ПТСР симптомов ($r=0,42$).

Метастазирование или повторный рецидив РМЖ спустя год и более после постановки диагноза, как показывали специальные исследования, воспринимается пациентами намного тяжелее, чем первичное известие о раке [Алехин А.Н., Кондратьева К.О., 2019; Кузьменко А.П. с соавт., 2019; Valderrama Rios M. C., Sánchez Pedraza R., 2018; Но P.J., 2018]. Авторы указывают, что 78% пациентов испытывали дистресс, безнадежность и пессимистичное отношение при диагностировании прогрессирования болезни. Marques V.A. с соавт. (2020) обнаружили у больных с признаками прогрессирования РМЖ присутствие выраженных психопатологических симптомов. Большинство обследованных пациенток заявляло о 10 - 23 симптомах, приносящих дискомфорт и ухудшающих качество их жизни. Наиболее значимыми из них являлись дистресс, утомляемость, болевые ощущения, тревога, нарушения сна, сексуальная дисфункция, депрессивные симптомы. Однако некоторые авторы приводят данные с меньшими количественными показателями психических расстройств среди больных, повторно обратившихся в онкологическую клинику. Так, по данным Н. Okamura с соавт., (2005) в выборке из 50 больных, всего у 11 человек (22 %) были зарегистрированы психические расстройства согласно классификации DSM IV. Большое депрессивное расстройство было выявлено в одном случае (2%), нарушения адаптации в 10 случаях (20%) (четыре их них с симптомами депрессии, один с тревожным расстройством и пять с тревожно – депрессивной симптоматикой) и ПТСР в одном случае (2%).

Часто психические расстройства, сопряженные как с первичным известием об онкологическом диагнозе (РМЖ), так и с последующим прогрессированием болезни (отдаленное метастазирование и/или рецидив) и вынужденным амбулаторным наблюдением по поводу заболевания квалифицируются многими исследователями как посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) [Матреницкий В.Л., 2018, 2019; Кузьменко А.П. с соавт., 2019; Arnaboldi P. et al., 2017]. Это является вполне оправданным, так как онкологический диагноз является

значительным стрессорным фактором, сопряженным с возможностью летального исхода [Васильева А.В., Караваева Т.А., Лукошкина Е.П., 2017; Алехин А.Н., Кондратьева К.О., 2019; Но Р.Ј. et al., 2018].

Посттравматическое расстройство у больных РМЖ манифестирует спустя от одного до шести месяцев после диагностики заболевания и может регистрироваться в течении до двух (иногда более) лет на отдаленном этапе наблюдения [Васильева А.В., Караваева Т.А., Лукошкина Е.П., 2017; Алехин А.Н., Кондратьева К.О., 2019; Кузьменко А.П. с соавт., 2019; Вагайцева М.В., Семиглазова Т.Ю., Кондратьева К.О., 2019; Arnaboldi P. et al., 2017]. Клиническая картина у больных РМЖ соответствует критериям постстрессового расстройства: подавленность, страх, чувство беспомощности и, как следствие, безнадежности. Также у этих больных присутствуют постоянные мысли о тяжелом заболевании раком, носящими характер навязчивости, гнетущие воспоминания, связанные с постановкой диагноза, проводимом лечении: операцией, химиотерапией в форме, так называемых, “инвазивных переживаний”, “вторгающихся мыслей” (flashback), как в состоянии бодрствования, так и в структуре сновидений [Самушия М.А., Баринов В. В., 2013; Arnaboldi P. et al., 2017]. При этом отмечается избегающее поведение (избегание каких - либо напоминаний о болезни: отказ от контактов с людьми, которые знают о заболевании РМЖ, избегание медицинских учреждений [Самушия М.А., Баринов В. В., 2013], нарушения сна [Васильева А.В., Караваева Т.А., Лукошкина Е.П., 2017; Алехин А.Н., Кондратьева К.О., 2019; Кузьменко А.П. с соавт., 2019; Вагайцева М.В., Семиглазова Т.Ю., Кондратьева К.О., 2019]. Пациентки, страдающие ПТСР, продолжают мысленно «оставаться в болезни»: воспоминания о заболевании не уходят, даже спустя годы, несмотря на положительные результаты плановых обследований. Одним из предполагаемых факторов, способных усугублять психологический дистресс является калечащий характер операции (мастэктомии) [Ворона О.А., 2005]. По данным клинико - психологических исследований [Тарабриной Н.В., Ворона О.А. и соавт., 2010] у больных РМЖ с признаками ПТСР наблюдается негативный образ собственного «Я» со сниженной самооценкой, что возможно является следствием перенесенной

операции и изменения образа тела. По мнению авторов, развитию ПТСР подвержены пациентки с ранее перенесенными стрессорными реакциями в анамнезе, что также усугубляет интенсивность расстройства. Не менее важную роль играют конституциональные характеристики больных: высокий уровень личностной тревожности, неспособность справляться со стрессом, склонность к соматизации, обсессивно - компульсивные черты прямо сопряжены с выраженностью симптомов ПТСР [Тарабрина Н. В., 2014]. Самушия М. А., Баринов В. В. в 2013 г. описали аффективные расстройства, возникающие при развитии онкологической патологии и приобретающих «ритм течения злокачественного заболевания». По мнению авторов, онкологическое заболевание приводит к стойким изменениям, которые «интегрируются с конституциональным предрасположением к биполярным аффективным фазам», формируя «соматический диатез» [Самушия М.А., Баринов В. В. 2013]. Авторы подчеркивают, что развивается «соматореактивная циклотимия как вариант биполярного расстройства», манифестация и течение которой связано со злокачественным процессом в органах женской репродуктивной системы. Аффективное расстройство в этом случае выступает в качестве «акцептора ритма развития соматической патологии» [Самушия М.А., Баринов В. В., 2013].

Патохарактерологические изменения личности при длительном течении РМЖ

Ведущую роль в адаптации к хроническому стрессу в условиях онкологического заболевания и изменившегося в связи с ним качества жизни больных (как социальный, так и физический аспект) играют конституциональные особенности и их патологическая динамика. Следует указать, что в подавляющем большинстве современных исследований изучение связи личностных аномалий с последствиями онкологического заболевания проводится, преимущественно, в рамках психологических подходов, в то время как исследований, касающихся клинической квалификации подобных расстройств единицы. В иностранной литературе, посвященной адаптации к диагнозу «РМЖ» и личностному реагированию на болезнь довольно распространены работы на тему концепций стратегий

преодоления (копинг-стратегии), [Sandler C.X. et al., 2017; Silva A. V. D. et al., 2017; Gibbons A., Groarke A., 2018; Gok Metin Z. et al., 2019; Rand K.L. et al., 2019], социально – когнитивные модели адаптации и других психологических концепций совладания со стрессом, обусловленным онкологическим заболеванием. Реже приводятся данные, имеющие отношение непосредственно к изменениям в структуре личности пациенток в связи с перенесенным РМЖ. В них, зачастую, говорится о тревожных, астенических либо паранояльных акцентуациях. Аверьянова С.В., Огнерубов Н.А. провели анализ личностных изменений у пациенток, наблюдающихся по поводу РМЖ. По их данным, у 59,2 % пациенток наблюдались значительные изменения в структуре личности; в 22,2 % случаев это характеризовалось сменой ранее стенических конституциональных свойств на астенические под влиянием онкологического заболевания. У другой части больных (37%) наоборот происходило формирование активной позиции борьбы в попытке совладания с болезнью. У 40,8% исследуемых больных за год течения РМЖ изменения личности носили характер ситуационно обусловленных реакций и не влияли на основные конституциональные особенности. Такими наиболее устойчивыми оказались пациентки с психастеническими (18,5%), паранойяльными (14,8%) и гипоманиакальными (7,4%) преморбидными характеристиками. [Аверьянова С. В., Огнерубов Н. А., 2006.]

И.Е. Куприянова, Е.С. Гураль, С.А. Тузиков (2021) представили данные о психопатологической динамике личности у больных РМЖ. По результатам исследования у пациенток были выявлены паранояльные, ипохондрические и истерические акцентуации. Авторы трактуют это как склонность к формированию сверхценных образований и ригидность психических процессов в сочетании с ипохондрическими расстройствами. Выявленные истерические черты личности, по мнению авторов, связаны с активацией компенсаторных защитных механизмов по типу вытеснения психотравмирующих воспоминаний о болезни.

Ткаченко Г.А. в 2008 г. изучила изменения в динамике личностных особенностей у больных РМЖ в кризисной ситуации. Ею установлено формирование трех типов личностных изменений: тревожно-депрессивный

(40,7%), тревожно-ригидный (25,3%), истерический (9,3%). [Ткаченко Г.А., 2008]. Далее автор дает более подробную характеристику заявленных типов личности и социальную адаптивность каждого из них. Так, тревожно-депрессивный тип, с позиции автора, характеризуется «подавленностью, замкнутостью, неуверенностью, мнительностью» [Ткаченко Г.А., 2008]. Это вызывает нарушение адаптации «важных жизненных параметров: здоровье, счастье, удовлетворенность семейными отношениями, радость, общительность». К следующему типу личностных изменений автор отнесла тревожно - ригидный тип. Для данного типа характерна «повышенная возбудимость, раздражительность, прямолинейность, высокий уровень тревожности» [Ткаченко Г.А., 2008]. По мнению автора, данный тип демонстрирует наибольшую социальную адаптацию. Изменения личности по истерическому типу характеризуются преобладанием эмоциональной неустойчивости, повышенной общительности, эгоцентричности. По наблюдениям автора у женщин с этим вариантом личностных изменений отмечается незначительное «нарушение адаптации, характеризующееся гиперсоциальной направленностью» [Ткаченко Г.А., 2008]. У всех пациенток, перенесших РМЖ вне зависимости от типа личности, происходили изменения системы жизненных приоритетов с ориентацией на «духовные ценности», такие как активная и продуктивная деятельная жизнь, любовь к родным и близким, счастливая семейная жизнь. Помимо индивидуальных личностных особенностей пациенток автор также подчеркивает значимость варианта хирургического лечения в сфере психического реагирования. Так, например, исходя из приведенных в цитируемой работе данных, следует, что «высокий уровень тревоги характерен для женщин с тревожно-ригидным типом личности и для женщин, перенесших органосохраняющие операции; депрессивное же состояние характерно для женщин тревожно-депрессивного типа и для женщин, которым была выполнена радикальная мастэктомия». [Ткаченко Г.А., 2008].

Терентьев И.Г. с соавт. в 2004 г. оценили личностные характеристики больных РМЖ по типу отношения к болезни с помощью опросника ЛОБИ. По данным авторов наиболее распространенными типами отношения к заболеванию у больных

РМЖ являлись обсессивно - фобический (25,7%), сенситивный (17,5%) и неврастенический (15,3%). По мере прогрессивности течения опухолевого процесса увеличивалась доля пациенток с тревожными, ипохондрическими ($p < 0,05$) и неврастеническими ($p < 0,05$) изменениями личности. Ведущим типом отношения к болезни в случае прогрессирования РМЖ являлась тревожность (45,3%). По мнению авторов, основную роль в формировании личностных изменений и типа отношения к болезни играет степень психологической компенсации пациенток.

Другие описываемые в литературе психические нарушения, относящиеся к расстройствам личности, встречающиеся у больных РМЖ, относятся к астеническим, астеноипохондрическим и другим невротическим состояниям [Гуныко А.А, 1985; Жилыева Т.В, 2008] в рамках конституциональных психопатических особенностей (реакции «в пределах ресурсов личности»). Так, Гуныко А. А. (1985 г.) описывает астенические и ипохондрические расстройства у больных РМЖ на этапе отдаленного катамнеза: астенические расстройства отличались тенденцией к затяжному течению и наблюдались у 32,7% больных даже спустя 4 – 5 лет и более после диагностики заболевания. Автор подчеркивает, что подобная тенденция расстройств характерна для личностей с парциальными астеническими чертами (утомляемость, плохая переносимость физических и психических нагрузок). Другой особенностью этих нарушений являлась связь с аффективными проявлениями типа астенической депрессии. Ипохондрические расстройства по данным автора наблюдались у 38 из 150 больных на отдаленном этапе онкологического катамнеза и формировались у лиц с конституциональной склонностью к тревоге и повышенной мнительностью. Наблюдалась прямая зависимость между наличием указанных черт в преморбиде и выраженностью ипохондрических расстройств. Развитие ипохондрического состояния протекало в два этапа: 1. астено – ипохондрический, 2. ипохондрической депрессии. Астено – ипохондрический этап характеризовался астеническими нарушениями в сочетании с различными соматоформными нарушениями (парестезии, алгии и т.п.). Этап ипохондрической депрессии протекал с присоединением аффективных

расстройств и сопровождался подавленностью, тревогой, ожиданием новых соматических страданий. Описанные ипохондрические расстройства отличались длительной стабильной динамикой и устойчивостью.

Большую группу составляют исследования, в которых анализируются изменения образа жизни пациентов в связи с их отношением к своему здоровью. Пациентки занимаются формированием «нового», здорового образа жизни, что связано с разработкой диет, отказом от вредных привычек, избеганием физического и эмоционального напряжения [Lofterod T. et al., 2020; Kim N. H. et al., 2018], рабочих нагрузок [Arndt V. et al., 2019]. Больные стремятся изучать возникающие различные телесные ощущения, переживая, что может возникнуть прогрессирование болезни, выполняют повседневный режим жизни с прогулками, санаторным лечением, фитотерапией и гомеопатической терапией, альтернативными методами лечения [Alfano C. M., 2009]. Такое поведение пациентов, связанное со смещением жизненных приоритетов на «поддержание общего уровня здоровья, восстановление физических функций, рефлексивное самонаблюдение с контролем над факторами, субъективно расцениваемыми как способствующими прогрессированию заболевания, снижение уровня жизненных личностных притязаний может быть расценено как ипохондрическое развитие личности в связи с тяжелым соматическим заболеванием» [Смулевич А.Б., Волель Б.А., 2008; Волель Б.А., 2009; Смулевич А.Б. с соавт., 2019].

Иванов С.В., Самушия М.А. и др. в 2010 г. описали развитие ипохондрического паранояльного изменения личности по типу «паранойи борьбы» (Kretschmer E., 1927) у онкологических больных с различной локализации злокачественных новообразований, включая больных РМЖ. На первом этапе этапе расстройства преобладают признаки сверхценной ипохондрии с жестким контролем всех сторон жизни больного, начиная с режима дня, контроля сна и бодрствования, диеты. Больные стараются точно соблюдать все рекомендации врачей с «ипохондрической фиксацией» на медикаментозных назначениях: контролируют «необходимость и адекватность» терапии лекарственными средствами, проводят сравнение назначения лечащих врачей со справочной литературой по лечению

онкологических заболеваний. В период ремиссии болезни уровень тревоги снижается, больные возвращаются к нормальной жизни, работают, стараются выполнять все указания врачей, в связи с длительным наблюдением в онкологических учреждениях. В такие периоды жизни пациенты не обнаруживают излишнего внимания к своему соматическому состоянию. В дальнейшем в связи с прогрессированием онкологического заболевания у больных формируется «паранойальное развитие с господствующей «идеей борьбы» с онкологическим заболеванием»² [Иванов С.В., Самушия М.А. с соавт., 2010]. Больные, как указывают авторы, «получая информацию о неблагоприятном развитии онкологического заболевания, «сохраняют присутствие духа», не впадают в отчаянье и не обнаруживают признаков гипотимии»² [Иванов С.В., Самушия М.А. с соавт., 2010]. Они становятся более стеничными, добиваются проведения химио- / лучевой терапии в ведущих онкологических клиниках, проявляя крайнее упорство. В случае отказа по каким-либо причинам тут же «обнаруживают сутяжную активность, обращаются в высшие инстанции, требуют консультаций авторитетных специалистов и лечебной помощи»² [Иванов С.В., Самушия М.А. с соавт., 2010]. Авторы отмечают, что «идеи преодоления болезни приобретают свойства сверхценных»². Больные полны решимости «идти до конца», вырабатывая план борьбы с болезнью, целиком поглощены процессом терапии, при этом они могут игнорировать семейные проблемы, рабочие ситуации. При задержке в получении необходимых лекарственных средств, больные обращаются в вышестоящие медицинские и административные инстанции, тратят на поиски лекарственных средств много сил и времени, при этом теряют способности к адаптации в повседневной жизни и безразличными к родственникам [Иванов С.В., Самушия М. А., и др. 2010].

² Иванов, С.В. Ипохондрическое развитие по типу паранойи борьбы у пациенток со злокачественными новообразованиями органов репродуктивной системы / С. В. Иванов, М. А. Самушия, В. В. Кузнецов, В. А. Горбунова, В. П. Козаченко, В.В. Баринов, Е.А. Мустафина // Опухоли женской репродуктивной системы. - 2010. - № 2. - С. 60-67. DOI: 10.17650/1994-4098-2010-0-2-60-67.

Терапия психических расстройств, коморбидных раку молочной железы

Психические расстройства, возникающие у больных РМЖ значительно снижают реабилитационные способности пациентов и негативно сказываются на прогнозе онкологического заболевания, ухудшают прогноз, адаптационные способности больных, а также эффективность проводимого лечения [Караваева Е.А., Васильева А.В., Семиглазова Т.Ю., 2016, 2018; Чулкова А.В. и соавт., 2017; Тарасова А.В. и соавт., 2018; Stróżywaś K. et al., 2015]. Показано, что у пациентов значительно улучшается переносимость химиотерапии, повышается эффективность лечения на фоне приема психотропных средств [Иванов С. В., 2012; Sanjida S. et al., 2016; Carreira H. et al., 2018]. Также отмечается эффективность психотерапии в процессе лечения онкологических больных, которая является наиболее безопасным методом коррекции при РМЖ [Pasquini M., Biondi M., 2007; Guarino A, 2020]. Широкий спектр выявленных психопатологических расстройств различной степени тяжести (тревожно-фобических, истерических, соматоформных, аффективных), подтверждает показания к применению именно психофармакотерапии [Иванов С. В., 2012; Тарасова А.В. и соавт., 2018; Sanjida S. et al., 2016]. В мировой литературе накоплено достаточно сведений о применении психотропных средств в онкологической практике. Наиболее объемный и клинически важный раздел опыта применения психофармакопрепаратов относится к антидепрессантам, как самым частым средствам в терапии как депрессивных расстройств, так и различных соматовегетативных симптомов, возникающих у больных РМЖ. По данным Sanjida S. с соавт. (2016) показатель распространенности назначения антидепрессантов для больных раком составлял 15,6% (95% CI = 13,3-18,3), для больных РМЖ 22,6%; 95% CI = 16,0-30,9. По данным автора наиболее часто назначаемыми антидепрессантами были селективные ингибиторы обратного захвата серотонина.

Терапия расстройств тревожно-депрессивного спектра у больных РМЖ

М. Pasquini с соавт. в 2007 г. обследовали 165 больных РМЖ, раком толстой кишки и легких. У 37 пациентов были зарегистрированы тревожно – депрессивные расстройства, потребовавшие фармакологической терапии. Была назначена

следующая терапия антидепрессантами: миртазапин назначался 15 больным, циталопрам 13 больным и эсциталопрам 4 пациентам. Все получившие лечение пациенты демонстрировали клиническое улучшение и уменьшение показателей тревоги и депрессии по данным госпитальных шкал (HADS, BDI, шкала депрессии Гамильтона), что говорит о высокой эффективности и клинической значимости антидепрессивной терапии в реабилитации больных РМЖ, страдающих тревожно – депрессивными расстройствами. J.A. Roscoe с соавт. (2005) оценили эффективность пароксетина в терапии депрессивных расстройств и утомляемости у больных РМЖ. Исследование проводилось на выборке из 94 больных раком, 44 из которых получали пароксетин, остальные 50 больных получали плацебо. Результаты показали достоверное снижение депрессивной симптоматики в группе, принимающей пароксетин, в то время как такой симптом как усталость сохранялся практически в той же мере, что и до начала приема препарата. В связи с этим фактом авторы предполагают, что, возможно, модуляция серотонина не является основным механизмом утомляемости, связанной с настоящим раковым заболеванием. R. Möslinger – Gehmayr с соавт. (2000) провели сравнительное исследование эффективности антидепрессантов пароксетина и amitриптилина на выборке из 179 больных РМЖ с диагностированным по МКБ 10 депрессивным расстройством. Пациенты были разделены на две группы в составе 87 и 88 человек, которые проходили курс антидепрессивной терапии в течении 8 недель трициклическим антидепрессантом (ТЦА) amitриптилином (в терапевтических дозах 75 – 150 мг) и пароксетином (20 – 40 мг) соответственно. Результаты выявили следующую закономерность: в обеих группах было зарегистрировано значимое клиническое улучшение за периоды 3, 5 и 8 недель. Эффект проводимой антидепрессивной терапии достиг максимального эффекта к 8 неделе приема препарата. Пароксетин и amitриптилин хорошо купировали тревожно депрессивные расстройства и, по результатам исследования, показали свою эффективность в равной степени с минимальным количеством нежелательных реакций и случаев отказа от терапии. Курс из 8 недель завершили 80% и 76% респондеров в группах, принимающих пароксетин и amitриптилин

соответственно. Однако встречаются и противоречивые данные об эффективности подобной терапии. D.L. Musselman с соавт. (2006) провели исследование на выборке из 35 больных РМЖ с большим депрессивным расстройством и расстройством адаптации с симптомами депрессии. Пациенты были разделены на три группы: контрольная группа больных, принимающая плацебо и две группы больных, одна из которых принимала препарат пароксетин, вторая - дезипрамин. В ходе исследования был получен неожиданно высокий процент улучшения среди группы пациентов, принимающих плацебо (55%), сравнимый с эффективностью в группах, принимающих дезипрамин и пароксетин ($\geq 50\%$), что возможно объясняется малым количеством больных в выборке.

В исследовании эффективности сертралина при всех видах депрессии у пациентов с РМЖ, проходящих химиотерапию, 27 пациентов принимали сертралин в течение 12 недель, начиная с дозировки 25 мг, с возможностью титрования до 100 мг. Показателем эффективности было изменение шкалы оценки депрессии Монтгомери - Асберга (MADRS), 15 пациентов продемонстрировали улучшение: $> 50\%$ баллов в конечной точке исследования. Средний балл MADRS до лечения составлял 28,4 и снижался до 13,26 в течение 12 недель. Также наблюдалось значительное снижение усталости, ангедонии и суицидальных мыслей от начала исследования к его завершению [Torta R., Siri I., Caldera P., 2008]. Применение эсциталопрама рассматривалось в исследовании на выборке паллиативных больных раком, включая РМЖ. 18 пациентов, которые удовлетворяли критериям DSM-IV «депрессивное расстройство», лечили с помощью назначения эсциталопрама 10 мг ежедневно в течение 2 недель. Выраженность тревожно - депрессивных расстройств оценивали, используя больничную шкалу тревоги и депрессии (HADS) и шкалу психической адаптации к раковой болезни (Mini-MAC). В конце исследования наблюдалось значительное снижение тревожности, измеряемой шкалой HADS, и безнадежности - беспомощности, измеряемой шкалой Mini-MAC [Schillani G. et al., 2011]. Высокие показатели эффективности в терапии тревожно – депрессивных расстройств у пациентов с РМЖ продемонстрировал флюоксетин. Пациентам, у которых были выявлены симптомы депрессии в

результате двухэтапного скрининга, назначали флюоксетин 20 мг ежедневно в течение 6 месяцев. Другой группе пациентов назначали плацебо. Выраженность депрессии оценивали с использованием краткой шкалы самооценки Zung (BZSDS). Почти 80% пациентов, принимавших флюоксетин, продемонстрировали значительное снижение депрессивных симптомов к концу исследования, что было достоверно значимо больше, чем плацебо [Navari R.M., Brenner M.C., Wilson M.N., 2008]. Дулоксетин является еще одним ИОЗСиН, одобренным для лечения депрессии и тревоги, невропатии и хронической боли у больных раком, в частности РМЖ [Frampton J.E., Plosker G.L., 2007; Torta R., Leombruni P., Borio R., Castelli L., 2011]. Целью проспективного 12-недельного контролируемого исследования явилось сравнение эффективности применения дулоксетина у пациентов с депрессией и отсутствием рака и больных РМЖ с депрессивными расстройствами. Пациенты получали начальную суточную дозировку дулоксетина 30 мг, которую затем титровали до 60 мг через 1 неделю и до 120 мг через 1 месяц, исходя из клинических наблюдений. Результаты оценивали, используя шкалы HADS, шкалу общего клинического впечатления (CGI-S) и шкалу оценки депрессии Монтгомери - Асберга (MADRS). У больных как с РМЖ, так и с депрессией без онкологического заболевания, показатели значительно улучшились по каждой из шкал с 4 по 12 неделю. [Torta R., Leombruni P., Borio R., Castelli L., 2011]. Дулоксетин противопоказан пациентам с хроническим заболеванием печени. Отдельное внимание заслуживают антидепрессанты с мелатонинэргическим эффектом. Сотрудники кафедры грудной хирургии в Копенгагене (Дания), провели рандомизированное, двойное слепое, контролируемое плацебо исследование мелатонина и оценили влияние мелатонина на риск возникновения депрессии у женщин с РМЖ в трехмесячный период после операции, а также влияние мелатонина на субъективные параметры: тревогу, сон, общее самочувствие, усталость, боль и сонливость. Женщины в возрасте 30-75 лет, перенесшие операцию по поводу РМЖ были включены в выборку за 1 неделю до операции и принимали 6 мг мелатонина ежедневно в течение 3 месяцев. Другая группа принимала плацебо. Риск развития депрессивных симптомов был значительно

ниже в группе, принимавшей мелатонин, чем у группы с плацебо - 3 (11%) из 27 против 9 (45%) из 20 пациентов. Статистически значимого различия в субъективных параметрах до и после приема мелатонина зарегистрировано не было. Исследование доказывает, что мелатонин значительно снижает риск депрессивных симптомов у женщин с РМЖ в течение трехмесячного периода после операции и может быть использован в профилактических целях.

При стрессовых расстройствах, в частности ПТСР и тревожно – фобических расстройствах, СИОЗС (селективные ингибиторы обратного захвата серотонина), ИОЗСиН (ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина) и мirtазапин являются препаратами выбора у онкобольных, в комбинации с бензодиазепинами [Spiegel D., Riba M.B., 2015; Rustad J.K., David D., Currier M.B., 2012]. Ersoy M.A., Noyan A.M., Elbi H. (2008) провели проспективное открытое исследование эффективности, безопасности и переносимости лечения мirtазапином у больных РМЖ с большим депрессивным расстройством. В исследование включались только пациенты с DSM-IV диагнозом большое депрессивное расстройство (БДР) и суммой баллов рейтинговой шкалы депрессии Гамильтона (НАМ-D) > 18. Все пациенты (n=21) принимали мirtазапин в течение 24 недель, при этом >50%-ное снижение оценки НАМ-D определялось как положительный эффект. Относительно низкие дозы мirtазапина оказались безопасными и эффективными для лечения больных РМЖ, проходящих лучевую терапию и/или химиотерапию. Как результат лечения, снижение тяжести депрессивных симптомов сохранялось до конца 24-недельного периода лечения. Депрессивные симптомы уменьшились к концу месяца лечения и это улучшение сохранялось в течение оставшихся 23 недель исследования. Средняя шкала оценки Гамильтона для депрессии (НАМ-D-17) значительно снизилась с 21,4 +/- 4,9 на исходном уровне до 6,5 +/- 3,2 в конце первого месяца лечения (p < 0,001). Среди 19 пациентов, которые были опрошены, пять сообщили по крайней мере об одном побочном эффекте во время лечения; однако подавляющее большинство этих побочных эффектов были описаны как легкие или умеренные. У всех больных отмечался максимальный эффект со снижением баллов по шкале НАМ-D с 21,4 в

исходной точке до 2,6 после шести месяцев применения [Ersoy M.A., Noyan A.M., Elbi H., 2008]. В другом исследовании, миансерин обладал значительным антидепрессивным эффектом по сравнению с плацебо в терапии БДР у больных РМЖ I-II стадии на протяжении 6 недель [Carvalho A.F. et al., 2014]. К сожалению, клинические данные о терапии БДР у больных РМЖ немногочисленны. В основном речь идет о депрессии средней /легкой степени тяжести, выявляемой с помощью скрининга клиническими шкалами.

Таким образом, схема целевого применения наиболее эффективных антидепрессантов по принципу «синдром – назначение» отражена в таблице 1. Данные таблицы не имеют противоречий и соответствуют рекомендациям национального руководства по психофармакотерапии под редакцией Незнанова Н. Г. [Незнанов, Н.Г. с соавт., 2018].

Помимо терапии депрессивных расстройств антидепрессанты, обладающие серотонинэргической активностью достаточно часто используются для купирования посткастрационных соматовегетативных явлений у женщин перенесших химеотерапевтическое/хирургическое лечение по поводу РМЖ (астения, вазомоторные симптомы на фоне овариоэктомии либо антиэстрогенной терапии) [Biglia N. et al., 2005; Henry N.L. et al., 2011; Ramaswami R. et al., 2015; Wiśniewska I. et al., 2016; Grassi L. et al., 2018]. В основном речь идет о коррекции так называемых «приливов жара», вегетативных «вспышек» на фоне антиэстрогенной терапии [Loprinzi C. L., Pisansky T.M., 1998; Stearns V. et al., 2005; Boekhout A.H. et al., 2011; L'Espérance S. et al., 2013, Ramaswami R. et al., 2015; Wiśniewska I. et al., 2016; Grassi L. et al., 2018].

Терапия соматовегетативных и болевых расстройств у больных РМЖ

Для терапии вазомоторных «приливов жара» пароксетин назначался в суточной дозировке 10 мг, фуоксетин - 20 мг, циталопрам - 10 - 20 мг, венлафаксин - 37,5 - 75 мг [Wiśniewska I. et al., 2016]. Не менее эффективным в терапии вазомоторных расстройств является сертралин в суточной дозировке 50 мг в течении 6 – 12 недель

[Kimmick G.G. et al., 2006], дулоксетин 60 мг и эсциталопрам 20 мг в течение 12 недель [Biglia N. et al., 2018].

Таблица 1 Наиболее часто назначаемые антидепрессанты и особенности их применения

Антидепрессант	Эффект
Амитриптилин Кломипрамин Имипрамин	Седативный Активирующий Активирующий } Обезболивающий (малые дозы)
Флуоксетин	Терапия депрессивных и тревожных расстройств, ПТСР, терапия вегетососудистых «приливов жара»
Сертралин	Терапия депрессивных и тревожных расстройств, ПТСР, терапия вегетососудистых «приливов жара»
Пароксетин	Терапия депрессивных и тревожных расстройств, ПТСР, терапия вегетососудистых «приливов жара», не рекомендуется больным принимающим антиэстрогенную терапию (тамоксифен)
Дулоксетин	Терапия депрессивных и тревожных расстройств, ПТСР, терапия вегетососудистых «приливов жара», терапия хронической невропатической боли (совместно с габапентином)
Эсциталопрам/ Циталопрам	Терапия депрессивных и тревожных расстройств, ПТСР, терапия вегетососудистых «приливов жара»
Венлафаксин	Терапия депрессивных и тревожных расстройств, ПТСР, терапия вегетососудистых «приливов жара», терапия хронической невропатической боли (совместно с габапентином), подходит пациентам, принимающим тамоксифен
Миртазапин	Терапия депрессивных и тревожных расстройств, ПТСР, терапия вегетососудистых «приливов жара», улучшает аппетит, антимииметик, нормализует сон, подходит пациентам, принимающим тамоксифен
Мелатонин, Агомелатин	Депрессивные расстройства с нарушением сна, подходит больным принимающим тамоксифен

Исследования показывают, что использование СИОЗС и ИОЗСиН значительно снижало частоту и тяжесть вазомоторных «приливов» у больных РМЖ на 14-58% по сравнению с плацебо. [Wiśniewska I. et al., 2016]. Наиболее распространенные побочные эффекты, вызванные этими препаратами, включают сухость во рту, головные боли, запоры, тошноту и потерю аппетита. А.Н. Boekhout и А.Д. Vincent в 2011 г. провели плацебо контролируемое сравнительное исследование эффективности венлафаксина и клонидина в терапии соматовегетативных расстройств по типу приливов жара у 102 больных страдающих РМЖ. Результаты были оценены спустя 12 недель терапии венлафаксином и клонидином в терапевтических дозах 75мг и 0,1 мг соответственно. Оба препарата по сравнению с плацебо достоверно значимо ($P < 0.001$ для венлафаксина, $P = 0.045$ для клонидина) снижали частоту возникновения вегетативных приливов жара, с той особенностью, что венлафаксин более быстро редуцировал симптоматику, в то время как к концу 12 недели по наименьшему количеству возникших за период лечения «вспышек» лидировал клонидин. Ramaswami R. et al., 2015 также в своем исследовании доказали, что венлафаксин значительно снижает количество вазомоторных «приливов жара» по сравнению с группой контроля (общий SMD 2,06; 95% доверительный интервал (ДИ) [0,40, 3,72]). С.Л. Loprinzi с соавт. (1998) исследовали эффект терапии вегетососудистых расстройств малыми дозами венлафаксина (12,5 мг/2 раза в день) у больных перенесших РМЖ. Выборку составили 28 пациенток, наблюдающихся по поводу РМЖ с вазомоторными расстройствами по типу приливов жара. У 58% пациентов, которые закончили исследование, было больше, чем 50% редукция вазомоторных приступов в течение четвертой недели. В среднем еженедельное количество приступов снизилось на 55% с первой по четвертую недели терапии венлафаксином. Терапия хорошо переносилась и помимо купирования вегетососудистых приступов, снижала симптомы усталости, потливости и улучшала сон. Подобные результаты были получены Biglia N., Torta R. (2005). Результаты исследования оценивали по двум контрольным точкам - спустя 4 и 8 недель. К 4 неделе исследования приступы стали более редкими у 39% пациенток, к 8 неделе, по данным результатов

исследования, отмечалась редукция вазомоторных приступов, как по частоте (-53%) так и по степени выраженности (-59%). Максимальными зарегистрированными нежелательными проявлениями в первые две недели приема венлафаксина были тошнота и сухость во рту. По заключению авторов, венлафаксин в минимальных дозах (37,5 мг) является эффективным средством для купирования вегетососудистых симптомов у больных наблюдающихся по поводу РМЖ с минимальными зарегистрированными побочными явлениями. Таким образом, препарат венлафаксин хорошо себя зарекомендовал для купирования вазомоторных расстройств, возникающих на фоне противоопухолевого лечения у больных страдающих РМЖ.

Stearns V. с соавт. (2005) провели доказательное исследование эффективности пароксетина в терапии вегетососудистых расстройств (приливов жара), связанных с антиэстрогенной терапией у больных РМЖ. Применялось две схемы назначения препарата: поочередно назначался пароксетин и плацебо, каждое средство курсом на 4 недели, затем результат оценивался ретроспективно с помощью специальных дневников, которые вели пациентки, в которых отражалась динамика расстройств. Например, назначался пароксетин в дозе 10 либо 20 мг, курсом на 4 недели, с последующей заменой на плацебо, также на 4 недели, и наоборот, плацебо спустя первые 4 недели заменялось на пароксетин. Из 279 женщин, прошедших скрининг, была отобрана 151 пациентка для участия в исследовании. По результатам исследования пароксетин в дозе 10 мг снизил частоту и выраженность вегетососудистых приступов на 40,6% и 45,6% соответственно, по сравнению с 13,7% и 13,7% при приеме плацебо ($P=0,0006$ и $P=.0008$, соответственно). Пароксетин в дозе 20 мг снизил частоту приступов и их выраженность на 51.7% и 56.1% соответственно, по сравнению с 26.6% и 28.8% для плацебо ($P=0.002$ и $P=0.004$, соответственно). Помимо этого, по результатам исследования пароксетин в дозе 10 мг значительно улучшал сон по сравнению с плацебо ($P=0.01$). G.G. Kimmick с соавт. (2006) изучили влияние сертралина (золофта) на соматовегетативную симптоматику у больных РМЖ, находящихся на терапии тамоксифеном. Исследование являлось плацебо контролируемым. Выборка состояла из 62

пациенток, страдающих РМЖ, получающих терапию тамоксифеном и одновременно принимающих золофт (50 мг) либо плацебо. Золофт и плацебо назначались попеременно курсами длительностью 6 недель. Спустя 6 недель была оценена эффективность золофта в сравнении с плацебо: 36% пациентов отметили выраженное улучшение в группе, принимающих золофт, и 27% в группе, принимающей плацебо. Наибольшая эффективность наблюдалась при последующей замене плацебо на золофт (частота и выраженность приступов снизилась с -0.9 до -1.7), чем переход с золофта на плацебо (1.5 и 3.4), ($p = 0.03$ для обоих случаев). В итоге 48 женщин предпочли дальнейший прием золофта, против 11 предпочитавших плацебо. Viglia N. и соавт. 2018 г. исследовали эффективность и переносимость дулоксетина и эсциталопрама для снижения частоты и тяжести вегетососудистых расстройств и депрессивной симптоматики у 34 больных РМЖ. Все пациенты получали случайным образом дулоксетин 60 мг ежедневно или эсциталопрам 20 мг ежедневно в течение 12 недель. Больных просили регистрировать в дневнике частоту и тяжесть симптомов депрессии и «приливов жара» в начале исследования и после 4 и 12 недель лечения. Депрессивные симптомы оценивали с помощью проверенных вопросников (шкала депрессии Бека (Beck Depression Inventory) и шкала оценки депрессии Монтгомери Асберга (MADRS) в начале исследования и после 4 и 12 недель лечения. Оба препарата показали значительное снижение частоты и тяжести «приливов жара» после 12 недель лечения без существенных различий между двумя группами. Значительное улучшение симптомов депрессии наблюдалось в конце периода исследования в обеих группах без различия между двумя препаратами. Значительное снижение депрессивной симптоматики было получено без серьезных побочных эффектов. В заключение можно сказать, что эсциталопрам и дулоксетин являются эффективными методами лечения депрессивной и вегетососудистой симптоматики с аналогичным благотворным эффектом.

Реже приводятся данные по использованию антидепрессантов в купировании болевого синдрома, связанного с химиолечением по поводу РМЖ. Например, Henry N.L. с соавт. (2011) исследовали эффективность дулоксетина при костно –

мышечных болях у пациенток, страдающих РМЖ, подвергавшихся лечению ингибиторами ароматаз. Дулоксетин назначался в течении 8 недель, дозировкой по 30 мг в течении первых 7 дней, далее по 60 мг на протяжении курса лечения. Двадцать одна из 29 исследуемых пациенток (72.4%) отметили уменьшение болевых ощущений на 30%, 18 из 23 пациентов (78.3%), кто закончил лечение по протоколу продолжили прием дулоксетина в дальнейшем. В целом редукция болевого синдрома средней степени тяжести составила 60.9%, у пациентов с более тяжелым болевым синдромом наблюдалось облегчение состояния в 59.9% случаев. Среди наиболее частых побочных эффектов от терапии дулоксетином встречались ксеростомия, тошнота и головная боль.

Перекрестные взаимодействия между антидепрессантами и препаратами химиотерапии

Современные исследования содержат много данных об антагонистическом взаимодействии препарата гормонотерапии тамоксифена и антидепрессантов группы СИОЗС. Суть проблемы в том, что активный метаболит тамоксифена эндоксифен образуется в результате преобразования исходной молекулы ферментом цитохрома P450 субъединицей (CYP) 2D6. К сожалению, большинство антидепрессантов группы СИОЗС являются ингибиторами (CYP) 2D6 субъединицы, что сводит на нет противоопухолевый эффект тамоксифена. [Jin Y., Desta Z., 2005; Caraci F. et al., 2011; Haque R et al., 2015]. Особенно выраженный ингибирующий эффект был обнаружен у пароксетина и флуоксетина, в связи с чем эти препараты являются строго противопоказанными для терапии психосоматических расстройств у больных, принимающих тамоксифен. Одновременно с этим, некоторые авторы провели дополнительные исследования и выявили препараты с наименьшим ингибирующим влиянием, либо отсутствием какого - либо действия на изофермент P450 (CYP) 2D6, что делает их вполне применимыми для купирования тревожно депрессивных и соматовегетативных расстройств. Desmarais J.E., Looper K.J. (2009) провели анализ большого количества клинических исследований, из которых было отобрано 7 наиболее

важных работ по изучению ингибирующего влияния антидепрессантов на систему P450 (CYP) 2D6. В результате среди наименее опасных с точки зрения фармакологических взаимодействий оказались препараты венлафаксин (оказывает минимальное влияние на метаболизм тамоксифена) и дезвенлафаксин (вообще не метаболизируется системой P450 и может применяться). Миртазапин - еще один препарат выбора с минимальным влиянием на изофермент CYP2D6. Desmarais J.E., Looper K.J. (2009) подтвердили безопасность миртазапина, венафаксина и дезвенлафаксина для купирования депрессий и вегетососудистых явлений у больных, находящихся на гормонотерапии тамоксифеном. O. M.E. Irarrázaval также предложил использовать венафаксин и дезвенлафаксин, помимо этого автор рекомендует применять милнаципран, эсциталопрам и циталопрам как наименее опасные препараты с точки зрения перекрестного взаимодействия. [Irarrázaval O.M.E, Gaete G.L., 2016].

Назначения антидепрессантов группы СИОЗС следует соотносить с возможными перекрестными лекарственными взаимодействиями на уровне метаболизма системы цитохрома P 450 и его субъединицами CYP2D6 и CYP3A4, в особенности это касается больных РМЖ принимающих тамоксифен и аналоги [Caraci F. et al., 2011; Irarrázaval O.M.E. et al., 2011; Wedret J.J. et al., 2019] Интересные данные были получены авторами [Wedret J.J. et al., 2019] о лекарственных взаимодействиях наиболее популярных антидепрессантов (таблица 2).

Сертралин, эсциталопрам, циталопрам и венлафаксин имеют наименьшее перекрестное лекарственное взаимодействие и являются антидепрессантами выбора при лечении расстройств депрессивного спектра у больных РМЖ. Эти препараты эффективны и как правило, и хорошо переносятся, хотя осторожность необходима из - за возможности пролонгации интервала QT при назначении высоких дозировок, а также у пациентов, принимающих аспирин, нестероидные противовоспалительные препараты, варфарин или гепарин [Grassi L. et al., 2018].

Таблица 2 Цитохром Р450 опосредованные перекрестные лекарственные взаимодействия между антидепрессантами и препаратами антиэстрогенной терапии.

СИОЗС	Антидепрессанты	Тамоксифен	Торемифен
		СУР2D6	СУР3A4
СИОЗС	Пароксетин	+++	-
	Флуоксетин	+++	++
	Сертралин	++	++
	Циталопрам	+	-
	Эсциталопрам	+	-
	Флувоксамин	+	++
	ИОЗСиН	Венлафаксин	+
Дезвенлафаксин		+	-
Дулоксетин		++	-
ТЦА	Амитриптиллин	+	-
	Нортиптиллин	+	-
	Доксепин	+	-
	Дезипрамин	+	-
	Имипрамин	+	-
	Кломипрамин	++	-
	Тимипрамин	-	-
Другие	Буспирон	-	-
	Тразодон	-	-
	Миртазапин	+	-
	Бупропион	+++	-

Примечание: +++ сильное ингибирование субъединиц цитохрома Р450, сильное перекрестное взаимодействие, ++ среднее, умеренное ингибирование субъединиц, + минимальное ингибирование субъединиц и перекрестное взаимодействие, - отсутствуют перекрестные взаимодействия.

Применение анксиолитических и нейролептических препаратов для купирования сомато-психического расстройства у больных РМЖ

Помимо антидепрессантов в терапии сомато-психических расстройств, возникающих у больных РМЖ широко распространено применение препаратов бензодиазепинового ряда. Наиболее часто транквилизаторы в небольших дозировках используются с целью купирования либо предупреждения тошноты и рвоты при химиотерапии (в сочетании с дексаметазоном) [Tong F.Z. et al., 1998; Tsavaris N. et al., 2001; Koga M. et al., 2008], а также расстройствах адаптации с тревожной симптоматикой [Ho P.J. et al., 2018], в случае делириозных состояний [Ramani S., 1996] и нарушениях сна на фоне химиотерапии [Greenlee H. et al., 2017; Leysen L. et al., 2019]. Намного реже применяются антипсихотические средства. Так, M. Pasquini с соавт. (2009) использовали кветиапин в дозировке 25 - 100 мг для устранения нарушений сна у больных РМЖ, индуцированных приемом тамоксифена. Авторы заявляют о длительном положительном эффекте применения кветиапина (более 6 недель после окончания терапии) для лечения инсомнии у больных, находящихся на гормональной терапии. Такая эффективность кветиапина, по мнению авторов, связана с его высокой афинностью к серотонинэргическим, а также глутаминэргическим рецепторам.

Ограниченное применение антипсихотических средств в терапии психосоматических расстройств у больных РМЖ связано с риском возникновения побочных эффектов, таких как, например, гиперпролактинемия, что является нежелательным, так как такое состояние может являться фактором риска возникновения РМЖ. Вместе с тем, некоторые исследования опровергают высокий риск возникновения РМЖ у пациентов с выявленной гиперпролактинемией [Berinder K. et al., 2011]. В основном гиперпролактинемия, как побочный эффект, наиболее характерна для поколения типичных нейролептиков и отдельных атипических антипсихотиков, в частности рисперидона и палиперидона (таблица 3). Так, L. Azoulay с соавт. (2011) провели ретроспективное массовое исследование влияния приема типичных и атипичных нейролептиков на возникновение РМЖ в популяции женщин, принимающих антипсихотические средства за период с 1988 - 2007 гг., с последующим наблюдением, включая 2010-й год. Из общей когорты женщин, находящихся на лечении антипсихотиками (106 362 пациентки) РМЖ был

зарегистрирован в 1237 случаях. По результатам сравнительного исследования изолированное применение атипичных нейролептиков не увеличивало риск возникновения РМЖ (RR: 0.81, 95% CI: 0.63, 1.05). Авторы утверждают, что современные атипичные антипсихотики, например, оланзапин, не обладают кумулятивным эффектом и сопряжены с наименьшим риском развития РМЖ в сравнении с группой типичных нейролептиков и рисперидона (таблица 3) [Vig S. et al., 2014]. Другими исследователями был замечен еще один нежелательный аспект применения антипсихотических средств у больных РМЖ. Wang J.S., Zhu H.J. (2008) обнаружили, что большинство антипсихотических препаратов (рисперидон, палиперидон, оланзапин, кветиапин, клозапин, галоперидол и хлорпромазин) ингибируют специфический белок, относящийся к семейству энергозависимых переносчиков комплекса аденозин трифосфата и выполняющий защитную функцию в отношении опухолевых клеток в молочной железе. Наиболее сильными ингибиторами этого белка оказались препараты рисперидон и палиперидон. В исследовании взаимосвязи между повышением показателей пролактина в крови и риском РМЖ, прежде всего, использовали иммунологические количественные методики. Такой способ измерений захватывает многие изоформы пролактина и может не отразить роль определенного биологически активного мономера пролактина с молекулярной массой 23 килодальтон (kDA), который, как предполагается, наиболее относится к канцерогенезу [Froes Brandao et al., 2016]. Помимо изомера пролактина массой 23 kDA, (наиболее распространенная форма) существуют также формы с более высокой молекулярной массой, такой как “большой” пролактин (на 50 kDA) и макропролактин (на 150 kDA), однако оба они биологически бездействующие. Важно учесть, что присутствие макропролактина, например, может привести к ложно высоким количественным показателям, что часто происходит, однако не является критичным для риска онкогенеза [Fahie-Wilson M., Smith T.P., 2013]. Интересен факт, что антипсихотические средства, такие как фентиазины, пимозид или пенфлуридол, имеют антипролиферативную активность и способствуют апоптозу в клетках различного типа рака, включая РМЖ [Min K.J. et al., 2014; Ranjan A. et al., 2016; Yeh C.T. et al. 2012; Zhelev Z. et

al., 2004]. Тиоридазин и хлорпромазин могут стимулировать повышение чувствительности к антигормональной терапии, - усиление эффекта тамоксифена, одного из основных препаратов таргетной терапии больных РМЖ, в случае нечувствительных к антиэстрогенной терапии опухолей [Huang L. et al., 2011; Yde C.W. et al., 2009]

Таблица 3 Антипсихотики нового поколения и их влияние на уровень пролактина в крови больных [Peuskens et al., 2014]

Amisulpride +++	Aripiprazole 0
Asenapine +	Clozapine +
Lurasidone ++	Olanzapine ++
Paliperidone +++	Quetiapine +/-
Risperidone+++	Sertindole+
Ziprasidone ++	

Примечание: 0 = отсутствие риска; +/- = минимальный риск; + = низкий риск; ++ = средний риск; +++ = высокий риск

Таким образом, существуют безопасные и эффективные препараты для купирования как тревожно депрессивной, так и соматовегетативной симптоматики у больных РМЖ, в том числе и у тех пациентов, которые принимают тамоксифен. Терапия для каждого пациента должна подбираться в зависимости от особенностей его заболевания и быть согласованной с назначенным химиолечением с учетом фармакологического взаимодействия и особенностей метаболизма лекарственных веществ.

ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРИАЛА И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено в отделении соматогенной психической патологии (рук. – профессор, д.м.н. С.В. Иванов) отдела по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств (рук. – д.м.н., профессор, академик РАН, А.Б. Смулевич) ФГБНУ НЦПЗ (дир. – проф., д.м.н. Т.П. Ключник) в сотрудничестве с отделениями химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей (химиотерапевтическое отделение №3, зав. – д.м.н., А.А. Мещеряков) и клинической фармакологии и химиотерапии (химиотерапевтическое отделение №2, зав. – д.м.н., проф. С.А. Тюляндин), отделения химиотерапии №17 (зав. – д.м.н., К.К. Лактионов) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» (дир. – д.м.н., профессор, академик РАН, профессор И.С. Стилиди). Набор пациентов в выборку исследования проводился с 2008 г. по 2013 г. на базе отделений ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина».

В исследование включено 82 пациентки с гистологически верифицированным РМЖ. Все пациентки дали свое письменное согласие на консультацию врача психиатра и обработку персональных данных в целях научного исследования.

Критерии включения:

В исследование включались пациенты, соответствующие критериям:

1. Верифицированный диагноз «рак молочной железы» находящиеся на плановом обследовании и/или лечении в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» как в условиях ремиссии, так и прогрессирования болезни.
2. Психопатологические расстройства, манифестирующие в связи с обстоятельствами соматического заболевания (F40 - F48 невротические связанные со стрессом и соматоформные расстройства по МКБ-10) и/или признаки патологической динамики расстройства личности (F62) у больных в условиях длительного течения РМЖ.

Критерии исключения: из исследования исключались больные, состояние которых не позволяло выполнить психопатологическое обследование в

необходимом объеме, а именно:

1. Деменция (F00-F03)
2. Органический амнестический синдром, делирий, не обусловленный алкоголем или другими психоактивными веществами (F04-F05)
3. Расстройства личности и поведения вследствие органического повреждения и дисфункции головного мозга (F07).
4. Аффективные расстройства, не связанные с диагнозом РМЖ (F30.XX)
5. Метастатическое поражение менингеальных оболочек и головного мозга.
6. Психические расстройства и расстройства поведения, связанные с употреблением психоактивных веществ (F10-F19)
7. Ранее установленный диагноз «Шизофрения» (F20.XX)
8. Умственная отсталость (F70-F79)
9. Другие (кроме РМЖ) онкологические заболевания.
10. Другие клинически значимые тяжелые соматические заболевания.

Для изучения типологии, клиники и динамики нозогенных реакций и патологических развитий личности у больных раком молочной железы было сформировано две выборки пациентов.

В первую выборку (№1) вошло 30 пациенток (средний возраст $49,7 \pm 11,1$ лет) с впервые установленным диагнозом «рак молочной железы», поступивших в стационар для планового обследования и лечения. Выборка была сформирована из пациентов с психопатологическими расстройствами, манифестирующими в связи с обстоятельствами соматического заболевания (F40 - F48 невротические связанные со стрессом и соматоформные расстройства по МКБ-10).

Вторую выборку (№2) составили 52 пациентки (средний возраст $56,8 \pm 6,7$ лет) с длительностью катмнеза 3 – 17 лет (средняя длительность $5,7 \pm 2,3$ лет), с признаками патологической динамики расстройства личности (F62) по МКБ-10 на фоне длительного течения РМЖ. Учитывая особенности онкологической патологии, а также возросшую длительность катмнеза в выборку включали пациентов как в состоянии долгосрочной ремиссии ($n=10$), так и в условиях медленного прогрессирования болезни ($n=42$). В выборку включали больных с

шизотипическим расстройством личности (F21.XX, n=7) при наличии четко очерченных признаков нозогений.

Основным методом работы являлся клиничко – психопатологический и статистический методы исследования (метод с использованием таблиц сопряженности и коэффициента Фехнера (таблица 4), метод с использованием критерия Хи-квадрат).

Статистический метод с использованием таблиц сопряженности и коэффициента Фехнера

Поскольку изучаемые показатели являются бинарными, т.е. наличие признака (1) или его отсутствие (0), то для оценки связи между этими показателями целесообразно использовать анализ таблиц сопряженности 2 x 2 следующего вида:

		Признак X		Сумма
		1	0	
Признак Y	1	n_{11}	n_{10}	$n_{1\bullet} = n_{11} + n_{10}$
	0	n_{01}	n_{00}	$n_{0\bullet} = n_{01} + n_{00}$
Сумма		$n_{\bullet 1} = n_{11} + n_{01}$	$n_{\bullet 0} = n_{10} + n_{00}$	N

Для проверки статистической гипотезы о независимости признаков по таблице сопряженности вычисляется статистика Хи-квадрат (χ^2) по следующей формуле:

$$\chi^2 = \sum \frac{(n_{ij} - \frac{n_{i\bullet}n_{\bullet j}}{n})^2}{\frac{n_{i\bullet}n_{\bullet j}}{n}} \quad (1) \quad \text{где } n_{ij} = n_{11}, n_{10}, n_{01}, n_{00} - \text{наблюдаемые частоты, а } (n_{i\bullet}n_{\bullet j})/n$$

ожидаемые частоты.

Если полученное значение статистики Хи-квадрат (χ^2) соответствует $p < 0,05$, то гипотеза о независимости признаков отвергается. Хотя (χ^2) и обнаруживает значимость связанности признаков X и Y, но он не дает информации о степени этой связанности.

Мерой связанности переменных в таблицах сопряженности 2x2 служит средняя квадратичная связанность, которую вычисляют по формуле:

$$\Phi^2 = \frac{(n_{11}n_{00} - n_{10}n_{01})^2}{n_{1\bullet}n_{0\bullet}n_{\bullet 1}n_{\bullet 0}} = \frac{\chi^2}{n} \quad (2) \quad \text{или фи-коэффициент } (\Phi), \text{ равный: } \Phi = \pm \frac{n_{11}n_{00} - n_{10}n_{01}}{\sqrt{n_{1\bullet}n_{0\bullet}n_{\bullet 1}n_{\bullet 0}}} \quad (3)$$

Этот коэффициент можно рассматривать как меру корреляции между признаками X и Y и его интерпретация аналогична коэффициенту корреляции Пирсона. Уровень значимости фи-коэффициент тот же, что и для критерия Хи-квадрат. Таким образом, фи-коэффициент есть то же самое, что Пирсоновская корреляция для двух бинарных переменных.

Таблица 4 Свойства коэффициентов Фехнера

Значение коэффициента Фехнера	Качественная характеристика силы связи
[-0,9;-1]	Очень высокая обратная
[-0,7;-0,9]	Высокая обратная
[-0,5;-0,7]	Заметная обратная
[-0,3;-0,5]	Умеренная обратная
[-0,1;-0,3]	Слабая обратная
0	Связь отсутствует
0,1 - 0,3	Слабая прямая
0,3 - 0,5	Умеренная прямая
0,5 - 0,7	Заметная прямая
0,7 - 0,9	Высокая прямая
0,9 - 1	Очень высокая прямая

Построение таблиц сопряженности и их анализ проводили с использованием программ R (R version 3.2.4), STATA (version 12.1) и SPSS (version 16).

Клинико - психопатологический метод

Психиатрическое обследование проводилось с добровольного согласия пациентов, в рамках опроса - интервью с пациентами и клинических разборов с участием сотрудников ФГБНУ НЦПЗ под руководством академика РАН, профессора А.Б. Смулевича и д. м. н., профессора С.В. Иванова. Для клинической квалификации выявленных в ходе исследования расстройств личности (РЛ) использовалась предложенная А.Б. Смулевичем [Смулевич А.Б., Дубницкая Э.Б., Ильина Н.А., 2003] систематика, в пределах которой выделяются прототипические расстройства личности (РЛ) (соответствующие основным формам неврозов и психозов – параноического, шизоидного, истерического и обсессивно -

компульсивного типов) и РЛ с явлениями психопатологического диатеза (шизотипическое, пограничное и аффективное). Аномалии круга диссоциальных, зависимых, нарциссических и др. рассматриваются в качестве акцентуаций (вариантов), образованных путем амплификации отдельных симптомокомплексов, свойственных уже сформировавшимся прототипическим РЛ.

Психопатологическая оценка проводилась в рамках клинических разборов с участием сотрудников ФГБНУ НЦПЗ под руководством акад. РАН, проф. А.Б. Смулевича и д. м. н., проф. С.В. Иванова.

Для оценки выраженности в клинической картине тревожно - депрессивных симптомов использовалась госпитальная шкала для оценки тревоги и депрессии (HADS) [Zigmond A.S., Snaithe R.P., 1983]. Для оценки тяжести психопатологических расстройств использовалась шкала общего клинического впечатления CGI [McGuya W., 1976]. Для оценки эффективности психофармакотерапии психометрические данные были обработаны статистически на базе Statistica 11. Сопоставление количественных показателей проводилось методом дисперсионного анализа. Для сравнения долей использовался точный критерий Фишера. Значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

При оценке соматического состояния использовался клинический метод (заключения специалистов – онкологов, терапевтов, невропатологов) и методы инструментального обследования: маммографическое исследование, ультразвуковое исследование (УЗИ) молочных желез и внутренних органов, магнитно - резонансная томография (МРТ), биопсия тканей опухоли с последующим гистологическим исследованием, радиоизотопное исследование костей скелета, рентгенографии органов грудной клетки, электрокардиография (ЭКГ) и др.

Характеристика выборки № 1 (n=30)

Выборку составили 30 пациенток в возрасте от 28 до 71 года (в среднем $49,7 \pm 11,1$ лет). Преобладали больные с высшим образованием: высшее — 18 человек (60%), среднее специальное — 12 (40 %). Большая часть пациенток состояла в браке 22 (73, 3%). По оценке трудоспособности больные продемонстрировали следующие показатели: работали в прежнем режиме без снижения нагрузки 12 пациенток (40%), со снижением нагрузки/профессиональной квалификации 8 пациенток (26,6%), не работали в связи с заболеванием 7 пациенток (23,3%), 3 больные (10%) находились на пенсии.

Средняя длительность заболевания на момент включения в выборку составила 6,8 месяцев ($6,8 \pm 1,2$ мес.). Все пациентки изученной выборки находились на госпитализации в РОНЦ в пред- либо послеоперационном периоде радикальной мастэктомии, либо проходили очередной курс химио- / лучевой терапии.

Психическая патология у пациентов выборки №1 квалифицировалась в соответствии с МКБ - 10 в рамках невротических реакций (F40 - F48 «невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства»).

Данные о распределении больных выборки в зависимости от типа опухоли и методов химио – и лучевого лечения представлены в таблице 5. Больные в период настоящего исследования могли получать несколько различных режимов химиотерапии, что отражено в данных таблицы, а именно количестве пациентов, получивших ту или иную схему лечения, в следствии чего общая сумма показателей режимов химиотерапии превышает количество больных в выборке. В таблице используются общепринятые сокращения для некоторых режимов или препаратов химиотерапии, а именно: FAC/CAF (5 - Фторурацил, Адриабластин, Циклофосфан в прямой и обратной последовательности, с различными дозировками и схемой введения), CA (Доксорубицин - Циклофосфамид), CMF (Циклофосфамид, Винкристин, Метотрексат, 5 – Фторурацил), Цитарабин — (A)ra-C, Pt – препараты платины (Цисплатин, Карбоплатин), Таксаны - Доцетаксел, Паклитаксел.

Таблица 5 Характеристика больных выборки №1 (n = 30) по онкологическим показателям (типу опухоли, стадии болезни, режиму химиотерапии)

Менструальный статус		Пременопауза		Менопауза
Тип опухоли		Гормон-чувствительные	Гормон – Резистентные	Гормон-резистентные
Стадия заболевания		Стадия II A - Стадия III B	Стадия I - Стадия III C	Стадия II A - Стадия IV
Кол-во больных (всего)		4	17	8
Лучевая терапия			5	1
Гормоно терапия	Антиэстрогены (тамоксифен, фульвестрант)	2		
	Ингибиторы ароматазы (летрозол, анастрозол, экземестан)	2		
Режимы химио терапии	FAС / САF		9	4
	СА		1	
	Метотрексат +(A)ra-C			1
	Таксаны + Гемцитабин	3	5	1
	Таксаны + Доксорубицин		2	
	Таксаны +Pt	2	3	1
	Доксорубицин + Pt		1	1
	Винкристин + Pt		1	
	Трастузумаб + Доксорубицин			1
	Трастузумаб + Таксаны			2
	Трастузумаб + Винорельбин			1
	Капецитабин + Таксаны			1
	Капецитабин + Винорельбин			1

Характеристика выборки № 2 (n=52)

Выборку составили 52 пациенток в возрасте от 43 до 74 лет (в среднем $56,8 \pm 6,7$ лет). Преобладали больные с высшим образованием: высшее - 32 пациентки (61,5%), среднее специальное - 20 (38,5 %). Большая часть пациенток состояла в браке - 27 больных (51,9 %), находились в разводе 14 (26,9 %), были вдовами 10 (19,2 %), никогда не состояли в браке — 1 (1,9 %). По показателям

трудоспособности больные распределились следующим образом: работали в прежнем режиме без снижения нагрузки / профессиональной квалификации 8 пациенток (15,3 %), со снижением нагрузки/квалификации 17 пациенток (32,6 %), не работали в связи с заболеванием (находились на инвалидности) 20 пациенток (38,5 %), находились на пенсии 7 больных (13,4%).

Средняя длительность катамнеза рака молочной железы на момент включения в выборку составила 6,5 лет ($6,5 \pm 2,9$ лет). Динамика психических расстройств на отдаленном катамнестическом этапе рака молочной железы представлена в форме патологических развитий личности («Хроническое изменение личности» F.62.XX по МКБ-10).

Распространенность и спектр психических расстройств у пациентов выборки №2, манифестирующих в краткосрочном интервале (до 1 года от момента диагностики) рака молочной железы выявлялись ретроспективным методом, путем сбора объективных и субъективных анамнестических сведений. Психическая патология в краткосрочном интервале рака молочной железы представлена невротическими реакциями (F40 - F48 «невротические связанные со стрессом и соматоформные расстройства»). Данные о распределении больных в зависимости от типа опухоли, стадии заболевания и режима противоопухолевого лечения представлены в таблице 6. Аналогично данным таблицы первой выборки, здесь отражены количественные значения полученных схем химиотерапии с учетом всех режимов, полученных каждым пациентом. Таблица содержит общепринятые сокращения для некоторых режимов или препаратов химиотерапии, которые приводились выше (для таблицы 5).

Методы подбора психотропной терапии подробно изложены в главе 5 (Терапия нозогенных психических расстройств (реакций и патологических развитий личности) у больных раком молочной железы).

Таблица 6 Характеристика больных выборки №2 (n = 52) по онкологическим показателям

		Пременопауза		Менопауза	
Тип опухоли		Гормон чувствительные	Гормон-Резистентные	Гормон-чувствительные	Гормон-резистентные
Стадия заболевания		Стадия II A – Стадия IV	Стадия I - Стадия IV	Стадия I - Стадия II B	Стадия I - Стадия III B
Кол-во больных (всего)		13	32	3	4
Лучевая терапия		1	8	1	
Гормонотерапия	Антиэстрогены (тамоксифен, фульвестрант)	8		2	
	Ингибиторы ароматазы (летрозол, анастрозол, экземестан)	5		2	
Режимы химиотерапии	FAС / САF	1	10		3
	СА	1	2		
	СVMF		2		
	Метотрексат +(A)ra-C	1			
	Таксаны + Доксорубицин	3	2	1	1
	Таксаны + Лапатиниб		2		
	Таксаны + Гемцитабин	3	8		
	Таксаны +Pt	4	6		1
	Таксаны + Винорельбин	4	4	1	
	Доксорубицин + Pt		2		
	Винкрестин + Pt		2		
	Гемцитабин + Pt	1	1		
	Этапозид + Pt	1			
	Трастузумаб + капецитабин		2		
	Трастузумаб + Доксорубицин				1
	Трастузумаб + Таксаны	1	3		1
	Трастузумаб + Винорельбин		2		1
	Капецитабин + Pt		2		
	Капецитабин + Таксаны	1	1		
	Капецитабин + Винорельбин	2	1	1	
	Капецитабин + Доксорубицин	1			
	Винорельбин + Доксорубицин		1		
	Винорельбин + Гемцитабин		1		

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НОЗОГЕННЫХ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ДИАГНОСТИЧЕСКОМ И ГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ

Клинические особенности психических расстройств у больных раком молочной железы (РМЖ), выявленных в данном исследовании закономерны и обнаруживают определенную динамику в зависимости от течения и лечения основного заболевания, и различных этапов, на которых находится пациент. Еще А. В. Гнездилов (1995) в своих очерках работы в хосписе выделял пять условных этапов через которые проходит онкологический больной: поликлинический (догоспитальный), госпитальный, предоперационный, послеоперационный и катамнестический. Для удобства настоящего исследования автором были выделены три основных этапа в течении онкологического заболевания: **диагностический** (до и после установления диагноза), **госпитальный** (лечение) и этап **отдаленного катамнеза**. В соответствии с изучением манифестаций психических расстройств у больных РМЖ на разных этапах течения и лечения онкологического заболевания полученные данные в результате исследования пациенток были разделены на 2 основных категории – «нозогенные реакции» (НР) (категория 1, выборка 1) и «патологические развития личности» (ПРЛ) (категория 2, выборка 2).

Все выявленные у исследуемой выборки больных психические расстройства будут рассматриваться здесь в определенной последовательности, в соответствии с вышеуказанными этапами.

Нозогенные реакции у больных раком молочной железы на диагностическом (до верификации диагноза) этапе рака молочной железы

Первичная реакция еще до верификации диагноза РМЖ у пациенток формируется непосредственно после выявления (чаще даже самостоятельного) объемного образования в груди и заключается в **тревожно – фобической реакции избегания**. Эта «реакция избегания» или «реакция отрицания» наблюдается у онкологических больных на диагностическом этапе с незначительными

вариациями в клинической трактовке в виде расстройств тревожного и диссоциативного круга [Самушия М.А. 2009; .; Бехер О. А., 2007; Шушпанова О.В., 2011] Реакция избегания приводит к длительному откладыванию медицинского обследования и установления диагноза злокачественного образования.

Нозогенная тревожно - фобическая реакция избегания (откладывания) [Самушия М.А. 2009, Иванов С.В., Петелин Д.С., 2016; Петелин Д.С., 2018]; n=11.

В основе психопатологической реакции избегания лежит тревожно - фобический синдром длительностью в среднем около 3 месяцев, с максимальной продолжительностью до 12 месяцев, медиана 6 месяцев [Самушия М.А. 2009, Иванов С.В., Петелин Д.С., 2016; Петелин Д.С., 2018]. Клинически рассматриваемый синдром проявляется как «феномен откладывания» [Pack G., Gallo J., 1938; Иванов С.В., Петелин Д.С., 2016; Петелин Д.С., 2018] — перенос планируемого визита в онкологическую клинику, дальнейших диагностических обследований и лечения на неопределенный срок. R. Paterson (1955) и J. Hendersen (1958) описали феномен откладывания с позиции психологической защиты, включающей в себя процессы вытеснения, проекции и регрессии. Феномен откладывания рассматривается также как психологическая защита через «отрицание». «Отрицание как форма психологической защиты представляет собой незрелый и несовершенный способ справиться со стрессом, вызванным наличием онкологического заболевания» [Иванов С.В., Петелин Д.С., 2016; Петелин Д.С., 2018]. С психологической оценки внутренней картины болезни задержка обращения к врачу отождествляется с нарушением ее интеграции в 4 личностных сферах: чувственной (ощущение болезни), аффективной (эмоциональная реакция на болезнь), интеллектуальной (познавание болезни) и мотивационной (перестройка личностных мотиваций на борьбу с болезнью). Во всех изученных нами случаях у 11 пациенток реакция избегания формировалась после обнаружения объемного образования в груди как при само - обследовании так и при врачебных осмотрах. В клинической картине ведущей является «тревожная симптоматика в форме нозофобий cum material» (страх перед объективно

существующим заболеванием) [Иванов С.В., Петелин Д.С., 2016; Петелин Д.С., 2018], которая выражается в страхе возможного онкологического диагноза и как следствие откладывании обращения за специализированной помощью на срок от 1 до 3 месяцев, иногда до 1 года. При этом наличие серьезной патологии полностью осознается больными, в связи с чем у всех пациентов на протяжении периода отсрочки в психическом состоянии преобладает непреходящая выраженная тревога. Откладывание реальных действий, направленных на диагностику и лечение опухоли на неопределенный срок в связи с тягостными эмоциями, сопровождающими этот процесс, описан психологическим термином «прокрастинация» [Зверева М. В., 2014].

В структуре тревожного комплекса больных доминирует опасение подтверждения онкологического диагноза и как следствие этого - необходимости длительного, тяжелого лечения с множеством осложнений и побочных эффектов, страх неблагоприятного прогноза в будущем, танатофобия. При этом подобная отсрочка визита в онкологическую клинику с неправильной расстановкой приоритетов жизненной необходимости и переключением основного внимания на менее значимые рутинные события и обязанности сопровождается кратковременным облегчением с частичной редукцией тревожной симптоматики и временной дезактуализацией страха наличия тяжелого заболевания. Помимо тревоги у больных отмечаются различные сомато – вегетативные проявления в виде головокружений, сердцебиения, гипервентиляции, тошноты. Нередки случаи, когда больные скрывают от родственников признаки заболевания, так как опасаются вмешательства с их стороны и принуждения к обращению в клинику. Убеждения близких немедленно обратиться за медицинской помощью вызывают дисфорические реакции с раздражительностью и слезливостью [Иванов С. В., Петелин Д. С., 2016; Петелин Д. С., 2018]. В результате длительное откладывание больными дальнейших диагностических и лечебных мероприятий приводило к запоздалому обращению за специализированной помощью, когда болезнь достигала уже III - IV стадии, что значительно снижало возможную эффективность лечения и ухудшало дальнейший прогноз.

Реакция избегания является характерной для диагностического этапа заболевания, однако в некоторых наблюдениях (n=5) повторно манифестировала в отдаленном анамнезе после ремиссии РМЖ у пациентов, находящихся на диспансерном наблюдении при обнаружении признаков прогрессирования болезни. В этих случаях реакция избегания носила кратковременный характер и длилась в среднем не более одного месяца.

Преморбидные свойства представлены акцентуацией по тревожному типу в рамках уклоняющегося (n=4, 36,4 %), шизоидного (n=4, 36,4 %) а также истерического (n=3, 27,7 %) расстройства личности.

Дальнейшая динамика (спустя 3 – 12 месяцев) тревожно – фобической реакции избегания характеризовалась трансформацией в специфические синдромально завершённые нозогенные расстройства, дифференцирующиеся на госпитальном этапе на 3 клинических типа – тревожно - депрессивную реакцию 6 (54,5%) больных, тревожно - диссоциативную реакцию 4 (36,3%) больных и тревожно - гипоманиакальную реакцию 1 (9,09%) больных.

Клинический пример:

Больная О., 58 лет, поступила в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» 28.07.09 г., выписана 07.08.09 г.

Д-з: Злокачественное новообразование верхненаружного квадранта молочной железы. Метастазы в надключичные, подмышечные лимфоузлы справа. Состояние после 1 курса химиотерапии.

Код заболевания по МКБ: С - 50.4, стадия по системе TNM: T₃N_{3c}M₀ (стадия опухолевого процесса III, метастазы в лимфоузлы).

Лечение: Паклитаксел 60 мг/м² (90 мг) в/в кап1, 8, 15, 22 дни

Карбоплатин АUC 2 (клиренс креатинина 61, 3 мл/мин) 170 мг в/в кап 1, 8, 15, 22 дни.

Анамнез.

Наследственность манифестными психозами не отягощена, онкологически отягощена по линии матери.

Мать: родилась и проживала в г. Курск, затем переехала в Москву. Получила высшее экономическое образование, однако по специальности практически не работала. По характеру была жесткая, волевая, рассчетливая, глава семьи. В 56 лет перенесла операцию по поводу рака молочной железы. Обратила внимание на опухоль только когда грудь значительно увеличилась в размере, отекала, изменился цвет кожных покровов над опухолью. До последнего скрывала наличие опухоли от родных, тянула с визитом к врачу, считала, что медицина перед онкологией бессильна. Желала удалить грудь, так как увеличенная молочная железа доставляла дискомфорт. Считала, что «проживет сколько ей отмерено». Тем не менее испытывала страх, стала замыкаться в себе, появилась раздражительность, снизилось настроение. Умерла в 60 лет.

Отец жив, 84г, полностью себя обслуживает, был военнослужащим, ушел в отставку в звании майора. По характеру демонстративный, вспыльчивый, импульсивный, обидчивый.

Больная родилась от нормально протекавшей беременности и родов, с 13 лет постоянно проживает в Москве. Детский сад не посещала, воспитывалась матерью. В детском и подростковом возрасте была астеничного телосложения, плохо ела, не переносила боль, физическую нагрузку, часто болела. По характеру росла робкой, застенчивой, чувствовала себя неуверенно в незнакомых компаниях. С детства была тихим, домашним ребенком, не склонным к хулиганству и шалостям. Отличалась покладистостью, исполнительностью. Эмоционально была сильно привязана к матери, всюду следовала за ней, зависела от ее мнения. Общаться предпочитала в компании девочек, любимыми играми были куклы, «дочки — матери». К лидерству она никогда не стремилась, предпочитала быть в стороне, избегала ответственных поручений, участия в школьных мероприятиях, выступать перед большой аудиторией. В подобных ситуациях больная терялась, испытывала чувство страха, что не справится с задачей, отмечала ком в горле, сердцебиение,

потливость рук, спины, ощущение «холодного пота», дрожь в руках. В школу пошла в 7 лет, училась с интересом, преимущественно на хорошо и отлично. Несмотря на то, что всегда являлась на занятия подготовленной, испытывала чувство тревоги при ответах у доски. В экзаменационные периоды постоянно пребывала в психоэмоциональном напряжении, тревоге, казалось, что может получить плохую отметку несмотря на то, что вполне хорошо знала предмет. Нарушался сон, не могла уснуть в ночь перед экзаменом. Была освобождена от занятий по физкультуре, так как при физической нагрузке испытывала резкое головокружение, сердцебиение, подкашивались ноги. С 12 лет выставлялся диагноз вегето - сосудистой дистонии. Не любила гуманитарные предметы, считала их нудными, лучше давались точные дисциплины, математика. Предпочитала письменные работы устному ответу, так как лучше могла сосредоточиться, ощущала себя уверенно, спокойно. После окончания школы приняла решение поступить в Московский физико - технический институт, так как (несмотря на то, что тот был расположен далеко от дома) туда был меньший конкурс, большой выбор специальностей, а также, что самое важное, все экзамены были письменные. Без затруднений поступила на факультет радиотехники и кибернетики. Учеба нравилась, успевала на «хорошо» и «отлично». Пациентка поддерживала дружеские отношения с двумя сокурсницами, вместе с ними посещала театры, выставки, прогуливалась по Москве, ходила на катки. Больная старалась сторониться увеселительных заведений, сомнительных компаний, никогда не пробовала сигареты, не была сторонницей употребления алкогольных напитков; придерживалась классического стиля в одежде, косметикой практически не пользовалась. По окончании института больная (в 23 года) была распределена в ИТМ и ВТ - Институт точной механики и вычислительной техники, на должность инженера - проектировщика. В институте она зарекомендовала себя исполнительной, ответственной, пкладистой, была на хорошем счету у начальства. На работе больная зачастую задерживалась дольше положенного времени, тревожилась, что не уложится в срок, плохо справится с заданием. Перед сдачей очередного плана испытывала тревогу, сердцебиение, с трудом засыпала

ночью. К карьерному росту не стремилась, была вполне удовлетворена должностью старшего инженера. Пациентка занималась научной деятельностью, защитила кандидатскую диссертацию, работала там вплоть до болезни, уволилась в связи с инвалидностью. В 24 года она стала поддерживать отношения с молодым человеком, коллегой по работе, спустя год вышла за него замуж, лидерство в семье полностью уступила мужу, заботилась о нем, следила, чтобы тот всегда был сыт и ухожен, во всех вопросах придерживалась его мнения, считала его авторитетным. Больная старалась быть услужливой женой, хорошей хозяйкой, обустроивала уют в доме, готовила, стирала, убирала. До сих пор больная проживает с ним в браке, в браке имеет сына. Больная была тревожной гиперопекающей матерью, пристально следила за своим сыном, опасалась несчастного случая либо что тот может попасть в дурную компанию, наблюдала за ним в бинокль с балкона, тревожась, что его могут избить, обзванивала друзей сына, в случае если тот задерживался. После того как сын женился, она звонила ему каждый день, тревожилась, все ли благополучно.

К врачам пациентка обращалась редко, нехотя проходила диспансеризацию, считала это пустой формальностью, к тому же не желала, чтобы у нее что-то обнаружили. С ее слов «нет болезни — нет проблем», поэтому предпочитала лечиться народными средствами, изредка прибегая к фармацевтическим препаратам, в критических ситуациях. Из лечебных методик она использовала фитотерапию, гомеопатию. Боялась врачебных осмотров, инвазивных манипуляций, старалась избегать посещения стоматологических кабинетов, гинекологов.

В 20 лет на осмотре у гинеколога у пациентки была обнаружена киста яичника крупных размеров, испугалась, скрыла информацию от матери, желая избежать операции. Повторно обратилась в клинику только после телефонного вызова врача гинеколога, который известил мать о ее состоянии здоровья. Боялась предстоящей операции, возможных болевых ощущений, наркоза, испытывала страх, что ей удалят полностью матку и придатки, останется бесплодной. Операцию перенесла удовлетворительно. После операции избегала визитов к врачам, являлась только по

принуждению, на профилактические осмотры, перед каждым осмотром испытывала тревогу.

В 36 лет узнала о болезни матери, пребывала в тревоге, сопровождала ее всюду, взяла больничный лист на 1,5 месяца для ухода за матерью после операции. В последующем являлась вместе с ней на обследования. Тогда читала статьи в газетах, просматривала брошюры, информацию в интернете о раке молочной железы. На фоне онкологического заболевания матери стала опасаться возникновения у себя рака молочной железы, регулярно прощупывала грудь, во время визитов на обследования с матерью провела себе маммографию, получила заключение «фиброзно - кистозная мастопатия». Ощупывая себя, особое внимание уделяла левой груди, так как казалось, что там присутствуют «комочки, катышки», а также как говорит «неосознанно» по аналогии с тем, что у матери обнаружили опухоль в левой груди. На правую грудь внимание практически не обращала. В 40 лет перенесла смерть матери несмотря на то, что была к этому морально готова, восприняла случившееся как удар, резко снизилось настроение. Испытывала тоску, подавленность в течении месяца.

В 2008 г. (в 57 лет) нащупала у себя в правой груди узелок. Тогда по ее выражению «вся жизнь мелькнула перед глазами», сразу же поняла, что это именно рак. В тот момент испытала ощущение шока, однако от мысли сказать близким и обратиться к врачу отказалась, с ее слов «замкнулась, затаилась». В страхе прощупывала опухоль, однако на консультацию маммолога не являлась, решив самостоятельно лечиться народными методами и гомеопатическими средствами. Принимала различные настои, отвары, делала повязки на грудь. Мужу отговаривалась, что якобы простыла. С ее слов думала о заболевании день и ночь, «постоянно руку держала на узелке», «все время с ней». Регулярно щупала узелок, проверяя, не увеличивается ли опухоль. Затягивала визит к врачу, так как боялась услышать слово «рак», считала этот диагноз приговором. Постоянно вспоминала мать, приходила в ужас, рыдала. Старалась переключаться на домашние дела, помогала сыну и невестке, нянчилась с внуком. В такие минуты отвлекалась от

тяжких мыслей, забывая о болезни, испытывала временное облегчение. Казалось, что все не так плохо, так как чувствовала себя физически хорошо. Через полгода после обнаружения образования отметила увеличение груди в объеме, изменение цвета кожи над опухолью, втяжение соска, появление эффекта «апельсиновой корки». Грудь приобрела по ее выражению «ужасный вид». Пребывала в состоянии паники, считала себя фактически обреченной, снизилось настроение, оставаясь одна рыдала. Поняв, что откладывать далее некуда, обратилась за консультацией к онкологу по месту жительства. Тогда уже наперед знала, что это онкологическое заболевание, была морально готова к такому диагнозу. Находилась в угрюмом подавленном состоянии, считала все мероприятия бесполезными. Врачом онкологического диспансера была направлена на лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина», где был установлен окончательный диагноз «рак молочной железы 3 стадии, метастазы в подмышечные, над, подключичные лимфоузлы». После госпитализации в онкоцентр, увидев многочисленных больных осознала, что она «не одна такая» и «все лечатся, и ничего», «есть и потяжелее». После беседы с другими больными и лечащим врачом ободрилась, возникло ощущение поддержки со стороны окружающих пациентов, персонала и врачей ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина». Поняв, что с помощью лечения можно добиться длительной ремиссии заболевания, отметила улучшение настроения, стала возлагать надежды на врачей онкоцентра. Тем не менее, по-прежнему испытывала выраженный страх за свою жизнь, вспоминала болезнь матери, боялась, что у нее все сложится аналогичным образом, так как с ее слов «генетика та же». Прошла предоперационный курс химиотерапии, отмечала тошноту, выраженную слабость, головокружение. С ее слов находясь дома буквально не могла встать с постели в течение недели. В настоящий момент проходит обследование, готовится к операции. Испытывает страх перед оперативным вмешательством, боится возможных осложнений. В то же время считает, что другого выхода нет и благодаря операции сможет избавиться от опухоли, видит в этом некую надежду на «временное спасение».

Психическое состояние:

Выглядит соответственно возрасту, внешне аккуратна, опрятна. Одета в спортивный костюм, волосы острижены, окрашены. Косметикой не пользуется. Охотно соглашается на беседу с врачом, так как желает избавиться от постоянного чувства страха, таким образом облегчить свое состояние. Выражение лица тревожное, утомленное. Мимика, жестикуляция снижены. Речь в быстром темпе, хорошо модулированная, голос негромкий. Говорит, что постоянно испытывает тревогу, страх за свою жизнь, последние полгода находится в состоянии повышенного нервного напряжения. Считает свое положение в целом безнадежным, боится, что жить осталось недолго, так как мать прожила всего 4 года, не смотря на все ухищрения врачей. Рассуждает, что в ее случае все может сложиться аналогичным образом, так как «генетика та же». Тем не менее не отказывается от лечения, считает, что «хуже все равно не станет», «врачи обнадежили, может и правда еще поживу». Возлагает надежды на врачей онкоцентра, считает их высоко квалифицированными профессионалами, уверена, что доктора сделают все возможное, чтобы помочь ей. Признается, что еще хотела бы пожить «для детей, для внуков». Боится, что проведенное лечение окажется неэффективным, испытывает выраженный страх перед дальнейшим прогрессированием заболевания. Тревожится перед будущей операцией, боится возможных осложнений, что не перенесет наркоз. Согласна на операцию, так как «другого не дано», в то же время желает избавиться от опухоли, надеется, что таким образом «вырежет» из себя болезнь, сможет добиться ремиссии. Тяготится потерей волос, тревожится по поводу того, что ей полностью удалят грудь, боится реакции мужа, ухудшения семейных отношений. Считает себя «страшной» без волос и бровей. Характеризует свое состояние в большей степени как нервное, тревожное, чем подавленное. Последние три месяца отмечает нарушения сна по типу трудности засыпания, сон прерывистый, поверхностный. Аппетит снижен, заставляет себя есть, так как понимает, что необходимы силы для того, чтобы перенести операцию.

Соматическое состояние:

Общее состояние относительно удовлетворительное. Нормостенического телосложения. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски, чистые. Подкожный жировой слой развит умеренно. Пальпируются увеличенные надключичные, подмышечные лимфоузлы справа. Шейные, паховые, подчелюстные лимфоузлы не увеличены. Слева все группы лимфоузлов находятся в пределах нормы. Болей в костях, суставах, мышцах нет, атрофии мышц не выявлено. Сознание ясное. Дермографизм красный. Щитовидная железа не увеличена. Нарушения обмена не отмечаются. По органам дыхания жалоб нет. Форма грудной клетки цилиндрическая, ЧД 16 в мин. Грудная клетка при пальпации безболезненная. Перкуторно ясный легочный звук. Границы легких в пределах нормы. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет, АД 120/80 мм.рт.ст. Осмотр области сердца без особенностей. Сердечный и верхушечный толчок в 5-м межреберье по средне - ключичной линии. Границы сердца: правая – правый край грудины, верхняя – 2-е межреберье слева по средне - ключичной линии, левая – в области верхушечного толчка, тоны сердца ясные, ЧСС 70 в минуту. Ритм синусовый, наполнение и напряжение удовлетворительные. Язык чистый, влажный. Зев не гиперемирован. Миндалины не увеличены. Живот симметричный, не вздут, участвует в акте дыхания. Форма живота плоская. Тонус брюшных мышц сохранен. Пальпация органов брюшной полости безболезненная. Границы печени по средне - ключичной линии: верхняя – 6-е межреберье, нижняя- край реберной дуги. Край печени заостренный, консистенция эластичная. Функция кишечника не нарушена. Селезенка не пальпируется, границы по ср. подмышечной линии: верхняя – 9-е ребро, нижняя – 11-е ребро. Мочеиспускание свободное. Пальпация почек безболезненная. Симптом Пастернацкого отрицателен с обеих сторон. По данным осмотра уха, горла носа патологии не выявлено. Зрачки OD=OS.

Описание проявлений основного заболевания: отмечается втяжение соска, уплотнение и отек правой молочной железы, изменение цвета кожных покровов

молочной железы. В верхненаружном квадранте пальпируется плотное бугристое образование размером 2х3 см. Надключичные и подмышечные лимфоузлы справа увеличены до 1 см в диаметре, плотные, умеренно болезненные при пальпации.

Данные лабораторных и инструментальных исследований:

Общий анализ крови: гемоглобин 130 г/л, эритроциты $4,8 \cdot 10^{12}/л$, ЦП 0,89, гематокрит 42,4 %, лейкоциты $4,96 \cdot 10^9/л$, нейтрофилы $3,14 \cdot 10^9/л$, лимфоциты $1,32 \cdot 10^9/л$, моноциты $0,27 \cdot 10^9/л$, тромбоциты $275 \cdot 10^{12}/л$, СОЭ 4 мм/ч.

Заключение: показатели в норме.

Биохимический анализ крови: общ. белок - 78,6 г/л, глюкоза – 4,9 ммоль/л, креатинин – 76 мкмоль/л, общ. билирубин – 10 мкмоль/л. АЛТ — 5,4 Е/л.

Заключение: показатели в норме.

Серологические исследования: Антитела к ВИЧ не обнаружены. Реакция Вассермана – отрицат.

Общий анализ мочи: рН - 6, уд.вес - 1020, белок, сахар - нет, лейкоц. - 3-2 в п/зр, эритроц. - 0-1.

Заключение: без патологии.

Гистологическое заключение: инфильтративный протоковый рак солидно - альвеолярного строения.

УЗИ органов брюшной полости и малого таза, молочных желез, регионарных лимфоузлов: в надключичной области справа два метастатически измененных лимфоузла 1,0 х 0,5 см, 0,7 х 0,4 см. В других региональных зонах лимфоузлы не визуализируются. В правой молочной железе отек тканей, в верхненаружном квадранте узел с неровным, нечетким контуром 2,3 х 3,0 см. с признаками интранодулярного кровотока. В левой молочной железе изменений не обнаружено. Печень, почки, поджелудочная железа, селезенка без особенностей. Забрюшинные лимфоузлы не визуализируются. При трансвагинальном исследовании тело матки 4,7 х 3,4 х 4,3 см, эндометрий 0,5 см. Правый яичник 2,5 х 1,4 см, без фолликулов.

Левый яичник не выявлен. Глубокие и поверхностные вены нижних конечностей проходимы.

Заключение: опухоль правой молочной железы с метастазами в надключичные и подмышечные лимфоузлы справа.

Маммография (от 23. 06. 09): на фоне остаточных явлений двусторонней диффузной мастопатии в ткани правой молочной железы определяется образование повышенной плотности 2 х3 см с нечетким размытым контуром.

Заключение: новообразование молочной железы.

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки:

Заключение: патологии не выявлено.

ЭКГ: Ритм синусовый, ЧСС 70 уд/мин, вертикальное положение ЭОС.

Заключение: без патологии.

Неврологическое состояние: общемозговых симптомов нет. Зрачки правильной формы, D=S. Носогубные складки симметричны. Язык по средней линии. Двигательных, координаторных расстройств не выявлено. В позе Ромберга устойчива. Чувствительность сохранена. Сухожильные и надкостничные рефлексy симметричны. Патологические знаки отсутствуют.

Заключение: без патологии.

Клинический разбор:

Клиническая картина психопатологических расстройств у данной больной укладывается в рамки нозогенной тревожно – фобической реакции избегания и представлена аномальным поведением в виде «феномена откладывания» с отсрочкой обращения за медицинской помощью длительностью до шести месяцев. Психическое состояние больной на протяжении всего периода откладывания определяется тревожно - фобическим синдромом с непреходящей тревогой, достигающей состояния паники при увеличении образования в объеме и

обнаружении явных признаков злокачественной опухоли: изменения цвета кожных покровов над опухолью, втяжения соска, появления эффекта «апельсиновой корки». В структуре тревожно — фобического комплекса на первый план выступают синдромы канцеро- и танатофобии, страх появления болевого синдрома и утяжеления соматического состояния на фоне прогрессирования болезни, тяжелого лечения с множеством осложнений и побочных эффектов. С целью психологической «разгрузки» и временного облегчения чувства тревоги пациентка уделяла внимание второстепенным, менее важным событиям, семейным и домашним обязанностям, таким образом отвлекаясь и пытаясь «уйти» от решения серьезной, тяжелой проблемы. Среди сопутствующих страхов ведущее место занимает боязнь отсутствия или недостаточная эффективность проводимого лечения. На фоне присутствующих тревожных расстройств отмечаются инсомнические нарушения с трудностью засыпания и поверхностным, прерывистым сном, снижение аппетита. Депрессивная симптоматика на данный момент маскирована, в психическом статусе преобладают явления психоэмоционального напряжения и тревоги.

Реакция «избегания» формируется у больной с тревожным, уклоняющимся типом личности. Основными качествами этого типа личности являются робость, нерешительность, совестливость, гиперчувствительность в сфере интерперсональных отношений со стремлением к избеганию конфликтных ситуаций [Смулевич А.Б., 2007]. Характерным признаком этой конституции являются тревожные опасения, направленные в будущее («тревога вперед» по А.Е. Личко, 1987). В анамнезе больной присутствуют многочисленные тревожные реакции, связанные как с семейными обстоятельствами (тревога за членов семьи), так и рабочими ситуациями (страх не справиться с важным заданием вовремя), тревога за собственное здоровье (страх остаться бесплодной в результате овариэктомии, кратковременный эпизод канцерофобии на фоне болезни матери). Однако при неблагоприятном развитии событий тревожная реакция уступает место избегающему поведению с отказом от принятия решений и уходом от существующей проблемы. Другими признаками слабости психической сферы

являются акцентуация по зависимому, психастеническому типу (пациентка не может принять важное решение самостоятельно, всецело полагаясь на мнение матери и мужа, от которого зависит эмоционально), а также невропатический компонент конституции (астеничное телосложение, плохой аппетит, непереносимость боли, физической нагрузки, выраженная астения на фоне химиотерапии). Таким образом, реакция «избегания» является вполне характерной для этой больной.

Реакции на диагностическом (диагноз верифицирован) этапе рака молочной железы

На диагностическом этапе при установлении гистологически подтвержденного клинического диагноза РМЖ во всех изученных случаях психопатологические проявления манифестировали в ответ на сообщение диагноза в виде **острых аффективно - шоковых реакций** с преобладанием психомоторного возбуждения (двигательное возбуждение с паникой, тревогой, страхом смерти и чувством беспомощности), либо с явлениями субступора (двигательная заторможенность, апатия, вялость, замедление мышления), которые наблюдались в течении нескольких дней (от 1 до 4 дней) [Шушпанова О.В., 2011; 2017; Shushpanova O., 2013, 2017, 2021]. В ряде случаев аффективно - шоковые реакции сопровождались явлениями растерянности и дереализации (ощущением «нереальности» происходящей ситуации, которая субъективно воспринимается больным как «дурной сон»). Аналогичное клиническое описание острых психогенных реакций у больных раком молочной железы приводится в работе Мищук Ю.В. (2008). Непосредственно вслед за аффективно - шоковой реакцией по мере адаптации к острому стрессу и относительной стабилизации состояния развивалась **неспецифическая³ нозогенная реакция (ННР)**, продолжавшаяся в среднем до двух недель (от 10 до 14 дней) и выражающаяся в виде стойкой тревожной

³ Неспецифическая нозогенная реакция развивается по универсальному механизму психогенной реакции на острый стресс (неспецифическая реакция на стресс [Selye H., Szabo S., 1955])

симптоматики (танатофобии, страхе предстоящего оперативного вмешательства, непредвиденного летального исхода, возможных осложнений наркоза, неуверенностью в будущем и неопределенностью прогноза) с элементами депрессивной симптоматики (подавленностью, слезливостью, ощущением безнадежности). Наряду с описанными психопатологическими расстройствами отмечались преходящие явления инсомнии (первые 1 - 3 дня от момента сообщения диагноза) с нарушением сна по типу трудности засыпания, прерывистым, поверхностным сном с яркими и образными (вплоть до сценopodobных) сновидениями, отражающими возможные неблагоприятные исходы болезни или планируемой терапии [Шушпанова О. В., 2011; 2017; Shushpanova O., 2013, 2017, 2021].

Первичная неспецифическая нозогенная реакция является общей реакцией на стресс (по Н. Selye) вне зависимости от конституциональных особенностей пациента. Вклад соматогенных факторов на диагностическом этапе минимальный, что объясняется отсутствием болевых ощущений и значимого дискомфорта, причиняемого опухолью у большинства больных даже на терминальных стадиях рака молочной железы (III - IV стадиях).

Дальнейшее преобразование ННР (в среднем через 10-14 дней после манифестации) с формированием четко очерченных психопатологических типов происходит уже на госпитальном этапе, что объясняется развитием индивидуальных механизмов адаптации с учетом личностных особенностей больных, а также влиянием соматогенных факторов (астения, болевой синдром, ограничение подвижности верхней конечности из - за лимфостаза в ранний послеоперационный период, побочные эффекты и осложнения лучевой и химиотерапии).

Реакции на госпитальном этапе рака молочной железы.

Полученные данные сопоставимы с результатами аналогичных исследований, затрагивающих проблему психических расстройств при онкологических

заболеваниях, включая рак молочной железы [Самушия М.А., Мустафина Е.А. 2007; Самушия М.А., Зубова И.В., 2009; Шафигуллин М.Р. 2009].

Наиболее частой нозогенной реакцией в изученной выборке пациентов являлась тревожно - депрессивная нозогенная реакция.

Тревожно - депрессивная нозогенная реакция (n=17)

На первый план в клинической картине при этом типе реакций выступает синдром генерализованной тревоги, представленный полиморфными тревожными опасениями, направленными в будущее (тревога вперед), формирующийся на фоне стойкой гипотимии. В структуре тревожно - фобической симптоматики доминируют страхи, связанные с неблагоприятным течением онкологического заболевания (быстрое прогрессирование, метастазирование, развитие осложнений), ожиданием «калечащей» операции и возможными ее осложнениями, страх непредвиденного летального исхода и осложнений наркоза (страх «не проснуться») [Шушпанова О.В., 2016, 2017; Shushpanova O., 2013, 2017, 2021]. Боязнь побочных эффектов химио и лучевой терапии (тошнота, рвота, слабость, постлучевые ожоги, болевой синдром, косметический дефект в виде выпадения волос). Сопутствующие тревожные опасения представлены страхом неблагоприятных социальных последствий болезни (ограничение возможности появляться в общественных местах, страх потери работы, социального статуса), нарушения супружеских отношений, страхом стойкой инвалидизации и беспомощного положения. Картину тревожных расстройств дополняют явления непреходящего психоэмоционального напряжения, расстройства сна (в виде трудности засыпания с навязчивыми мыслями о болезни и неизбежном летальном исходе) и аппетита. Депрессивная симптоматика представлена подавленностью, ощущением тоскливости, безнадежности, пессимистичной оценкой будущих перспектив, при этом явления гипотимии в целом не достигают уровня развернутого депрессивного расстройства, а их динамика во многом зависит от нозогенных и соматогенных факторов (стадии рака при диагностике, обнаружения диссеминированного метастазирования при дообследовании, астении, болевого

синдрома, лимфостаза и ограничения подвижности верхней конечности, нарушения функций желудочно - кишечного тракта на фоне химиотерапии). Зачастую явления сниженного настроения и тревоги сопровождаются выраженной психастенией и присоединением дисфорического аффекта (раздражительная слабость), которые проявляются капризностью, обидчивостью, недовольством и раздражительностью в адрес родственников и близких, лечащего врача, медицинского персонала. Помимо всех вышеперечисленных влияние соматогенных факторов приблизительно в половине случаев представлено наличием эстроген - положительной опухоли у женщин фертильного возраста и связано с применением хирургической, лучевой и химической (с применением антиэстрогенов, ингибиторов ароматазы, прогестинов, андрогенов и глюкокортикоидов) кастрации. Развивающийся у женщин в ходе гормонотерапии «посткастрационный синдром» характеризуется полиморфными вегето - сосудистыми расстройствами, включая подъемы артериального давления, ощущения сердцебиения, «приливов» жара к голове, груди, признаки дермографизма. Видоизменение клинической картины нозогении в связи с присоединением эндокринных расстройств проявляется углублением аффективных расстройств – от раздражительности и дисфории до выраженной тревоги с чувством неопределенного внутреннего беспокойства и далее вплоть до признаков тоскливого аффекта. Гипотимия сопровождается отчетливой лабильностью психической активности с внезапными эпизодами выраженной усталости, нарушениями концентрации внимания, непереносимостью привычных умственных нагрузок (чтение литературы, просмотр телепередач). Подобные проявления аналогичны посткастрационному синдрому, развивающемуся у женщин страдающих раком органов репродуктивной женской системы после радикальных операций [Шушпанова О. В., 2011; 2017].

При анализе преморбидных свойств у пациенток с тревожно-депрессивными нозогенными реакциями какой-либо отчетливой взаимосвязи с преобладанием определенного типа расстройств личности выявлено не было.

Что касается преморбидных свойств, в подгруппе в одинаковой степени представлены пациентки с акцентуацией как по тревожному, так и по гипертимическому типу в рамках истерического ($n=9$; 52,9%) и шизоидного ($n=8$; 47,1%) расстройства личности (РЛ). При этом обращает на себя внимание высокая прямая корреляционная связь (коэффициент Фехнера $\Phi = 0,76$, $p < 0,01$) тревожно – депрессивной реакции и акцентуации личности по тревожному типу, что указывает на накопление определенных преморбидных характеристик в этой группе. Выявляется статистически достоверная обратная связь ($\Phi = -0,87$, $p < 0,01$) между тревожно – депрессивной нозогенией и конституциональной гипертимией и слабая прямая связь с личностными особенностями аффективного (биполярного) круга ($\Phi = 0,22$, $p < 0,01$). Данные статистических величин оцениваемых признаков отражены в приложении 1. Качественные характеристики силы связи и коэффициента Фехнера отражены в таблице 4 (глава 2).

Таким образом, превалирующими преморбидными характеристиками для этого типа нозогении являлись истерическая и тревожная черты личности с незначительным вкладом аффективной конституции. Соучастие нозогенных факторов реализуется нарастанием тревожной и депрессивной симптоматики в случаях распространенного метастазирования, астении, болевого синдрома, лимфостаза и ограничения подвижности верхней конечности. Соматогенные факторы представлены в 8 случаях (47% больных) явлениями посткастрационного синдрома (осложнение терапии при эстрогенположительном РМЖ), включая приливы и другие полиморфные соматовегетативные расстройства, способствующие усугублению гипотимии и тревожных расстройств [Шушпанова О. В., 2016, 2017].

Следующей по распространенности нозогенной реакций у больных раком молочной железы являлась тревожно - диссоциативная реакция.

Тревожно - диссоциативная нозогенная реакция (n=9)

Прежде описания характеристик самой реакции следует отметить, что авторы Шафигуллин М.Р. (2009), Самушия М.А. (2009) подчеркивали ее специфичность для истерического круга расстройств личности. Клиническая картина нозогенной реакции представлена парциальными диссоциативными расстройствами в сочетании с психопатизацией, конверсионной симптоматикой и признаками латентной тревоги. Диссоциативные расстройства представлены явлениями частичной аутопсихической и аллопсихической деперсонализации и дереализации (нарушение восприятия собственного Я, восприятие себя со стороны, как чужеродный объект, ощущение нереальности происходящих событий, отгороженности от окружающего мира, восприятие событий «сквозь туман», «как во сне»). В таких случаях больные сообщают об ощущении нереальности окружающей обстановки, занимают позицию стороннего «нейтрального» наблюдателя, фиксирующего текущие события, будто они выступают в роли третьих лиц. Клиническая картина диссоциативных расстройств дополняется патологической реакцией «неприятя», отторжения болезни (рассматривается у многих авторов как реакция «патологического отрицания» [Володин Б.Ю., 2008, Гнездилов А.В., 1995]), которая выражается в сомнениях, вплоть до убежденности (на высоте состояния), в грубой диагностической ошибке, ощущением, что медицинская информация относится к кому - то другому. Больные отрицают сам факт наличия злокачественного заболевания, ссылаясь на врачебную ошибку, либо его существенную значимость, а также тяжесть, прогноз и последствия болезни. Пациенты строят профессиональные и семейные планы, не предусматривающие необходимости в ближайшем и отдаленном будущем регулярного наблюдения у онкологов с периодическими повторными обследованиями и курсами лечения [Шушпанова О. В., 2011; 2017]. Ряд авторов рассматривают эту реакцию как вариант психологической защиты на сверхсильный стрессовый фактор [Бехер О.А., 2007; Володин Б.Ю.; 2008, Мищук Ю.В., 2008]. Психологический смысл реакции заключается в стремлении элиминировать ощущение внутреннего напряжения и страха, сопровождающее осознание опасности и безысходности ситуации, что

приводит к интенсификации (гипертрофии) форм истерического поведения. При этом полное отрицание болезни не наблюдается, речь идет о преуменьшении тяжести опухолевой патологии (доброкачественной природы заболевания) с исключением ее особенно тяжелых аспектов, имеющих угрожающий для больных смысл (например, возможность летального исхода). Психопатические проявления представлены наигранной позой бравады, «сверхоптимизма», неадекватности в оценке тяжести болезни, будущего прогноза и собственных перспектив. Однако, за фасадом наигранного оптимизма выявляется латентный страх неблагоприятного течения онкологического заболевания и летального исхода (канцерофобия, танатофобия). При этом выявляется активное стремление к ограничению поступающей медицинской информации с перекладыванием на близких беседы с врачами и обсуждение всех клинических и лечебных аспектов онкологической патологии. [Шушпанова О.В., 2016, 2017; Shushpanova O., 2013, 2017, 2021]. Вышеперечисленные диссоциативные расстройства манифестируют с момента сообщения о раке молочной железы, и в дальнейшем по мере осознания и принятия факта онкологического заболевания частично редуцируются, но в парциальной форме сохраняются на всем протяжении нозогении. При этом отмечаются значительные изменения соотношения выраженности диссоциативных и тревожных расстройств в зависимости от соматогенных и нозогенных факторов: в случае благоприятного течения обстоятельств, отсутствия выраженных побочных эффектов и осложнений комбинированных методов лечения, отсутствия отдаленных метастазов, наличия четкой положительной динамики в ответ на химиотерапию явления диссоциации в клинической картине преимущественно перекрывают и маскируют тревожную симптоматику. В обратном случае, при выявлении рака молочной железы на терминальных стадиях и наличии множественных отдаленных метастазов, болевом синдроме, астении, плохом ответе на химиотерапию, неоднократной смене химиопрепаратов и назначений повторных курсов лечения в психическом состоянии больных преобладают тревожные расстройства. Таким образом, диссоциативные и тревожные расстройства обнаруживают антагонистические коморбидные соотношения в

зависимости от соматогенных и нозогенных факторов: чем более выражены диссоциативные проявления, тем меньше представлена тревожная симптоматика, и наоборот. Конверсионные расстройства в данной подгруппе нозогений представлены набором полиморфной симптоматики: ощущение кома в горле или за грудиной на фоне психоэмоционального напряжения, связанного с диагностическими обследованиями либо возникающего непосредственно перед химиотерапией, ватность ног, онемение кончиков пальцев рук, ног, резкое головокружение, ощущение тяжести, «каши» в голове в ответ на введение химиопрепаратов.

Во всех 9 наблюдениях диссоциативная симптоматика с явлениями компартмент - диссоциации формируется у лиц с истерической акцентуацией по механизму «двойного сознания» [Иванов С.В., Петелин Д.С., 2016]. Акцентуация по истерическому типу занимает доминирующее положение в структуре личности в рамках истерического (диссоциативная истерия) РЛ (n=5; 55,5%) или интегрированная наряду с шизоидными свойствами в пределах шизотипического (истеро - фершробены (vershrobene)) РЛ (n=4; 44,4%). Кроме того, наблюдается достоверно значимое ($\Phi = 0,65$, $p < 0,01$) накопление такого признака, как конституциональная гипертимия, и достоверная отрицательная корреляционная связь с тревожным типом личности ($\Phi = - 0,57$, $p < 0,01$) [Шушпанова О. В., 2016, 2017], (приложение 1).

Тревожно - гипоманиакальная нозогенная реакция (n=4)

Этот вид нозогенных реакций характеризуется смешанным аффективным состоянием со стертым, субклинически выраженным гипоманиакальным аффектом и тревожной симптоматикой с преобладанием психомоторного возбуждения. Подобный тип реакций был описан у больных со злокачественными новообразованиями органов репродуктивной системы (рак тела и шейки матки, опухоли яичников) [Самушия М.А., Мустафина Е.А. 2007]. Поведенческая картина таких больных представлена явлениями гиперактивности с адекватным ситуации направлением деятельности: поиском ведущих онкологических клиник, выбором

наиболее «лучших» специалистов и «правильных» методов лечения, выяснением у клиницистов и других пациентов подробностей своего заболевания. При этом внешне поведение таких больных остается в рамках уравновешенно - спокойного модуса, без выраженных эмоциональных «всплесков», обнаруживая признаки тревоги лишь при личном расспросе врача, либо в непредвиденных ситуациях, связанных как правило с противоопухолевой терапией. В структуре тревожной симптоматики присутствуют опасения быстрого прогрессирования заболевания, страх «не успеть» своевременно «остановить» развитие болезни в сочетании с попытками ускорить госпитализацию, желанием как можно быстрее начать лечение, «избавиться от болезни» на фоне повышенного аффекта. [Шушпанова О. В., 2013, 2017; Shushpanova O., 2013, 2017, 2021]. Уровень общей тревоги заметно усиливался в случае откладывания даты предполагаемой операции и/или химиотерапии (по каким - либо объективным причинам), что выражалось в беспокойстве, неусидчивости, идеаторном возбуждении, говорливости, расстройстве сна по типу трудности засыпания с мысленным «прокручиванием» всевозможных вариантов дальнейшего развития событий. В таких ситуациях, в состоянии, близком к «пику» тревоги пациенты буквально «засыпали» докторов (лечащего врача, заведующего отделением) вопросами о своих перспективах и вариантах лечения, упрашивая «сделать для них исключение», предлагали вознаграждение [Шушпанова О. В., 2011; 2017; Shushpanova O., 2013, 2017, 2021]. Находясь на лечении, такие больные неукоснительно выполняли все медицинские рекомендации, не допуская даже малейших отклонений и в дальнейшем, будучи на амбулаторном наблюдении регулярно являлись на прием к онкологу, пунктуально соблюдая даты визита. [Шушпанова О. В., 2013, 2017; Shushpanova O., 2013, 2017, 2021]. Преморбидные характеристики у всех больных данной группы представлены шизотипическим РЛ (экспансивные шизоиды), сопряженным с явлениями стойкой гипертимии (с коэффициентом корреляционной связи ($\Phi = 0,39$, $p=0,012$) [Шушпанова О. В., 2017] и признаками гипонозогнозии в анамнезе, что объясняет обращение к онкологу уже на отдаленных этапах заболевания (III–IV стадия рака при госпитализации). Здесь необходимо отметить, что явления

гипонозогнозии претерпевают значительную редукцию после верификации диагноза злокачественного новообразования (диагноза, сопряженного с неизбежным летальным исходом). Больные этой категории демонстрировали в прошлом (до заболевания) такие личностные качества как стеничность, повышенную работоспособность, настойчивость в осуществлении задуманного, а также оптимизм с устойчивостью к неблагоприятным событиям повседневной жизни. В ряду проявлений гипонозогнозии выступает отсутствие должного внимания к своему здоровью с игнорированием телесного дискомфорта и болезненных ощущений, хорошая переносимость соматического недуга с редким обращением за медицинской помощью в исключительных, ургентных ситуациях. Подобное «равнодушное» отношение к физическому самочувствию и соматическому благополучию может быть интерпретировано как «эго-дистонное» восприятие собственного тела [Tolle R., 1993; Смулевич 2005; Смулевич с соавт., 2019] с дефицитом телесного самосознания и отчуждением соматопсихической сферы по типу “сегментарной деперсонализации” [Ladee G. A., 1966, Смулевич А. Б., Волель Б. А., 2008; Смулевич 2005; Смулевич с соавт., 2019; Шушпанова О. В., 2013, 2017].

Клинический пример:

Больная Л., 48 лет, поступила в ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" 15.05.09 г., выписана 01.06.09 г.

Д-з: Злокачественное новообразование верхненаружного квадранта молочной железы, метастаз в грудину. Состояние после 1 курса химиотерапии.

Код заболевания по МКБ: С - 50.4, стадия по системе TNM: T₄N₁M₁ (стадия опухолевого процесса IV, метастазы в кости).

Лечение:

Доксорубицин 20 мг/м², (35 мг) в/в кап 1, 8, 15, 22 дни.

Кселода 625 мг/м² 2 раза в сутки (2 таб утром, 2 таб вечером) per os непрерывно.

Эндоксан 50 мг в сутки per os непрерывно. Зомета 4 мг в/в однократно.

Радикальная мастэктомия справа с сохранением грудных мышц.

Анамнез:

Наследственность психопатологически не отягощена, онкологически отягощена - отец страдал раком толстой кишки.

Отец: служил в военно - морском флоте, в звании майора. По характеру был замкнутый, строгий, обязательный, упрямый, во всем любил порядок. Со слов больной не знал о своем диагнозе, понял, что болен онкологическим заболеванием только после 2 операции, тогда уже был морально готов к диагнозу. Отличался стеничными чертами личности, не желал мириться с положением тяжелобольного, не смотря на слабость каждое утро делал зарядку, со слов пациентки был «жизнелюбом». Умер в 70 лет от рака толстой кишки.

Мать: жива, 78 лет. Работала экономистом. По характеру открытая, общительная, волевая, лидер в семье. Последнее время стала капризной, требует повышенного внимания. Страдает ИБС, гипертонической болезнью.

Больная родилась в г. Гатчина Петербургской области. Росла физически крепким ребенком, была крупнее своих сверстниц, опережала их в физическом развитии. Менструации с 11 лет. Хорошо переносила физическую нагрузку, в подростковом возрасте занималась спортом — лыжи, гимнастика, до болезни регулярно занималась бегом. С детства была стеничной, активной, неунывающей. Общалась с большим количеством сверстников, благодаря энергичному темпераменту выделялась среди остальных, обладала лидерскими, организаторскими качествами, пользовалась авторитетом. При этом не была излишне откровенной, считала своими близкими людьми только двоюродную сестру и мать, не желала быть объектом для сплетен. Отличалась оригинальностью, решительностью, напористостью, всегда умела добиться своего. В школу пошла в 7 лет, с удовольствием, учеба давалась легко, успевала на хорошо и отлично, редко приходила неподготовленной, никогда не пропускала занятия. Не была склонна к зубрежке, предпочитала основной объем знаний вынести с урока, лучше давались

точные науки. С удовольствием посещала театральный кружок, активно занималась внеклассной работой, принимала участие в соревнованиях между классами, выступала на школьных праздничных мероприятиях. Назначалась на должность старшей по классу, была членом совета дружины. Слыла борцом за справедливость, так, в старших классах вместе с классным руководителем и завучем школы участвовала в воспитательном процессе, докладывала о хулиганствах, привлекала к поддержанию порядка и дисциплины других учащихся. После окончания школы (в 17 лет) по совету матери поступила в Санкт-Петербургский Торгово-экономический институт, обучалась на специальности экономист - товаровед. Заранее планировала поступление в институт, ездила на подготовительные курсы, много времени проводила за занятиями для достижения поставленной цели. В институте учеба давалась не легко, тем не менее не отступалась, не желала быть в числе отстающих. Нравилась студенческая жизнь: вместе с одногруппниками посещала кафе, театры, танцплощадки, зимой каталась на коньках. Активно интересовалась культурной жизнью города, побывала в известных музеях, любила прогулки по Петербургу в компании друзей. По - своему придерживалась моды, никогда не следовала не понравившейся ей тенденции, вместе с тем могла копить деньги на приглянувшуюся ей вещь, даже если ее стоимость была выше заработной платы. Была в некотором плане перфекционисткой: никогда не признавалась в своих неудачах, не жаловалась, скрывала свои проблемы от окружающих, всегда приходила на работу с укладкой и макияжем, считала, что должна выглядеть идеально. Соблюдала образ успешной женщины. После окончания института устроилась на работу в Ленинградский электромашиностроительный завод, на должность экономиста. На работе проявила себя ответственной, инициативной, упорной, была на хорошем счету у начальства. Легко вливалась в новую обстановку, осваивалась, старалась дисциплинировать окружающих, была излишне справедливой, из - за чего нередко возникали конфликты с коллегами. Тем не менее никогда не давала себя в обиду, умела отстаивать свою правоту. За время работы на заводе добилась получения жилья для своей семьи. В 1992 г. уволилась по материальным соображениям и перешла

работать в частный кооператив, экономистом - товароведом. Работа казалась скучной, неинтересной, часто возникали рутинные конфликты из-за порчи или недостающего товара, тем не менее терпеливо работала там в течении 3 лет. Далее работала в технической организации на протяжении 10 лет, после чего уволилась по семейным обстоятельствам (помогала дочери, ухаживала за внуками). Последние 5 лет работает в туристической фирме, главным специалистом. Работой довольна, так как меньше устает, имеет неплохой доход, считает работу творческой, интересуется культурой и историей разных стран. Побывала в Тайланде, Египте, Индии.

В 21 год вышла замуж за поклонника, с которым встречалась в течении двух лет, с легкостью манипулировала мужем, была главой семьи. В 22 года беременность и роды, протекали без снижения настроения. Отношения складывались неровно из-за частой алкоголизации супруга, скандалила с ним по этому поводу, считала, что тот позорит ее репутацию, спустя 14 лет семейной жизни развелась. После развода не жалела о произошедшем, снижения настроения не отмечала. Впоследствии заводила романы, в течении длительного времени поддерживая отношения с партнером, однако от регистрации отношений отказывалась, ссылаясь на то, что дочери совместное проживание с чужим человеком может доставить дискомфорт.

От брака есть дочь, которую воспитывала в режиме гиперопеки, считает ее до настоящего момента ребенком (дочери 26 лет). Слыла «скандальной мамашей», так как в саду нередко конфликтовала с воспитателями, считая, что те недобросовестно выполняют свои обязанности. Отдавала дочь в различные кружки, секции, стремилась привить ей хорошие манеры, дать ей все необходимое в жизни — чтобы та была сыта, хорошо одета, получила высшее образование. Следила за кругом общения дочери, отсеивала неподходящих подруг и кавалеров. К будущему зятю поначалу отнеслась с недоверием, считала его недостойным своей дочери. После свадьбы дочери активно участвовала в ее семейной жизни, давала наставления, занималась воспитанием внуков. В 2001г (в 40 лет) перенесла смерть отца, была морально готова к такому развитию событий, так как знала о его онкологическом заболевании. Длительного эпизода снижения настроения не отмечала, сон и

аппетит не нарушались. К врачам никогда не обращалась, считала свое здоровье «железным», не придерживалась здорового образа жизни. Никогда не брала больничный, предпочитала недуг переносить на ногах, медикаменты принимала в редких случаях, считая, что ее организм в состоянии сам справиться с болезнью. Не придавала значения легкому недомоганию, работала, не смотря на слабость и головную боль. Не пыталась прислушиваться к своему организму, внутренним ощущениям. Легко терпела боль. После родов страдала мастопатией, однако по этому поводу не впечатлялась, изредка в качестве формальности являлась на прием к маммологу для профилактического осмотра.

В январе 2009 г. стала отмечать, что правая грудь «налилась», стала больше в объеме, плотнее, однако больная не придавала этому особого значения, отмахивалась мыслью «само пройдет». Позже заметила, что сосок на правой груди стал втягиваться, кожа над молочной железой приобрела розовый оттенок. Прощупывая грудь обнаружила у себя в правой груди твердое образование размером с грецкий орех. В связи со случившимся, больная насторожилась, решила обратиться в поликлинику по месту жительства, однако с ее слов «паники» не испытывала, так как ранее наблюдалась по поводу фиброзно - кистозной мастопатии. Пройдя маммологическое обследование и получив заключение «рак молочной железы», больная испытала состояние шока, растерянности, тем не менее подавила эмоции, внешне оставалась спокойной. Первый день после известия пациентка находилась словно в состоянии ступора, с ее слов «выбилась из колеи». Она вспомнила лучшие моменты из своей жизни, прослезилась, однако буквально на следующий день стала рассуждать рационально, приняла решение действовать. Она явилась в онкодиспансер по месту жительства, собрала сведения о лучших клиниках Санкт Петербурга, ездила на консультации. Узнав, что ведущей онкологической клиникой в России является онкоцентр, добилась направления в ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" на бесплатное лечение. Скрыла факт болезни на работе, отговорившись семейными обстоятельствами, взяла отпуск. Все это время пребывала в состоянии психоэмоционального возбуждения, испытывала ощущение неусидчивости, потребности в активной деятельности, буквально не

могла найти себе место. Нарушился сон, засыпала с трудом, постоянно обдумывала сложившуюся ситуацию, прикидывала план действий, оценивала перспективы. Находясь на госпитализации в ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина", пациентка с нетерпением ожидала начала лечения. Раздражалась, что обследование растянулось практически на две недели и на некоторые исследования приходится ждать своей очереди. Была крайне недовольна задержкой проведения химиотерапии, в результате чего плановая операция «откладывается в долгий ящик», в связи с этим обстоятельством больная тревожилась. В эти дни отмечала вспыльчивость, дисфорию, демонстрировала свое недовольство врачами, избегала длительных бесед с другими больными. Была потрясена тем, что у нее рак последней, IV стадии и есть метастаз в грудине. Тревожилась, что «запустила» заболевание, что «опоздала» с обращением к врачу, тем не менее не отступалась от задуманного, желала как можно скорее «подавить» болезнь. Старалась держаться хладнокровно, не проявлять лишних эмоций, по ее выражению «не распускать нюни». После начала химиотерапии стала более спокойной, общительной, говорливой, старалась завязать разговор с другими больными, расспрашивала их об онкоцентре, специалистах, о болезни. Старалась как можно больше узнать о своем заболевании из разных источников — засыпала вопросами врачей, покупала брошюры, книги, пыталась самостоятельно проанализировать ситуацию. Химиотерапию и последующую операцию перенесла удовлетворительно, без выраженных побочных эффектов. На момент осмотра врачом психиатром пациентка находилась на амбулаторном обследовании в послеоперационном периоде.

Психическое состояние

Выглядит соответственно возрасту, одета аккуратно, в спортивный костюм. Волосы окрашены, острижены в модельную стрижку. Пользуется косметикой. Держится уверенно, активно жестикулирует, речь в быстром темпе, хорошо модулированная, голос громкий. Мимика живая. В начале беседы тревожна, активно расспрашивает с чем связан визит психиатра, услышав о

психоонкологическом исследовании улыбается, соглашается принять участие. В беседе себя характеризует как выносливую, стеничную натуру, говорит о том, что многие тяготы могла бы вынести, в том числе и настоящую болезнь. Жалеет более слабых на ее взгляд пациентов, считает, что в подобной ситуации ни в коем случае нельзя «раскисать», «опускать руки». Держится оптимистично, подбадривает других больных, старается не обращать внимание на признаки недомогания, борется с симптомами слабости. Сетует, что мало внимания уделяла своему здоровью, слишком поздно заметила признаки болезни, «опоздала» с обращением к врачу, что теперь намного сложнее «наверстать упущенное». Испытывает тревогу за свое здоровье, опасается дальнейшего прогрессирования заболевания. Боится, что возможно болезнь «прикует» ее к постели, так что она не сможет самостоятельно себя обслуживать, станет беспомощной. С ее слов «быть недееспособным инвалидом еще хуже смерти». Не страшится будущей операции, возможного болевого синдрома, заявляет, что всегда хорошо переносила боль. Все же несмотря на IV стадию болезни не считает свое положение полностью безнадежным, говорит, что намерена и далее лечиться, что по крайней мере сделает все, что в ее руках для преодоления болезни. Надеется на высокий уровень квалификации и опыт врачей онкоцентра, желает с их помощью добиться долгосрочной ремиссии. Сообщает, что теперь будет относиться к своему здоровью с должным вниманием, не пропустит ни одной мелочи. В точности, неукоснительно исполняет рекомендации врачей, в будущем планирует регулярно являться на прием, «не терять связь» с онкоцентром. Желает «вырвать у судьбы шанс на жизнь», чтобы посетить интересные ей страны, свозить внуков в Диснейленд в Париже. С упоением рассказывает, что в мире так много всего интересного, что и даже абсолютно здоровому человеку может не хватить жизни чтобы все увидеть своими глазами. Сожалеет о том, что теперь ограничена болезнью, однако тут же заявляет, что все же еще планирует выйти на работу и будет работать столько времени, на сколько ей хватит сил. Не хочет находиться в положении тяжело больной, инвалида, поэтому старается быть активной - с утра делает небольшую зарядку, выходит на прогулки. Не может долго находиться на

одном месте, испытывает потребность в какой-либо деятельности. Говорит, что чувствует себя удовлетворительно, «практически здоровой», только «если бы не знала о том, что больна». Отмахивается от вопроса о косметическом дефекте, однако задумывается о том, каким образом будет скрывать свою болезнь от окружающих. Не желает жалости к себе, поэтому не намерена рассказывать о болезни даже близким знакомым. Признает, что на фоне болезни стала более раздражительной, капризной, так, например, не хватает терпения стоять в очереди, раздражается, если в магазине или аптеке отсутствует требуемый товар. В целом снижения настроения не отмечает, испытывает дискомфорт из-за периодических нарушений сна, тревогу по поводу своего будущего. Сон нарушен по типу трудности засыпания. Аппетит не снижен, однако стала есть выборочно, только то, что на данный момент хочется.

Соматическое состояние:

Общее состояние относительно удовлетворительное. Гиперстенического телосложения. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски, чистые. Подкожный жировой слой хорошо выражен, повышенного питания. Лимфоузлы не увеличены. Болей в костях, суставах, мышцах нет, атрофии мышц не выявлено. Сознание ясное. Дермографизм красный. Щитовидная железа не увеличена. По органам дыхания жалоб нет. Форма грудной клетки цилиндрическая, ЧД 16 в мин. Грудная клетка при пальпации безболезненная. Перкуторно ясный легочный звук. Границы легких в пределах нормы. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. АД 130/90 мм.рт.ст. Осмотр области сердца без особенностей. Сердечный и верхушечный толчок в 5-м межреберье по средне-ключичной линии. Границы сердца: правая – правый край грудины, верхняя – 2-е межреберье слева по средне-ключичной линии, левая – в области верхушечного толчка. Тоны сердца приглушены. ЧСС 70 в минуту. Ритм синусовый, наполнение и напряжение удовлетворительные. Язык чистый, влажный. Зев не гиперемирован. Миндалины не увеличены. Живот симметричный, не вздут, участвует в акте дыхания. Форма живота выпуклая. Тонус брюшных мышц сохранен. Пальпация

органов брюшной полости безболезненная. Границы печени по средне -ключичной линии: верхняя – 6-е межреберье, нижняя- край реберной дуги. Край печени заостренный, консистенция эластичная. Функция кишечника не нарушена. Селезенка не пальпируется, границы по ср. подмышечной линии: верхняя – 9-е ребро, нижняя – 11-е ребро. Мочеиспускание свободное. Пальпация почек безболезненная. Симптом Пастернацкого отрицателен с обеих сторон. По данным осмотра уха, горла носа патологии не выявлено. Зрачки OD=OS.

Описание проявлений основного заболевания (15.05.09): отмечается втяжение соска правой молочной железы. Выделений нет. Уплотнение и отек правой молочной железы. В верхненаружном квадранте пальпируется плотное образование неправильной формы с неровным контуром размером до 4 см.

Данные лабораторных и инструментальных исследований:

Общий анализ крови: гемоглобин 142 г/л, эритроциты $4,23 \times 10^{12}/л$, гематокрит 41,5 %, лейкоциты $6,57 \times 10^9/л$, нейтрофилы $3,96 \times 10^9/л$, лимфоциты $2,08 \times 10^9/л$, моноциты $0,2 \times 10^9/л$, тромбоциты $313 \times 10^{12}/л$, СОЭ 10 мм/ч.

Заключение: показатели в норме.

Биохимический анализ крови: общ. белок - 71 г/л, глюкоза – 4,4 ммоль/л, креатинин – 79 мкмоль/л, общ. билирубин – 6,5 мкмоль/л. АЛТ — 8,1 Е/л.

Заключение: показатели в норме.

Серологические исследования: Антитела к ВИЧ не обнаружены. Реакция Вассермана – отрицат.

Общий анализ мочи: рН — 6,5, уд.вес - 1018, белок, сахар - нет, лейкоц. - 1-2 в п/зр, эритроц. - 0-1. Заключение: без патологии.

Гистологическое заключение: В ткани удаленной молочной железы в верхненаружном квадранте обнаружен опухолевый узел без четких границ размером 3,5 x 2 x 1,5 см, на расстоянии 3 см от первого узла в центральной части молочной железы обнаружен второй узел размером 2,5 x 2,1 x 1,5см. На расстоянии

2 см от второго узла в подсосковой зоне обнаружен третий узел размером 1,2X 1,2 x 1,0 см. Все три узла имеют строение инфильтративного протокового рака с признаками лечебного патоморфоза II степени. В сосудах определяются раковые эмболы. В 1 л/у регионарной клетчатки из 7 исследованных определяется метастаз рака с прорастанием капсулы.

УЗИ органов брюшной полости и малого таза, молочных желез, регионарных лимфоузлов: в надключичной области справа два увеличенных лимфоузла 0,7 x 0,4 см, 0,5 x 0,4 см. В других региональных зонах лимфоузлы не визуализируются. В правой молочной железе отек тканей, на границе внутреннего и наружного квадрантов узел с неровным, нечетким контуром 3,4 x 2,0 см, в центральной части молочной железы определяется второй узел 2,5 x 2 см. В нижнем квадранте подсосковой зоны определяется третий узел 1,2x1,0 см. В левой молочной железе киста 0,5 см, в верхненаружном квадранте. Печень, почки, поджелудочная железа, селезенка без особенностей. Забрюшинные лимфоузлы не визуализируются. При трансвагинальном исследовании тело матки 6,5x5,4 x4,3 см с субмукозным миоматозным узлом 1,9 см, эндометрий 1 см. Правый яичник 2,5 x 1,3 см, без фолликулов. Левый яичник 2,3 x 1,2 см без фолликулов. Глубокие и поверхностные вены нижних конечностей проходимы.

Заключение: Опухоль правой молочной железы с метастазами в шейно - надключичные лимфоузлы справа. Киста левой молочной железы. Миома матки.

Маммография (от 25. 03. 09): на фоне остаточных явлений двусторонней диффузной мастопатии в ткани правой молочной железы определяются несколько образований повышенной плотности общим размером до 9 x 6 см с нечетким размытым контуром.

Заключение: многоузловое новообразование молочной железы.

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки: Заключение: патологии не выявлено.

КТ : Заключение: Th 1 -2 смешанные с преобладанием остеопластического компонента в рукоятке грудины, в остальных костях без признаков метастазов.

ЭКГ: Ритм синусовый, ЧСС 70 уд/мин, Горизонтальное положение ЭОС.

Заключение: без патологии.

Неврологическое состояние: общемозговых симптомов нет. Зрачки правильной формы, D=S. Носогубные складки симметричны. Язык по средней линии. Двигательных, координаторных расстройств не выявлено. В позе Ромберга устойчива. Чувствительность сохранена. Сухожильные и надкостничные рефлексy симметричны. Патологические знаки отсутствуют. Заключение: без патологии.

Клинический разбор:

Психическое состояние пациентки характеризуется нозогенной реакцией по смешанному, тревожно - гипоманиакальному типу. Гипоманиакальный аффект в данном случае выражен субклинически и представлен характерным психомоторным возбуждением с явлениями гиперактивности, - неусидчивостью, потребностью в активной деятельности. При этом действия больной носят вполне адекватный ситуации характер: ситуации: пациентка занята поиском лучшей онкологической клиники, решением вопросов госпитализации, сбором информации о текущем заболевании. Состояние повышенного аффекта у больной протекает на фоне умеренной персистирующей тревоги, не проявляющейся клинически и усиливающейся в случае возникновения «внеплановых» ситуаций. Так, при задержке проведения исследований и откладывании курса лечения пациентка демонстрировала психопатические реакции, протекающие с раздражительностью либо кратковременными дисфорическими вспышками, маскировавшими признаки возрастающей тревоги. В целом же поведение больной укладывалась в рамки спокойного, уравновешенного модуса, без выраженных эмоциональных реакций.

В структуре тревожных опасений, обнаруженных при личном опросе присутствует страх «запустить» болезнь, «не успеть» остановить нарастающую

прогрессию раковых клеток и что более всего пугает пациентку, оказаться в положении недееспособного «беспомощного инвалида». Тем не менее, не смотря на последнюю, IV стадию онкологического процесса, пациентка не желает мириться с положением тяжело больной и воспринимает онкозаболевание как некую потенциально преодолимую преграду, стесняющую активность и собственные возможности. Такой «соревновательный», «преодолевающий» (по Barsky A., Klerman G., 1983) тип поведения в болезни характерен для личностей с дефицитом телесного самосознания по типу «сегментарной деперсонализации» и «эго дистонным» восприятием собственного тела.

Описанная нозогенная реакция формируется у пациентки с конституциональной гипертимией, относящейся к экспансивно - шизоидному кругу личностных девиаций, с явлениями гипонозогнозии в анамнезе. Так, признаки «эго-дистонного» отношения к собственному телу обнаруживаются задолго до манифестации онкологического заболевания, - на протяжении всей жизни пациентка считала свое здоровье неуязвимым, пренебрегала медицинской помощью, предпочитала переносить недуг «на ногах» не обращая внимания на соматическое недомогание. Это объясняет ее позднее обращение к онкологу, когда болезнь уже достигла последней стадии. Однако следует заметить, что проявления гипонозогнозии претерпевают значительные изменения после верификации онкологического диагноза со сменой позиции на активное преодоление болезни.

ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НОЗОГЕННЫХ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА ЭТАПЕ ОТДАЛЕННОГО КАТАМНЕЗА

В результате проведенной в исследовании клинической дифференциации психических расстройств в соответствии с особенностями психопатологических проявлений и механизмов их формирования в выборке из 52 пациентов обследованных на этапе отдаленного катамнеза РМЖ были выделены пять клинических вариантов динамики патологических расстройств личности: развитие по типу «ипохондрической дистимии», реакция затяжной эндоформной гипомании с элементами «посттравматического роста», развитие по типу «паранойи борьбы», развитие по типу «аберрантной ипохондрии» и развитие по типу «новой жизни».

Наиболее часто у пациентов длительно страдающих РМЖ регистрировалось развитие по типу ипохондрической дистимии. [Шушпанова О. В., 2017].

Развитие по типу ипохондрической дистимии [Weitbrecht H.J., 1952] (n = 23)

Ранее этот вид патологического развития личности описан Смулевичем А.Б. (2005) и Волель Б.А. (2009) среди пациентов с другими соматическими нозологиями и среди пациентов с онкологическими заболеваниями другой локализации [Смулевич А.Б., Волель Б.А., 2008; Смулевич А.Б. с соавт., 2019]. В 11 случаях развитие личности по типу ипохондрической дистимии формировалось на отдаленном катамнестическом этапе рака молочной железы у больных с тревожно - депрессивной нозогенной реакцией в анамнезе в условиях медленного прогрессирования онкологического заболевания. В 6 случаях развитие формировалось у больных с диссоциативной нозогенной реакцией и еще в 6 случаях — с тревожно - фобической реакцией в анамнезе. [Шушпанова О.В., 2017].

Характерными клиническими признаками данного типа развития личности являются стойкие аффективные расстройства (гипотимия) с явлениями «деморализации» [Frank J., 1974] и выраженной тревогой с ипохондрическими фобиями (страх дальнейшего прогрессирования опухоли, возникновения нового злокачественного образования, танатофобии). Аффективные расстройства

представлены затяжным депрессивным расстройством со стойким снижением настроения, ощущением подавленности, плаксивостью, пессимистическими идеями и дополняются признаками «деморализации» - осознанием безнадежности и отчаяния, бесперспективности существования, собственной беспомощности, никчемности, безвыходности ситуации, «провала», «тупика» [Шушпанова О.В., 2017]. Во всех случаях депрессивная симптоматика сопровождалась астеническими проявлениями с непереносимостью даже минимальных нагрузок (пациенты жалуются на потерю сил, беспомощность, любая деятельность сопряжена с необходимостью преодоления немоги, слабости) и нарушениями сна (частый прерывистый сон, «кошмарные» сновидения), что соответствовало клиническим критериям этого типа ипохондрического развития [Волель Б.А., 2009].

Содержательный комплекс тревожно - ипохондрической дистимии у больных этой категории представлен явлениями канцерофобии с негативной самооценкой и пессимистическими представлениями [Шушпанова О.В., 2017] о собственном будущем— абсолютной убежденности в неблагоприятном течении болезни, страхе быстрого прогрессирования заболевания и тотальной диссеминации процесса с выраженным болевым синдромом, полной инвалидизацией и беспомощностью. Канцерофобия тесно переплеталась с танатофобией у пациентов, принадлежащих к этой группе: больные постоянно испытывали страх неизбежной смерти как длительного и тяжелого исхода болезни («долгая, мучительная смерть от рака»). Выраженность тревожно - фобического синдрома значительно усиливалась перед каждым плановым обследованием в онкологической клинике: больные испытывали страх обнаружения новых метастазов, что сопровождалось инсомническими нарушениями вплоть до полной потери сна и полиморфной сомато - вегетативной симптоматикой (тахикардия, сердцебиение, потливость рук, головокружение, слабость в ногах) непосредственно перед визитом к онкологу. Сопутствующая психопатологическая симптоматика была представлена стойкой ипохондрической фиксацией на имеющихся телесных ощущениях (дискомфорт, болевые ощущения и пр.), которые воспринимались как возможные признаки

прогрессирования болезни, а также настойчивостью в получении полной информации о текущем заболевании [Шушпанова О.В., 2017]. Больные характеризуют свое состояние как «ощущение постоянного нервного напряжения», страха, «невозможность полностью расслабиться», описывая жизненный этап на протяжении многих лет буквально как «жизнь в тревоге», сравнивая свои ощущения с чувством «нависающей угрозы», сравнивая ее с «Дамокловым мечом».

Ввиду постоянного страха дальнейшего прогрессирования заболевания, в профилактических целях больные придерживались особого «охранительного» режима - большинство пациенток этой группы (n=15, 65,2%) оставили работу в связи с заболеванием, ограничивали все виды повседневной активности, отказывались от ранее любимых занятий и не выезжали за пределы России, опасаясь длительных путешествий в отсутствие медицинской помощи и возможного неблагоприятного влияния смены климатического пояса. В одном из случаев больная продолжала соблюдать подобные ограничения в течении 8 лет, находясь в условиях полной ремиссии рака молочной железы, ежегодно совершая обследования в онкологических клиниках.

В отдельных случаях клиническая картина тревожно - дистимического развития дополнялась элементами посттравматического стрессового расстройства - навязчивыми мыслями об онкологическом заболевании, воспоминаниями о хирургическом (мастэктомия) и консервативном (химио / лучевая терапия) лечении в форме так называемых “инвазивных переживаний” (flashback), “вторгающихся мыслей”, как в состоянии бодрствования, так и в структуре сновидений [Шушпанова О.В., 2017].

Анализируя полученные данные преморбидных особенностей больных с развитием по типу ипохондрической дистимии, можно сделать заключение, что наиболее специфичной и характерной чертой для этой группы больных является «тревожная акцентуация личности» с выраженной склонностью к возникновению тревоги в связи с неблагоприятными событиями как в будущем (футуристическая направленность по А. Е. Личко, 1982), так и в настоящем с

накоплением негативных ощущений. [Шушпанова О.В., 2017].

Получены высокие показатели достоверно значимой положительной корреляционной связи тревожной акцентуации личности ($\Phi = 0,85$, $p < 0,001$) и манифестирующим ипохондрическим развитием личности. В истории болезни у этой группы больных выявляются тревожно - аффективные реакции в условиях стресса (профессиональные, финансовые, семейные события). Тревожная акцентуация выступает чаще всего в рамках уклоняющегося ($n=9$; 39,1%, $\Phi = 0,32$, $p = 0,02$), истерического ($n=8$; 34,7 % $\Phi = 0,18$, $p = 0,03$) и шизоидного ($n=6$; 26,1% $\Phi = 0,17$, $p = 0,03$) РЛ. Наиболее характерной предшествующей нозогенной реакцией на госпитальном этапе у этих больных по данным анамнеза являлась тревожно – депрессивная реакция ($n=16$; 69,5%, $\Phi = 0,45$, $p < 0,001$). [Шушпанова О.В., 2017]. Данные статистических величин оцениваемых признаков отражены в приложении 2. Качественные характеристики силы связи и коэффициента Фехнера отражены в таблице 4.

Клинический пример.

Больная С., 54 года, поступила в ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" 06.05.09 г., выписана 18.05.09 г.

Д-з: Злокачественное новообразование верхненаружного квадранта молочной железы. Состояние после комплексного лечения в 2006 г. Прогрессирование заболевания, метастазы легкие, кости.

Код заболевания по МКБ: С - 50.4, стадия по системе TNM: T₀N₀M₄ (стадия опухолевого процесса IV, метастазы в легкие, кости).

Лечение: Паклитаксел 60 мг /м² (100 мг) в/в кап 1, 8, 15, 22 дни.

Карбоплатин АУС 2 (клиренс креатинина 75, 8 мл/мин) 200 мг в/в кап 1, 8, 15, 22 дни. Зомета 4 мг в/в кап, однократно.

Анамнез:

Наследственность онкологически отягощена по обеим линиям.

Тетка по линии матери умерла от рака легких, отец умер от рака желчного протока.

Мать, 80 лет, получила средне - техническое образование, работала техником

строителем, по характеру была тревожная, пунктуальная, педантичная, отличалась повышенным вниманием к здоровью, любила обследоваться, лечиться. Страдает гипертонической болезнью, ишемической болезнью сердца.

Отец: по профессии был военным, получил звание майора, по характеру был спокойным, замкнутым, любил тишину и уединение, в свободное время читал историческую литературу. Избегал споров, предпочитал «уходить» от решения бытовых проблем, поэтому лидирующую позицию в семье уступил жене. Умер в 48 лет от рака желчного протока.

Пробанд:

Родилась в г. Одесса, от нормальной беременности, в срочных родах. В возрасте 7 лет переехала в Москву. Раннее развитие своевременное. Детский сад не посещала, воспитывалась матерью. В детстве больная часто болела простудными заболеваниями, была освобождена от физкультуры, плохо чувствовала себя в душных помещениях (ощущала головокружение, одышку, сердцебиение), до сих пор ощущает нехватку воздуха при поездках в метро. По характеру росла малообщительной, тревожной, мнительной, с ее слов «держала все в себе», с трудом сходилась со сверстниками, общалась с двумя близкими подругами. В детстве была сильно привязана к матери, всюду следовала за ней, зависела от нее эмоционально. В детском саду скучала, с нетерпением ожидала, когда мать явится и заберет ее. В дальнейшем пациентка проявляла признаки зависимой личности: зачастую не могла принять решение самостоятельно, советовалась с подругами, матерью, мужем. Свободное от учебы время она предпочитала проводить дома за каким-либо занятием, с удовольствием шила, вязала, вышивала, ухаживала за комнатными цветами. В школу пошла в 7 лет, адаптировалась не сразу, долго привыкала к новому окружению, школьной обстановке. Учеба нравилась, занималась с интересом. Всегда приходила на занятия подготовленной, однако при этом чувствовала неуверенность в себе, тревожилась, заранее мысленно «прокручивала» ответ, находясь у доски, она стеснялась, терялась, забывала материал, запинаясь, отмечала сердцебиение, потливость. Никогда не вызывалась отвечать самостоятельно. Лучше давались точные науки, отличалась усидчивостью,

много зубрила. Училась преимущественно на отлично. После окончания школы (в 17 лет) больная поступила в Московский институт инженерного транспорта. Учеба нравилась, с нагрузкой справлялась, успешно окончила институт с «хорошим» дипломом. В 22 года пациентка была распределена на работу в г. Коломна на тепловозостроительный завод инженером - электронщиком. Была ответственной, исполнительной, никогда не конфликтовала. Отличалась тревожностью, боялась допустить ошибку, что не успеет выполнить планируемую работу в срок, неоднократно перепроверяла за собой, уточняя мелкие детали и технические подробности у главного инженера. Проработав 24 года, перевелась в отдел кадров, с целью получить должностное повышение, а также так как давно хотела работать на компьютере. Однако не сошлась с коллективом, коллеги казались грубыми, нахальными, не нравились дружные застолья, сопровождающиеся приемом алкоголя, вследствие чего через 1,5 года перевелась в конструкторский отдел, инженером - конструктором, где работала последние 5 лет (до 53 лет), до сокращения. В настоящее время не работает.

В 19 лет познакомилась с сокурсником, встречалась с ним 3 года, затем в 21 год вышла замуж, по любви, от брака имеет двух детей. Лидерство в семье уступила мужу, была зависима от него, считала его авторитетом, излишне опекала, старалась угодить. Занималась домашним хозяйством, обустроивала быт, уют в доме. Детей воспитывала в системе гиперопеки, покупала всевозможную литературу по педиатрии, следила, чтобы дети правильно росли и развивались, с удовольствием занималась с ними развивающими играми, позже отдавала в различные кружки, секции. Старалась привить хорошие манеры, оградить от «дурной» компании. С ее слов была «наседкой», всегда знала где находятся ее дети, в случае задержки сына или дочери дольше оговоренного времени в тревоге обзванивала всех знакомых и друзей, выглядывала в окно. Нередко рисовала себе в воображении сцены возможных несчастных случаев, при этом ощущала страх, сердцебиение, дрожь в руках. В целом жила интересами семьи.

В 1999 г. (44 года) внезапно узнала, что муж изменяет ей с ее коллегой, живущей по соседству. Резко снизилось настроение, была подавлена, нарушился сон,

аппетит. Попыталась выяснить отношения с мужем, однако увидев раздражение с его стороны, оставила попытки. Тревожилась, что муж не желает идти на контакт, говорить с ней о сложившейся ситуации, боялась, что он может окончательно уйти из семьи, представляла, что останется в квартире одна, часто плакала. Желая сохранить семью, на развод не подала, приняла решение жить дальше с мужем в одной квартире, в разных комнатах. Не смотря на сниженное настроение и подавленность все же продолжала работать, готовила, убирала. После измены мужа почувствовала повышенную потребность в общении, часто «делилась» накопленными эмоциями беседуя с дочерью, стала более открытой по отношению к подругам, соседям. Эпизод сниженного настроения по поводу измены мужа длился в течении 2 лет.

С детства отличалась плохим здоровьем, часто болела простудными заболеваниями. В 1994 г. (39 лет) перенесла пневмонию, после чего до сих пор страдает хроническим бронхитом, отмечает учащение обострений последние два года. С детства наблюдалась у эндокринолога по поводу щитовидной железы, в 2005 г. (50 лет) был поставлен диагноз узловой зоб. К своему здоровью относилась внимательно, всегда в точности выполняла врачебные предписания. Регулярно (раз в год) обследовалась у гинеколога. В 2004 г. отметила болевые ощущения в правой груди, самостоятельно прощупывала грудь, тревожилась, однако ничего не находила. Заметив, что болевые ощущения периодически возобновляются, прошла маммографическое обследование, однако ничего выявлено не было. Тревожилась по поводу болевых ощущений, раздумывала о различных заболеваниях, включая онкопатологию. Рисовала себе различные мрачные картины о возможном раковом заболевании, при этом испытывала сильный витальный страх и ощущение безисходности, сопровождающиеся ватностью ног, потливостью кистей рук, спины - с ее слов «холодным потом покрывалась». С тех пор с целью не упустить возможное развитие опухоли раз в год проходила маммографическое исследование. Консультировалась у гомеопата, на протяжении трех лет пила различные биодобавки, прощупывала грудь. В 2006 г на очередном маммографическом обследовании была выявлена опухоль в правой молочной железе. За 1,5 месяца до

исследования отметила общую слабость, тошноту, появляющуюся после еды, в целом чувствовала себя хуже. Узнав о диагнозе, испытала ощущение шока, с ее слов почувствовала себя «на краю бездны». Первое время находилась в растерянности, состоянии ступора. После обследования поехала к подруге, рассказала о случившемся, рыдала. Резко снизилось настроение, размышляла о том, что «жизнь окончена». Три дня находилась по ее выражению в «прострации», с ее слов «не могла ни есть, ни спать», пила успокоительные микстуры. Близким о своем диагнозе ничего не сообщала вплоть до операции. Услышав рекомендации срочно оперироваться, не раздумывая приняла решение госпитализироваться в больницу в г. Коломна. Тревожилась, перед предстоящей операцией, о том, как перенесет наркоз. Пыталась представить себе последствия косметического дефекта, ощущала тоску, подавленность, считала себя «увечной». После операции прошла курс химиотерапии, которую переносила с трудом, отмечала тошноту, рвоту, боли в области сердца, резкую слабость. Неделью находилась на постельном режиме, практически не вставала. С целью избавления от побочных эффектов и очищения организма от «химии» пила китайские чаи «тянь ши». Отмечала нарушения сна по типу трудности засыпания, долго не могла заснуть, раздумывая о случившемся. Аппетит был снижен, ела «по необходимости», заставляла себя принимать пищу, так как понимала, что на борьбу с болезнью нужны физические силы. Острое тревожно — депрессивное состояние наблюдалось в течение трех месяцев с момента диагностики онкозаболевания. После окончания курса лечения и физической реабилитации почувствовала улучшение соматического и психического состояния, однако фон настроения не вернулся к прежнему уровню и оставался ниже обычного. Соматически чувствовала себя ослабленной, быстро утомлялась при обычной повседневной нагрузке, часто отдыхала. Наиболее тяжелую работу, сопряженную с повышенной физической нагрузкой, переложила на остальных членов семьи. На фоне перенесенного психического стресса по поводу обнаруженного онкологического заболевания стала отмечать повышенную эмоциональную чувствительность, сентиментальность, слезливость. В связи с этим ограничилась от просмотра телепередач и фильмов с острыми либо

мелодраматическими сюжетами, предпочитала «легкие» программы и литературу в жанре женского романа с благополучным исходом событий. После выписки из стационара и возвращения домой не оставляла мысли о болезни, постоянно раздумывала, на какой период времени хватит эффекта от лечения, боялась появления метастазов, так как была наслышана о раке молочной железы от других больных. Выслушивала различные истории, тут же примеряла ситуацию на себя, по ее выражению, мысленно себя «накручивала», постоянно раздумывая о болезни. Регулярно осматривала себя, пальпировала послеоперационный рубец, вторую грудь, старалась прощупать лимфоузлы подмышками, на шее, в области ключиц. В то же время пыталась избавиться от навязчивых мрачных мыслей тем, что постоянно шила, вязала для внучки, работала по дому, занималась цветами на дачном участке. Регулярно являлась на прием к онкологу, перед каждым приемом испытывала нарастающее чувство тревоги. Не смотря на отсутствие признаков прогрессирования болезни не впечатлялась благополучным результатом, считала себя навсегда тяжело больной, не верила в выздоровление. Была уверена в неблагоприятном прогнозе, не видела перспектив в дальнейшей жизни, ощущала безнадежность, беспомощность и бессмысленность своего существования. После диагностики онкозаболевания постоянно отмечала пониженный фон настроения, периодические расстройства сна с трудностями засыпания, навязчивыми мыслями о неизбежной смерти. Зачастую замыкалась в себе, не желала общаться с окружающими — соседями, знакомыми, оставаясь одна рыдала, сетовала на случившуюся с ней «напасть». Чувствовала себя никому не нужной, обузой для мужа и детей, боялась показать им свои переживания. В то же время ощущала сильную обиду на мужа, что тот не смотря на ее тяжелую болезнь не проявлял к ней должного внимания, отзывчивости, заботы. Тревожась о возможном метастазировании, регулярно проводила УЗИ и рентген обследование в поликлинике по месту жительства. Осенью 2008 г отметила боли в пояснице, в ребрах справа, считала это признаками остеохондроза, невралгии, обращалась к неврологу, применяла различные мази, без эффекта. Спустя месяц безуспешного лечения осознала, что эти боли могут быть признаками прогрессирования болезни, тем не

менее откладывала визит к врачу, продолжала терапию противовоспалительными средствами, в надежде, что болевой синдром исчезнет. Испытывала резко выраженную тревогу, страх, понимала, что это, по ее словам, «начало конца». Боялась идти на прием к онкологу, не желая слышать «свой приговор». В марте 2009 г. отметила сухой кашель, появившийся внезапно, без дополнительных признаков ОРВИ. Расценив респираторный синдром как обострение хронического бронхита, в течении недели принимала отхаркивающие и противовоспалительные средства, однако безрезультатно. Кашель постепенно усиливался, сопровождался выраженным болевым синдромом в ребрах, в результате чего становился нестерпимым. Тогда, поняв, что ситуация становится критической и откладывать визит к врачу более некуда, больная, не смотря на панический страх узнать «всю правду» о прогрессировании рака, решила сделать рентген легких, на котором были обнаружены множественные метастазы. Услышав заключение рентгенолога несмотря на то, что предполагала такой результат, пришла в состояние шока, поняла, что «все кончено», испытала резкую подавленность, страх за свою жизнь, рисовала себе в воображении картины неблагоприятного развития событий. В течении нескольких дней рыдала, просила мужа и детей быть с ней рядом, не могла оставаться одна. Нарушился сон, с трудом засыпала, видела кошмарные сны со сценами собственной смерти. В панике обзванивала знакомых, подруг, советовалась, как ей быть. Прислушавшись к совету знакомой обратиться в ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" немедленно, собрала все необходимые документы и приехала в Москву. Была госпитализирована в онкоцентр, где прошла курс полихимиотерапии, поддерживающей терапии препаратом «зомета». Находясь в отделении, допытывалась от лечащего врача сведений о ее текущем состоянии, вариантах прогноза, расспрашивала окружающих пациентов, врачей функциональной диагностики, желая максимально точно спрогнозировать течение болезни. Пребывала в состоянии сильной тревоги, убеждала докторов не скрывать от нее настоящее положение дел, так как ей важно знать «как все есть на самом деле», и «к чему быть готовой». Считала неизвестность пугающей, мучительной - «уж лучше горькая, но правда». Как говорит, узнав полностью о своем состоянии,

почувствовала себя немного спокойней. Не смотря на ощущение безнадежности желала продолжать лечение, мотивируя это тем, что «хуже от него не будет», в глубине души надеясь, что химиотерапия хоть как - то улучшит ситуацию. Тяготилась присутствием посторонних людей, постоянно находилась в эмоциональном напряжении. Оставаясь одна в палате, могла расслабиться, давая волю слезам. Часто раздумывала на тему болезни, пытаюсь найти причину, объяснение случившемуся. Перебирала события своей жизни, анализируя, что она сделала «не так», винила себя за «несерьезность» в отношении болезни. После окончания первого курса химиотерапии чувствовала выраженную слабость, вовсе не могла заниматься физическим трудом, всю работу по дому переложила на дочь, сама в основном лежала. Регулярно являлась в онкоцентр для прохождения обследования и повторных курсов лечения. Находясь дома, регистрировала малейшие отклонения в своем самочувствии, боясь пропустить даже самые незначительные признаки возможного прогрессирования болезни, в тревоге ожидала очередную явку в онкоцентр и результатов обследования. На момент визита врача поступила для проведения очередного курса химиотерапии.

Психическое состояние:

Выглядит старше своих лет, волосы седые, коротко острижены. В процессе беседы держится неуверенно, потирает руки, ерзает на стуле. Выражение лица тревожное, печальное. Мимика обеднена. Речь в ускоренном темпе, запинаящаяся, голос дрожит. При подробном расспросе о болезни на глаза наворачиваются слезы. Сообщает, что прогрессирование опухоли явилось для нее ударом даже большим чем изначальная диагностика рака. Досадует, винит себя за то, что при первых симптомах болей в костях вовремя не обратилась, «запустила болезнь» так, что теперь «уже ничего не поможет», считает свое состояние полностью безнадежным. Настроение снижено, испытывает сильный страх смерти, высказывает опасения, что не проживет и года. С горечью и слезами говорит, что еще хотела бы пожить, «для детей и внуков», заниматься дачей и садом. Осуждает врачей г. Коломны, считает, что они ничем ей не помогли, «не наставили как следует» после операции, не провели должного лечения. Постоянно находится в состоянии тревоги, тяготится

ожиданием результатов обследования: «мне нужно все знать сразу же, неизвестность только мучает». Боится обнаружения новых метастазов, что химиотерапия окажется неэффективной, прислушивается к собственным телесным ощущениям, регистрируя малейшие их отклонения, пытается «не упустить» первые признаки возможного прогрессирования болезни. Рассуждает на тему «за что ей эта болезнь», высказывает различные предположения, идеи вины за прошлые проступки. Также считает, что причиной всему может являться сильный стресс из-за измены мужа. Сниженное настроение усугубляется состоянием сильной слабости, практически не выполняет никакой физической нагрузки, всю работу по дому переложив на дочь. После диагностики онкозаболевания стала более ранимой, сентиментальной, чувствительной. Часто слезлива. Ограничивает себя от психоэмоциональной нагрузки, избегает «страшных» и «волнующих» сюжетов как в телепрограммах, так и в литературе. В связи с настоящим заболеванием ощущает себя полностью никчемной, обузой для семьи, считает такое существование бессмысленным, тяготится этим. Суицидальные мысли отрицает. Старается скрыть свое душевное состояние от мужа и детей, не желая заставлять их переживать, одновременно с этим обижена невниманием со стороны мужа, его «непониманием», равнодушием к тяжести ее болезни. Как характеризует сама больная, с момента диагностики рака непрерывно живет в подавленности и страхе, ощущая постоянно нависающую угрозу со стороны болезни. Аппетит снижен, ест, но не ощущает удовольствия от еды, пища кажется безвкусной. Сон поверхностный, периодически просыпается ночью, раздумывает о безнадежности ее ситуации, тогда как признается чувствует себя наиболее тяжело.

Соматическое состояние:

Общее состояние относительно удовлетворительное. Астенического телосложения. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски, чистые. Подкожный жировой слой мало выражен, пониженного питания. Лимфоузлы пальпаторно не увеличены. Болей в костях, суставах, мышцах нет, атрофии мышц не выявлено. Сознание ясное. Дермографизм красный. Щитовидная железа не увеличена. По органам дыхания жалоб нет. Форма грудной клетки цилиндрическая, ЧД 18 в мин.

Грудная клетка при пальпации безболезненная. Перкуторно ясный легочный звук. Границы легких в пределах нормы. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. АД 110/60 мм.рт.ст. Осмотр области сердца без особенностей. Сердечный и верхушечный толчок в 5-м межреберье по средне - ключичной линии. Границы сердца: правая – правый край грудины, верхняя – 2-е межреберье слева по средне - ключичной линии, левая – в области верхушечного толчка. Тоны сердца ясные. ЧСС 75 в минуту. Ритм синусовый, наполнение и напряжение удовлетворительные. Язык чистый, влажный. Зев не гиперемирован. Миндалины не увеличены. Живот симметричный, не вздут, участвует в акте дыхания. Форма живота плоская. Тонус брюшных мышц сохранен. Пальпация органов брюшной полости безболезненная. Границы печени по средне - ключичной линии: верхняя – 6-е межреберье, нижняя - край реберной дуги. Край печени заостренный, консистенция эластичная. Функция кишечника не нарушена. Селезенка не пальпируется, границы по ср. подмышечной линии: верхняя – 9-е ребро, нижняя – 11-е ребро. Мочеиспускание свободное. Пальпация почек безболезненная. Симптом Пастернацкого отрицателен с обеих сторон. По данным осмотра уха, горла носа патологии не выявлено. Зрачки OD=OS.

Описание проявлений основного заболевания: Жалобы на боли в области тазобедренных суставов, крестцово - копчикового сочленения. Послеоперационный рубец без признаков воспаления и рецидива.

Данные лабораторных и инструментальных исследований:

Общий анализ крови: гемоглобин 118 г/л, эритроциты $4,62 \times 10^{12}/л$, гематокрит 37,9 %, лейкоциты $2,50 \times 10^9/л$, нейтрофилы $1,34 \times 10^9/л$, лимфоциты $0,95 \times 10^9/л$, моноциты $0,15 \times 10^9/л$, тромбоциты $143 \times 10^{12}/л$, СОЭ 10 мм/ч.

Заключение: нейтропения, тромбоцитопения легкой степени на фоне химиотерапии.

Биохимический анализ крови: общ. белок - 77 г/л, глюкоза – 5,4 ммоль/л, креатинин – 60 мкмоль/л, общ. билирубин – 9,9 мкмоль/л. АЛТ — 29 Е/л.

Заключение: показатели в норме.

Серологические исследования: Антитела к ВИЧ не обнаружены. Реакция

Вассермана – отрицат.

Общий анализ мочи: рН — 5,5, уд.вес - 1012, белок, сахар - нет, лейкоц. - 1-3 в п/зр, эритроц. - 0-1. Заключение: без патологии.

Гистологическое заключение: В готовых препаратах в ткани молочной железы с картиной фиброзно — кистозной болезни разрастание инфильтративно - протокового рака. В лимфоузлах — явления гиперплазии.

УЗИ органов брюшной полости и малого таза, молочных желез, регионарных лимфоузлов: в надключичной области справа два гиперплазированных лимфоузла 0,7 x 0,4 см. В надключичной области слева - множественные лимфоузлы от 0,6 до 1,5 x 0,9 см, подозрительные на наличие метастазов. В других региональных зонах лимфоузлы не визуализируются. Печень, почки, поджелудочная железа, селезенка без особенностей. В области послеоперационного узла без дополнительных образований. Забрюшинные лимфоузлы не визуализируются. Щитовидная железа с признаками диффузных изменений. При трансвагинальном исследовании тело матки 4,0x3,0 x4,3 см, без особенностей. Яичники без признаков патологии. Глубокие и поверхностные вены нижних конечностей проходимы.

Заключение: подозрение на метастатически измененные лимфоузлы в шейно - надключичной области слева. Диффузные изменения щитовидной железы.

КТ органов грудной клетки: В легких выявляются множественные очаги и фокусы уплотнения легочной ткани от 0,3 см до 1,8 см. В корне правого легкого увеличенные лимфатические узлы.

Заключение: метастатическое поражение легких, лимфоузлов левого легкого.

Радиоизотопное исследование костей скелета:

Определяются очаги повышенного накопления радиофармпрепарата в правой теменной кости, костях свода черепа, задних отрезках 6 ребра слева, 9 ребра справа. Накопление контраста в Th 10, L5. Другие кости скелета без изменений.

Заключение: множественные метастазы в кости.

Рентген костей скелета: определяются мелкие и средние очаги лизиса в костях свода черепа (метастазы). Определяется литическая деструкция и патологический перелом задних отрезков 6 ребра слева и 9 ребра справа (метастазы литического

типа). Патологический перелом, литические метастазы в Th 10, метастатическая деструкция, угроза перелома L5.

Заключение: литические метастазы в костях, патологический перелом Th 10, угроза перелома L5.

ЭКГ: Ритм синусовый, ЧСС 75 уд/мин, вертикальное положение ЭОС.

Заключение: без патологии.

Неврологическое состояние: общемозговых симптомов нет. Зрачки правильной формы, D=S. Носогубные складки симметричны. Язык по средней линии. Двигательных, координаторных расстройств не выявлено. В позе Ромберга устойчива. Чувствительность сохранена. Сухожильные и надкостничные рефлексy симметричны. Патологические знаки отсутствуют.

Заключение: без патологии.

Клинический разбор

Психическое состояние больной квалифицируется в рамках развития по типу ипохондрической дистимии. Об этом свидетельствуют доминирующие в клинической картине аффективные расстройства в виде стойкой гипотимии с момента диагностики онкозаболевания с явлениями деморализации и выраженной тревожно - фобической и ипохондрической симптоматики. На первый план выступают тревожно - фобические расстройства на фоне перманентно сниженного настроения, подавленности в виде постоянного страха недостаточной эффективности проводимой терапии и неизбежного прогрессирования болезни с образными представлениями неблагоприятного исхода в рамках танатофобии. Клиническая картина тревожной дистимии дополняется явлениями деморализации, представленными пессимистической оценкой собственного будущего, ощущением полной безнадежности и беспомощности, идеями вины и никчемности, бессмысленности своей жизни. Тем не менее, суицидальные мысли в данном случае отсутствуют. Общий фон дистимического расстройства усугубляют проявления психофизической астении, выражающиеся в непереносимости эмоциональной, умственной и физической нагрузки, перекладывании на членов семьи работы по дому, избегание просмотра

мелодраматических и трагических фильмов и телепередач, чтение только «легкой» литературы. Ипохондрическая симптоматика здесь представлена стойкой фиксацией на телесных ощущениях и физическом самочувствии с регистрацией малейших изменений, которые могут быть расценены как признаки возможного прогрессирования болезни. Сюда же можно отнести боязнь «упустить» первые симптомы, связанные с метастазированием, а также настойчивость в получении полной информации о текущем заболевании и вариантах прогноза. Настоящей картине развития личности предшествовала нозогенная реакция по тревожно - депрессивному типу, что наблюдалось в большинстве случаев у этой категории больных (n=10 из 23). Тревожно — депрессивная реакция манифестировала вслед за сообщением диагноза «рак молочной железы» и выражалась в остром депрессивном аффекте продолжительностью около трех месяцев, расстройствами сна и аппетита, и тревожно — фобической симптоматикой со сходной картиной тревожных руминаций и страхов, описанных выше и включенных в структуру дистимических ипохондрических фобий в дальнейшей динамике психопатологических явлений. Подобный тип нозогенных реакций был неоднократно описан на различных выборках онкологических больных [Самушия М.А., 2007; Самушия М.А., 2009; Шафигуллин М.Р., 2009].

Преморбидные особенности данной больной можно квалифицировать в рамках шизоидного расстройства личности с акцентуацией по тревожному типу (основные черты присущие тревожному типу личности рассматривались ранее в структуре клинического примера нозогенной тревожно - фобической реакции избегания). В рассматриваемом случае признаки тревожной акцентуации личности у больной реализуются в профессиональных и семейных жизненных событиях (тревога, связанная с работой, постоянная тревога за детей, на фоне измены мужа), а также в ситуации болезни (канцерофобия на фоне болевых ощущений в груди, постоянное ожидание неблагоприятного исхода, страх скорой смерти). Можно заметить, что пациентка склонна к формированию депрессивных реакций, так как в истории болезни данной больной помимо настоящего дистимического расстройства присутствует эпизод длительной депрессии (2 года) в ответ на измену мужа.

Тревожно - мнительный характер является одним из факторов, предрасполагающих к возникновению депрессивных и тревожно - депрессивных расстройств. Помимо шизоидных и тревожных конституциональных особенностей у пациентки имеются слабовыраженные черты зависимого (психастенического) расстройства личности, что проявлялось в трудности принятия самостоятельного решения, а также психоэмоциональной зависимости от мужа, что объясняет значимость факта супружеской измены как психотравмирующего фактора в генезе продолжительного депрессивного эпизода. Завершительным штрихом в образе больной является принадлежность к невропатическому типу конституции, на что указывают некоторые данные анамнеза (частые простудные заболевания, хронический бронхит, головокружение, одышка в душных помещениях) и плохая переносимость химиотерапии (тошнота, рвота, боли в области сердца, выраженная слабость). Принадлежность к психастеническому и невропатическому полюсу объясняет наблюдающиеся у больной выраженные астенические расстройства (как физической, так и психической астении), манифестирующие после диагностики прогрессирования болезни, что не может трактоваться только лишь побочным влиянием химиотерапии. Соответственно, можно сделать заключение, что квалификация психического состояния у данной больной в рамках развития по типу тревожно - ипохондрической дистимии клинически обоснована и закономерна.

*Затяжная эндоформная гипоманиакальная реакция с явлениями
посттравматического роста [Tedeschi, R.G., Calhoun, L.G, 1995.] (n=9)*

У 9 больных вслед за благополучным исходом операции и/или консервативной терапии (лучевая и химиотерапия) на раннем катамнестическом этапе (от полугода и более после операции) в условиях ремиссии онкологического заболевания манифестировало стойкое затяжное эндоформное гипоманиакальное расстройство с сопутствующими поведенческими и личностными изменениями [Шушпанова О.В., 2013; 2017]. Расстройство характеризовалось гипоманиакальным аффектом (повышенным фоном настроения, энергичностью, гиперактивностью, чувством физического и

психического благополучия, речевым напором), субъективной переоценкой своего состояния и возможностей. Поведенческие и личностные изменения наступали как вторичные расстройства на фоне эндоформной гипомании в результате психопатологического «сдвига», связанного с перенесенным экзистенциальным кризом в виде онкологического заболевания. У всех пациентов под влиянием гипоманиакального аффекта происходила смена жизненных приоритетов с ориентацией на более высокие моральные ценности (осознание цены жизни, улучшение отношений с близкими, работа над собственным Я, стремление к духовному обогащению). [Шушпанова О.В., 2013, 2017]. Наблюдалось формирование новых «положительных» личностных качеств: снижение конфликтности, изменение характера на более спокойный, «благостный», повышенная сопротивляемость стрессу, ощущение возросшей «внутренней резистентности к травматическим событиям», открытие у себя «новых» творческих способностей. Смене аффекта на приподнятый предшествовал длительный (от полугода и более) период адаптации к онкологическому диагнозу: активизации психических механизмов совладания со стрессом, подбора копинг стратегии и интрузивных руминаций. [Шушпанова О.В., 2013, 2017]. В течении этого периода пациентки обдумывали случившуюся ситуацию, подвергали анализу и внутренней критике прошлую жизнь, свои приоритеты и принципы, самооценку.

Перечисленные позитивные изменения личности в результате пережитой травмы или тяжелого жизненного кризиса были отмечены в 1995 г. психологами L.G. Calhoun и R. Tedeschi и названы ими «Посттравматический рост» (posttraumatic growth, PTG) [Tedeschi, R.G., Calhoun, L.G, 1995.]. Такой «рост» личности по мнению этих авторов отражает положительные сдвиги личности, приобретаемые в результате успешной борьбы с травмой. В этих случаях люди начинают осознавать высокую цену жизни, у них появляется чувство внутренней силы, возросшей способности к сопротивляемости к негативным событиям и стрессу, новые жизненные приоритеты, что ведет к улучшению супружеских отношений, стремлению к более теплым отношениям с близкими и духовному росту. По мнению авторов [Calhoun L, Tedeschi R., 2006], описанный вариант личностной трансформации возможен только благодаря

субъективному восприятию пережитой ситуации как очень тяжелой, оказывающей значимый психотравмирующий эффект. [Шушпанова О.В., 2013, 2017].

Онкологический диагноз, несомненно, создает такую ситуацию для пациента, обуславливая возникновение «посттравматического роста». Необходимо заметить, что восприятие тяжести заболевания и прогноза у онкологических больных часто не совпадает с объективными медицинскими заключениями и может субъективно расцениваться как более тяжелое.

Все из 9 опрошенных больных заявляли о субъективном восприятии пережитой ситуации диагностики онкологического заболевания как очень тяжелой, признавая ее сильный психотравмирующий эффект.

У больных отчетливо наблюдался феномен позитивной апперцепции с переоценкой жизненных приоритетов (“переоценки системы жизненных ценностей”), характеризующийся избирательностью восприятия с фиксацией внимания на позитивных событиях. Больные подвергали критике свою прошлую жизнь, анализируя присущие им личностные качества с осознанным стремлением к их улучшению с точки зрения моральных и духовных критериев. Пациентки стали более терпимо и сочувственно относиться к окружающим, больше заботы уделять близким, налаживали ранее разорванные отношения с родственниками, бывшими супругами, старались создать более теплые отношения в кругу семьи, не придавая значения незначительным ссорам и неурядицам, «поднимались над мелочами жизни» [Шушпанова О.В., 2013; 2017]. Многие больные отметили у себя возросший уровень духовных потребностей, в связи с чем активно посещали места культурного досуга (театры, выставки, музеи) и/или храмы, совершали паломнические поездки. Некоторые пациентки в связи со сменой психоэмоционального фона отметили, что открыли у себя не замеченные ранее творческие способности (художественные, музыкальные, литературные). Больные увлекались поэзией, рисовали, сочиняли музыкальные композиции, пробовали свои вокальные данные, делились результатами своего творчества с близкими, представляли в кругу друзей. Пациентки стали уделять внимание тому, чего ранее практически не замечали, например, любовались красотой природы, наблюдали за животными, насекомыми, многие обзаводились дачными

участками. Часть пациенток приняли решение жить «на лоне природы» и возвращались в город только при большой необходимости. Желая максимально использовать «отпущенное» им время, больные “жадно наслаждались жизнью”, “наверстывая упущенные моменты”: совершали давно планируемые, но откладываемые по каким - либо причинам действия - путешествовали, занимались экстремальными видами спорта, пренебрегая врачебными рекомендациями. Помимо феномена «смены приоритетов» многие пациентки сообщали о необходимости «жить одним днем» и «не волноваться по напрасну», не тревожить себя бытовыми либо финансовыми проблемами, которые до болезни могли вызывать психоэмоциональный стресс [Шушпанова О.В., 2013, 2017]. Больные заявляли о «чувстве собственной внутренней силы», появившемся в результате перенесенного соматического кризиса, заявляя о бесстрашии и психологической готовности к любым жизненным тяготам - «пройдя через это, уже ничего не страшно». Указанные изменения имели также негативную сторону: больные не желали обременять себя постоянным контролем за течением заболевания, считая это «пустой тратой драгоценного времени». Подобное поведение онкологических больных также расценивалось другими авторами как “эйфорический синдром” [Гнездилов А.В. 1995], эндоформные гипоманиакальные нозогенные реакции [Самушия М.А., 2009], “позитивные изменения” в результате перенесенного заболевания [Allen J.D., et. al., 2009].

По прошествии от трех до восьми лет прослеживается определенная динамика гипоманиакальных реакций этого типа. В случае внезапного прогрессирования болезни и распространенного метастазирования опухоли психопатологические расстройства претерпевали резкое изменения с полной инверсией аффекта и стойким доминированием депрессивной симптоматики. Дальнейшая динамика аффективных расстройств была представлена развитием эндогенноформной депрессии (в 5 случаях) с тоской, идеями самообвинения и типичной суточной динамикой либо развитием дистимии с ощущением фатальной безнадежности и апатией (в двух случаях). Еще в двух случаях наблюдалось смешанное аффективное состояние с явлениями неглубокой депрессии на фоне конституциональной гипертимии. Эндоформной гипоманиакальной реакции с явлениями посттравматического роста предшествовали

тревожно — депрессивная (в 7 случаях) и тревожно — диссоциативная (в 2 случаях) нозогенные реакции. Описанная эндормальная реакция характерна для больных с конституциональной аффективной предрасположенностью ($n=5$; 55,5%, $\Phi = 0.71$, $p < 0,001$) либо для стеничных, гипертимных личностей ($n=4$; 44,4%, $\Phi = 0.38$, $p < 0,001$) (приложение 2). Следует отметить, что распределение личностных параметров в группе больных имеет определенные закономерности – аффективная акцентуация здесь выступает в рамках истерического РЛ, в то время как конституциональная гипертимия – в рамках шизоидного РЛ. [Шушпанова О.В., 2017].

Клинический пример

Больная Ц., 64 года, поступила в ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" 01.06.10 г., выписана 09.06.10 г. Госпитализируется в клинику в восьмой раз.

Д-з: Злокачественное новообразование правой молочной железы. Состояние после комбинированного лечения в 1999 г. Прогрессирование заболевания в декабре 2004 г., метастазы в надключичные лимфоузлы справа, лимфоузлы средостения. Состояние после гормонотерапии, лучевой и химиотерапии. Прогрессирование в декабре 2009 г., метастазы в печень, рецидив метастазов в средостении. Состояние после химиотерапии.

Код заболевания по МКБ: С -50.4, стадия опухолевого процесса по системе TNM при поступлении: T₂N₀M₀, стадия на настоящий момент IV, метастазы в лимфоузлах средостения, печени).

Лечение: Доцетаксел 100 мг в/в с пре- и постмедикацией дексаметазоном, Кселода 1500 мг х 2 раза в день. С целью профилактики нейтропении Нейпомакс по 300 мг/сут.

Анамнез:

Наследственность психопатологически и онкологически не отягощена.

Бабушка: проживала в Казахстане, была малограмотной, занималась сельским хозяйством, обладала жестким характером, отличалась стеничностью, настойчивостью, выносливостью, так, например, сама вспахала поле на быках. Умерла в глубокой старости, причина смерти неясна.

Мать: 88 лет, проживает в Казахстане, в сельской местности. Образования не

получила, работала крестьянкой. Обладала стеничным, неунывающим, властным характером, являлась главой семьи, воспитала 10 детей. Была физически крепкой, так, в зимнее время плавала в проруби. Сейчас находится на попечении детей.

Отец: был крестьянином, по характеру замкнутым, молчаливым, все свое время посвящал работе, слыл трудоголиком, не любил сидеть без дела. Самостоятельно мастерил утварь, мебель для дома, со слов дочери был «рукастым». Лидирующую позицию уступил жене, так как считал, что она лучше устроит семейный уклад, быт. В кругу семьи был покладистым, никогда не повышал голос, был любимцем детей. Умер в 80 лет от ИМ.

Пробанд: родилась в Казахстане, с 17 лет проживает в Московской области (г. Видное). Росла в многодетной семье, была одной из младших дочерей. Отличалась стеничными чертами, активностью, болела редко, физические нагрузки переносила хорошо, постоянно помогала матери по хозяйству. С удовольствием работала в саду, так как любила природу, цветы и садовые растения. В каждое дело буквально «вкладывала душу», ощущая при этом состояние эмоционального подъема, всегда доводила начатое до конца. По характеру была рассудительной, рациональной, старалась заранее планировать свой распорядок дел и личное время, не была склонной к импульсивным, необдуманным поступкам. В школу пошла с 6 лет, училась с интересом, не позволяла себе явиться на занятие неподготовленной. Училась преимущественно на хорошо и отлично. Легче давались гуманитарные предметы, по точным успевала хуже. В школе с удовольствием общалась с одноклассниками, проявляла лидерские качества, любила участвовать в школьных мероприятиях, самодеятельности, назначалась на должность старшей по классу. Среди сверстников слыла никогда не унывающей, заводилой. К моде была равнодушна, косметикой почти не пользовалась. Не любила шумные гулянки с употреблением алкоголя, распущенных личностей, никогда не пробовала сигареты. Отмечала сезонные колебания самочувствия — так, больше любила лето, в этот период времени всегда находилась на подъеме, как говорит «от солнца заряжалась». В осенне — зимний период чувствовала спад активности, становилась более спокойной, меланхоличной. После окончания школы по настоянию матери решила

уехать поступать в университет в Москву, на фармацевтический факультет. Не боялась перспективы оказаться одной в незнакомом городе, считала, что способна справиться с любыми трудностями. Приехав в Москву, временно устроилась у старших подруг в общежитии. Не поступив с первого раза в медицинский институт, испытала подавленность, в течении двух недель отмечала пониженный фон настроения, легкую раздражительность, замкнутость – так, отказывалась от предложений подруг провести вечер в веселой компании или прогуляться по Москве. Тем не менее не оставив идею стать провизором, уехала на время к старшему брату в Ростов на Дону. Там посещала подготовительные курсы в течении года, после чего вернулась в Москву и успешно поступила в академию им. Сеченова на фармацевтический факультет. Узнав о зачислении в институт, пришла в приподнятое настроение, активно готовилась к предстоящему учебному году, покупала все необходимые принадлежности, знакомилась с будущими одногруппниками, обустроивала комнату в общежитии. На фоне повышенного аффекта познакомилась и стала поддерживать отношения с одним из сокурсников. Приподнятый фон настроения сохранялся в течении полугода. Учеба казалась интересной, однако давалась с трудом, приходилось много зубрить. Перед каждой сессией испытывала тревогу, что может «завалить», либо остаться без стипендии. Старалась попасть в ряды первых на экзамене, чтобы быстрее все сдать. В целом училась хорошо. Свободное от учебы время вместе с сокурсниками посещала театры, музеи, интересовалась достопримечательностями, историей города. Окончив институт, была распределена в аптеку в селе Газопровод (Видное) провизором. В тот период проживала в коммунальной квартире, в неблагоустроенном деревянном доме. Прожила на этой жилплощади 5 лет, после чего все же добилась и получила квартиру и земельный участок. Стойко переносила бытовые тяготы, стенично работала, проявила себя как ответственную, инициативную, обладающую административными способностями личность. Через непродолжительный период времени была назначена на должность заведующей аптеки. Профессиональную деятельность считала основным содержанием своей жизни, своим долгом. Стремилась усовершенствовать и систематизировать работу

аптеки, добивалась поставок редких и льготных лекарств для населения, стараясь сделать ее максимально удобной и полезной для потребителей. Испытывала прилив сил, энергии во время занятия любимым делом. С подчиненными была строга, постоянно контролировала, иногда конфликтовала. Работала на одном и том же месте 40 лет, до настоящего времени. Замуж вышла в 22 года за своего сокурсника, врача хирурга, с которым встречалась на протяжении 5 лет. От брака есть две дочери. Была лидером в семье, как говорит, весь дом был полностью на ней, хотя и не любила заниматься домашним хозяйством — убирать, готовить. Отличалась самостоятельностью, часто в бытовых вопросах обходилась без помощи мужа, например могла забить гвоздь или что-то починить. Считала себя приверженцем здорового образа жизни, любила физическую нагрузку — так, на дачу всегда добиралась на велосипеде, предпочитала пешком добираться до работы и обратно, не смотря на расстояние и даже в зимнее время, обливалась холодной водой. Старалась не прибегать к медикаментам, так, в случае головной боли принимала контрастный душ. Употребляла в пищу много овощей и зелени, которые выращивала на своем участке. С большим удовольствием занималась огородом вплоть до болезни.

В 40 лет перенесла смерть отца от инфаркта миокарда, известие восприняла внешне спокойно, так как знала, что тот страдает ИБС, тем не менее отмечала сниженный фон настроения, беспричинную раздражительность, вялость в течении месяца. В 50 лет перенесла смерть мужа от обширного инфаркта миокарда. Узнав о его смерти, испытала состояние шока, ощутила сильную подавленность, снизилось настроение. Как говорит, ничего не помнит о процессе похорон, переложила организацию похорон полностью на дочерей, сама лишь давала указания. Первые несколько дней находилась в растерянности, рыдала, не могла ничем заниматься. Однако через неделю, не смотря на сниженное настроение вышла на работу. С целью отвлечься от горестных мыслей полностью погрузилась в рабочие обязанности, с ее слов «ушла с головой». В основном находилась в аптеке, приходила поздно вечером, старалась как можно меньше бывать дома, чтобы не думать о произошедшем. После смерти мужа передала дачный участок

дочерям, так как ранее работала там вдвоем с мужем, не желала им заниматься в одиночку. В течении года отмечала тоскливое настроение, тяжесть за грудиной, подавленность.

К врачам обращалась редко, старалась избегать диспансеризаций, считала себя полностью здоровой. С 45 лет стала отмечать болезненные ощущения в груди перед менструацией, грудь наливалась, уплотнялась. Не придавала этому большого значения, к маммологу не обращалась. В 1999г (в 54 года) на огороде была ужалена осой в правую грудь. Тогда же нащупала у себя уплотнение в месте укуса, была убеждена, что образование рассосется. В течении полугода пальпировала уплотнение, удивлялась, что оно не исчезает, за врачебной консультацией не обращалась. Спустя несколько месяцев, поняв, что образование увеличивается, встревожилась, показала опухоль знакомому врачу. По настоянию врача немедленно обратилась в ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина", была госпитализирована. Ожидая результатов маммологического исследования и биопсии тревожилась, однако старалась себя убедить, что образование не злокачественное. Услышав диагноз «рак молочной железы» пришла в состояние растерянности, ступора, резко снизилось настроение. На тот момент воспринимала свою жизнь практически оконченной. Не смотря на состояние сильного психоэмоционального стресса умело держала себя в руках, даже не прослезилась. Буквально сразу же решила действовать рационально, настаивала на скорейшей операции, желала как можно быстрее избавиться от опухоли. Предоперационный курс химиотерапии, операцию и последующую лучевую терапию перенесла удовлетворительно. После окончания курса лечения и выписки из стационара ощутила, что теперь она «не как все», «инвалид», вынуждена носить протез. Сниженный фон настроения, подавленность сохранялись на протяжении двух месяцев. Была раздражительной по мелочам, замкнутой, боялась, что окружающие узнают о ее заболевании, тщательно маскировала косметический дефект, подобрала парик из натуральных волос максимально похожий на ее бывшую модельную стрижку. Решилась выйти на работу только через 2 месяца, после окончательной физической реабилитации и улучшения психического состояния. Старалась

«вжиться в ситуацию», вернулась к прежнему ритму жизни. Скрывала факт онкологического заболевания, не желая жалости к себе, также боялась лишиться должности заведующей аптеки, так как дорожила этим. Соблюдала некоторые рекомендованные ограничения, не поднимала тяжести, избегала инсоляции. Тем не менее продолжала ходить, как и ранее пешком на большие расстояния, считала умеренную физическую нагрузку полезной для пошатнувшегося здоровья.

Спустя два года после операции на фоне отсутствия признаков прогрессирования болезни и хорошего самочувствия ощутила себя физически здоровой, с ее слов стала «как все», «силы вернулись» и она может жить как прежде, «дышать полной грудью». Несмотря на то, что понимала возможность появления метастазов, не считала более себя больной, с ее слов «сбросила груз болезни с плеч», пришла в приподнятое настроение. Ни в чем себе не отказывала, не скупилась на свои желания, старалась получить максимум удовольствия от жизни. Была активной, выполняла нереализованные ранее планы — ездила отдыхать за границу, была в Тайланде, Китае, совершила несколько экскурсионных поездок в пределах России. Побывала в известных местах паломничества за компанию со знакомой, скорее из интереса, так как к верующим себя не причисляла. Более не ограничивала нагрузку, поднимала тяжелые сумки, шла с рынка пешком. Нянилась с внуками, по ее выражению «таскала их на себе». Вырастила за 6 лет троих внуков. По - прежнему работала заведующей, считала работу своим жизненным кредо, нередко оставалась на работе до позднего вечера, с ее слов «пересижу, но сделаю все». Отметила, что стала смотреть на мир несколько иначе, словно «второй раз родилась», так как смогла преодолеть серьезный недуг, научилась ценить жизнь, перестала замечать бытовые и профессиональные неурядицы, из - за которых могла раздражаться ранее, с ее слов «поднялась над мелочами». Наслаждалась буквально каждым прожитым днем, радовалась солнцу, природе, стала более милосердной к окружающим, сентиментальной.

К плановым визитам в онкоцентр относилась скорее формально, как к вынужденной профилактической мере. Тяготилась необходимостью посещать онкоцентр, тем не менее все же никогда не пропускала визит к врачу. Была

внутренне уверена в том, что никаких признаков прогрессирования не обнаружится, однако испытывала легкий дискомфорт, тревогу перед очередным обследованием. На протяжении шести лет получая благоприятные результаты исследований нередко раздумывала о том, что может быть диагноз был ошибочным, и врачи не разобрались, что уплотнение образовалось из-за укуса, тем не менее не отказывалась от амбулаторного наблюдения у онкологов. В 2005 г. (в 59 лет) внезапно отметила заложенность уха, осиплость голоса и «шум в голове», обратилась к отоларингологу, однако никакой патологии со стороны ЛОР органов не было обнаружено. Тогда внезапно с ее слов как будто «током ударило», испытала страх, внутреннюю дрожь, вспомнила о своей болезни, незамедлительно явилась на обследование в поликлинику ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина". На приеме у онколога были обнаружены увеличенные надключичные и подключичные лимфоузлы, была проведена биопсия и обнаружены опухолевые клетки. Известие о прогрессировании болезни восприняла как удар гораздо больший нежели прошлое сообщение о диагнозе 6 лет назад. Буквально в этот же момент почувствовала ощущение безисходности, безнадежности ситуации, с ее слов «ну все, начались муки». Снизилось настроение, ощутила себя подавленной, бесперспективной тяжелобольной. Прошла курс гормонотерапии с частичным положительным эффектом. Не впечатлялась результатами лечения, так как имела медицинское образование и прекрасно понимала, что процесс дальнейшего метастазирования необратим. Выписавшись из онкоцентра, пыталась отвлечься от тягостных переживаний, «уйти от болезни в работу», старалась не оставлять ни одной свободной минуты, занять себя чем либо, лишь бы не думать о болезни. Периодически ощущала тоску, отчаяние, тем не менее старалась не сбавлять жизненный темп, не подавая вида окружающим и коллегам о своем состоянии. Не придерживалась никаких оздоровительных мероприятий, к альтернативным и народным методам лечения не прибегала. Стала более внимательной к физическому самочувствию, постоянно прислушивалась к себе, ела только те продукты, которые хотела, считала это потребностью организма. Через 3,5 года (в 2009 году) на очередном обследовании были обнаружены метастазы в печень, рецидив

метастазов в средостении. Несмотря на то, что предполагала дальнейшее прогрессирование болезни, стала мрачной, подавленной, замкнулась в себе, ограничила общение с окружающими. Ощущала, что находится на терминальном, завершительном этапе болезни, чувствовала по ее выражению «медленное приближение конца», испытывала страх смерти. Как говорит, уже заранее морально «готовила» себя к смерти, оставаясь одна часто задумывалась о том, все ли сделала что планировала до своей кончины. В такие минуты чувствовала себя наиболее тяжело, была слезлива. Назначенную химиотерапию переносила с выраженной слабостью, тревожилась по поводу потери волос, с досадой думала о том, что теперь все узнают, что она больна. Узнав о метастазах в печень, отказалась от мясной пищи, стала в основном питаться рыбой и соей, считая, что таким образом разгрузит печень. На момент осмотра находилась в ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" на химиотерапии.

Психическое состояние

Выглядит соответственно возрасту, одета в спортивный костюм, лежит в постели. Выражение лица мрачное, маскообразное. Речь замедлена, голос тихий, жалуется на выраженную слабость на фоне химиотерапии. Сетует на то, что болезнь все же вернулась, не смотря на шесть лет ремиссии. Описывает этот период как «золотое время», «беззаботные годы», когда вновь почувствовала вкус к жизни, ни в чем себе не отказывала, реализовывала давние планы. С горечью говорит, что ее ситуация практически безнадежная, тем не менее возлагает надежду на врачей онкоцентра, считает ФГБУ "НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина" «храмом науки», лучшей онкологической клиникой России, что более нигде ей помочь не смогут. Выражает благодарность в адрес врачей за 10 лет что она смогла выиграть у болезни. Испытывает выраженную тревогу, страх оказаться «беспомощным инвалидом», сильных болей, смерти в результате быстрого прогрессирования болезни. В течении 4 лет отмечает сниженный фон настроения, подавленность, усугубившуюся после известия о новых метастазах. Последние несколько месяцев страдает нарушениями сна, с трудом засыпает, раздумывая о своей неизбежной участи. Досадует на то, что скорее всего придется оставить любимую работу. Не

представляет себе, как будет существовать без работы, так как в этом была «вся ее жизнь», считает работу своим «лекарством», утверждает, что продолжала бы заниматься ею даже на бесплатных началах. Предполагает продать недвижимость в Москве, переехать в Рязанскую область, так как там красивая природа (когда - то побывала в тех местах), гулять по лесу, заниматься сбором грибов и ягод, так как ее пенсии хватит на непритязательное существование. В порыве отчаяния говорит, что, если «все будет плохо», откажется от химиотерапии, «нет смысла себя мучить», по ее выражению «коптить долго незачем», желает жить на природе в свое удовольствие, «проживу сколько получится». Демонстративно заявляет, что она максималистка, или добьется ремиссии, или откажется лечиться. Сообщает, что за последние годы изменилась по характеру, стала мягче, более милосердной к окружающим, жалеет тяжело больных, теперь понимает, что не всякий может найти в себе силы побороть болезнь. Не смотря на сложившуюся ситуацию все же надеется на продолжительный эффект химиотерапии, что еще «воспрянет» и сможет какое - то время поработать. Настроение снижено, суицидальные мысли отрицает.

Соматическое состояние:

Общее состояние относительно удовлетворительное. Нормостеничного телосложения. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски, чистые. Подкожный жировой слой умеренный. Лимфоузлы пальпаторно не увеличены. Болей в костях, суставах, мышцах нет, атрофии мышц не выявлено. Сознание ясное. Дермографизм красный. Щитовидная железа не увеличена. По органам дыхания жалоб нет. Форма грудной клетки цилиндрическая, ЧД 16 в мин. Грудная клетка при пальпации безболезненная. Перкуторно ясный легочный звук. Границы легких в пределах нормы. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. АД 120/70 мм.рт.ст. Осмотр области сердца без особенностей. Сердечный и верхушечный толчок в 5-м межреберье по средне - ключичной линии. Границы сердца: правая – правый край грудины, верхняя – 2-е межреберье слева по средне - ключичной линии, левая – в области верхушечного толчка. Тоны сердца ясные, ЧСС 68 в минуту. Ритм синусовый, наполнение и напряжение

удовлетворительные. Язык чистый, влажный. Зев не гиперемирован. Миндалины не увеличены. Живот симметричный, не вздут, участвует в акте дыхания. Форма живота выпуклая. Тонус брюшных мышц сохранен. Пальпация органов брюшной полости безболезненная. Границы печени по средне - ключичной линии: верхняя – 6-е межреберье, нижняя- на 1 см ниже края реберной дуги. Край печени тупой, гладкий, консистенция плотная. Функция кишечника не нарушена. Селезенка не пальпируется, границы по ср. подмышечной линии: верхняя – 9-е ребро, нижняя – 11-е ребро. Мочеиспускание свободное. Пальпация почек безболезненная. Симптом Пастернацкого отрицателен с обеих сторон. По данным осмотра уха, горла носа патологии не выявлено. Зрачки OD=OS.

Описание проявлений основного заболевания: послеоперационный рубец без признаков воспаления и рецидива. Печень увеличена, выступает на 1 см из - под края реберной дуги. При пальпации безболезненная.

Данные лабораторных и инструментальных исследований:

Общий анализ крови: гемоглобин 126 г/л, эритроциты $4,3 \times 10^{12}/л$, гематокрит 35,9 %, лейкоциты $5,7 \times 10^9/л$, нейтрофилы $3,1 \times 10^9/л$, лимфоциты $2,9 \times 10^9/л$, моноциты $0,11 \times 10^9/л$, тромбоциты $285 \times 10^{12}/л$, СОЭ 5 мм/ч.

Заключение: показатели в норме.

Биохимический анализ крови: общ. белок - 69 г/л, глюкоза – 5,5 ммоль/л, креатинин – 59 мкмоль/л, общ. билирубин – 10,5 мкмоль/л. АЛТ — 25,6 Е/л.

Заключение: показатели в норме.

Серологические исследования: Антитела к ВИЧ не обнаружены. Реакция Вассермана – отрицат.

Общий анализ мочи: рН — 6,0, уд.вес - 1016, белок, сахар - нет, лейкоц. - 1-2 в п/зр, эритроц. - 0-1. **Заключение:** без патологии.

Гистологическое заключение (от 1999 г.) : инфильтративный протоковый рак. Лимфоузлы без метастазов.

УЗИ органов брюшной полости и малого таза, молочных желез, регионарных лимфоузлов: в надключичной области слева лимфоузел с признаками гиперплазии $0,8 \times 0,5$ см. В других региональных зонах лимфоузлы не определяются. Печень

увеличена, КВР 16 см, структура с признаками жировой дистрофии. В 6м сегменте определяются образования 2,5 x 2,3 см, во 2м сегменте киста 1,1 см. Поджелудочная железа, селезенка без особенностей. Забрюшинные лимфоузлы не визуализируются. Щитовидная железа без изменений. При трансвагинальном исследовании тело матки 4,3x3,2 x4,2 см, без особенностей. Яичники без признаков патологии. Глубокие и поверхностные вены нижних конечностей проходимы.

Заключение: метастазы в печени.

Рентген органов грудной клетки:

Заключение: без патологии.

Рентген костей скелета: Заключение: без патологии.

ЭКГ: Ритм синусовый, ЧСС 68 уд/мин, вертикальное положение ЭОС.

Заключение: без патологии.

Неврологическое состояние: общемозговых симптомов нет. Зрачки правильной формы, D=S. Носогубные складки симметричны. Язык по средней линии. Двигательных, координаторных расстройств не выявлено. В позе Ромберга устойчива. Чувствительность сохранена. Сухожильные и надкостничные рефлексы симметричны. Патологические знаки отсутствуют.

Заключение: без патологии.

Клинический разбор

Психическое состояние пациентки на момент осмотра определяется дистимией со стойким снижением настроения в течении последних четырех лет и усугублением депрессивной симптоматики на фоне неуклонного прогрессирования болезни (появление метастазов в печени и лимфоузлах средостения) на протяжении последних шести месяцев. Помимо дистимии в статусе присутствуют тревожные расстройства в виде элементов канцерофобии и танатофобии, а также расстройства сна по типу трудности засыпания. На лицо признаки соматизации психических расстройств в виде выраженной астении на фоне проводимой химиотерапии, так как подобные проявления соматической слабости совсем не характерны для конституционального типа пациентки (что подтверждается данными истории болезни). Также известно, что первую химио - и лучевую терапию больная

перенесла удовлетворительно. Общая картина тревожно - дистимических расстройств дополняется признаками легкой психопатизации на фоне углубления астено - депрессивного состояния, - так, больная на высоте аффекта заявляла, что в случае низкой эффективности химиотерапии откажется от дальнейшего лечения и уедет из города.

Более детально следует рассмотреть патохарактерологические изменения личности, произошедшие с больной в условиях длительного течения онкологического заболевания, т. е. на катамнестическом этапе. Этот период следует квалифицировать как устойчивое гипоманиакальное состояние на протяжении предыдущих шести лет ремиссии с преобладанием в клинической картине элементов посттравматического роста (posttraumatic growth, Tedeschi, R.G., Calhoun, L.G. [1995]). Такая интерпретация справедлива благодаря характерному феномену позитивной апперцепции текущих событий с переоценкой жизненных приоритетов (“переоценки системы жизненных ценностей”). У пациентки отчетливо наблюдается избирательность восприятия происходящих событий с фиксацией внимания сугубо на позитивных моментах: почувствовала себя «вновь родившейся», «научилась ценить жизнь», буквально «наслаждалась каждым прожитым днем», «солнцем и природой», осуществляла нереализованные планы. Помимо этого, на фоне приподнятого аффекта больная изменилась по характеру, стала более милосердной к окружающим, сентиментальной, перестала замечать бытовые и профессиональные неурядицы, из - за которых могла раздражаться ранее, так сказать, «поднялась над мелочами». Стоит еще раз подчеркнуть, что подобная картина психопатологических расстройств наблюдается в условиях полной ремиссии на протяжении многих лет и претерпевает резкое изменение после обнаружения прогрессирования болезни с дальнейшим развитием дистимии, которой соответствует психическое состояние больной на момент осмотра. На этом клиническом примере отчетливо видна закономерность смены аффективных фаз в зависимости от варианта течения основного заболевания: так, с момента диагностики рака молочной железы у данной больной инверсия психического состояния происходит дважды. Впервые смена сниженного аффекта на гипоманиакальный наступает непосредственно вслед за тревожно — депрессивной

нозогенной реакцией на фоне благоприятного течения болезни и вновь возвращается к стойкой гипотимии после обнаружения первых метастазов.

Вышеописанный вариант динамики психопатологических расстройств наиболее характерен для личностей гипертимного полюса (экспансивных шизоидов, как в данном случае, либо истериков) с конституциональной склонностью к аффективным реакциям, - «личностной аффективностью». Эта особенность хорошо прослеживается в истории болезни приведенной здесь больной: наличие сезонных колебаний настроения, аффективных реакций даже на незначительные стрессорные факторы (профессиональные, бытовые, семейные). В целом личностные девиации пациентки могут быть рассмотрены в рамках экспансивно - кататимного типа. Областью психической жизни, на которую распространяется кататимный аффект у данной больной, является профессиональная деятельность (достижение и поддержка определенной должности, статуса, обладание знаниями и навыками в избранной области), которая становится одним из основных жизненных приоритетов. Исполнение служебного долга доминирует над другими побуждениями — пациентка зачастую отказывалась от отдыха, сосредотачивая на свои силы на рабочих обязанностях, при этом испытывая эмоциональный подъем, прилив энергии, уверенности в себе. Необходимо заметить, что такая узкая направленность стремления экспансивных кататимиков не сопровождается формированием сверхценных идей, фанатичностью, недоверчивостью, подозрительностью, сутяжной активностью, свойственных параноикам.

Развитие личности по типу аберрантной ипохондрии [Deny G., Camus P., 1905]

(n=7)

В четырех случаях (57,1%) развитие по типу аберрантной ипохондрии [Deny G., Camus P., 1905; Смулевич А.Б.; Волель Б.А., 2008; Смулевич А.Б. с соавт., 2019] манифестировало у лиц с шизотипическим расстройством личности и конституциональной гипертимией в рамках псевдопсихопатического состояния типа *Verschrobene*. Клиническая картина аберрантной ипохондрии у этих пациентов формировалась на почве преморбидных особенностей в виде проприоцептивного

диатеза по типу «сегментарной деперсонализации» [Волель Б.А., 2009] и характеризовалось недооценкой тяжести собственного состояния (отсутствие эмоциональной реакции на угрожающий смысл диагноза) с полным игнорированием факта возможного прогрессирования болезни и убежденностью на фоне повышенного аффекта в способности собственными силами преодолеть телесный недуг. Больные полностью исключали возможность летального исхода (пациенты знали, что при их болезни возможна смерть, но были убеждены, что смогут этого избежать), демонстрируя безразличие к угрожающим аспектам онкологического заболевания. [Шушпанова О.В., 2013, 2017].

После выписки из стационара такие больные практически не придерживались никаких ограничений, возвращаясь к прежнему и даже повышенному режиму жизненного функционирования. Не смотря на тяжелый недуг, пациенты не снижали нагрузок как на работе, так и в домашнем быту, осуществляя намеченные ранее до болезни мероприятия, например совершали длительные туристические поездки, участвовали в театральных гастролях, занимались строительством дачи и т.п. Пациенты словно «отодвигали» болезнь на второй план, «забывая» о ней на время, вплоть до очередного обследования, либо запланированного лечения. В случае прогрессирования заболевания больные обнаруживали кратковременное увеличение аффекта тревоги, возвращающееся к прежнему, субклиническому уровню по мере получения необходимого объема лечения и выписки из стационара. Даже в случаях распространенного метастазирования опухоли, на поздних стадиях онкологического процесса пациенты демонстрировали отсутствие клинически значимых признаков депрессии и выраженной персистирующей тревоги. При этом больные постоянно муссировали тему здоровья, утверждая, что легко восстановят прежний уровень физической активности, в ближайшее время станут на ноги («полет в здоровье» по А. Weisser, 1979). [Шушпанова О. В., 2013, 2017].

В остальных наблюдениях (n=3, 42,8%) явление аберрантной ипохондрии развивалось в рамках шизофренической нозогении у пациентов с соответствующими

преморбидными патохарактерологическими свойствами (шизотипическое расстройство личности, вялотекущая психопатоподобная шизофрения), что следует интерпретировать как реакцию в пределах ресурсов личности («конституциональный тип реакции» по Ганнушкину П.Б.). В этих случаях клиническая картина аберрантной ипохондрии приобретала черты тяжелого диссоциативного расстройства с отчуждением онкологического заблевания и грубых поведенческих расстройств с отказом от врачебного наблюдения и явлениями безмятежного благополучия с полным игнорированием дисфункции внутренних органов и отрицанием угрозы летального исхода. Так как все 7 пациентов этой группы обладали идентичными личностными параметрами, были получены высокие показатели коэффициента сопряженности и установлена прямая корреляционная связь развития личности при наличии определенных преморбидных данных, а именно шизоидным РЛ ($\Phi = 0.36, p = 0,01$) Шушпанова О. В., 2013, 2017 сопряженным с конституциональной гипертимией ($\Phi = 0.65, p < 0,001$) (приложение 2). Развитию по типу аберрантной ипохондрии предшествовали тревожно - гипоманиакальная (в четырех случаях) и тревожно - диссоциативная (в трех случаях) нозогенные реакции.

Ипохондрическое развитие личности по типу «паранойи борьбы» [Kretschmer E., 1927; Иванов С.В., Самушия М.А. с соавт., 2010] (n = 9)

Ипохондрическое развитие по типу “паранойи борьбы” характеризуется психопатологическим паранойяльным состоянием – сверхценными идеями максимально возможного преодоления болезни (сверхценной ипохондрией «*sum materia*»), не достигающими уровня бредовых феноменов («борьба с недугом — основной смысл жизни») и формируется в условиях длительной прогрессии онкологического заболевания за счет динамики конституциональных особенностей (преимущественно гипопараноической конституции). [Иванов С.В., Самушия М.А. с соавт., 2010; Шушпанова О.В., 2017]].

Снижение психопатологической симптоматики в течение ремиссии онкозаболевания заключается в снижении тревожности, частичном нивелировании связанных со сверхценными мыслями поведенческих

нарушений. При дальнейшем развитии опухолевого процесса, связанным с негативным прогнозом заболевания, у пациентов возникает сверхценная идея преодоления тяжелого недуга с характерной паранойальностью, присущей для данного психопатологического состояния. Пациенты проявляют оптимистическое настроение, готовность к преодолению болезни, напористость в своем поведении, отсутствие признаков гипотимии. Такие больные характеризуются состоянием субманиакального аффекта, служившего ранее в качестве основного критерия паранойального расстройства [Specht G., 1908; Ewald G., 1925]. «Преодоление» болезни осуществляется как правило с помощью традиционных, но максимально интенсифицированных методов терапии, с установлением жесткого регламента всех сторон повседневной деятельности, [Шушпанова О.В., 2017]. Больные целиком поглощены процессом терапии: находясь на амбулаторном лечении, отставляя семейные и рабочие проблемы, буквально «живут» в больнице, стараются вникать в доступную для них медицинскую информацию и в мельчайшие детали лечебного процесса, дополняя информацию, полученную от врача добытой из интернета, различных статей и пособий по онкологии и химиотерапии. На преодоление болезни больные направляют все свои силы, продолжая терапию в амбулаторном режиме, соблюдают режим дня, строго следят за своим питанием, образом жизни. При этом больные проявляют ипохондрическую сконцентрированность в отношении назначенной им фармакотерапии, стремятся консультироваться у нескольких специалистов-онкологов в связи со своим заболеванием и проводимой терапией, оценивая ее правильность и необходимость. Добиваясь проведения химио-, лучевой или других видов терапии в ведущих онкологических учреждениях страны, проявляют неутомимость и упорство, настойчиво навязываясь руководству и персоналу больницы. При отказе в госпитализации (по различным объективным причинам), немедленно обнаруживают сутяжность, обращаются в различные инстанции, требуя консультаций нужных им специалистов и помощи. Пациенты склонны привлекать своих родных и близких к процессу контроля над проводимым лечебным процессом, особенно в случаях своего тяжелого состояния,

стараятся переложить на них груз ответственности. Характерной чертой для пациентов, находящихся на терминальной стадии заболевания является адаптация их к различным осложнениям проводимой терапии, включая хирургическое вмешательство, лучевую и химиотерапию. Даже на поздних стадиях заболевания, не обнаруживают признаков соматогенной депрессии и выраженной астении, что является характерным для большинства пациентов находящихся на терминальных стадиях онкологических заболеваний.

В четырех случаях пациенты полностью отказывалась от профессиональной деятельности, также оставляя без внимания повседневные житейские нужды, семейные проблемы и обязанности, ради получения более расширенного объема лечения, целиком посвящая себя идее борьбы с болезнью. [Шушпанова О. В., 2017].

Большая часть больных этой категории (n=5) оставались на работе, не признавали тяжесть своего заболевания, не желая мириться с позицией тяжело больного, «инвалида», демонстрируя стратегию «преодолевающего поведения» [Barsky A., Klerman G. 1983], «состояния с болезнью». Пациенты, не смотря на сильное недомогание и выраженные побочные эффекты (тошнота, слабость, болевой синдром) являлись на рабочее место, скрывая от коллег и знакомых факт онкологического заболевания, тщательно маскируя косметические дефекты.

Больные осознанно отказывались от щадящего режима, не желая терять своего прежнего «образа», пытаясь жить, как и до болезни, «полной жизнью», пренебрегая предохранительными мерами и врачебными рекомендациями о снижении психоэмоциональных и физических нагрузок. Среди преморбидных особенностей больных этой категории доминировала гипопаранояльная акцентуация ($\Phi = 1$, $p < 0,001$) в рамках шизоидного (экспансивные шизоиды, n=3), псевдопсихопатическое состояние по типу *vershrobene* (n = 2, $\Phi = 0.24$, $p = 0,05$), истерического (n = 2, 22,2%, $\Phi = 0.22$, $p = 0,05$) РЛ и ананкастного РЛ (n =2, 22.2%, $\Phi = 0.22$, $p < 0,001$) (приложение 2). Таким образом, наличие гипопаранояльной акцентуации тесно коррелирует и является обязательным критерием манифестации развития личности по типу паранойи борьбы. На раннем госпитальном этапе у

больных этой группы отмечались тревожно - гипоманиакальная (n=7) и тревожно - диссоциативная (в двух случаях) нозогенные реакции. [Шушпанова О.В., 2017].

Особенности пациентов в данной категории характеризовались гипопараноюальной акцентуацией ($\Phi = 1$, $p < 0,001$) в рамках шизоидного (экспансивные шизоиды, $n = 3$) псевдопсихопатическое состояние по типу *vershrobene* ($n = 2$, $\Phi = 0.24$, $p = 0,05$), истерического ($n = 2$, 22,2%, $\Phi = 0.22$, $p = 0,05$) РЛ и ананкастного РЛ ($n = 2$, 22.2%, $\Phi = 0.22$, $p < 0,001$) (приложение 2).

На раннем этапе у пациентов в данной группе выявляли тревожно - гипоманиакальную (n=7) и тревожно - диссоциативную (n=2) нозогенные реакции.

Развитие по типу «новой жизни»⁴ [Mayer-Groß W., 1920]; развитие по типу «второй жизни» [Смулевич А.Б., 2005] (n=4)

Развитие по типу «новой» / «второй» жизни формируется на госпитальном этапе при явлениях сильного психосоматического стресса, такого как острый инфаркт миокарда или злокачественное новообразование [Самушия М.А., 2006; Волель Б.А., 2009]. В данном случае расстройство манифестировало на катамнестическом этапе (от полугода и более после диагностики злокачественного новообразования и противоопухолевой терапии) рака молочной железы. Во всех четырех случаях сформировалось тревожно-депрессивное состояние с явлениями танатофобии и сопутствующим диссоциативным компонентом. После окончания противоопухолевого лечения и выписки из стационара на высоте тревожного состояния, сопровождающегося ощущением растерянности, подавленности и страхом смерти, появляется симптоматика, характерная для диссоциативного расстройства. [Шушпанова О. В., 2017]. У больных внезапно происходит отчуждение сознания собственного «Я» (по К. Ясперсу), осознание себя измененным, другим человеком, не сопоставимым с прежней личностью. Нарушение восприятия собственного «Я» сопровождается феноменом «прозрения», «переоценки ценностей» [Самушия

⁴ Термин заимствован из исследований W. Mayer-Groß (1920) и сопоставим с определением «вторая жизнь» J. Vie (1939).

М.А., 2006].

В результате по мере стабилизации соматического состояния после окончания курса противоопухолевой терапии ранее стеничные и целеустремленные пациенты вопреки ожиданиям по ипохондрическим соображениям отказываются от возобновления профессиональной деятельности, постепенно превращаясь в «затворников» (во всех случаях наблюдается отказ от возобновления профессиональной деятельности). Ранее успешные деловые люди с широким кругом социальных контактов ограничивают общение пределами семьи, придерживаются строго регламентированного и размеренного уклада жизни [Шушпанова О.В., 2017].

Пациенты, придерживаясь щадящего режима переходят на более низкую должность, оформляют пенсию, либо вовсе меняют специальность, не требующую умственных и физических усилий. Сознание полного контроля над собственной жизнью, ощущение неуязвимости и безопасности после манифестации онкологического заболевания в условиях произошедшего эндогенного сдвига сменяется полной «потерей доверия к телу» [Feldman H., 1972; Волель Б.А. 2009; Шушпанова О.В., 2017].

На первом плане оказывается цель поддержания необходимых условий для сохранения собственного здоровья: снижение уровня потребностей и карьерного роста с переходом к сугубо «бытовому» образу жизни, строгое выполнение врачебных рекомендаций (прием лекарственных средств, соблюдение диеты и пр.). Это обеспечивает возможность контроля над возможным ухудшением состояния и устранению факторов, способных привести к прогрессированию болезни. При этом во всех наблюдениях из имеющихся ипохондрических симптомокомплексов в качестве основного можно выделить страх повторения соматической катастрофы (возможного рецидива, дальнейшего метастазирования опухоли) - «оборонительная тревога» по В.И. Рабинович [1940].

Согласно аналогичным исследованиям, проведенным на выборках больных, перенесших аорто - коронарное шунтирование, а также больных, страдающих

лимфогрануломатозом [Самушия М.А., 2006; Волель Б.А., 2009] ипохондрическое развитие по типу «новой / второй жизни» формируется при расстройствах личности стенического полюса (нарциссическое, ананкастное, шизоидное /экспансивные шизоиды/), в структуре которых присутствует латентная, маскированная акцентуация психастенического типа. В ряду основных патохарактерологических черт личности выявляется склонность к формированию сверхценных идей (трудоголизм - «жизнь на работе» [Шушпанова О.В., 2017, Волель Б.А. 2009]: охваченность служебными проблемами, внеурочная работа в выходные и праздничные дни, оправдываемая необходимостью все успеть, создает им репутацию «трудоголиков», не оставляет времени «на здоровье». При этом нередко сверхценные идеи касаются не предмета профессиональной деятельности, а избранной социальной роли (ученого, руководителя, «благополучного предпринимателя») [Самушия М.А., 2005; Волель Б.А., 2009].

Ситуацию длительного тяжелого заболевания следует рассматривать как фактор, провоцирующий «экзистенциальный криз», в результате которого происходит эндогенный сдвиг, полностью меняющий структуру личности больного. Этот антиномный сдвиг сопровождается сменой доминант – на первый план выдвигаются психастенические качества, относящиеся к латентной ранее акцентуации, с редукцией свойственной стеничности и сверхценного отношения к профессиональным достижениям. [Шушпанова О.В., 2017].

Развитие по типу новой жизни формировалось у лиц с экспансивной (шизоидной) (n=2, 50%,) и нарциссической (истерической) (n=2, 50%,) конституцией основными характеристиками которых до наступления болезни являлись гипертимия и стеничность ($\Phi = 0.25$, $p = 0,01$) при одновременном наличии слабо выраженной тревожной акцентуации личности ($\Phi = 0.11$, $p = 0,05$), занимающей доминирующую позицию после манифестации РМЖ (приложение 2). Развитию предшествовали тревожно - депрессивная (в двух случаях), тревожно - диссоциативная (в одном случае), и тревожно - гипоманиакальная (в одном случае) нозогении в анамнезе.

Проведенное исследование клинических особенностей, дифференциации и генеза нозогенных психических расстройств среди пациенток с РМЖ позволяет сделать заключение о роли личностных характеристик – РЛ и акцентуаций характера в трансформировании стресса, связанного с манифестацией онкологического заболевания в психические расстройства.

Конституциональные/ преморбидные особенности в условиях длительного нозогенного стресса оказывают прямое влияние не только на формирование и манифестацию описанных психических расстройств, но и на дальнейшую динамику нозогений в условиях длительного течения РМЖ.

ГЛАВА 5. ТЕРАПИЯ НОЗОГЕННЫХ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ (РЕАКЦИЙ И ПАТОЛОГИЧЕСКИХ РАЗВИТИЙ ЛИЧНОСТИ) У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Психические расстройства, возникающие у больных раком молочной железы, значительно снижают реабилитационные способности пациентов, а также опосредованно снижают эффективность от противоопухолевой терапии, поэтому коррекция психических нарушений является значимой и необходимой мерой. В настоящем исследовании были получены данные о высокой эффективности проводимой психофармакотерапии (высокий процент больных с частичным купированием психопатологической симптоматики). Однако полная редукция расстройств наступает крайне редко вследствие особенностей основного заболевания (тяжелая болезнь с неблагоприятным прогнозом). Таким образом, целью настоящего психофармакологического воздействия являлась максимально возможная коррекция имеющихся психических расстройств и формирование адекватного отношения к болезни и комплаентности у больных. Следует упомянуть, что подбор осуществлялся в зависимости от ведущей симптоматики, определяющей клиническую картину нозогении / расстройства личности и контролировался принципом минимального взаимодействия со средствами химиотерапии (таблица 8,9).

Методы подбора терапии

Лечение психических расстройств проводилось с применением методов психофармакологической терапии. Выбор схемы терапии, психотропных средств, подбор оптимальных доз и длительность курсов определялись индивидуально в соответствии с динамикой психического и соматического статуса пациентов, а также с учетом потенциальных лекарственных взаимодействий в условиях полихимиотерапии.

Психофармакотерапия проводилась в соответствии со стандартными показаниями и предусматривала применение широкого круга психотропных средств. Схема терапии подбиралась эмпирически в зависимости от синдромальной

структуры (рисунок 1) и динамики психических расстройств и назначалась в стандартных терапевтических дозах (таблица 7). Возможные нежелательные перекрестные фармакологические эффекты оценивались по степени взаимодействия конкретных лекарственных веществ с системой ферментов цитохрома P 450 (таблица 8, 9). Для купирования тревожной и депрессивной симптоматики использовались современные анксиолитики и антидепрессанты, для лекарственной коррекции гипоманиакальных состояний и паранойяльных реакций применялись атипичные антипсихотики. Для оценки эффективности лечения использовались специальные шкалы: Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS, Zigmond A. S., Snaith R.P., 1983); шкала общего клинического впечатления (CGI, McGuira W., 1976) для оценки тяжести заболевания (CGI-S «тяжесть») и улучшения (CGI-I «улучшение») [Шушпанова О. В., 2013, 2019, 2020, 2021, Shushpanova O.V., 2021]. В рамках оценки эффективности учитывались следующие параметры: динамика стартового суммарного балла тревоги и депрессии по шкале HADS; доли респондеров (пациенты с клинически значимым ответом на терапию) по критерию шкалы CGI-I – балл 5 («улучшение») или выше, до 6 баллов («выраженное улучшение»).



Рисунок 1 Эмпирический подбор психофармакотерапии для коррекции нозогений.

Таблица 7 Терапевтические дозы психотропных средств

Психотропные средства		Суточная доза препарата (мг)		
Транквилизаторы		Мин	Макс	Средняя
Производные бензодиазепина:	Диазепам	5	10	-
	Лоразепам	0,5	2,5	1,5
	Клоназепам	0,5	2	1
	Феназепам	0,5	2	1
	Алпразолам	0,5	1,5	1
	Производные других химических групп:	Золпидема тартрат	5	10
	Зопиклон	3,75	7,5	5,75
Антидепрессанты:				
СИОЗС	Флувоксамин	50	150	100
	пароксетин	10	40	20
	Сертралин	50	100	75
ИОЗСиН	Венлафаксин	50	100	75
	Дулоксетин	60	120	-
ТЦА	Амитриптиллин	50	100	75
	Миртазапин	30	60	45
Антипсихотики:				
Производные тиоксантена	Хлорпротиксен	15	50	30
Атипичные нейролептики:	Палиперидон	3	6	3
	Кветиапин	25	100	50

Таблица 8 Метаболизм некоторых противоопухолевых средств посредством системы изоферментов цитохрома P 450.

Средства химиотерапии	Изоферменты системы цитохромов P450 CYP							
	3A4	1A2	2B1	2B6	2C19	2C9	2D6	2C8
5-фторурацил	-	-	-	-	-	+↓	-	-
Циклофосфамид	+	-	-	-	+	-	-	-
Метотрексат	+	-	-	-	+	-	-	-
Винкристин	+	-	-	-	-	-	+↓	-
Паклитаксел	+↑	-	-	-	-	-	-	+
Доцетаксел	+	-	-	-	-	-	-	-
Доксорубин	+	-	-	-	-	-	+	-
Винорельбин	+	-	-	-	-	-	+	-
Лопатиниб	+↓	-	-	-	+	+	+	+↓
Трастузумаб	+	-	-	-	-	-	-	-
Гемцитабин	-	-	-	-	+	+	-	+
Капецитабин	-	-	-	-	-	+↓	-	-
Фульвестрант	+	-	-	-	-	-	-	-
Летрозол	-	-	-	-	+↓	-	-	-
Анастрозол	+↓	-	-	-	-	-	-	-
Тамоксифен	+	-	-	-	+	-	+	-

Таблица 9 Метаболизм некоторых психотропных средств посредством изоферментов цитохрома P 450⁵.

		Изоферменты системы цитохромов P450 CYP							
		3A4	1A2	2B1	2B6	2C19	2C9	2D6	2C8
Психотропные средства									
Транквилизаторы и гипнотики	Диазепам	++	-	-	+	-	-	-	-
	Лоразепам	+	-	-	+	-	-	-	-
	Алпразолам	+	-	-	+	-	-	-	-
	Клоназепам	+	-	-	+	-	-	-	-
	Зопиклон	-	-	-	-	-	+	-	-
	Золпидема тартат	-	-	-	-	-	+	-	-
Антидепрессанты	Сертралин	+	-	-	+	+↓	+↓	+↓	-
	Флувоксамин	+↓	+↓	-	-	-	-	+↓	-
	Пароксетин	-	-	-	-	-	-	+↓	-
	Венлафаксин	+	+	-	-	-	+	+↓	-
	Амитриптиллин	+	+↓	-	-	+↓	-	+	-
	Дулоксетин	-	-	-	-	-	-	+↓	-
	Миртазапин	+	+	-	-	-	-	-	-
Нейролептики	Палиперидон	+↓						+↓	
	Хлорпротиксен							+	
	Кветиапин	+							

⁵ Сертралин оказывает ингибирующее воздействие на изофермент 2D6 в суточных дозах свыше 75 мг.

Эффективность и безопасность психофармакотерапии.

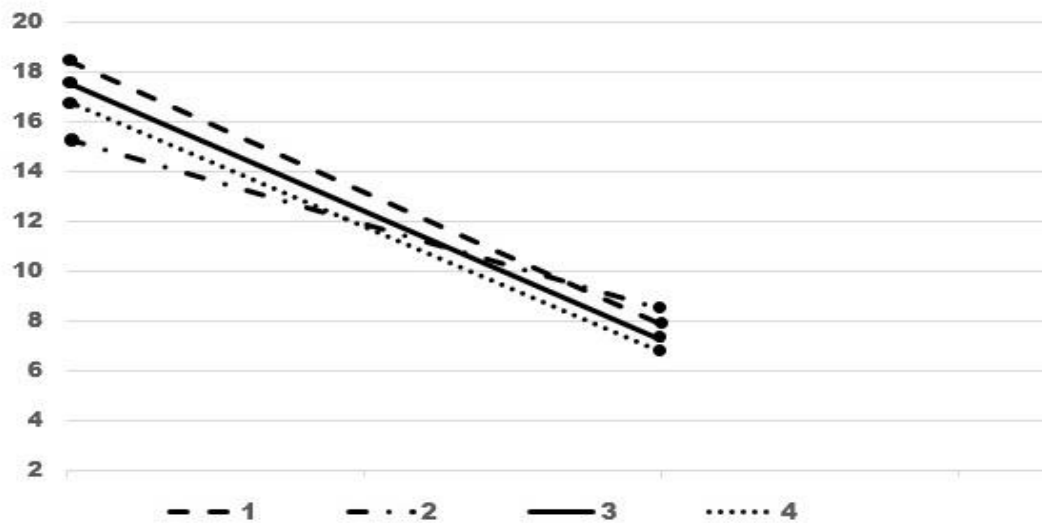
Нежелательные побочные явления на проводимую терапию отмечались в 5 случаях и выражались в тошноте, сонливости, головокружении. Эффективность терапии оценивалась через 6 недель лечения (непосредственный эффект), и через 12 недель (отдаленный эффект). Длительность психофармакотерапии варьировала от 3 до 18 месяцев (в среднем 10 ± 2 месяцев). При досрочной отмене препаратов по каким - либо причинам (необходимость в операции, тяжелое соматическое состояние, участие пациентов в исследовании противоопухолевых средств по протоколу, самостоятельная отмена пациентом) отмечалось возобновление депрессивной и тревожной симптоматики в среднем через 2 – 5 дней после отмены. При этом в случае прекращения терапии указанными антидепрессантами спустя несколько месяцев (от 6 до 12 месяцев) не формировалось медикаментозного привыкания, о чем свидетельствует отсутствие синдрома отмены препарата. Переносимость психофармакотерапии была хорошей. Первые признаки клинического улучшения наступали на 10 – 14 день терапии антидепрессантами и достигали максимального уровня к 6 – 12 неделе лечения. В настоящем исследовании не зафиксировано ни одного случая неблагоприятных лекарственных взаимодействий между психотропными средствами и препаратами, используемыми для химиотерапии рака молочной железы [Шушпанова О. В., 2013, 2020, 2021, Shushpanova O.V., 2021].

Показания к фармакотерапии были установлены у 23 пациентов (76,6%) с нозогениями, находящимися на госпитализации по поводу рака молочной железы [Шушпанова О.В., Иванов С.В., Шушпанова Т.В. 2020]. Терапия пациентов с ***тревожно – фобической нозогенной реакцией избегания*** (n = 11) отдельно не проводилась, так как эта реакция являлась преходящей и формировалась на догоспитальном этапе с последующей трансформацией в другие виды нозогений. [Шушпанова О. В., 2013, 2020, 2021, Shushpanova O.V., 2021]. Итого, назначение психофармакотерапии при ***тревожно — депрессивной реакции*** было показано 15 больным (88,2%). Баллы по госпитальной шкале HADS для этих больных

составили 18 – 20 ($18,2 \pm 1,22$) баллов по шкале тревоги и 16 – 20 ($17,93 \pm 1,38$) баллов по шкале депрессии, что соответствует «выраженным нарушениям» (рисунки 2а, 2б) по шкале клинического впечатления «CGI-S» средний суммарный балл составил 4,6, что соответствует смещению показателя степени нарушений к значению «острые нарушения». При *тревожно — диссоциативной* реакции показания к психофармакотерапии выявились у 6 (66,6%) больных с общим баллом по шкале CGI-S 3,5, что соответствует среднему значению между «умеренными нарушениями» и «явными нарушениями», при *тревожно — гипоманиакальной* реакции медикаментозная коррекция потребовалась 2 пациентам (50%) с общим баллом по шкале CGI-S равным 2 («мягкие нарушения»).

В результате клинического анализа второй выборки исследования установлено, что показания к психофармакотерапии варьирует в зависимости от типа психопатологической динамики расстройств личности. В общей сложности потребность в медикаментозной коррекции во второй выборке составила 40 из 52 больных (76,9%). В случае патохарактерологического развития *по типу «ипохондрической дистимии»* доля пациентов с психопатологическими расстройствами, требующими медикаментозного воздействия, составила 95,6 % (22 чел.). [Шушпанова О. В., 2013, 2019 - 2021, Shushpanova O.V., 2021]. Средние баллы по шкале HADS для этих больных составили 14 – 16 ($15,3 \pm 0,76$) баллов по шкале тревоги и 16 – 18 ($17 \pm 0,79$) баллов по шкале депрессии (рисунки 2а, 2б). Общий суммарный балл по шкале CGI-S составил 4,4, что соответствует среднему значению между «явными нарушениями» и «острыми нарушениями». У больных с патохарактерологическим развитием по типу *«паранойи борьбы»* этот показатель значительно ниже — 66 % (6 чел.) со средним суммарным баллом по шкале CGI-S равным 3,5, что соответствует значению между «умеренными» и «явными нарушениями». При развитии личности с *развитием по типу «аберрантной ипохондрии»* показания к психофармакотерапии выявились у 71,4 % (5 чел.) с общим баллом по шкале CGI-S равным 3,5, что соответствует среднему значению между «умеренные» и «явные нарушения». Пациенты с *эндоформной гипоманиакальной реакцией* обнаруживали необходимость в

психофармакотерапии в случае редукции гипоманиакального аффекта с преобладанием депрессивной симптоматики на фоне прогрессирования рака молочной железы. Доля пациентов, требующих коррекции в этой группе, составила 66,6% (6 из 9 пациентов). [Шушпанова О. В., 2013, 2020, 2021, Shushpanova O.V., 2021]. Средний суммарный балл по шкале CGI-S составил 3 («умеренные нарушения»). В группе с развитием по типу *«второй жизни»* коррекция потребовалась 1 чел. (25%), с баллом по шкале CGI-S равным 2 («мягкие нарушения»).



Ряд данных	Субшкалы HADS	Средний балл по шкале HADS до и после психофармакотерапии		
		до	после	
1	Тревожно – депрессивная нозогения	тревоги	18,2±1,22	7,86±0,81
2	Хроническая ипохондрическая дистимия, циклотимическая эндоформная депрессия	тревоги	15,3±0,76	8,5±1,61
3	Тревожно – депрессивная нозогения	депрессии	17,93 ±1,38	7,2±1,06
4	Хроническая ипохондрическая дистимия, эндоформная депрессия	депрессии	17±0,79	6,77±1,08

Рисунок 2а Динамика средних стартовых баллов Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) в течение курса терапии.

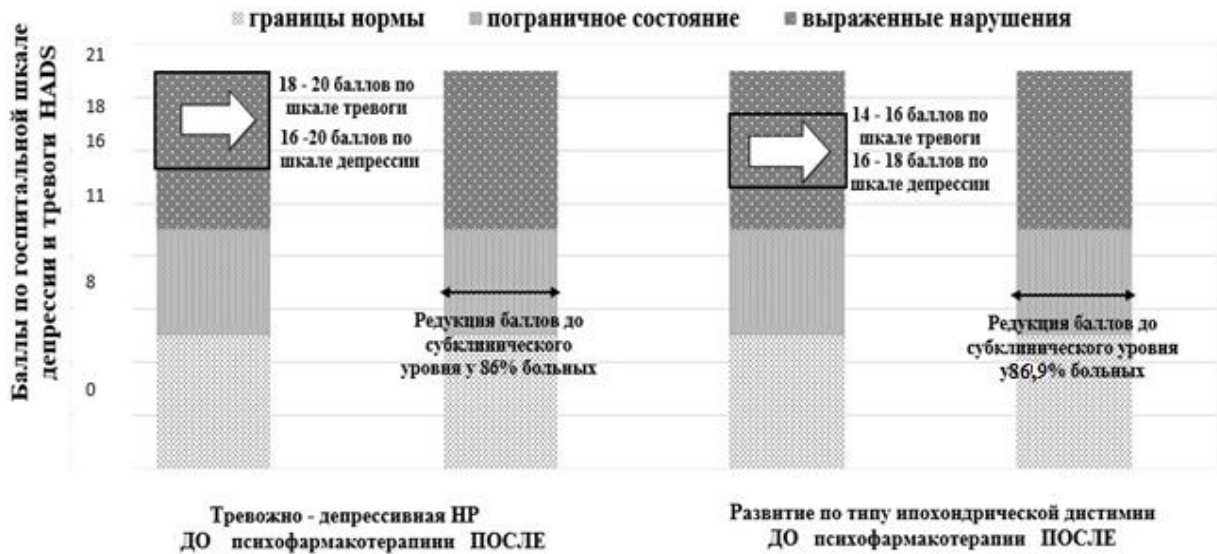


Рисунок 2б Относительная (%) редукция средних стартовых баллов Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) в течение курса терапии.

Терапия нозогенных реакций

В группе больных с *тревожно – депрессивной нозогенной реакцией* наблюдался хороший ответ на терапию антидепрессантами через 7-10 дней у большинства больных (13), 86% респондеров с редукцией стартовых баллов по клинической шкале HADS более 50% (до субклинического уровня), по шкале CGI 85% (рисунки 2а, 2б, таблица 10). [Шушпанова О.В., 2013]. Средний суммарный балл по шкале CGI-I (для оценки улучшения) на последнем визите составил 5,5, что является средним значением между оценками 6 – «очень выраженное улучшение» и 5 – «выраженное улучшение»). Полная редукция тревожно – депрессивных расстройств отмечалась у 2-х пациентов с начальными стадиями рака молочной железы (I-II). В большинстве случаев (75%) ощутимый терапевтический эффект развивался уже при назначении невысоких стартовых дозировок, не достигающих рекомендуемых по протоколу лечения. Выбор антидепрессантов осуществлялся в зависимости от преобладания в клинической картине той или иной симптоматики:

в случае преобладания тревожной симптоматики назначались средства с противотревожным и/или седативным эффектом, такие как пароксетин⁶(10 - 40 мг/сут), миртазапин (15 – 45 мг\сут), amitриптилин (50 – 100 мг/сут). В случае преобладания тоскливого аффекта с признаками апатии назначались препараты с психостимулирующим (группы СИОЗС) и/или «двойным» действием (ИОЗСиН): сертралин (до 100 мг/сут), венлафаксин⁵ (до 150 мг/сут), дулоксетин⁵ (до 120 мг/сут). С целью купирования тревожных и инсомнических расстройств у пациентов дополнительно к терапии антидепрессантами назначались анксиолитические препараты (диазепам, алпразолам, клоназепам) либо гипнотики (зопиклон, золпидема тартат). [Шушпанова О.В., 2013, 2019 - 2021]. Основные применяемые психотропные средства и их средние дозировки указаны в таблице 7.

В ряду признаков улучшения пациенты отмечали значительную редукцию тревожной симптоматики, нормализацию сна, аппетита, снижение подавленности, восстановление аффективного фона к 6 неделе лечения. Стабилизация клинического эффекта наблюдалась к 12 неделе психофармакотерапии. У 86% пациентов сохранялись не достигающие клинического уровня фоновые проявления тревоги в силу особенностей диагноза и прогноза основного заболевания при последующем динамическом наблюдении. С целью закрепления достигнутой ремиссии в психическом состоянии больным проводилась поддерживающая терапия с частичным снижением дозировок (антидепрессанты), либо отменой (транквилизаторы) психотропных средств на протяжении 6 – 12 месяцев в зависимости от изначальной степени тяжести и динамики тревожно – депрессивной симптоматики [Шушпанова О.В., Иванов С.В., Шушпанова Т.В. 2020]. К сожалению, в данном случае не представлялось возможным сравнить эффективность антидепрессантов различных фармакологических групп из - за малочисленности выборки

⁶ Пароксетин, венлафаксин и дулоксетин использовались у женщин, получавших противоопухолевую терапию без использования препаратов «тамоксифен» и «капецитабин (кселода)».

У больных с *тревожно-диссоциативной нозогенной реакцией* основной целью психофармакотерапии являлась коррекция отношения к болезни и улучшение комплаентности больных. В большинстве случаев ($n = 7$) диссоциативная реакция протекала в легкой форме и сопровождалась латентной тревогой (нарушения сна, беспокойство, неусидчивость, тревожно – дисфорические реакции). 6 из 9 пациентам проводилась терапия с применением анксиолитиков (алпразолам 0,5 – 2 мг/сут, феназепам 0,5 – 1 мг/сут). В 2 случаях отмечалась тяжелая форма диссоциативной реакции, требующая коррекции атипичными антипсихотиками (кветиапин 25 – 100 мг/сут, палиперидон 3 – 6 мг/сут). [Шушпанова О. В., 2013, 2021; Шушпанова О.В., Иванов С.В., Шушпанова Т.В. 2020; Shushpanova O.V., 2021]. В среднем через 2 недели лечения у 4 (66,6%) пациентов отмечалось улучшение комплаентности (Средний суммарный бал по шкале CGI-I на последнем визите составил 5, что следует характеризовать как «выраженное улучшение»). Больные придерживались врачебных назначений и рекомендаций. У 2 пациентов с тяжелой формой диссоциативных расстройств по мере их редукции в клинической картине на передний план выступала тревожная симптоматика, которая купировалась применением анксиолитиков, как указано выше. У этих пациентов сохранялись остаточные явления диссоциативных расстройств легкой степени.

В группе *тревожно – гипоманиакальных реакций* двум пациентам назначались атипичные антипсихотики с седативными свойствами (кветиапин 25 – 100 мг/сут, хлорпротиксен 25 – 100 мг/сут.). В обоих наблюдениях на 7 день терапии отмечалась положительная динамика с выраженным тимолептическим эффектом, редукцией психомоторного возбуждения и раздражительности, нормализацией сна. Поведение пациентов приобретало уравновешенный, комплаентный характер. [Шушпанова О. В., 2013].

Таблица 10 Оценка эффективности психотерапии у больных с нозогениями с помощью Шкалы общего клинического впечатления - улучшение состояния (CGI-I). Критерий респондеров: балл CGI-I равный 5 («улучшение») или выше, до 6 баллов («выраженное улучшение») по завершении терапии.

Нозогенные расстройства	Количество респондеров с клиническим улучшением по шкале CGI – I от 5 баллов и выше, в % соотношении	Средний суммарный балл Z среди респондеров по шкале CGI – I (улучшение)
<i>Тревожно - гипоманиакальная НР</i>	Эффективность сложно оценить	
<i>Тревожно - диссоциативная НР</i>	66,6%	Z = 5
<i>Тревожно - депрессивная НР</i>	85%	Z = 5,5
<i>Затяжная эндоформная гипоманиакальная реакция</i>	71%	Z = 5,5
<i>Развитие по типу новой жизни</i>	Эффективность сложно оценить	
<i>Развитие по типу аберрантной ипохондрии</i>	60%	Z = 3,7
<i>Развитие по типу паранойи борьбы</i>	67%	Z = 4
<i>Развитие по типу ипохондрической дистимии</i>	78,2%	Z = 5,5

Терапия патохарактерологических развитий

Ведущим методом коррекции нарушений личности являлась психотерапия. Лечение аффективных, тревожно - фобических и других расстройств, лежащих в основе патологических развитий личности, проводилось в соответствии с их синдромальной структурой (рисунок 1). Более сложные, стойкие и затяжные состояния, коморбидные личностным расстройствам требовали индивидуального подхода и длительных курсов коррегирующей терапии. [Шушпанова О. В., 2013]. Как и при терапии нозогений, назначались психотропные средства трех основных групп – транквилизаторы, антидепрессанты и нейролептики (таблица 7).

На основании клинического анализа в каждой из групп пациентов, требующих психофармакологической коррекции выявлены завершённые симптомокомплексы, определяющие тактику терапевтического воздействия.

У пациентов с развитием по типу ипохондрической дистимии выявляются три типа симптомокомплексов - аффективный (депрессивный), тревожно-фобический и астенический. В группе реакций с эндоформной гипоманией для психофармакотерапии приемлемы аффективные расстройства (гипомания) и транзиторные инсомнические расстройства. У пациентов с развитием личности по типу «паранойи борьбы» выявлен достаточно широкий спектр психопатологических симптомов, требующих коррекции: паранояльный, гипоманиакальный и дисфорический. Наоборот, у пациентов с развитием по типу «второй жизни» выявляется довольно узкий круг психических расстройств, не выходящих за пределы субсиндромального уровня.

При развитии личности по типу *ипохондрической дистимии* установлена высокая эффективность психофармакотерапии. Доля пациентов с редукцией психопатологических симптомокомплексов (тревожно - фобические, астенические, соматоформные, аффективные расстройства, посткастрационная вегетативная симптоматика) более 50% (до субклинического уровня) по шкале HADS составила 86,9% (20 чел.), значительным клиническим улучшением по шкале CGI-I 78,2 % (18 чел, средний суммарный балл равен 5,5) (рисунки 2а, 2б, таблица 10) [Шушпанова О. В., 2013, 2019, 2021; Шушпанова О.В., Иванов С.В., Шушпанова Т.В., 2020; Shushpanova O.V., 2021]. Значимый эффект от терапии был связан с комбинированным применением психофармакопрепаратов высокопотенциальных бензодиазепинов и антидепрессантов группы СИОЗС, ИОЗСиН, три- и тетрациклическими антидепрессантами. Клиническое улучшение наступало на 10 – 14 день с дальнейшей постепенной редукцией тревожной и депрессивной симптоматики [Шушпанова О. В., 2013]. В 40 % (n=12) в клинической картине преобладали тревожно-фобические и соматоформные расстройства. Для купирования расстройств использовались следующие психотропные препараты:

алпразолам / лоразепам (0,5-1 мг/сут) + пароксетин 20 — 40 мг/сут, амитриптилин 50 – 75 мг/сут, флувоксамин 50 -100 мг/сут, мirtазапин 15 – 45 мг/сут).

В 56, 6 % (n=17) преобладали аффективные и астенические нарушения. С целью их коррекции применялась эффективная терапия антидепрессантами группы ИОЗСиН: венлафаксин 75 мг/сут, дулоксетин 60 мг/сут. Для купирования сопутствующих инсомнических расстройств в обеих группах больных применялись препараты бензодиазепинового ряда (клоназепам, феназепам), либо гипнотики (золпидема тартрат, зопиклон) [Шушпанова О. В., 2013].

У 70 % (n=21) больных на фоне тревожно депрессивного состояния усиливались соматовегетативные посткастрационные (климактерические) явления, связанные с применением антиэстрогенной гормонотерапии. Состояния гипоэстрогении, выражающиеся в вегетативной дисфункции (приливах жара, повышении артериального давления, приступах сердцебиения, головокружения, потливости) полностью либо значительно купировались на фоне приема сочетанной терапии антидепрессантами группы СИОЗС и противотревожных средств. [Шушпанова О. В., 2013, 2019, 2021; Шушпанова О.В., Иванов С.В., Шушпанова Т.В., 2020; Shushpanova O.V., 2021.]

В большинстве случаев клиническое улучшение наступало на 10 – 14 день с дальнейшей постепенной редукцией тревожной и депрессивной симптоматики до субсиндромального уровня. Нормализовался аффективный фон, отмечалось улучшение сна и аппетита, дезактуализировались страхи, связанные с онкологическим заболеванием и быстрым неблагоприятным исходом. При этом сохранялись явления симптоматической и реактивной лабильности (экзацербация психопатологических расстройств под влиянием соматогенных и психогенных факторов). В этих случаях рекомендовалось длительное применение минимальных доз используемых психотропных средств [Шушпанова О. В., 2013, 2019, 2021; Шушпанова О.В., Иванов С.В., Шушпанова Т.В., 2020; Shushpanova O.V., 2021].

В группе больных с развитием по типу *паранойи борьбы* положительный терапевтический эффект наблюдался при применении антипсихотиков кветиапин 25 - 100 мг/сут., палиперидон 3 - 6 мг/сут. В трех случаях пациенты отказались от

какой - либо терапии. В остальных наблюдениях (n=6, 67%) отмечалась незначительная положительная динамика со стабилизацией аффекта и снижением раздражительности и подозрительности в адрес медицинского персонала (небольшое улучшение по шкале CGI-I, суммарный балл равен 4) (таблица 10). [Шушпанова О.В., 2013]. Следует отметить низкую эффективность терапии в следствии стойкости паранояльного симптомокомплекса, резистентности к терапии малыми дозами нейролептиков, а так - же плохой комплаентности таких больных. В процессе лечения по мере стабилизации аффекта в психическом статусе появлялась легкая тревожная симптоматика и признаки астенизации.

В группе с *развитием по типу аберрантной ипохондрии*, учитывая узкий спектр синдромальных комплексов – а именно, транзиторные инсомнические расстройства и аффективные расстройства (гипомания) – круг психотропных средств для коррекции указанных нарушений ограничивался гипнотиками короткого действия преимущественно не бензодиазепинового ряда (золпидема тартрат, зопиклон) и нейролептиками (хлорпротиксен до 50 мг/сут, кветиапин 25 – 100 мг/сут.). Неполный клинический эффект наступал на 7 день приема препаратов, отмечалось плавное снижение гипоманиакального аффекта (3 чел., 60 % больных с минимальным улучшением по шкале CGI-I, суммарный балл равен 3,7). Недостаточная эффективность психотерапии в данной группе объяснима стойкостью гипоманиакального аффекта наряду с конституциональными особенностями таких больных.

У больных с *патохарактерологическим развитием по типу «второй жизни»* с учетом субсиндромального уровня психопатологических расстройств объем терапевтического вмешательства ограничивался назначением противотревожных средств (алпразолам, 0,5 мг/сут) по потребности [Шушпанова О.В., 2013]. В этой группе наблюдалась низкая потребность в терапии (1 чел.), что может быть связано с малым количеством больных в группе. Эффективность терапии в таких условиях трудно оценима.

В группе с *эндоформной гипоманиакальной реакцией* терапия потребовалась 7 больным в связи с инверсией аффекта на фоне прогрессирования рака молочной

железы и преобладания депрессивной симптоматики в клинической картине. Фармакологическая коррекция проводилась антидепрессантами группы СИОЗС и ИОЗСиН в терапевтических дозировках (сертралин до 100 мг/сут, венлафаксин до 150 мг/сут.). Эффективность составила 71% (клиническим улучшением по шкале CGI-I, средний суммарный балл равен 5,5). У 2 больных депрессивная симптоматика сохранялась на субсиндромальном уровне [Шушпанова О.В., Иванов С.В., Шушпанова Т.В., 2020].

Таким образом, полученные в проведенном исследовании данные подтверждают эффективность психофармакотерапии у больных раком молочной железы с выявленными психическими расстройствами. Приведенные здесь клинические результаты могут в значительной степени способствовать оптимизации психиатрической и психологической помощи онкологическим пациентам на лечебно-диагностическом этапе в условиях онкологического стационара.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рак молочной железы является одним из ведущих онкологических заболеваний у женщин [Ройтберг, Г.Е. Дорош Ж.В., Аникеева О.Ю., 2021]. Среди онкологических заболеваний женского населения РМЖ составил 20,1% среди общего числа опухолей различной локализации. Ежегодно в мире регистрируется 12,7 млн. больных злокачественными новообразованиями. По данным GLOBOCAN 2018 года, примерно 2,1 млн случаев во всем мире составили пациенты с диагностированным РМЖ и около 630 000 умерли от этой болезни [Bray F. et al., Global cancer statistics 2018; Mokhatri-Hesari P, Montazeri A., 2020]. Значительный прирост больных страдающих РМЖ, в том числе лиц более молодого возраста, а также современные методы лечения, обеспечивающие длительную выживаемость больных неизбежно ведут к проблеме необходимости психологической реабилитации среди таких пациентов. Исследования разных авторов о психологическом приспособлении к онкологическому диагнозу продемонстрировали, что приблизительно одна треть (23–47%) больных раком молочной железы страдает от психических расстройств [Chad-Friedman E. et al., 2017; Syrjala K. L., 2017; Wang, X. et al., 2020; Ernstmann N. et al., 2020].

Согласно данным исследований за последние десятилетия психические расстройства у больных РМЖ являются неблагоприятным прогностическим фактором и значительно снижают реабилитационные способности пациентов как на раннем, так и на отдаленном, катамнестическом этапе лечения болезни [Зотов П.Б., 2017; Кондратьева К.О., 2020; Wang, X. et al., 2020; Bray F. et al., 2018; Plevritis S. K. et al., 2018; Lafourcade A. et al., 2018; Caruso R. et al., 2017; Balouchi A. et al., 2019; Shim E. J. et al., 2019]. Анализируя большинство работ, можно отметить, что психические расстройства при раке молочной железы, в основном, квалифицируются в рамках расстройств тревожного и депрессивного спектра различной степени тяжести [Касимова Л.Н. и соавт., 2007; Терентьев И.Г., Алясова А.В., Трошин В.Д., 2004; Syrjala K.L., 2017; Alagizy H. A. et al., 2020], расстройства адаптации [Okamura M. et al., 2005; Stagl J. M., et al., 2014; Silva A. V. D. et al., 2017;

Gibbons A., Groarke A., 2018; Gok Metin Z. et al., 2019; Rand K.L. et al., 2019] и посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) [Васильева А.В., 2018; Strójtwaś K., 2015; Arnaboldi P. et al., 2017]. Большинство авторов оценивают психические нарушения с помощью стандартизированных шкал, игнорируя клиничко - психопатологическое обследование и подробную квалификацию психического состояния пациента. Наряду с обилием исследований, посвященным депрессивным расстройствам в доступной литературе практически отсутствуют работы, описывающие реактивные гипоманиакальные состояния у больных раком молочной железы. Исходя из многочисленных данных различных авторов в современных клинических исследованиях представлен разрозненный синдромальный анализ имеющихся психопатологических расстройств, в большинстве случаев без нозологической квалификации и последующего рассмотрения закономерностей их формирования и дальнейшей динамики с учетом преморбидных свойств личности. Проблема адаптации и изменений личности пациента в условиях длительно протекающего РМЖ, такая как анализ динамики патологических расстройств личности (ПРЛ) на этапе отдаленного катамнеза остается неизученной с психопатологической точки зрения и, вплоть до настоящего времени, рассматривалась преимущественно в рамках психологических подходов (копинг - стратегии, внутренняя картина болезни и др.) [Silva A. V. D. et al., 2017; Gibbons A., Groarke A., 2018; Gok Metin Z. et al., 2019; Rand K. L. et al., 2019], тогда как клиническая оценка представлена лишь в единичных публикациях [Гуныко А.А., 1985; Архипова И.В., 2008; Мищук Ю.В., 2008; Смулевич А.Б., Иванов С.В., Самушия М.А., 2014; Смулевич А.Б. с соавт., 2019; Bringmann H. Singer S., Höckel M. et al., 2008].

Анализ исследований за последнее десятилетие, связанных с изучением психических расстройств у пациенток РМЖ, подтверждает многогранность проблемы и необходимость системного анализа клинических данных для разработки классификации нозогенных расстройств, позволяющей интерпретировать психопатологическое многообразие нозогений, а также различия в закономерностях их динамики, оценке конституционально – преморбидных

особенностей, предрасположенности к возникновению психической патологии. Особенно тщательному изучению подлежит проблема терапии нозогенных расстройств с учетом комбинированных схем психофармако- и химиотерапии.

Проблема реабилитации и психофармакотерапии больных РМЖ не представляется завершенной. Большинство публикаций о применении психофармакопрепаратов за последнее десятилетие посвящено вопросу коррекции посткастрационных соматовегетативных явлений у женщин, перенесших химиотерапевтическое/хирургическое лечение по поводу РМЖ (астения, вазомоторные симптомы на фоне овариоэктомии либо антиэстрогенной терапии) [Biglia N. et al., 2005; Henry N.L. et al., 2011; L'Espérance S. et al., 2013; Ramaswami R. et al., 2015; Wiśniewska I. et al., 2016; Grassi L. et al., 2018]. В основном речь идет о коррекции так называемых «приливов жара», вегетативных «вспышек» на фоне антиэстрогенной терапии [Loprinzi C. L., Pisansky T.M., 1998; Stearns V. et al., 2005; Boekhout A.H. et al., 2011; L'Espérance S. et al., 2013, Ramaswami R. et al., 2015; Wiśniewska I. et al., 2016; Grassi L. et al., 2018]. Клинических работ, посвященных исследованию эффективности и безопасности современных наиболее часто применяемых антидепрессантов группы СИОЗС, ИОЗСиН недостаточно для более емкого представления о терапии нозогенных расстройств тревожно – депрессивного спектра у больных РМЖ с учетом таких нюансов, как цитохром P450 - опосредованные перекрестные лекарственные взаимодействия с препаратами антиэстрогенной терапии. В отношении других средств психофармакотерапии установлено, что чаще всего используются анксиолитики для купирования тревоги и расстройств сна, а также побочных эффектов на фоне химиотерапии.

Таким образом, диагностика и типология нозогенных психических расстройств у больных РМЖ, вопросы реабилитации и психофармакотерапии расстройств тревожно – депрессивного спектра, комплексной противоболевой терапии, купирование побочных эффектов химиотерапевтических средств является острой и важной проблемой в современной психоонкологии, что делает эту сферу

исследований актуальной, но все еще недостаточно исследованной на сегодняшний день.

В рамках настоящего исследования проведено изучение психических расстройств, нозогенных реакций и развитий личности у больных раком молочной железы в аспекте клиники и терапии с учетом психосоматических корреляций. Разработана клиническая типология нозогенных психических расстройств в соответствии с этапами течения и лечения РМЖ, выявлены психические расстройства на диагностическом (до и после верификации диагноза) и госпитальном этапе РМЖ и психические расстройства на этапе отдаленного катамнеза РМЖ. Проведена оценка вклада расстройств личности и нозогенных факторов в формирование и динамику выявленных нозогенных психических расстройств. Разработаны дифференцированные показания к психофармакотерапии с учетом лекарственных взаимодействий с препаратами химиотерапии в соответствии с ведущими синдромокомплексами и клинической гетерогенностью нозогенных реакций и развитий личности.

Для изучения типологии, клиники и динамики нозогенных реакций и патологических развитий личности у больных раком молочной железы было сформировано две выборки пациентов. В исследование вошли пациенты, давшие информированное согласие на обследование психиатром, тяжесть соматического состояния которых не препятствовала клиническому и клинико – психопатологическому обследованию. В первую выборку (№1) вошло 30 пациенток (средний возраст $49,7 \pm 11,1$ лет) с впервые установленным диагнозом «рак молочной железы», поступивших в стационар для планового обследования и лечения. Выборка была сформирована из пациентов с психопатологическими расстройствами, манифестирующими в связи с обстоятельствами соматического заболевания (F40 - F48 невротические связанные со стрессом и соматоформные расстройства по МКБ-10).

Вторую выборку (№2) составили 52 пациентки (средний возраст $56,8 \pm 6,7$ лет) с длительностью катамнеза 3–17 лет (средняя длительность $5,7 \pm 2,3$ лет), с признаками патологической динамики расстройства личности (F.62) по МКБ-10 на

фоне длительного течения РМЖ. Учитывая особенности онкологической патологии, а также возросшую длительность катамнеза в выборку включались пациенты как в состоянии долгосрочной ремиссии (n=10), так и в условиях медленного прогрессирования болезни (n=42). В выборку включались больные с шизотипическим расстройством личности (F 21.XX, n=7) при наличии четко очерченных признаков нозогений.

Клинические особенности психических расстройств у больных раком молочной железы (РМЖ), выявленных в данном исследовании закономерны и обнаруживают определенную динамику в зависимости от течения и лечения основного заболевания, и различных этапов, на которых находится пациент. В соответствии с изучением манифестаций психических расстройств у больных РМЖ на разных этапах течения и лечения онкологического заболевания полученные данные в результате исследования пациенток были разделены на 2 основных категории – «нозогенные реакции» (НР) (категория 1, выборка 1) и «патологические развития личности» (ПРЛ) (категория 2, выборка 2).

Первичная реакция еще до верификации диагноза РМЖ у пациенток формируется непосредственно после выявления (чаще даже самостоятельного) объемного образования в груди и заключается в тревожно – фобической реакции избегания. В основе психопатологической реакции избегания лежит тревожно - фобический синдром длительностью в среднем около 3 месяцев, с максимальной продолжительностью до 12 месяцев, медиана 6 месяцев [Самушия М.А. 2009; Иванов С.В., Петелин Д.С., 2016; Петелин Д.С., 2018]. Клинически рассматриваемый синдром проявляется как «феномен откладывания» [Pack G., Gallo J., 1938; Иванов С.В., Петелин Д.С., 2016; Петелин Д.С., 2018] - перенос планируемого визита в онкологическую клинику, дальнейших диагностических обследований и лечения на неопределенный срок. Во всех изученных 11 случаях реакция избегания формировалась у больных после обнаружения объемного образования в груди как при само - обследовании так и при врачебных осмотрах. В клинической картине ведущей является «тревожная симптоматика в форме нозофобий *cum material*» (страх перед объективно существующим заболеванием)

[Иванов С.В., Петелин Д.С., 2016; Петелин Д.С., 2018], которая выражается в страхе возможного онкологического диагноза и как следствие откладывании обращения за специализированной помощью на срок от 1 до 3 месяцев, иногда до 1 года. При этом наличие серьезной патологии полностью осознается больными, в связи с чем у всех пациентов на протяжении периода отсрочки в психическом состоянии преобладает непреходящая выраженная тревога. В структуре тревожного комплекса больных доминируют опасения подтверждения онкологического диагноза и как следствие этого - необходимости длительного, тяжелого лечения с множеством осложнений и побочных эффектов, страх неблагоприятного прогноза в будущем, танатофобия. Реакция избегания является характерной для диагностического этапа заболевания, однако в некоторых наблюдениях (n=5) повторно манифестировала в отдаленном анамнезе после ремиссии РМЖ у пациентов, находящихся на диспансерном наблюдении при обнаружении признаков прогрессирования болезни. В этих случаях реакция избегания носила кратковременный характер и длилась в среднем не более одного месяца.

Преморбидные свойства представлены акцентуацией по тревожному типу в рамках уклоняющегося (n=4, 36,4 %), шизоидного (n=4, 36,4 %) а также истерического (n=3, 27,7 %) расстройства личности. Дальнейшая динамика (спустя 3 – 12 месяцев) тревожно – фобической реакции избегания характеризовалась трансформацией в специфические синдромально завершённые нозогенные расстройства, дифференцирующиеся на госпитальном этапе на 3 клинических типа – тревожно - депрессивную реакцию 6 (54,5%) больных, тревожно - диссоциативную реакцию 4 (36,3%) больных и тревожно - гипоманиакальную реакцию 1 (9,09%) больных. На диагностическом этапе при установлении гистологически подтвержденного клинического диагноза РМЖ во всех изученных случаях психопатологические проявления манифестировали в ответ на сообщение диагноза в виде острых аффективно - шоковых реакций с преобладанием психомоторного возбуждения (двигательное возбуждение с паникой, тревогой, страхом смерти и чувством беспомощности), либо с явлениями субступора

(двигательная заторможенность, апатия, вялость, замедление мышления), которые наблюдались в течении нескольких дней (от 1 до 4 дней) [Шушпанова О. В., 2011; 2017]. Непосредственно вслед за аффективно - шоковой реакцией по мере адаптации к острому стрессу и относительной стабилизации состояния развивалась неспецифическая нозогенная реакция (ННР), продолжавшаяся в среднем до двух недель (от 10 до 14 дней) и выражающаяся в виде стойкой тревожной и депрессивной симптоматики. Дальнейшее преобразование ННР (в среднем через 10-14 дней после манифестации) с формированием четко очерченных психопатологических типов происходит уже на госпитальном этапе, что объясняется развитием индивидуальных механизмов адаптации с учетом личностных особенностей больных, а также влиянием соматогенных факторов.

На первый план в клинической картине при *тревожно - депрессивной нозогенной реакции (17 больных)* выступает синдром генерализованной тревоги, представленный полиморфными тревожными опасениями, направленными в будущее (тревога вперед), формирующийся на фоне стойкой гипотимии. В структуре тревожно - фобической симптоматики доминируют страхи, связанные с неблагоприятным течением онкологического заболевания (быстрое прогрессирование, метастазирование, развитие осложнений), ожиданием «калечащей» операции и возможными ее осложнениями, страх непредвиденного летального исхода и осложнений наркоза (страх «не проснуться») [Шушпанова О.В., 2016, 2017]. Сопутствующие тревожные опасения представлены страхом неблагоприятных социальных последствий болезни, нарушения супружеских отношений, страхом стойкой инвалидизации и беспомощного положения. Картину тревожных расстройств дополняют явления непреходящего психоэмоционального напряжения, расстройства сна. Депрессивная симптоматика представлена подавленностью, ощущением тоскливости, безнадежности, пессимистичной оценкой будущих перспектив, при этом явления гипотимии в целом не достигают уровня развернутого депрессивного расстройства, а их динамика во многом зависит от нозогенных и соматогенных факторов (стадии рака при диагностике, обнаружения диссеминированного метастазирования при дообследовании,

астении, болевого синдрома, лимфостаза и ограничения подвижности верхней конечности). Зачастую явления сниженного настроения и тревоги сопровождаются выраженной психастенией и присоединением дисфорического аффекта (раздражительная слабость). Развивающийся у женщин в ходе гормонотерапии «посткастрационный синдром» характеризуется полиморфными вегето-сосудистыми расстройствами, включая подъемы артериального давления, ощущения сердцебиения, «приливов» жара к голове, груди, признаки дермографизма. Что касается преморбидных свойств, в подгруппе в одинаковой степени представлены пациентки с акцентуацией как по тревожному, так и по гипертимическому типу в рамках истерического (n=9; 52,9%) и шизоидного (n=8; 47,1%) расстройства личности (РЛ). При этом обращает на себя внимание высокая прямая корреляционная связь (коэффициент Фехнера $\Phi = 0,76$, $p < 0,01$) тревожно – депрессивной реакции и акцентуации личности по тревожному типу, что указывает на накопление определенных преморбидных характеристик в этой группе. Выявляется статистически достоверная обратная связь ($\Phi = -0,87$, $p < 0,01$) между тревожно – депрессивной нозогенией и конституциональной гипертимией и слабая прямая связь с личностными особенностями аффективного (биполярного) круга ($\Phi = 0,22$, $p < 0,01$). Соматогенные факторы представлены в 8 случаях (47% больных) явлениями посткастрационного синдрома (осложнение терапии при эстрогенположительном РМЖ), включая приливы и другие полиморфные соматовегетативные расстройства. Клиническая картина *диссоциативной нозогенной реакции* (9 больных) представлена парциальными диссоциативными расстройствами в сочетании с психопатизацией, конверсионной симптоматикой и признаками латентной тревоги. Диссоциативные расстройства представлены явлениями частичной аутопсихической и аллопсихической деперсонализации и дереализации (нарушение восприятия собственного Я, восприятие себя со стороны, как чужеродный объект, ощущение нереальности происходящих событий, отгороженности от окружающего мира, восприятие событий «сквозь туман», «как во сне»). Клиническая картина диссоциативных расстройств дополняется патологической реакцией «неприятия», отторжения болезни (рассматривается у

многих авторов как реакция «патологического отрицания» [Володин Б.Ю., 2008, Гнездилов А.В., 1995]), которая выражается в сомнениях, вплоть до убежденности (на высоте состояния), в грубой диагностической ошибке, ощущением, что медицинская информация относится к кому - то другому. Психопатические проявления представлены наигранной позой бравады, «сверхоптимизма», неадекватности в оценке тяжести болезни, будущего прогноза и собственных перспектив. Однако, за фасадом наигранного оптимизма выявляется латентный страх неблагоприятного течения онкологического заболевания и летального исхода (канцерофобия, танатофобия). Отмечаются значительные изменения соотношения выраженности диссоциативных и тревожных расстройств в зависимости от соматогенных и нозогенных факторов (общая тяжесть состояния, выраженность болевого синдрома, побочных эффектов лучевой и химиотерапии). Диссоциативные и тревожные расстройства обнаруживают антагонистические коморбидные соотношения в зависимости от соматогенных и нозогенных факторов: чем более выражены диссоциативные проявления, тем меньше представлена тревожная симптоматика, и наоборот. Конверсионные расстройства в данной подгруппе нозогений представлены набором полиморфной симптоматики: ощущение кома в горле или за грудиной на фоне психоэмоционального напряжения, связанного с диагностическими обследованиями либо возникающего непосредственно перед химиотерапией, ватность ног, онемение кончиков пальцев рук, ног, резкое головокружение, ощущение тяжести, «каши» в голове в ответ на введение химиопрепаратов. Во всех 9 наблюдениях диссоциативная симптоматика с явлениями компартмент - диссоциации формируется у лиц с истерической акцентуацией по механизму «двойного сознания» (Иванов С.В., Петелин Д.С., 2016). Акцентуация по истерическому типу занимает доминирующее положение в структуре личности в рамках истерического (диссоциативная истерия) РЛ (n=5; 55,5%) или интегрированная наряду с шизоидными свойствами в пределах шизотипического (истеро - фершробены (vershrobene)) РЛ (n=4; 44,4%). Кроме того, наблюдается достоверно значимое ($\Phi = 0,65$, $p < 0,01$) накопление такого признака, как

конституциональная гипертимия, и достоверная отрицательная корреляционная связь с тревожным типом личности ($\Phi = - 0,57, p < 0,01$) [Шушпанова О.В., 2017].

Тревожно - гипоманиакальная нозогенная реакция (4 больных) характеризуется смешанным аффективным состоянием со стертым, субклинически выраженным гипоманиакальным аффектом и тревожной симптоматикой с преобладанием психомоторного возбуждения. Поведенческая картина таких больных представлена явлениями гиперактивности с адекватным ситуации направлением деятельности: поиском ведущих онкологических клиник, выбором наиболее «лучших» специалистов и «правильных» методов лечения, выяснением у клиницистов и других пациентов подробностей своего заболевания. В структуре тревожной симптоматики присутствуют опасения быстрого прогрессирования заболевания, страх «не успеть» своевременно «остановить» развитие болезни в сочетании с попытками ускорить госпитализацию, желанием как можно быстрее начать лечение, «избавиться от болезни» на фоне повышенного аффекта. [Шушпанова О.В., 2013; 2017]. Находясь на лечении, такие больные неукоснительно выполняли все медицинские рекомендации, не допуская даже малейших отклонений и в дальнейшем, будучи на амбулаторном наблюдении регулярно являлись на прием к онкологу, пунктуально соблюдая даты визита. [Шушпанова О.В., 2013; 2017]. Преморбидные характеристики у всех больных данной группы представлены шизотипическим РЛ (экспансивные шизоиды), сопряженным с явлениями стойкой гипертимии (с коэффициентом корреляционной связи ($\Phi = 0,39, p = 0,012$)) [Шушпанова О.В., 2017] и признаками гипонозогнозии в анамнезе, что объясняет обращение к онкологу уже на отдаленных этапах заболевания (III–IV стадия рака при госпитализации). Подобное «равнодушное» отношение к физическому самочувствию и соматическому благополучию может быть интерпретировано как «эго-дистонное» восприятие собственного тела [Tolle R., 1993; Смулевич А.Б., 2005; Смулевич А.Б., с соавт., 2019] с дефицитом телесного самосознания и отчуждением соматопсихической сферы по типу “сегментарной деперсонализации” [Ladee G. A., 1966; Смулевич А.Б.,

Волель Б.А., 2008; Смулевич А.Б., 2005; Смулевич А.Б., с соавт., 2019; Шушпанова О.В., 2013, 2017].

В результате проведенной в исследовании клинической дифференциации психических расстройств в соответствии с особенностями психопатологических проявлений и механизмов их формирования в выборке из 52 пациентов, обследованных на этапе отдаленного катамнеза РМЖ были выделены пять клинических вариантов динамики патологических расстройств личности. Наиболее часто у пациентов длительно страдающих РМЖ регистрировалось *развитие по типу ипохондрической дистимии (23 больных)*.

В 11 случаях развитие личности по типу ипохондрической дистимии формировалось на отдаленном катамнестическом этапе рака молочной железы у больных с тревожно - депрессивной нозогенной реакцией в анамнезе в условиях медленного прогрессирования онкологического заболевания. В 6 случаях развитие формировалось у больных с диссоциативной нозогенной реакцией и еще в 6 случаях — с тревожно - фобической реакцией в анамнезе. [Шушпанова О.В., 2017].

Характерными клиническими признаками данного типа развития личности являются стойкие аффективные расстройства (гипотимия) с явлениями «деморализации» [Frank J., 1974] и выраженной тревогой с ипохондрическими фобиями. Аффективные расстройства представлены затяжным депрессивным расстройством со стойким снижением настроения, ощущением подавленности, плаксивостью, пессимистическими идеями и дополняются признаками «деморализации» - осознанием безнадежности и отчаяния [Шушпанова О.В., 2017]. Во всех случаях депрессивная симптоматика сопровождалась астеническими проявлениями с непереносимостью даже минимальных нагрузок и нарушениями сна (частый прерывистый сон, «кошмарные» сновидения), что соответствовало клиническим критериям этого типа ипохондрического развития [Волель Б.А., 2009]. Содержательный комплекс тревожно - ипохондрической дистимии у больных этой категории представлен явлениями канцерофобии с негативной самооценкой и пессимистическими представлениями [Шушпанова О.В., 2017]. Выраженность тревожно - фобического синдрома значительно усиливалась перед каждым

плановым обследованием в онкологической клинике. Сопутствующая психопатологическая симптоматика была представлена стойкой ипохондрической фиксацией на имеющихся телесных ощущениях (дискомфорт, болевые ощущения и пр.), которые воспринимались как возможные признаки прогрессирования болезни, а также настойчивостью в получении полной информации о текущем заболевании [Шушпанова О.В., 2017]. В профилактических целях больные придерживались особого «охранительного» режима - большинство пациенток этой группы (n=15, 65,2%) оставили работу в связи с заболеванием. В отдельных случаях клиническая картина тревожно - дистимического развития дополнялась элементами посттравматического стрессового расстройства - навязчивыми мыслями об онкологическом заболевании, воспоминаниями о хирургическом (мастэктомия) и консервативном (химио / лучевая терапия) лечении в форме так называемых “инвазивных переживаний” (flashback), “вторгающихся мыслей”, как в состоянии бодрствования, так и в структуре сновидений [Шушпанова О.В., 2017]. Анализируя полученные данные преморбидных особенностей больных с развитием по типу ипохондрической дистимии можно сделать заключение, что наиболее специфичной и характерной чертой для этой группы больных является «тревожная акцентуация личности» с выраженной склонностью к возникновению тревоги в связи с неблагоприятными событиями как в будущем (футуристическая направленность по А.Е. Личко, 1982), так и в настоящем с накоплением негативных ощущений. [Шушпанова О.В., 2017]. Получены высокие показатели достоверно значимой положительной корреляционной связи тревожной акцентуации личности ($\Phi = 0,85, p < 0,001$) и манифестирующим ипохондрическим развитием личности. В истории болезни у этой группы больных выявляются тревожно - аффективные реакции в условиях стресса (профессиональные, финансовые, семейные события). Тревожная акцентуация выступает чаще всего в рамках уклоняющегося (n=9; 39,1%, $\Phi = 0,32, p = 0,02$), истерического (n=8; 34,7 % $\Phi = 0,18, p = 0,03$) и шизоидного (n=6; 26,1% $\Phi = 0,17, p = 0,03$) РЛ. Наиболее характерной предшествующей нозогенной реакцией на госпитальном этапе у этих больных по данным анамнеза являлась тревожно – депрессивная реакция (n=16; 69,5%, Φ

=0.45, $p < 0,001$). [Шушпанова О.В., 2017].

У 9 больных вслед за благополучным исходом операции и/или консервативной терапии (лучевая и химиотерапия) на раннем катамнестическом этапе (от полугода и более после операции) в условиях ремиссии онкологического заболевания манифестировала затяжная эндоформная гипоманиакальная реакция с явлениями посттравматического роста с сопутствующими поведенческими и личностными изменениями [Шушпанова О.В., 2013; 2017]. Расстройство характеризовалось гипоманиакальным аффектом (повышенным фоном настроения, энергичностью, гиперактивностью, чувством физического и психического благополучия, речевым напором), субъективной переоценкой своего состояния и возможностей. Поведенческие и личностные изменения наступали как вторичные расстройства на фоне эндоформной гипомании в результате психопатологического «сдвига», связанного с перенесенным экзистенциальным кризисом в виде онкологического заболевания. У всех пациентов под влиянием гипоманиакального аффекта отчетливо наблюдался феномен позитивной апперцепции – смена жизненных приоритетов (“переоценка системы жизненных ценностей”), характеризующийся избирательностью восприятия с фиксацией внимания на позитивных событиях (осознание цены жизни, улучшение отношений с близкими, работа над собственным Я, стремление к духовному обогащению). [Шушпанова О.В., 2013, 2017]. Смене аффекта на приподнятый предшествовал длительный (от полугода и более) период адаптации к онкологическому диагнозу: активизации психических механизмов совладания со стрессом, подбора копинг стратегии и интрузивных руминаций. [Шушпанова О.В., 2013, 2017]. По прошествии от трех до восьми лет прослеживается определенная динамика гипоманиакальных реакций этого типа. В случае внезапного прогрессирования болезни и метастазирования опухоли дальнейшая динамика аффективных расстройств была представлена развитием эндогенноформной депрессии (в 5 случаях) с тоской, идеями самообвинения и типичной суточной динамикой либо развитием дистимии с ощущением фатальной безнадежности и апатией (в двух случаях). Еще в двух случаях наблюдалось смешанное аффективное состояние с признаками неглубокой депрессии на фоне

конституциональной гипертимии. Эндоформной гипоманиакальной реакции с явлениями посттравматического роста предшествовали тревожно — депрессивная (в 7 случаях) и тревожно — диссоциативная (в 2 случаях) нозогенные реакции. Описанная эндоформная реакция характерна для больных с конституциональной аффективной предрасположенностью ($n=5$; 55,5%, $\Phi = 0.71$, $p < 0,001$) либо для стеничных, гипертимных личностей ($n=4$; 44,4%, $\Phi = 0.38$, $p < 0,001$). Следует отметить, что распределение личностных параметров в группе больных имеет определенные закономерности – аффективная акцентуация здесь выступает в рамках истерического РЛ, в то время как конституциональная гипертимия – в рамках шизоидного РЛ. [Шушпанова О. В., 2017]. *Развитие личности по типу аберрантной ипохондрии (7 больных)* [Deny G., Camus P., 1905; Смулевич А.Б.; Волель Б. А., 2008; Смулевич А.Б. с соавт., 2019] в четырех случаях (57,1%) манифестировало у лиц с шизотипическим расстройством личности и конституциональной гипертимией в рамках псевдопсихопатического состояния типа *Verschrobene*. Клиническая картина аберрантной ипохондрии у этих пациентов формировалась на почве преморбидных особенностей в виде проприоцептивного диатеза по типу «сегментарной деперсонализации» [Волель Б. А., 2009] и характеризовалось недооценкой тяжести собственного состояния (отсутствие эмоциональной реакции на угрожающий смысл диагноза) с полным игнорированием факта возможного прогрессирования болезни и убежденностью на фоне повышенного аффекта в способности собственными силами преодолеть телесный недуг. Больные полностью исключали возможность летального исхода (пациенты знали, что при их болезни возможна смерть, но были убеждены, что смогут этого избежать), демонстрируя безразличие к угрожающим аспектам онкологического заболевания. [Шушпанова О. В., 2013, 2017]. После выписки из стационара такие больные практически не придерживались никаких ограничений, возвращаясь к прежнему и даже повышенному режиму жизненного функционирования, не снижали нагрузок на работе. Даже в случаях распространенного метастазирования опухоли, на поздних стадиях онкологического процесса пациенты демонстрировали отсутствие клинически

значимых признаков депрессии и выраженной персистирующей тревоги. При этом больные постоянно муссировали тему здоровья, утверждая, что легко восстановят прежний уровень физической активности, в ближайшее время станут на ноги («полет в здоровье» по А. Veisser, 1979). [Шушпанова О. В., 2013, 2017]. В остальных наблюдениях (n=3, 42,8%) явление аберрантной ипохондрии развивалось в рамках шизофренической нозогении у пациентов с соответствующими преморбидными патохарактерологическими свойствами (шизотипическое расстройство личности, вялотекущая психопатоподобная шизофрения). В этих случаях клиническая картина аберрантной ипохондрии приобретала черты тяжелого диссоциативного расстройства с отчуждением онкологического заблуждения и грубых поведенческих расстройств с отказом от врачебного наблюдения. Так как все 7 пациентов этой группы обладали идентичными личностными параметрами, были получены высокие показатели коэффициента сопряженности и установлена прямая корреляционная связь развития личности при наличии определенных преморбидных данных, а именно шизоидным РЛ ($\Phi = 0.36$, $p = 0,01$) сопряженным с конституциональной гипертимией ($\Phi = 0.65$, $p < 0,001$) [Шушпанова О. В., 2013, 2017]. Развитию по типу аберрантной ипохондрии предшествовали тревожно - гипоманиакальная (в четырех случаях) и тревожно - диссоциативная (в трех случаях) нозогенные реакции.

Ипохондрическое развитие по типу “паранойи борьбы” (9 больных) характеризуется психопатологическим паранойяльным состоянием – сверхценными идеями максимально возможного преодоления болезни (сверхценной ипохондрией *cum materia*), не достигающими уровня бредовых феноменов («борьба с недугом — основной смысл жизни») и формируется в условиях длительной прогрессии онкологического заболевания за счет динамики конституциональных особенностей (преимущественно гипопараноической конституции) [Иванов С.В., Самушия М.А. с соавт., 2010].

В периоды ремиссии основного заболевания отмечается послабление психопатологической симптоматики, снижение уровня тревоги и частичной редукции охваченности сверхценными идеями борьбы с болезнью, борьбы “за

выживание”. В случае дальнейшего прогрессирования опухоли с диссеминацией метастазов и явным ухудшением прогноза формируется завершённый паранояльный симптомокомплекс с доминирующей идеей преодоления болезни. Больные вопреки обстоятельствам обнаруживают стеничность, напористость, полны оптимизма, “не падают духом” и не проявляют признаков гипотимии. Более того, у пациентов наблюдается состояние субманиакального аффекта, что ранее считалось основным критерием паранояльных расстройств [Specht G., 1908, Ewald G., 1925]. «Преодоление» болезни осуществляется как правило с помощью традиционных, но максимально интенсифицированных методов терапии, с установлением жесткого регламента всех сторон повседневной деятельности, начиная с распорядка дня, режима сна и бодрствования, диеты, и заканчивая разработкой собственных методов борьбы с онкозаболеванием [Шушпанова О.В., 2017]. Обнаруживая ипохондрическую фиксацию на медикаментозных назначениях, пациенты стараются контролировать «необходимость и адекватность» противоопухолевой терапии, сравнивая назначения лечащих врачей со справочной информацией по терапии онкологических заболеваний. При этом как правило не ограничиваются консультацией одного специалиста. Добиваясь проведения химио-, лучевой или других видов терапии в ведущих онкологических учреждениях страны, проявляют неутомимость и упорство, в случае отказа госпитализации (по различным объективным причинам), немедленно, обнаруживая сутяжную активность, обращаются в высшие инстанции. Большая часть больных этой категории (n=5) оставались на работе, не признавали тяжесть своего заболевания, не желая мириться с позицией тяжело больного, «инвалида», демонстрируя стратегию «преодолевающего поведения» [Barsky A., Klerman G. 1983], «состояния с болезнью». Пациенты, не смотря на сильное недомогание и выраженные побочные эффекты (тошнота, слабость, болевой синдром) являлись на рабочее место, скрывая от коллег и знакомых факт онкологического заболевания, тщательно маскируя косметические дефекты.

Больные осознанно отказывались от щадящего режима, не желая терять

своего прежнего «образа», пытаюсь жить, как и до болезни, «полной жизнью», пренебрегая предохранительными мерами и врачебными рекомендациями о снижении психоэмоциональных и физических нагрузок. Среди преморбидных особенностей больных этой категории доминировала гипопаранояльная акцентуация ($\Phi = 1$, $p < 0,001$) в рамках шизоидного (экспансивные шизоиды, $n = 3$), псевдопсихопатическое состояние по типу *vershrobene* ($n = 2$, $\Phi = 0.24$, $p = 0,05$), истерического ($n = 2$, 22,2%, $\Phi = 0.22$, $p = 0,05$) РЛ и ананкастного РЛ ($n = 2$, 22,2%, $\Phi = 0.22$, $p < 0,001$). Таким образом, наличие гипопаранояльной акцентуации тесно коррелирует и является обязательным критерием манифестации развития личности по типу паранойи борьбы. На раннем госпитальном этапе у больных этой группы отмечались тревожно - гипоманиакальная ($n=7$) и тревожно - диссоциативная (в двух случаях) нозогенные реакции. [Шушпанова О.В., 2017]. Особенности пациентов в данной категории характеризовались гипопаранояльной акцентуацией ($\Phi = 1$, $p < 0,001$) в рамках шизоидного (экспансивные шизоиды, $n = 3$) псевдопсихопатическое состояние по типу *vershrobene* ($n = 2$, $\Phi = 0.24$, $p = 0,05$), истерического ($n = 2$, 22,2%, $\Phi = 0.22$, $p = 0,05$) РЛ и ананкастного РЛ ($n = 2$, 22,2%, $\Phi = 0.22$, $p < 0,001$). На раннем этапе у пациентов в данной группе выявляли тревожно - гипоманиакальную ($n=7$) и тревожно - диссоциативную ($n=2$) нозогенные реакции.

Развитие по типу «новой» [Mayer-Groß W., 1920] / «второй» [Смулевич А.Б., 2005] жизни (4 больных) манифестировало на катамнестическом этапе (от полугода и более после диагностики злокачественного новообразования и противоопухолевой терапии) рака молочной железы. Во всех четырех случаях сформировалось тревожно–депрессивное состояние с явлениями танатофобии и сопутствующим диссоциативным компонентом. После окончания противоопухолевого лечения и выписки из стационара на высоте тревожного состояния, сопровождающегося ощущением растерянности, подавленности и страхом смерти, появляется симптоматика, характерная для диссоциативного расстройства. [Шушпанова О.В., 2017]. В результате по мере стабилизации

соматического состояния после окончания курса противоопухолевой терапии ранее стеничные и целеустремленные пациенты вопреки ожиданиям по ипохондрическим соображениям отказываются от возобновления профессиональной деятельности, (во всех случаях наблюдается отказ от возобновления профессиональной деятельности). Сознание полного контроля над собственной жизнью, ощущение неуязвимости и безопасности после манифестации онкологического заболевания в условиях произошедшего эндогенного сдвига сменяется полной «потерей доверия к телу» [Feldman H., 1972; Волель Б.А. 2009; Шушпанова О.В., 2017]. При этом во всех наблюдениях из имеющихся ипохондрических симптомокомплексов в качестве основного можно выделить страх повторения соматической катастрофы (возможного рецидива, дальнейшего метастазирования опухоли) - «оборонительная тревога» по В.И. Рабинович [1940]. Ипохондрическое развитие по типу «новой / второй жизни» формируется при расстройствах личности стенического полюса (нарциссическое, ананкастное, шизоидное /экспансивные шизоиды/), в структуре которых присутствует латентная, маскированная акцентуация психастенического типа. Ситуацию длительного тяжелого заболевания следует рассматривать как фактор, провоцирующий «экзистенциальный криз», в результате которого происходит эндогенный сдвиг, полностью меняющий структуру личности больного. Этот антиномный сдвиг сопровождается сменой доминант – на первый план выдвигаются психастенические качества, относящиеся к латентной ранее акцентуации, с редукцией свойственной стеничности и сверхценного отношения к профессиональным достижениям. [Шушпанова О.В., 2017].

Развитие по типу новой жизни формировалось у лиц с экспансивной (шизоидной) (n=2, 50%) и нарциссической (истерической) (n=2, 50%) конституцией основными характеристиками которых до наступления болезни являлись гипертимия и стеничность ($\Phi = 0.25$, $p = 0,01$) при одновременном наличии слабо выраженной тревожной акцентуации личности ($\Phi = 0.11$, $p = 0,05$), занимающей доминирующую позицию после манифестации РМЖ

(приложение 2). Развитию предшествовали тревожно — депрессивная (в двух случаях), тревожно — диссоциативная (в одном случае), и тревожно — гипоманиакальная (в одном случае) нозогении в анамнезе.

Лечение психических расстройств проводилось с применением методов психофармакологической терапии. Выбор схемы терапии, психотропных средств, подбор оптимальных доз и длительность курсов определялись индивидуально в соответствии с динамикой психического и соматического статуса пациентов, а также с учетом потенциальных лекарственных взаимодействий в условиях полихимиотерапии.

Схема терапии подбиралась эмпирически в зависимости от синдромальной структуры и динамики психических расстройств и назначалась в стандартных терапевтических дозах. Возможные нежелательные перекрестные фармакологические эффекты оценивались по степени взаимодействия конкретных лекарственных веществ с системой ферментов цитохрома P 450. Для купирования тревожной и депрессивной симптоматики использовались современные анксиолитики и антидепрессанты, для лекарственной коррекции гипоманиакальных состояний и паранойяльных реакций применялись атипичные антипсихотики. Для оценки эффективности лечения использовались специальные шкалы: Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS, Zigmond A.S., Snaithe R.P., 1983); шкала общего клинического впечатления (CGI, McGuya W., 1976) для оценки тяжести заболевания (CGI-S «тяжесть») и улучшения (CGI-I «улучшение»), [Шушпанова О.В., 2013, 2019 - 2021, Shushpanova O.V., 2021]. В рамках оценки эффективности учитывались следующие параметры: динамика стартового суммарного балла тревоги и депрессии по шкале HADS; доли респондеров (пациенты с клинически значимым ответом на терапию) по критерию шкалы CGI-I – балл 5 («улучшение») или выше, до 6 баллов («выраженное улучшение»).

Нежелательные побочные явления на проводимую терапию отмечались в 5 случаях и выражались в тошноте, сонливости, головокружении. Эффективность терапии оценивалась через 6 недель лечения (непосредственный эффект), и через

12 недель (отдаленный эффект). Длительность психофармакотерапии варьировала от 3 до 18 месяцев (в среднем 10 ± 2 месяцев). Первые признаки клинического улучшения наступали на 10 – 14 день терапии антидепрессантами и достигали максимального уровня к 6 – 12 неделе лечения. В настоящем исследовании не зафиксировано ни одного случая неблагоприятных лекарственных взаимодействий между психотропными средствами и препаратами, используемыми для химиотерапии рака молочной железы. Показания к фармакотерапии были установлены у 23 пациентов (76,6%) с нозогениями, находящимися на госпитализации по поводу рака молочной железы [Шушпанова О.В., Иванов С.В., Шушпанова Т.В., 2020]. Терапия пациентов с тревожно – фобической нозогенной реакцией избегания ($n = 11$) отдельно не проводилась, так как эта реакция являлась преходящей и формировалась на догоспитальном этапе с последующей трансформацией в другие виды нозогений. [Шушпанова О.В., 2013, 2020, 2021, Shushpanova O.V., 2021]. Итого, назначение психофармакотерапии при тревожно — депрессивной реакции было показано 15 больным (88,2%). Баллы по госпитальной шкале HADS для этих больных составили 18 – 20 ($18,2 \pm 1,22$) баллов по шкале тревоги и 16 – 20 ($17,93 \pm 1,38$) баллов по шкале депрессии, что соответствует «выраженным нарушениям» по шкале клинического впечатления «CGI-S» средний суммарный балл составил 4,6, что соответствует смещению показателя степени нарушений к значению «острые нарушения». При тревожно — диссоциативной реакции показания к психофармакотерапии выявились у 6 (66,6%) больных с общим баллом по шкале CGI-S 3,5, что соответствует среднему значению между «умеренными нарушениями» и «явными нарушениями», при тревожно — гипоманиакальной реакции медикаментозная коррекция потребовалась 2 пациентам (50%) с общим баллом по шкале CGI-S равным 2 («мягкие нарушения»).

В результате клинического анализа второй выборки исследования установлено, что показания к психофармакотерапии варьирует в зависимости от типа психопатологической динамики расстройств личности. В общей сложности

потребность в медикаментозной коррекции во второй выборке составила 40 из 52 больных (76,9%). В случае патохарактерологического развития по типу «ипохондрической дистимии» доля пациентов с психопатологическими расстройствами, требующими медикаментозного воздействия, составила 95,6 % (22 чел.). [Шушпанова О.В., 2013, 2019 - 2021, Shushpanova O.V., 2021]. Средние баллы по шкале HADS для этих больных составили 14 – 16 ($15,3 \pm 0,76$) баллов по шкале тревоги и 16 – 18 ($17 \pm 0,79$) баллов по шкале депрессии. Общий суммарный балл по шкале CGI-S составил 4,4, что соответствует среднему значению между «явными нарушениями» и «острыми нарушениями». У больных с патохарактерологическим развитием по типу «паранойи борьбы» этот показатель значительно ниже — 66 % (6 чел.) со средним суммарным баллом по шкале CGI-S равным 3,5, что соответствует значению между «умеренными» и «явными нарушениями». При развитии личности с развитием по типу «аберрантной ипохондрии» показания к психофармакотерапии выявились у 71,4 % (5 чел.) с общим баллом по шкале CGI-S равным 3,5, что соответствует среднему значению между «умеренные» и «явные нарушения». Пациенты с эндоформной гипоманиакальной реакцией обнаруживали необходимость в психофармакотерапии в случае редукции гипоманиакального аффекта с преобладанием депрессивной симптоматики на фоне прогрессирования рака молочной железы. Доля пациентов, требующих коррекции в этой группе составила 66,6% (6 из 9 пациентов). [Шушпанова О.В., 2013; 2020; 2021, Shushpanova O.V., 2021]. Средний суммарный балл по шкале CGI-S составил 3 («умеренные нарушения»). В группе с развитием по типу «второй жизни» коррекция потребовалась 1 чел. (25%), с баллом по шкале CGI-S равным 2 («мягкие нарушения»). В группе больных с тревожно – депрессивной нозогенной реакцией наблюдался хороший ответ на терапию антидепрессантами через 7-10 дней у большинства больных (13), 86% респондеров с редукцией стартовых баллов по клинической шкале HADS более 50% (до субклинического уровня), по шкале CGI 85% (рисунки 2а, 2б, таблица 10). [Шушпанова О.В., 2013]. Средний суммарный балл по шкале CGI-I (для оценки улучшения) на последнем визите

составил 5,5, что является средним значением между оценками 6 – «очень выраженное улучшение» и 5 – «выраженное улучшение»). Выбор антидепрессантов осуществлялся в зависимости от преобладания в клинической картине той или иной симптоматики: в случае преобладания тревожной симптоматики назначались средства с противотревожным и/или седативным эффектом, такие как пароксетин (10 - 40 мг/сут), мirtазапин (15 – 45 мг\сут), amitриптилин (50 – 100 мг/сут). В случае преобладания тоскливого аффекта с признаками апатии назначались препараты с психостимулирующим (группы СИОЗС) и/или «двойным» действием (ИОЗСиН): сертралин (до 100 мг/сут), венлафаксин (до 150 мг/сут), дулоксетин (до 120 мг/сут). С целью купирования тревожных и инсомнических расстройств у пациентов дополнительно к терапии антидепрессантами назначались анксиолитические препараты (диазепам, алпразолам, клоназепам) либо гипнотики (зопиклон, золпидема тартат). [Шушпанова О.В., 2013, 2019 - 2021]. У больных с тревожно - диссоциативной нозогенной реакцией основной целью психофармакотерапии являлась коррекция отношения к болезни и улучшение комплаентности больных. В большинстве случаев (n=7) диссоциативная реакция протекала в легкой форме и сопровождалась латентной тревогой (нарушения сна, беспокойство, неусидчивость, тревожно – дисфорические реакции). 6 из 9 пациентам проводилась терапия с применением анксиолитиков (алпразолам 0,5 – 2 мг/сут, феназепам 0,5–1 мг/сут). В 2 случаях отмечалась тяжелая форма диссоциативной реакции, требующая коррекции атипичными антипсихотиками (кветиапин 25 – 100 мг/сут, палиперидон 3 – 6 мг/сут). [Шушпанова О.В., 2013, 2021; Shushpanova O.V., 2021]. В среднем через 2 недели лечения у 4 (66,6%) пациентов отмечалось улучшение комплаентности (Средний суммарный балл по шкале CGI-I на последнем визите составил 5 баллов, «значительное улучшение»). В группе тревожно – гипоманиакальных реакций двум пациентам назначались атипичные антипсихотики с седативными свойствами (кветиапин 25 – 100 мг/сут, хлорпротиксен 25 – 100 мг/сут.). В обоих наблюдениях на 7 день терапии отмечалась положительная динамика с выраженным тимолептическим

эффектом, редукцией психомоторного возбуждения и раздражительности, нормализацией сна. При развитии личности по типу ипохондрической дистимии установлена высокая эффективность психофармакотерапии. Доля пациентов с редукцией психопатологических симптомокомплексов (тревожно - фобические, астенические, соматоформные, аффективные расстройства, посткастрационная вегетативная симптоматика) более 50% (до субклинического уровня) по шкале HADS составила 86,9% (20 чел.), значительным клиническим улучшением по шкале CGI-I 78,2 % (18 чел, средний суммарный балл равен 5,5) (рисунки 2а, 2б, таблица 10) [Шушпанова О.В., 2013, 2019, 2021, Shushpanova O.V., 2021].

Значимый эффект от терапии был связан с комбинированным применением психофармакопрепаратов высокопотенциальных бензодиазепинов и антидепрессантов группы СИОЗС, ИОЗСиН, три- и тетрациклическими антидепрессантами. В 40 % (n=12) в клинической картине преобладали тревожно-фобические и соматоформные расстройства. Для купирования расстройств использовались следующие психотропные препараты: алпразолам / лоразепам (0,5-1 мг/сут) + пароксетин 20-40 мг/сут, amitриптилин 50–75 мг/сут, флувоксамин 50 -100 мг/сут, миртазапин 15–45 мг/сут). У 70 % (n=21) больных отмечались соматовегетативные посткастрационные (климактерические) явления, связанные с применением антиэстрогенной гормонотерапии, которые полностью либо значительно купировались на фоне приема сочетанной терапии антидепрессантами группы СИОЗС и противотревожных средств. [Шушпанова О.В., 2013, 2019, 2021, Shushpanova O.V., 2021.] В большинстве случаев клиническое улучшение наступало на 10 – 14 день с дальнейшей постепенной редукцией тревожной и депрессивной симптоматики до субсиндромального уровня.

В группе больных с развитием по типу паранойи борьбы положительный терапевтический эффект наблюдался при применении антипсихотиков кветиапин 25 - 100 мг/сут., палиперидон 3 - 6 мг/сут. В трех случаях пациенты отказались от какой - либо терапии. В остальных наблюдениях (n=6, 67%) отмечалась незначительная положительная динамика со стабилизацией аффекта и снижением раздражительности и подозрительности в

адрес медицинского персонала (небольшое улучшение по шкале CGI-I, суммарный балл равен 4). В группе с развитием по типу аберрантной ипохондрии, учитывая узкий спектр синдромальных комплексов – а именно, транзиторные инсомнические расстройства и аффективные расстройства (гипомания) – круг психотропных средств для коррекции указанных нарушений ограничивался гипнотиками короткого действия преимущественно не бензодиазепинового ряда (золпидема тартрат, зопиклон) и нейролептиками (хлорпротиксен до 50 мг/сут, кветиапин 25 – 100 мг/сут.). Неполный клинический эффект наступал на 7 день приема препаратов, отмечалось плавное снижение гипоманиакального аффекта (3 чел., 60 % больных с минимальным улучшением по шкале CGI-I, суммарный балл равен 3,7). У больных с патохарактерологическим развитием по типу «второй жизни» с учетом субсиндромального уровня психопатологических расстройств объем терапевтического вмешательства ограничивался назначением противотревожных средств (алпразолам, 0,5 мг/сут) по потребности.

Проведенное исследование клинических особенностей, дифференциации и генеза нозогенных психических расстройств среди пациенток с РМЖ позволяет сделать заключение о роли личностных характеристик – РЛ и акцентуаций характера в трансформировании стресса, связанного с манифестацией онкологического заболевания в психические расстройства.

Конституциональные/ преморбидные особенности в условиях длительного нозогенного стресса оказывают прямое влияние не только на формирование и манифестацию описанных психических расстройств, но и на дальнейшую динамику нозогений в условиях длительного течения РМЖ.

Таким образом, полученные в проведенном исследовании данные подтверждают эффективность психофармакотерапии у больных раком молочной железы с выявленными психическими расстройствами. Приведенные здесь клинические результаты могут в значительной степени способствовать оптимизации психиатрической и психологической помощи онкологическим пациентам на лечебно-диагностическом этапе в условиях онкологического стационара.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Применять клинико-психопатологический (с использованием структурированных интервью больным) и психометрический методы в диагностике нозогенных психических расстройств у больных РМЖ, с дальнейшей их клинической дифференциацией, согласно предложенной в настоящем исследовании типологии, сопряженной с этапностью лечения онкологического заболевания включая длительное катамнестическое наблюдение не менее 3 лет.

2. При определении психофармакотерапевтической тактики в отношении пациентов с РМЖ использовать персонализированный подход с учетом основных синдромокомплексов «мишеней», лежащих в структуре выявленных у конкретного больного нозогенных психических расстройств, с привлечением наиболее эффективных и безопасных сочетаний психотропных препаратов.

3. В процессе психофармакотерапии больных РМЖ с сопутствующими нозогенными психическими расстройствами избегать вероятных нежелательных перекрестных лекарственных взаимодействий конкретных противоопухолевых препаратов и психотропных средств в соответствии с приведенными данными об их фармакологической активности в отношении системы ферментов цитохрома Р 450.

4. Проводить оценку адаптационных возможностей и эффективности психофармакотерапии у больных РМЖ с сопутствующими нозогенными психическими расстройствами в процессе реабилитационных мероприятий с целью улучшения их эффективности.

ВЫВОДЫ

Результаты диссертационного исследования по теме «Психические расстройства у больных злокачественными новообразованиями молочной железы (клиника, психосоматические соотношения, терапия)» позволили сформулировать следующие выводы:

1. Нозогенные расстройства при РМЖ представлены двумя нозологическими категориями: реакции (НР) и патологические развития личности (ПРЛ), дифференцирующиеся в зависимости от различий в синдромальной структуре.
2. Психопатологическая структура, динамика и нозологическая принадлежность психических расстройств при РМЖ определяются констелляцией факторов: связанные с РМЖ нозогенные (клинические проявления, прогноз и обстоятельства онкологического заболевания) и соматогенные («медицинская кастрация» при терапии эстрогензависимого РМЖ) воздействия, структура конституциональных аномалий (расстройства личности - РЛ).
3. Пропорция вклада связанных с РМЖ (нозогенных, соматогенных) факторов и патохарактерологических аномалий в формирование нозогенных расстройств варьирует в зависимости от этапа РМЖ: 1) первично-диагностический (выявление РМЖ) - выявляются недифференцированные стресс-провоцированные шоковые реакции, 2) стационарный лечебно-диагностический – типологически дифференцированные НР, 3) катамнестический – ПРЛ и затяжные аффективные реакции.
4. НР при РМЖ дифференцируются на 4 типа, обнаруживающие различия как в психопатологической структуре расстройств, так и пропорции вклада собственно нозогенных, соматогенных и личностных факторов.
 - 4.1. Тревожно-депрессивная НР формируется на базе РЛ разных кластеров при значительном вкладе соматогенных факторов («посткастрационный синдром») – 8 (47%) больных.
 - 4.2. Тревожно-диссоциативная НР манифестирует при аномалиях личности шизотипического (55,5%) или истерического (44,4%) круга.
 - 4.3. Тревожно-гипоманиакальная НР развивается на фоне гипертимической акцентуации (100%) в рамках шизотипического (гипертимического, 50%) или шизоидного (экспансивные шизоиды, 50%) РЛ.
 - 4.4. Затяжная эндоформная гипоманиакальная НР с явлениями посттравматического роста манифестирует на отдаленном (постгоспитальном)

этапе в условиях стойкой ремиссии РМЖ на базе аффективной predisпозиции – эмоциональная лабильность в рамках истерического РЛ (55,5%), стеничность/гипертимия в рамках шизоидного РЛ (44,4%), с последующей инверсией аффекта с развитием депрессивной симптоматики в случае прогрессирования заболевания.

5. ПРЛ при РМЖ формируются на отдаленном (постгоспитальном) этапе РМЖ, психопатологически дифференцированы по типу 1) ипохондрической дистимии, 2) «паранойи борьбы», 3) «аберрантной ипохондрии» и 4) «новой жизни».
6. Психические расстройства при РМЖ определяют высокую частоту показаний к психофармакотерапии – 76,6% пациентов с НР и 76,9% пациентов с ПРЛ. Эффективная фармакологическая коррекция психических расстройств у больных РМЖ достигается курсами 3 – 18 недель с дифференцированным выбором препаратов в зависимости от типа НР или НРЛ: антидепрессанты в минимальных-средних дозах (кроме гипоманиакальных НР), при необходимости в сочетании с анксиолитиками (тревожные НР, инсомния); минимальные дозы атипичных антипсихотиков (НРЛ, гипоманиакальная НР).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ, ИСПОЛЬЗУЕМЫХ В ДИССЕРТАЦИИ

БДР- большое депрессивное расстройство

ИОЗСН - ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина

НР – нозогенная реакция

ПТСР – посттравматическое стрессовое расстройство

ПРЛ – патологическое развитие личности

РЛ – расстройство личности

РМЖ – злокачественное новообразование молочной железы

СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

ТЦА – трициклические антидепрессанты

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абабков, В.А. Алгоритм оценки эффективности психотерапии при невротических расстройствах / В.А. Абабков, Т.А. Каравасева, Е.А. Колотильщикова, Е.Б. Мизинова, С.В. Полторац, И.Н. Бабурин, Е.И. Чехлатый, А.В. Васильева // Болезнь и здоровье, психотерапия и сопереживание: под общей ред. Н.Г. Незнанова. – СПб.: ООО Издательский дом «Альфа-Пресс», 2018. – С. 411-429. ISBN: 978-5-905966-83-5.
2. Аверьянова, С.В. Психосоматические аспекты лечения больных раком молочной железы / С.В. Аверьянова, Н.А. Огнерубов. // Воронеж: Изд-во Воронежского гос. ун-та, 2006. - 147 с . ISBN: 5-9273-0791-4.
3. Алехин, А.Н. Семантика переживания психической травмы молодыми женщинами со злокачественными новообразованиями молочной железы [Электронный ресурс] / А.Н. Алехин, К.О. Кондратьева // Клиническая и специальная психология. - 2019. - Том 8. № 3. - С. 40–55. DOI: 10.17759/cpse.2019080303.
4. Ахматнуров, С.С. Нервно-психические расстройства у больных злокачественными новообразованиями молочной железы в отдаленный период после радикальной мастэктомии: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / С.С. Ахматнуров. - Томск, 1992. - 20 с.
5. Башлык, В.О. Оценка изменения морфологических и иммуногистохимических характеристик карцином молочной железы при проведении неoadьювантной системной терапии / В.О. Башлык, В.Ф. Семиглазов, А.Г. Кудайбергенова, А.С. Артемьева, Т.Ю. Семиглазова, В.С. Чирский, А.В. Комяхов, П.В. Криворотько, В.В. Клименко, Ш.М. Хаджиматова, А.И. Целуйко, С.С. Ерещенко // Опухоли женской репродуктивной системы. - 2018. - Т. 14. - №1. - С. 12-19. DOI: 10.17650/1994-4098-2018-14-1-12-19.
6. Башлык, В.О. Смена фенотипа рака молочной железы (ER, PR, HER2) после неoadьювантного лечения / В.О. Башлык, А.Г. Кудайбергенова, А.С. Артемьева, А.Л. Муравцева, В.С. Чирский, Т.Ю. Семиглазова, В.В. Клименко,

В.Ф. Семиглазов // Медицинский совет. - 2018. - № 10. - С. 146-149. DOI: 10.21518/2079-701X-2018-10-146-149.

7. Березенцев, А.Ю. Комплексные аспекты психического здоровья пациентов с онкологической патологией / А.Ю. Березенцев // Российский медицинский журнал. – 2017. – Т. 23. - № 6. – С. 321-326. DOI: 10.18821/0869-2106-2017-23-6-321-326.

8. Бехер, О.А. Нервно - психические расстройства у женщин с раком молочной железы: дис... канд. мед. наук / О. А. Бехер. - Томск, 2007. - 211 с.

9. Вагайцева, Н.В. Психологические исследования в онкологии / Н.В. Вагайцева, Н.В. Чулкова, Э.Б. Карпова, С.А. Леоненкова // Вестник ЮУрГУ. Серия «психология». - 2015. - Т. 8. - № 3. - С. 8-35.

10. Вагайцева, М.В. Психологические аспекты реабилитации онкологических пациентов / М.В. Вагайцева, Т.Ю. Семиглазова, К.О. Кондратьева // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. - 2019. - Т. 1. - №3. - С. 40-43. DOI: 10.36425/2658-6843-2019-3-40-43.

11. Васильева, А.В. Развитие посттравматического стрессового расстройства у пациентов с онкологическими заболеваниями / А.В. Васильева, Т.А. Караваева, Е.П. Лукошкина // Онкопсихология для врачей-онкологов и медицинских психологов: руководство / под ред. А.М. Беляева. - СПб.: Вопросы онкологии, 2017. - С. 228–241.

12. Васильева, А. В. ПТСР у пациенток с раком молочной железы после оперативного лечения (мастэктомии). Клинико-психологические особенности / А.В. Васильева, Т.А. Караваева, Е.П. Лукошкина, Э.Э. Вайс, Ю.А. Яковлева // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В. М. Бехтерева. - 2018. - № 4. - С. 83-92. DOI: 10.31363/2313-7053-2018-4-83-92.

13. Васильева, А.В. Караваева Т.А., Мизинова Е.Б., Лукошкина Е.П. Психологические особенности у больных раком молочной железы в зависимости от наличия коморбидного посттравматического стрессового расстройства / А.В. Васильева, Т.А. Караваева, Е.Б. Мизинова, Е.П. Лукошкина // Консультативная

психология и психотерапия - 2021. - Т. 29. - № 2. – С. 145-163. DOI: 10.17759/cpp.2021290207.

14. Васильева, А.В. Мишени психотерапии при коморбидном посттравматическом стрессовом расстройстве у онкологических больных / А.В. Васильева, А.А. Караваева, Е.Б. Мизинова, Е.П. Лукошкина // Вестник СПбГУ. Психология. - 2020. - Т. 10. - вып. 4. – С. 402-416. DOI :10.21638/spbu16.2020.402.

15. Волель, Б.А. Небредовая ипохондрия при соматических, психических заболеваниях и расстройствах личности: дис. ... докт. мед. наук / Б. А. Волель. - Москва, 2009. - 447 с.

16. Володин Б.Ю. Психосоматические взаимоотношения и психотерапевтическая коррекция у больных раком молочной железы и опухолевой патологией тела матки: дис... канд. мед. наук / Б. Ю. Володин. - Рязань, 2007. - 269 с.

17. Ворона, О.А. Психосоматические взаимоотношения и психотерапевтическая коррекция у больных раком молочной железы и опухолевой патологией тела матки: дис ... канд. мед. наук / О.А. Ворона. - Москва, 2005. - 310 с.

18. Гигинейшвили, Г.Р. Применение арт - психотерапии у женщин после мастэктомии по поводу рака молочной железы / Г.Р. Гигинейшвили, Н.В. Котенко, О.А. Ланберг // Вестник восстановительной медицины. – 2019. - № 6. – С. 22-26.

19. Гнездилов, А.В. Путь на голгофу. Очерки работы психотерапевта в онкологической клинике и хосписе / А.В. Гнездилов // СПб., фирма «Клинт». - 1995. - С.15-34, 54-79, 81-108. ISBN: 5-85331-005-4.

20. Гунько А.А. Психические нарушения у больных, перенесших радикальное лечение по поводу рака молочной железы: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.А. Гунько. - Львов, 1985. - 20 с.

21. Жилыева Т.В. Психопатологическая и социально-психологическая характеристика онкологических больных на этапах диагностики и лечения в стационаре: автореф. дисс. канд. ... мед. наук / Т.В. Жилыева. - Нижний Новгород, 2008. - 21 с.

22. Заливин, А.А. Психолого-психотерапевтические аспекты реабилитации онкологических пациентов / А.А. Заливин, М.В. Набока, Е.С. Волосникова // Омский психиатрический журнал. - 2019. - № 3(21). - С. 36-40.
23. Зверева, М.В. Прокрастинация и психическое здоровье / М.В. Зверева // Психиатрия. - 2014. - № 4. - С. 43-50.
24. Зотов, П.Б. Суицидальное поведение онкологических больных: роль семьи и близких / П.Б. Зотов // Тюменский медицинский журнал. - 2017. - Т. 19. - № 4. - С. 18-24.
25. Зубкова, Ю.Н. Особенности психиатрического интервью с онкологическими больными / Ю.Н. Зубкова, И.А. Курмуков, О.А. Обухова, Ш.Р. Кашия // Сибирский онкологический журнал. – 2019. – Т.18. - № 4. – С. 85-91. . DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-4-85-91.
26. Иванов С.В. Особенности внутренней картины болезни у онкологических больных / С.В. Иванов // Журнал клинической психоонкологии. - 2006. - Вып 1. - № 9. - С. 10.
27. Иванов, С.В. Психогенные реакции у женщин со злокачественными опухолями органов репродуктивной системы / С.В. Иванов, М.А. Самушия, Е.А. Мустафина // Опухоли женской репродуктивной системы. - 2009. - № 3-4. - С. 63-69. DOI: 10.17650/1994-4098-2009-0-3-4-63-69.
28. Иванов, С.В. Ипохондрическое развитие по типу паранойи борьбы у пациенток со злокачественными новообразованиями органов репродуктивной системы / С. В. Иванов, М. А. Самушия, В. В. Кузнецов, В. А. Горбунова, В. П. Козаченко, В.В. Баринов, Е.А. Мустафина // Опухоли женской репродуктивной системы. - 2010. - № 2. - С. 60-67. DOI: 10.17650/1994-4098-2010-0-2-60-67.
29. Иванов, С.В. Депрессивные расстройства в онкологии (обзор) / С.В. Иванов // Журнал неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова. - 2012. - Т. 112. - № 11-12. - С. 104-109.
30. Иванов, С.В. Тревожные расстройства в общей медицине (клиника, фармакотерапия) / С.В. Иванов // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2013. - Т. 15. - № 4. - С. 37-42.

31. Иванов, С.В. Типология нозогенных реакций с явлениями аутоагрессии (феномен откладывания) при злокачественных новообразованиях / С.В. Иванов, Д.С. Петелин // Психические расстройства в общей медицине. - 2016. - № 37 - С. 17-25.
32. Ильченко, Е.Г. Роль интегративных психотерапевтических подходов в лечении тревожных невротических расстройств / Е.Г. Ильченко, Т.А. Караваева // Российский психотерапевтический журнал. - 2017. - № 1(9). - С. 83-87.
33. Каприн, А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова // М.: Моск. науч.-исслед. онкол. ин-т им. П.А. Герцена, 2017. – 236 с.
34. Караваева, Т.А. Особенности психофармакотерапии онкологических больных с тревожными расстройствами // Е.А. Караваева, А.В. Васильева, Т.Ю. Семиглазова // Вопросы онкологии. – 2018. – Т. 64. - № 5. – С. 651-655. DOI: 10.37469/0507-3758-2018-64-5-651-655.
35. Караваева, Т.А. Алгоритм диагностики тревожных расстройств невротического уровня у онкологических больных / Т.А. Караваева, А.В. Васильева, Т.Ю. Семиглазова // Вопросы онкологии. - 2016. - № 2. - С. 355-360.
36. Караваева, Т.А. Сравнительное исследование эффективности личностно-ориентированной (реконструктивной) и когнитивно-поведенческой психотерапии при тревожных расстройствах невротического уровня с инсомнией / Т.А. Караваева, В.А. Михайлов, А.В. Васильева, С.В. Полтораки, А.Ю. Поляков, Т.В. Моргачева, Н.Ю. Сафонова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова «Расстройства сна». - 2018. - №4(2). – С. 60-66.
DOI: 10717116/jnevro20181184260.
37. Караваева, Т.А. Патоморфоз невротических расстройств и его терапевтические следствия / Т.А. Караваева // Болезнь и здоровье, психотерапия и сопереживание: под общей ред. Н.Г. Незнанова. – СПб.: ООО Издательский дом «Альфа-Пресс», 2018. – С. 226-283. ISBN: 978-5-905966-83-5.

38. Касимова, Л.Н. Результаты психопатологического и психологического больных / Л. Н. Касимова, Т. В. Илюхина // Психические расстройства в общей медицине. - 2007. - № 3. - С. 21.
39. Кондратьева, К.О. Психогенные реакции при злокачественных новообразованиях молочной железы у женщин молодого возраста: дис. ... канд. психол. наук / К. О. Кондратьева. - Санкт-Петербург, 2020. - 128 с.
40. Кузьменко, А.П. Стрессовые реакции пациентов с онкологической патологией до и после специальных методов лечения: пилотные исследования. / А.П. Кузьменко, А.И. Костриба, А.В. Турчак, В.Г. Билык, И.В. Шеремет, С.В. Страшко // Клиническая онкология. - 2019. – Т.9. - № 4. – С. 246–248. DOI: 10.32471/clinicaloncology.2663-466X.36-4.26790.
41. Куприянова, И. Е. Клинические проявления непсихотических психических расстройств, основные типы психологических защит, возможности психофармако- и психотерапии у пациентов с онкопатологией / И.Е. Куприянова, Е.С. Гураль, С.А. Тузиков // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. - 2021. - № 1(110). - С. 31-37. DOI: 10.26617/1810-3111-2021-1(110)-31-37.
42. Лесько, К.А. Проблемы выбора стратегии скрининга рака молочной железы / К.А. Лесько, М.Ю. Бяхов, А.Б. Абдураимов, З.Ф. Михайлова, С.Н. Карпова // Злокачественные опухоли. - 2017. - Т. 7. - № 3. - С. 13–17. DOI: 10.18027/2224-5057-2017-3-5-12.
43. Личко, А.Е. Психопатии и акцентуации характера у подростков / А.Е. Личко. - Л.: Медицина. - 1977. - 208 с.
44. Лукошкина, Е.П. Этиология, эпидемиология и психотерапия сопутствующих психических расстройств при онкологических заболеваниях / Е.П. Лукошкина, Т.А. Караваяева, А.В. Васильева // Вопросы онкологии. - 2016. - № 6. - С. 774–784.
45. Лутошлива, Е.С. Особенности депрессивного состояния онкобольных на разных стадиях заболевания / Е.С. Лутошлива, Е.С. Воробьева, Г.Э. Турганова / Baikal Research Journal – 2018. - Т.9. - № 4. DOI: 10:171715024111-6202:2018:9(4)8.

46. Максимов, Д.А. Анализ динамики психосоматического статуса женщин, болевых раком молочной железы, после выполнения онкопластических радикальных резекций и мастэктомий в процессе комплексного лечения / Д.А. Максимов, А.В. Асеев, Н.В. Веселова, О.Ю. Сурсимова, О.О. Сулейманова // Современные проблемы науки и образования. - 2019. - № 4. <https://science-education.ru/ru/article/view?id=29120>.
47. Маркова, Е.В. Нейроиммунные механизмы психосоматической патологии / Е.В. Маркова, И.В. Савкин, Т.В., Климова // НИИ фундам. и клинич. иммунологии РАН, Новосиб. гос. пед. ун-т. Научно-инновационный центр. - 2017. - 163 с. ISBN: 978-5-906314-73-4.
48. Матреницкий, В.Л. Забытая психоонкология: о необходимости психотерапии и психосоциальной реабилитации в профилактике рецидивов и метастазов онкозаболеваний / В.Л. Матреницкий // Клиническая онкология. – 2018. – Т. 8. - №1. - С. 46–52.
49. Матреницкий, В.Л. О психосоматической предрасположенности к раку / В.Л. Матреницкий // Международный журнал общей и медицинской психологии. – 2019. – Т.4. - №4. - С. 20–33.
50. Мишук, Ю. В. Особенности клиники и подходов к лечению тревожно - депрессивных расстройств у женщин больных раком молочной железы и перенесших мастэктомию: дис. ... канд. мед. наук / Ю.В. Мишук. - Москва, 2008. - 173 с.
51. Незнанов, Н.Г. Глава 29. Психофармакотерапия / Н.Г. Незнанов, С.Н. Мосолов, М.В. Иванов // Психиатрия: национальное руководство / Е.Ю. Абриталин, Ю.А. Александровский, Н.И. Ананьева и др. / главные редакторы Ю.А. Александровский, Н.Г. Незнанов – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – С. 820-893.
52. Петелин, Д.С. Нозогенные реакции с явлениями аутоагрессии (феномен откладывания) при злокачественных новообразованиях: дис... канд. мед. наук / Д.С. Петелин. - Москва, 2018. - 163 с.

53. Пономарева, Л.А. Опыт реализации мер по снижению смертности от рака молочной железы / Л.А. Пономарева, Е.А. Сухарева, А.Г. Егорова А.Г., А.Н. Сомов // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. - 2015. - Т. 4. - № 6. - С. 42-47.
54. Пономарев, И.В. Исследование когнитивных убеждений у женщин, больных раком молочной железы: обзор исследований // И.В. Пономарева, Д.А. Пиринг // Ученые записки Крымского федерального университета им. В.И. Вернадского. Социология. Педагогика. Психология. - 2019. - № 4. - С. 95-101.
55. Рабинович, В.И. Компенсаторные механизмы у пост-процессуальных шизофреников и роль трудовой терапии в активизации этих механизмов / В.И. Рабинович // Сборник невропсихиатрических работ, посвященный Р.Я. Голант. - 1940. - С. 199-210.
56. Ройтберг, Г.Е. Лечение трижды негативного рака молочной железы у пациентки с метаболическим синдромом / Г.Е. Ройтберг, Ж.В. Дорош, О.Ю. Анисеева // Research'n Practical Medicine Journal. – 2021. – Т. 8(1). – С. 62-68. DOI: 10.17709/2409-2231-2021-8-1-6
57. Самушия, М.А. Патологические реакции и развития личности в пред- и послеоперационном периодах аортокоронарного шунтирования: дисс. ... канд. мед. наук / М.А. Самушия. - Москва, 2006. - 164 с.
58. Самушия, М.А. Нозогении (психогенные реакции) при раке молочной железы / М.А. Самушия, И.В. Зубова // Психические расстройства в общей медицине. - 2009. - № 1. - С. 24- 29.
59. Самушия, М.А. Психические расстройства у пациенток со злокачественными опухолями органов женской репродуктивной системы: обзор литературы // Опухоли женской репродуктивной системы. - 2011. - № 1. - С. 86-95.
60. Самушия, М.А. Аффективные расстройства у женщин с раком репродуктивной системы (к проблеме соматореактивной циклотимии) / М.А. Самушия, В.В. Баринов // Журнал неврологии и психиатрии им С.С. Корсакова. - 2013. - Т. 113 (4). - С. 13-17.

61. Семенова, Н.В. Клинико-психологические особенности пациентов с онкологическими заболеваниями в период активного специализированного лечения в связи с задачами оказания психотерапевтической помощи / Н.В. Семенова, С.В. Ляшковская, И.С. Лысенко П.Д. Чернов // Обозрение психиатрии и медицинской психологии. - 2018. - № 1. - С. 33-42.
62. Семенова, Н.В. Анализ результатов применения программы когнитивной психотерапии для пациентов с онкологическими заболеваниями / Н.В. Семенова, С.В. Ляшковская, И.С. Лысенко, П.Д. Чернов // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева. – 2019. - №1. – С. 61-69. DOI:10.31363/2313-7053-2019-1-61-69.
63. Семиглазов, В.Ф. Неoadъювантная эндокринотерапия пациентов с эстроген-рецептор-положительным раком молочной железы / В.Ф. Семиглазов, В.В. Семиглазов, Г.А. Дашян, Н.В. Криворотько, Р.М. Палтуев, В.Г. Иванов, Л.М. Берштейн, Т.Ю. Семиглазова, А.А. Бессонов // Сибирский онкологический журнал. - 2018. – Т. 17. - № 3. – С. 11–19.
64. Семиглазова, Т.Ю. Овариальная супрессия агонистами гонадотропин-релизинг гормона при раннем раке молочной железы / Т.Ю. Семиглазова, И.В. Берлев, Е.А. Ульрих, В.В. Семиглазов, А.Э. Протасова, Н.А. Бриш, Е.А. Коробейникова, Ю.В. Алексеева, Л.В. Филатова, А.И. Семенова, Д.Х. Латипова, Г.М. Телетаева, Е.В. Ткаченко, В.В. Клименко, Г.А. Дашян, С.А. Проценко, Р.М. Палтуев, А.Ф. Урманчеева, Н.В. Криворотько, В.Ф. Семиглазов // Фарматека. - № 7. – 2018. - С. 22-27.
65. Смулевич, А. Б. К проблеме нозогений / А.Б. Смулевич, А.О. Фильц, И.Г. Гусейнов, Д.В. Дроздов // Ипохондрия и соматоформные расстройства. –М.: “Логос”, 1992. - С. 111 – 123.
66. Смулевич А.Б. Депрессии в общей медицине - М.: Медицинское информационное агентство, 2007. - 434 с. ISBN: 5-89481-186-4.
67. Смулевич А. Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. - М.: Медицинское информационное агентство, 2015. - 640 с. ISBN: 978-5-9986-0221-4.

68. Смулевич, А.Б. Расстройства личности: актуальные аспекты систематики, динамики, терапии / А.Б. Смулевич, Э.Б. Дубницкая, Н.А. Ильина // Психиатрия (научно-практический журнал). - 2003. - № 5. - С. 7-16.
69. Смулевич, А. Б. Расстройства личности и соматическая болезнь (к проблеме нажитых ипохондрических состояний) / А.Б. Смулевич // Психиатрия. - 2005. - № 5(17). - С.13-21.
70. Смулевич, А.Б. Расстройства личности и соматическая болезнь (проблема ипохондрического развития личности) / А.Б. Смулевич, Б.А. Волель // Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. - 2008. - Т. 108. - № 5. - С. 4-12.
71. Смулевич, А.Б. Патохарактерологическое предрасположение и формирование нозогенных (провоцированных соматическим заболеванием) психических расстройств / А.Б. Смулевич, С. В. Иванов, М.А. Самушия // Психические расстройства в общей медицине. - 2014. - № 2. - 7-13.
72. Смулевич, А.Б. Психосоматические расстройства в клинической практике / А.Б. Смулевич., А.В. Андрющенко, Д.В. Романов., Д.А. Бескова., Б.А. Волель, И.Ю. Дороженков, А.Н. Львов., Э.Б. Дубницкая., А.Л. Сверкин., С.В. Иванов., В.Н. Козырев. // Под ред. акад. РАН А.Б. Смулевича. - М. : МЕДпресс-информ, 2019. - 776 с. ISBN: 978-5-00030-711-3.
73. Солнцева, Ю.В. Уровень депрессии по тесту Зунга у женщин, получавших курсы полихимиотерапии при раке молочной железы / Ю.В. Солнцева // Академический журнал Западной Сибири. - 2014, - Т. 10. - № 4. - С. 53-54.
74. Тарабрина, Н.В. Онкопсихология: посттравматический стресс у больных раком молочной железы / Н.В. Тарабрина, О.А. Ворона, М.С. Курчакова, М.А. Падун, Н.Е. Шаталова // под ред И.С. Клочкова, М.: Институт психологии РАН, 2010. - С. 175. ISBN: 978-5-9270-0184-2.
75. Тарабрина, Н.В. Посттравматический стресс у больных угрожающими жизни (онкологическими) заболеваниями / Н.В. Тарабрина // Консультативная психология и психотерапия. - 2014. - № 1. - С. 40 - 63.
76. Тарасова, А.В. Персонализированная терапия онкологических пациентов с нозогенными реакциями / А.В. Тарасова, И.Е. Куприянова, Е.М. Слонимская, М.

М. Аксенов, Е. М. Епанчинцева, А. А. Иванова // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. - 2018. – Т. 100. - № 3. - С. 57–61. DOI: 10.26617/1810-3111-2018-3(100)-57-61

77. Тарасова, А.В. Клинико-нозологическая структура непсихотических психических расстройств в семьях пациентов с онкологическими заболеваниями / А.В. Тарасова, И.Е. Куприянова, М.М. Аксенов // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. - 2020. – Т. 109. - № 4. - С. 21–26. DOI: 10.26617/1810-3111-2020-4(109)-21-26 .

78. Тарасевич, А. Б. Психоонкология на современном этапе развития / А. Б. Тарасевич, В. В. Барьяш, В. Г. Обьедков // Мед. журн. - 2020. - № 3. - С. 27-30.

79. Терентьев, И.Г. Нервно-психические расстройства у больных раком молочной железы / И.Г. Терентьев, А.В. Алясова, В.Д. Трошин // Нижний Новгород.: Изд-во Нижегородской государственной медицинской академии, 2004. - 264 с.

80. Ткаченко, Г.А. Динамика личностных особенностей женщин в кризисной ситуации: дис. ... канд. психол. наук / Г.А. Ткаченко. - Москва, 2008. - 155 с.

81. Чернов, В.И. Ядерная медицина в диагностике и адресной терапии злокачественных новообразований / В.И. Чернов, А.А. Медведева, И.Г. Синилкин, Р.В. Зельчан, О.Д. Брагина, Е.Л. Чойнзонов // Бюллетень сибирской медицины. - 2018. - № 1 (17). - С. 220–231. DOI: 10.20538/1682-0363-2018-1-220-231

82. Чулкова, В.А. Отношение онкологических больных к лечению при системных методах терапии / В.А. Чулкова, Е.В. Пестерева, Т.М. Попов, Д.М. Рысенкова, Т.Ю. Семиглазова, А.М. Ялов // Вопросы онкологии. - 2018. - Т. 64. - №3. - С. 429 - 434. DOI: 10.37469/0507-3758-2018-64-3-429-434.

83. Чулкова, В.А. Исследование эмоционального напряжения у онкологических больных и психологическая реабилитация / В.А. Чулкова, Т.Ю. Семиглазова, М.В. Вагайцева, А.П. Карицкий, Е.В. Демин, В.В. Федорова, К.А. Кондратьева, Е.В. Пестерева, А.М. Беляев // Вопросы онкологии. - 2017. - Том 63. - № 2. - С. 316-319.

84. Чулкова, В.А. Оценка психологического статуса онко - гинекологических больных в процессе психологической реабилитации / В.А. Чулкова, Е.В. Пестерева, Т.Ю. Семиглазова, Е.А. Ульрих, О.А. Пестерева // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. - 2018. - Т. 25. - № 1. - С. 62-67.
85. Чулкова, В.А. Онкологическое заболевание: экстремальная ситуация и психологический кризис / В.А. Чулкова, Е.В. Пестерева // руководство «Онкопсихология для врачей-онкологов и медицинских психологов» под ред. А.М. Беляева, В.А. Чулковой, Т.Ю. Семиглазовой, М.В. Рогачева. – СПб.: Любавич, 2017. – С.65-84.
86. Шафигуллин, М.Р. Нозогенные реакции у больных злокачественными новообразованиями желудка (клиника, психосоматические соотношения, терапия): дисс. ... канд. мед. наук / М.Р. Шафигуллин. - Москва, 2008. - 157 с.
87. Шушпанова, О.В. Психические расстройства у больных раком молочной железы / О.В. Шушпанова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2011. - Т. 111. - № 3. - С. 87-91.
88. Шушпанова, О.В. Терапия нозогенных реакций и развитии личности у больных раком молочной железы / О.В. Шушпанова // Психические расстройства в общей медицине. - 2013. - № 3. - С. 21-27.
89. Шушпанова, О.В. Гипоманиакальные расстройства при раке молочной железы / О. В. Шушпанова // Психические расстройства в общей медицине. - 2013. - №1. – С. 21-24.
90. Шушпанова, О.В. Взаимосвязи нозогенных психических реакций и расстройств личности с преморбидными личностными характеристиками у пациенток при раке молочной железы / О.В. Шушпанова // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. - 2016. – Т. 98. - № 4. - С. 92-97.
91. Шушпанова, О. В. Психические нарушения у больных раком молочной железы: дифференцированный подход к изучению нозогений / О.В. Шушпанова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. —2017. - Т.117. - №3. - С. 18 - 26. DOI: 10.17116/jnervo20171178118-26.

92. Шушпанова, О. В. Психические нарушения у больных при раке молочной железы: дифференцированный подход в исследовании / О. В. Шушпанова // В сб. Школа В.М. Бехтерева: от истоков до современности, материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием, посвященной 160-летию со дня рождения В.М. Бехтерева и 110-летию Санкт - Петербургского научно - исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева. - 2017. - С. 178 -179.
93. Шушпанова, О. В. Антидепрессанты в терапии расстройств тревожно-депрессивного круга у больных раком молочной железы / О.В. Шушпанова, С.В. Иванов, Т.В. Шушпанова // Психические расстройства в общей медицине. - 2019. - №2-4. - С. 18-26.
94. Шушпанова, О.В. Терапия больных раком молочной железы с тревожно-депрессивными расстройствами / О.В. Шушпанова, С.В. Иванов, Т.В. Шушпанова // Якутский медицинский журнал. - 2020. – Т. 69. - №1. - С. 34 -38. DOI: 10.25789/УМЖ.2020.69.08.
95. Шушпанова, О. В. Применение антидепрессантов в комплексной терапии у больных раком молочной железы / О. В. Шушпанова // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. - 2021. - №1 (10). - С. 5-14. DOI: 10.26617/1810-3111-2021-1(110)-19-30.
96. Щербакова, И.В. Подходы к диагностике и лечению тревожно-депрессивных расстройств у онкологических больных / И.В. Щербакова., Л.М. Барденштейн, С.В. Аверьянова // Российский медицинский журнал. - 2015. - № 2. - С. 46-50.
97. Akechi, T. Major depression, adjustment disorders, and post-traumatic stress disorder in terminally ill cancer patients: associated and predictive factors / T. Akechi, T. Okuyama, Y. Sugawara, T. Nakano., Y. Shima, Y. Uchitomi Y. // J. Clin. Oncol. - 2004. - 15. - Vol. 22. – No. 10. – P.1957-1965. DOI: 10.1200/JCO.2004.08.149.
98. Akin-Odanye, E.O. Measured effect of some socio-demographic factors on depression among breast cancer patients receiving chemotherapy in Lagos State University Teaching Hospital (LASUTH) Afr. / E.O. Akin-Odanye, C.A. Chioma, O.P. // Health Sci. - 2011. – Vol. 11. – No 3. - P. 341 - 345.

99. Alagizy, H. A. Anxiety, depression and perceived stress among breast cancer patients: single institute experience / Alagizy H. A., Soltan M. R., Soliman, S. S., Hegazy N. N., Gohar S. F. // *Middle East Curr. Psychiatry*. - 2020. - Vol. 27(29). DOI: 10.1186/s43045-020-00036-x.
100. Alfano, C.M. Exercise and dietary change after diagnosis and cancer related symptoms in long-term survivors of breast cancer: CALGB 79804 / C.M. Alfano, J.M. Day, M.L. Katz M. L., J.E. Herndon 2nd, M.A. Bittoni, J. M. Oliveri, K. Donohue, E.D. Paskett // *Psycho - Oncology* . - 2009. – Vol. 18. - P. 128-133. DOI: 10.1002/pon.1378.
101. Allen, D.J. The transition from breast cancer 'patient' to 'survivor' / D.J. Allen, S. Savadatti, A. Gurmankin Levy // *Psycho - Oncology*. – 2009. – Vol. 18. – P. 71-78. DOI: 10.1002/pon.1380.
102. Ancoli-Israel, S. Pre-treatment symptom cluster in breast cancer patients is associated with worse sleep, fatigue and depression during chemotherapy / L. Liu, L. Fiorentino, L. Natarajan, B.A. Parker, P.J. Mills, G.R. Sadler, J.E. Dimsdale, M. Rissling, F. He // *Psychooncology*. - 2009. - Vol. 18(2). - P. 187-194. DOI: 10.1002/pon.1412.
103. Arnaboldi, P. A systematic literature review exploring the prevalence of post-traumatic stress disorder and the role played by stress and traumatic stress in breast cancer diagnosis and trajectory / P. Arnaboldi, S. Riva, C. Crico, G. Pravettoni / *Breast Cancer* (Dove Med Press). - 2017. - Vol. 6(9). - P. 473-485. DOI: 10.2147/BCTT.S111101. eCollection 2017.
104. Arndt, V. Return to work after cancer. A multi-regional population-based study from Germany / V. Arndt, L. Koch-Gallenkamp, H. Bertram, A. Eberle, B. Holleczek, R. Pritzkeleit, M. Waldeyer-Sauerland, A. Waldmann, S.R. Zeissig, D. Doege // *Acta Oncol*. - 2019. - Vol. 58. - P. 811–818.
105. Azoulay, L. The use of atypical antipsychotics and the risk of breast cancer / L. Azoulay, H. Yin, C. Renoux, S. Suissa // *Breast Cancer Res. Treat.* - 2011. - Vol. 129. – No. 2. - P. 541-548. DOI: 10.1007/s10549-011-1506-2.
106. Bahrami, A. Dietary Intake of Polyphenols and the Risk of Breast Cancer: a Case-Control Study / A. Bahrami, E. Makiabadi, S. Jalali, Z. Heidari, M. Assadi, B.

Rashidkhani // Clin. Nutr. Res. - 2021. – Vol.10. – No. 4. – P. 330-340. DOI: 10.7762/cnr.2021.10.4.330.

107. Barsky, A.J. Overview: hypochondriasis, bodily complaints, and somatic styles / A.J. Barsky, G.L. Klerman // Am. J. Psychiatry. – 1983. – Vol. 140. – No. 3. – P. 273-283. DOI: 10.1176/ajp.140.3.273.

108. Becherer, B.E. Prevalence of psychiatric comorbidities among women undergoing free tissue autologous breast reconstruction / B.E. Becherer, P. Kamali, M.A. Paul, W. Wu, D.A. Curiel, H.A. Rakhorst, B. Lee, S.J. Lin, K.J. Kansal // J. Surg Oncol. - 2017. - Vol. 116. – No. 7. - P. 803-810. DOI: 10.1002/jso.24755.

109. Beisser, A. Denial and affirmation in illness and health / A. Beisser // American Journal of Psychiatry. – 1979. – Vol. 136. – No. 8. – P. 1026–1030.

DOI:10.1176/ajp.136.8.1026.

110. Berinder, K. Cancer risk in hyperprolactinemia patients: a population-based cohort study / K. Berinder, O. Akre, F. Granath, A.L. Hulting // Eur. J. Endocrinol. - 2011. - Vol. 165. - No. 2. - P. 209-215. DOI: 10.1530/EJE-11-0076.

111. Biglia, N. Evaluation of low-dose venlafaxine hydrochloride for the therapy of hot flushes in breast cancer survivors / N. Biglia, R. Torta, R. Roagna, F. Maggiorotto, F. Cacciari, R. Ponzzone, F. Kubatzki, P. Sismondi // Maturitas. – 2005. - Vol. 52. – No. 1. - P. 78-85. DOI: 10.1016/j.maturitas.2005.01.001.

112. Biak, S.H. Cancer-Relevant Self-Efficacy Is Related to Better Health-Related Quality of Life and Lower Cancer-Specific Distress and Symptom Burden Among Latina Breast Cancer Survivors / S.H. Baik, L.B. Oswald, D. Buitrago, J. Buscemi, F. Iacobelli, A. Perez-Tamayo, J. Guitelman, A. Diaz, F.J. Penedo, B. Yanez // Int. J. Behav. Med. - 2020. - Vol. 27. – No. 4. – P. 357-365. DOI: 10.1007/s12529-020-09890-9.

113. Biglia, N. Duloxetine and escitalopram for hot flushes: efficacy and compliance in breast cancer survivors / N. Biglia, V.E. Bounous., T. Susini., S. Pecchio, L.G. Sgro, V. Tuninetti, R. Torta // Eur. J. Cancer Care. (Engl). - 2018. - Vol. 27. – No. 1. DOI: 10.1111/ecc.12484.

114. Boekhout, A. H. Management of hot flashes in patients who have breast cancer with venlafaxine and clonidine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / A.

H. Boekhout, A. D. Vincent, O. B. Dalesio, J. van den Bosch, J.H. Foekema-Töns, S. Adriaansz, S. Sprangers, B. Nuijen, J.H. Beijnen, J.H. Schellens // *J. Clin. Oncol.* - 2011. - Vol. 29. - P. 3862-3868. DOI: 10.1200/JCO.2010.33.1298.

115. Bottomley, A. Current state of quality of life and patient-reported outcomes research / A. Bottomley, J.C. Reijneveld, M. Koller, H. Flechtner, K.A. Tomaszewski, E. Greimel // *Eur. J. Cancer.* - 2019. - Vol. 121. - P. 55–63. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.08.016.

116. Bray, F. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R.L. Siegel, L.A. Torre, A. Jemal // *CA Cancer J. Clin.* - 2018. - Vol. 68. – No. 6. - P. 394–424. DOI: 10.3322/caac.21492.

117. Bringmann, H. Long-term course of psychiatric disorders in cancer patients: a pilot study / H. Bringmann, S. Singer, M. Höckel, J.U. Stolzenburg, O. Krauß, R. Schwarz. // *Psychosoc. Med.* - 2008. - Vol.5. - Doc03.

118. Brunault, P. Major depressive disorder, personality disorders, and coping strategies are independent risk factors for lower quality of life in non-metastatic breast cancer patients / P. Brunault, A.L. Champagne, G. Huguet, I. Suzanne, J.L. Senon, G. Body, E. Rusch, G. Magnin, M. Voyer, C. Réveillère, V. Camus // *Psychooncology.* – 2016. - Vol. 25. – No. 5. - P. 513-520. DOI: 10.1002/pon.3947.

119. Bruera, E. Textbook of Palliative Medicine and Supportive Care / E. Bruera, I.J. Higginson, C.F. von Gunten, T. Morita // Boca Raton, CRC Press, 2021 - 974 p. eBook ISBN: 9780429275524. DOI: 10.1201/9780429275524.

120. Burgess, C. Depression and anxiety in women with early breast cancer: five year observational cohort study / C. Burgess, V. Cornelius, S. Love, J. Graham, M. Richards, A. Ramirez // *BMJ.* - 2005. - Vol. 330(7493). - P. 702. DOI: 10.1136/bmj.38343.670868.D3.

121. Culbertson, M.G. The psychosocial determinants of quality of life in breast cancer survivors: a scoping review / M.G. Culbertson, K. Bennett, C.M. Kelly, L. Sharp, C. Cahir // *BMC Cancer.* - 2020. - Vol. 20. – No. 1. - P. 948. DOI:10.1186/s12885-020-07389-w.

122. Calhoun, L.G. Tedeschi R. G. Facilitating posttraumatic growth: a clinician's guide / L.G. Calhoun, R.G. Tedeschi // New York: Routledge, 1999. - 184 p. DOI: 10.4324/9781410602268.
123. Caraci, E. Metabolic drug interactions between antidepressants and anticancer drugs: focus on selective serotonin reuptake inhibitors and hypericum extract / E. Caraci, R. Crupi, F. Drago, E. Spina // *Curr. Drug Metab.* - 2011. - Vol. 12. – No. 6. - P. 570-577. DOI: 10.2174/138920011795713706.
124. Cardoso, F. Early breast cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / F. Cardoso, S. Kyriakides, S. Ohno, P. Penault-Llorca, I. Poortmans, T. Rubio, S. Zackrisson, E. Senkus // *Ann. Oncol.* - 2019. - Vol. 30. - P. 1194-1220. DOI: 10.1093/annonc/mdz173.
125. Caruso, R. The burden of psychosocial morbidity related to cancer: patient and family issues / R. Caruso, M. Nanni, M. Riba, S. Sabato, L. Grassi // *Int. Rev. Psychiatry.* - 2017. - Vol. 29. – No. 5. - P. 389-402. DOI: 10.1080/09540261.2017.1288090.
126. Caruso, R. Depressive Spectrum Disorders in Cancer: Diagnostic Issues and Intervention. A Critical Review / R. Caruso, M. GiuliaNanni, M.B. Riba, S. Sabato, L. Grassi // *Curr. Psychiatry Rep.* - 2017. – Vol. 19. – No. 6. – P. 33. DOI: 10.1007/s11920-017-0785-7.
127. Carvalho, A. F. Major depressive disorder in breast cancer: a critical systematic review of pharmacological and psychotherapeutic clinical trials / A.F. Carvalho, T. Hyphantis, P.M. Sales, M.G. Soeiro-de-Souza, D.S. Macêdo, D.S. Cha, R.S. McIntyre, N. Pavlidis // *Cancer Treat. Rev.* - 2014. - Vol. 40. – No. 3. - P. 349-355. DOI: 10.1016/j.ctrv.2013.09.009.
128. Chad-Friedman, E. Psychological distress associated with cancer screening: A systematic review / E. Chad-Friedman, S. Coleman, L.N. Traeger, W. Pirl, R. Goldman, S. J. Atlas, E.R. Park // *Cancer.* - 2017. - Vol. 123. – No. 20. - P. 3882-3894. DOI: 10.1002/cncr.30904.
129. Chi, M.S. Single institute experience of intraoperative radiation therapy in early-stage breast cancer / M.S. Chi, H.L. Ko, C.C. Chen, C.H. Hsu, L.K. Chen, F.T. Cheng //

Medicine (Baltimore). - 2021. - Vol.100(46):e27842. DOI: 10.1097/MD.00000000000027842.

130. Desmarais, J.E. Interactions between tamoxifen and antidepressants via cytochrome P450 2D6 / J. E. Desmarais, K. J. Looper // J. Clin. Psychiatry. - 2009. - Vol. 70. - No. 12. - P. 1688-1697. DOI: 10.4088/JCP.08r04856blu.

131. Di Meglio, A. Lifestyle and quality of life in patients with early-stage breast cancer receiving adjuvant endocrine therapy / A. Di Meglio, D. Soldato, D. Presti, I. Vaz-Luis // Curr. Opin. Oncol. - 2021. - Vol. 33. - No. 6. - P. 553-573. DOI: 10.1097/CCO.0000000000000781.

132. Doege, D. Health-related quality of life in long-term disease-free breast cancer survivors versus female population controls in Germany / D. Doege, M.S.-Y. Thong, L. Koch-Gallenkamp, H. Bertram, A. Eberle, B. Holleczeck, R. Pritzkeleit, M. Waldeyer-Sauerland, A. Waldmann, S.R. Zeissig, S.R. // Breast Cancer Res. Treat. - 2019. - Vol. 175. - P. 499–510. DOI: 10.1007/s10549-019-05188-x.

133. Dorpat. T.L. Denial and Defence in the Therapeutic Situation. Jason Aronson Inc.: New Jersey, 1985. - 456 p. ISBN: 978-0876687550.

134. Duffy, L.S. Iatrogenic acute estrogen deficiency and psychiatric syndromes in breast cancer patients / L.S. Duffy, D.B. Greenberg, J. Younger, M.G. Ferraro // Psychosomatics. - 1999. - Vol. 40. - No. 4. - P. 304-308. DOI: 10.1016/S0033-3182(99)71223-5.

135. Ellegaard, M.B. Fear of cancer recurrence and unmet needs among breast cancer survivors in the first five years A cross-sectional study / M.B. Ellegaard, C. Grau, R. Zachariae, A. Bonde Jensen // Acta Oncol. - 2017. - Vol. 56. - P. 314–320. DOI: 10.1080/0284186X.2016.1268714.

136. Elobaid, Y. Breast cancer presentation delays among Arab and national women in the UAE: a qualitative study SSM / Y. Elobaid, T.C. Aw, J.N.W. Lim, S. Hamid, M. Grivna // Popul Health. - 2016. - Vol. 2. - P. 155-163. DOI: 10.1016/j.ssmph.2016.02.007.

137. Ernstmann, N. Psycho-oncology care in breast cancer centres: a nationwide survey / N. Ernstmann, A. Enders, S. Halbach, H. Nakata, C. Kehrer, H. Pfaff, F. Geiser // *BMJ Support Palliat Care*. – 2020. – Vol. 10(4).e36. DOI: 10.1136/bmjspcare-2018-001704.
138. Ersoy, M.A. An open-label long-term naturalistic study of mirtazapine treatment for depression in cancer patients / M. A. Ersoy, A. M. Noyan, H. Elbi // *Clin Drug Investig.* – 2008. – Vol. 28. – No. 2. –P. 113-120. DOI: 10.2165/00044011-200828020-00005.
139. Ewald, G. Das manisch Element in der Paranoia / G. Ewald // *Arch. Psychiat. Nervenkr.* – 1925. – No. 75. – P. 665.
140. Fahie-Wilson, M. Determination of prolactin: the macroprolactin problem / M. Fahie-Wilson, T.P. Smith // *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* - 2013. – Vol. 27. – No. 5. – P.725-742. DOI: 10.1016/j.beem.2013.07.002.
141. Feldman, H.S. Antidepressant drug therapy: addicts vs. nonaddicts / H.S. Feldman // *Psychosomatics*. – 1972. – Vol. 13. – No. 1. - 41-48.
142. Fenlon, D. Breast Cancer Symptom Working Party. Management of hot flushes in UK breast cancer patients: clinician and patient perspectives / D. Fenlon, A. Morgan, P. Khambaita, P. Mistry, J. Dunn, M.L. Ah-See, E. Pennery, M.S. Hunter // *J. Psychosom. Obstet Gynaecol.* – 2017. – Vol. 38. – No. 4. – P. 276-283. DOI: 10.1080/0167482X.2017.1350163.
143. Firouzbakht, M. Analysis of quality of life in breast cancer survivors using structural equation modelling: the role of spirituality, social support and psychological well-being / M. Firouzbakht, K. Hajian-Tilaki, D. Moslemi // *Int. Health.* - 2020. - Vol. 12. – No. 4. - P. 354-363. DOI:10.1093/inthealth/ihz108
144. Fischer, J. P. Longitudinal Assessment of Outcomes and Healthcare Resource Utilization After Immediate Breast Reconstruction-Comparing Implant- and Autologous-based Breast Reconstruction / J. P Fischer, J. P. Fox, J. A. Nelson, S.J. Kovach, J.M. Serletti // *Ann Surg.* – 2015. – Vol. 262. – No. 4. – P. 692-699. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001457.

145. Frampton, J.E. Duloxetine: a review of its use in the treatment of major depressive disorder / J.E. Frampton, G. L. Plosker // *CNS Drugs*. – 2007. – Vol. 21. – No. 7. – P. 581-609. DOI: 10.2165/00023210-200721070-00004.
146. Frank, J.D. Psychotherapy: the restoration of morale / J. D. Frank // *Am. J. Psychiatry*. - 1974. – Vol. 131. – No. 3. – P. 271-274. DOI: 10.1176/ajp.131.3.271.
147. Froes Brandao, D. Prolactin and breast cancer: The need to avoid undertreatment of serious psychiatric illnesses in breast cancer patients: A review / D. Froes Brandao, K. Strasser-Weippl, P.E. Goss // *Cancer*. - 2016. - Vol. 122. – No. 2. - P.184-188. DOI: 10.1002/cncr.29714.
148. Gandubert, C. Onset and relapse of psychiatric disorders following early breast cancer: a case-control study / C. Gandubert, I. Carrière, C. Escot, M. Soulier, A. Hermes, P. Boulet, K. Ritche, I. Chaudieu // *Psychooncology*. – 2009. – Vol. 18. –No. 10. – P. 1029-1037. DOI: 10.1002/pon.1469.
149. Gibbons, A. Coping with chemotherapy for breast cancer: Asking women what works / A. Gibbons, A. Groarke // *Eur. J. Onco.l Nurs*. - 2018. - Vol. 35. - P. 85-91. DOI: 10.1016/j.ejon.2018.06.003.
150. Ginsburg, O. Breast cancer early detection: A phased approach to implementation / O. Ginsburg, C.H. Yip, A. Brooks, A. Cabanes, M. Caleffi, J.A. Dunstan Yataco, B. Gyawali, V. McCormack, M. McLaughlin de Anderson, R. Mehrotra, A. Mohar, R. Murillo, L.E.Pace, E.D. Paskett, A. Romanoff, A.F. Rositch, J.R. Scheel, M. Schneidman, K. Unger-Saldaña, V. Vanderpuye, T.Y. Wu, S. Yuma, A. Dvaladze, C. Duggan, B.O. Anderson // *Cancer*. – 2020. – Vol. 126 (Suppl.10). – P. 2379-2393. DOI: 10.1002/cncr.32887.
151. Gok Metin, Z. Effects of progressive muscle relaxation and mindfulness meditation on fatigue, coping styles, and quality of life in early breast cancer patients: An assessor blinded, three-arm, randomized controlled trial / Z. Gok Metin, C. Karadas, N. Izgu, L. Ozdemir, U. Demirci // *Eu. J. Oncol. Nurs*. – 2019. – Vol. 42. – P. 116-125. DOI: 10.1093/annonc/mdz276.018.

152. Grassi, L. The use of antidepressants in oncology: a review and practical tips for oncologists / L. Grassi, M.G. Nanni, G. Rodin, M. Li, R. Caruso // *Ann. Oncol.* – 2018. – Vol. 29. – No. 1. – P.101-111. DOI: 10.1093/annonc/mdx526.
153. Grassi, L. Advancing psychosocial care in cancer patients / L. Grassi, D. Spiegel, M. Riba // *F1000Res.* - 2017. – Vol. 6. – P. 2083. DOI: 10.12688/f1000research.11902.1.
154. Grassi, L. Psychiatric and psychosocial implications in cancer care: the agenda of psycho-oncology / L. Grassi // *Epidemiol Psychiatr Sci.* – 2020. - 29:e89. DOI: 10.1017/S2045796019000829.
155. Grassi, L. The use of antidepressants in oncology: a review and practical tips for oncologists / L. Grassi, M.G. Nanni, G. Rodin, M. Li, R. Caruso // *Ann Oncol.* - 2018. – Vol. 29. – No. 1. – P.101-111. DOI: 10.1093/annonc/mdx526.
156. Grassi, L. Disparities and inequalities in cancer care and outcomes in patients with severe mental illness: Call to action / L. Grassi, M.B. Riba // *Psychooncology.* 2021. – Vol. 30. – No. 12. – P. 1997-2001. DOI: 10.1002/pon.5853.
157. Green, L. The research literature on cancer: A review of the literature. *Hlth Educ. on why women delay in seeking medical care for breast symptoms* / L. Green, B. Roberts // *Hlth Educ. Monographs.* Summer., 1974. - Vol. 2. – No. 2. – P. 129-135.
158. Greenlee, H. Clinical practice guidelines on the evidence-based use of integrative therapies during and after breast cancer treatment / H. Greenlee, M.J. DuPont-Reyes, L.G. Balneaves, L.E. Carlson, M.R. Cohen, G. Deng, J.A. Johnson, M. Mumber, D. Seely, S.M. Zick, L.M. Boyce, D. Tripathy // *CA Cancer J. Clin.* - 2017. - Vol. 67. – No. 3. - P. 194-232. DOI: 10.3322/caac.21397.
159. Guarino, A. The Effectiveness of Psychological Treatments in Women with Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis / A. Guarino, C. Polini, G. Forte, F. Favieri, I. Boncompagni, M. Casagrande // *J. Clin. Med.* - 2020. – Vol. 9. – No. 1. – P. 209. DOI: 10.3390/jcm9010209.
160. Haque, R. Tamoxifen and Antidepressant Drug Interaction in a Cohort of 16,887 Breast Cancer Survivors / R. Haque., J. Shi, J.E. Schottinger, S.A. Ahmed, T.C.

Cheetham, J. Chung, C. Avila, K. Kleinman, L.A. Habel, S.W. Fletcher, M.L. Kwan // *J. Nat. l. Cancer Inst.* - 2015. – Vol. 108. – No. 3. - DOI: 10.1093/jnci/djv337.

161. Hendersen, J. A psychiatric investigation of the delay factor in patient to doctor presentation in cancer / J. Henderson, I. Wittkower, M. Lougheed // *I. Psychosomatic Res.* – 1958. – No. 3. - P. 27-41. DOI: 10.1016/0022-3999(58)90014-X.

162. Henry, N.L. Pilot study of duloxetine for treatment of aromatase inhibitor-associated musculoskeletal symptoms / N.L Henry, M. Banerjee, M. Wicha, C. Van Poznak, J.B. Smerage, A.F. Schott, J.J. Griggs, D.F. Hayes // *Cancer.* – 2011. – Vol. 117(24). – P. 5469-5475. DOI: 10.1002/cncr.26230.

163. Heo, J. Psychiatric comorbidities among breast cancer survivors in South Korea: a nationwide population-based study / J. Heo, M. Chun, Y.-T. Oh, O.K. Noh, L. Kim // *Breast Cancer Res Treat.* - 2017. – Vol. 162. – No. 1. – P. 151-158. DOI: 10.1007/s10549-016-4097-0.

164. Ho, P.J. Health-related quality of life in Asian patients with breast cancer: a systematic review / P.J. Ho, S.A.M. Gernaat, M. Hartman, H.M. Verkooijen // *BMJ Open.* – 2018. – Vol. 8:e020512. DOI:10.1136/bmjopen-2017-020512.

165. Horowitz, M.J. Stress-Response Syndromes. In: Wilson J.P., Raphael B. (eds) *International Handbook of Traumatic Stress Syndromes. The Plenum Series on Stress and Coping.* Springer, Boston, MA, 1993. DOI: 10.1007/978-1-4615-2820-3_4.

166. Huang, L. An integrated bioinformatics approach identifies elevated cyclin E2 expression and E2F activity as distinct features of tamoxifen resistant breast tumors / L. Huang, S. Zhao, J.M. Frasor, Y. Dai // *PLoS One.* – 2011. – Vol. 6(7):e 22274. DOI: 10.1371/journal.pone.0022274.

167. Ilbawi, A.M. World Health Organization List of Priority Medical Devices for Cancer Management to Promote Universal Coverage / A.M. Ilbawi, A. Velazquez-Berumen // *Clin. Lab. Med.* - 2018. - Vol. 38. - No. 1. - P. 151-160. DOI: 10.1016/j.cll.2017.10.012.

168. Im, E. O. The efficacy of a technology-based information and coaching/support program on pain and symptoms in Asian American survivors of breast cancer / E. O. Im,

S. Kim, Y.L. Yang, W. Chee // *Cancer*. - 2020. – Vol. 126. – No. 3. – P. 670-680. DOI: 10.1002/cncr.32579.

169. Irarrázaval, O. M. E. Elección del mejor antidepresivo en pacientes con cáncer de mama en tratamiento con tamoxifeno: revisión de la evidencia básica y clínica [Antidepressants agents in breast cancer patients using tamoxifen: review of basic and clinical evidence] / O.M. E Irarrázaval, G. L. Gaete // *Rev. Med. Chil.* – 2016. – Vol. 144. – No. 10. – P. 1326-1335. DOI: 10.4067/S0034-98872016001000013.

170. Jin, Y. CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment / Y. Jin, Z. Desta, V. Stearns, B. Ward, H. Ho, K.H. Lee, T. Skaar, A.M. Storniolo., L. Li, A. Araba, R. Blanchard, A. Nguyen., L. Ullmer, J. Hayden, S. Lemler, R.M. Weinshilboum, J.M. Rae, D.F. Hayes, D.A. Flockhart // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2005. - Vol. 97. - No. 1. - P. 30-39. DOI: 10.1093/jnci/dji005.

171. Kang, J.I. The epidemiology of psychiatric disorders among women with breast cancer in South Korea: analysis of national registry data / J.I. Kang, N.Y. Sung, S.J. Park, C.G. Lee, B.O. Lee // *Psychooncology*. – 2014. – Vol. 23. – No. 1. – P. 35-39. DOI: 10.1002/pon.3369.

172. Kim, N.H. Dietary pattern and health-related quality of life among breast cancer survivors / N.H. Kim., S. Song, S.Y. Jung, E. Lee, Z. Kim, H.G. Moon, D.Y. Noh, J.E. Lee // *BMC Women's Health*. - 2018. - Vol. 18. – No. 1. – P. 65. DOI: 10.1186/s12905-018-0555-7.

173. Kimmick, G.G. Randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study of sertraline (Zoloft) for the treatment of hot flashes in women with early stage breast cancer taking tamoxifen / G.G. Kimmick, J. Lovato, R. McQuellon, E. Robinson, H.B. Muss // *Breast J.* – 2006. – Vol. 12. – No. 2. – P. 114-122. DOI: 10.1111/j.1075-122X.2006.00218.x.

174. Koga, M. Clonazepam for chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) / M. Koga, M. Nakadozono, K. Nukariya, H. Nogi, T. Kobayashi, K. Nakayama // *Anticancer Res.* – 2008. – Vol. 28(4C). – P. 2433-2436.

175. Kretschmer E. (Кречмер Э.) Строение тела и характер. Пер. с нем. М.-Л.; 1930, 304 с.

176. Ladee G. Hypochondrical syndromes. – Amsterdam, 1966. – 434 p.
177. Lafourcade, A. Factors associated with breast cancer recurrences or mortality and dynamic prediction of death using history of cancer recurrences: the French E3N cohort / A. Lafourcade, M. His, L. Baglietto, M-C. Boutron-Ruault, L. Dossus, V. Rondeau // BMC Cancer. - 2018. – Vol. 18. – P. 171. DOI: 10.1186/s12885-018-4076-4.
178. Lelorain, S. Long term posttraumatic growth after breast cancer: prevalence, predictors and relationships with psychological health / S. Lelorain, A. Bonnaud-Antignac, A. Florin // J. Clin. Psychol. Med. Settings. – 2010. – Vol. 17. – P. 14-22. DOI: 10.1007/s10880-009-9183-6.
179. Leysen, L. Prevalence and risk factors of sleep disturbances in breast cancersurvivors: Systematic review and meta-analyses / L. Leysen, A. LaHousse, J. Nijs, N. Adriaenssens, O. Mairesse, S. Ivakhnov, T. Bilterys, E. Van Looveren, R. Pas, D. Beckwée // Support. Care Cancer. - 2019. - Vol. 27. - P. 4401–4433. DOI: 10.1007/s00520-019-04936-5.
180. Liebowitz, M. R. Venlafaxine extended release vs placebo and paroxetine in social anxiety disorder / M.R. Liebowitz, A.J. Gelenberg, D. Munjack // Arch Gen. Psychiatry. – 2005. – Vol. 62. – No. 2. – P. 190-198. DOI: 10.1001/archpsyc.62.2.190.
181. Lofterød, T. Exploring the effects of lifestyle on breast cancer risk, age at diagnosis, and survival: the EBBA-Life study / T. Lofterød, H. Frydenberg, V. Flote, A.E. Eggen, A. McTiernan, E.S. Mortensen, L.A. Akslén, J.B. Reitan, T. Wilsgaard, L. Thune // Breast Cancer Res. Treat. – 2020. – Vol. 182. – No. 1. – P. 215-227. DOI: 10.1007/s10549-020-05679-2.
182. Loprinzi, C. L. Pilot evaluation of venlafaxine hydrochloride for the therapy of hot flashes in cancer survivors / C.L. Loprinzi, T.M. Pisansky, R. Fonseca, J.A. Sloan, K.M. Zahasky, S.K. Quella, P.J. Novotny, T.A. Rummans, D.A. Dumesic, E.A. Perez // J. Clin. Oncol. – 1998. – Vol. 16. – No. 7. – P. 2377-2381. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.7.2377.
183. Lowery-Allison, A.E. Sleep problems in breast cancer survivors 1-10 years posttreatment / A.E., Lowery-Allison, S.D. Passik, M.R. Cribbet, N. Kavey // Palliat Support Care. – 2018. – Vol. 16. – No. 3. – P. 325-334. DOI: 10.1017/S1478951517000311.

184. Maass, S.W.M.C. Long-term psychological distress in breast cancer survivors and their matched controls: A cross-sectional study / S.W.M.C Maass, L.M. Boerman., P.F.M. Verhaak., J. Du, G.H. de Bock, A.J. Berendsen // *Maturitas*. - 2019. – Vol. 130. – P. 6-12. DOI: 10.1016/j.maturitas.2019.09.003.
185. Mai, TTX. Prognostic Value of Post-Diagnosis Health-Related Quality of Life for Overall Survival in Breast Cancer: Findings from a 10-Year Prospective Cohort in Korea / T.T.X. Mai, J.H. Choi, M.K. Lee, Y.J. Chang, S.Y. Jung, H. Cho, E.S. Lee // *Cancer Res Treat*. - 2019. - Vol. 51(4). – P. 1600-1611. DOI: 10.4143/crt.2018.426.
186. Mayer-Gross W. Die Klinik der Schizophrenie. Handbuch der Geisteskrankheiten v.O. Bumke, Bd. IX, 1932.
187. Marques, V.A. Effects of Chemotherapy Treatment on Muscle Strength, Quality of Life, Fatigue, and Anxiety in Women with Breast Cancer / V.A. Marques, J.B. Ferreira-Junior, T.V. Lemos, R.F. Moraes, J.R.S. Junior, R.R. Alves, M.S. Silva, R. Freitas-Junior, C.A. Vieira // *Int. J. Environ Res. Public Health*. - 2020. - Vol. 17(19). - P. 7289. DOI: 10.3390/ijerph17197289.
188. Maurer, T. Health-Related Quality of Life in a Cohort of Breast Cancer Survivors over More Than 10 Years Post-Diagnosis and in Comparison to a Control Cohort / T. Maurer, K. Thöne; N. Obi, A.Y. Jung; S. Behrens, H. Becher, J. Chang-Claude // *Cancers*. - 2021. - Vol. 13. – P.1854. DOI: 10.3390/cancers13081854.
189. McCormack, V. Breast cancer survival and survival gap apportionment in sub-Saharan Africa (ABC-DO): a prospective cohort study / V. McCormack, F. McKenzie, M. Foerster, A. Zietsman, M. Galukande, C. Adisa, A. Anele, G. Parham, L.F. Pinder, H. Cubasch, M. Joffe, T. Beaney, M. Quaresma, K. Togawa, B. Abedi-Ardekani, B.O. Anderson, J. Schüz, I. Dos-Santos-Silva. // *Lancet Glob Health*. – 2020. – Vol. 8:e1203-e1212. DOI: 10.1016/S2214-109X(20)30261-8.
190. Mehnert, A. Psychotherapy in Palliative Care / A. Mehnert // *Psychother. Psychosom. Med. Psychol*. – 2015. – Vol. 65. – No. 9-10. – P. 387-396. DOI: 10.1055/s-0035-1552758.
191. MENOS4 trial: a multicentre randomised controlled trial (RCT) of a breast care nurse delivered cognitive behavioural therapy (CBT) intervention to reduce the impact

of hot flushes in women with breast cancer: Study Protocol / D. Fenlon, J. Nuttall, C. May, et al. / *BMC Womens Health*. - 2018. – Vol. 18. – No. 1. – P. 63. DOI: 10.1186/s12905-018-0550-z.

192. Mess, E. Assessment of the emotional condition of women with cancer / E. Mess, A. Ziembowska, J. Staś, W. Misiąg, M. Chabowski. // *Eur. Rev. Med. Pharmacol.Sci.* - 2021. - Vol. 25(17). - P. 5429-5435. DOI: 10.26355/eurrev_202109_26650.

193. Min, K.J. Antipsychotic agent thioridazine sensitizes renal carcinoma Caki cells to TRAIL-induced apoptosis through reactive oxygen species-mediated inhibition of Akt signaling and downregulation of Mcl-1 and c-FLIP(L) / K.J. Min, B.R. Seo, Y.C. Bae, Y.H. Yoo, T.K. Kwon // *Cell Death Dis.* – 2014. – Vol.5(2):e1063. DOI: 10.1038/cddis.2014.35.

194. Moodley, J. Understanding pathways to breast cancer diagnosis among women in the Western Cape Province, South Africa: a qualitative study / J. Moodley, L. Cairncross, T. Naiker, M. Momberg // *BMJ Open*. - 2016. 6:e009905. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-009905.

195. Möslinger-Gehmayr, R. A double-blind comparative study of the effectiveness and tolerance of paroxetine and amitriptyline in treatment of breast cancer patients with clinically assessed depression / R. Möslinger-Gehmayr, R. Zaninelli, A. Contu, C. Oberhoff, K. Gutschow, A.E. Schindler, R.U. Staab // *Zentralbl Gynakol* . - 2000. – Vol.122. – No. 4. – P. 195-202.

196. Mokhatri - Hesari1, P. Health-related quality of life in breast cancer patients: review of reviews from 2008 to 2018 / P. Mokhatri - Hesari1, A. Montazer // *Health Qual Life Outcomes* - 2020. – Vol. 18. – P. 338. DOI: 10.1186/s12955-020-01591-x.

197. Mutebi, M. Breast cancer treatment: A phased approach to implementation / M. Mutebi, B.O. Anderson, C. Duggan, C. Adebamowo, G. Agarwal, Z. Ali, P. Bird, J.M. Bourque, R. DeBoer, L.H. Gebrim, R. Masetti, S. Masood, M. Menon, G. Nakigudde, A. Ng'ang'a, N. Niyonzima, A.F. Rositch, K. Unger-Saldaña, C. Villarreal-Garza, A. Dvaladze, N.S. El Saghir, J.R. Gralow, A. Eniu // *Cancer*. - 2020. – Vol.126 (Suppl 10). – P. 2365-2378. DOI: 10.1002/cncr.32910.

198. Nadaraja, S. Impact of Age, Comorbidity, and FIGO Stage on Treatment Choice and Mortality in Older Danish Patients with Gynecological Cancer: A Retrospective RegisterBased Cohort Study / S. Nadaraja, T.L. Jørgensen, L.E. Matzen, J. Herrstedt // *Drugs. Real. World Outcomes.* – 2018. – Vol. 5. - No 4. - P. 225–235. DOI: 10.1007/s40801-018-0145-x.
199. Navari, R. M. Treatment of depressive symptoms in patients with early stage breast cancer undergoing adjuvant therapy / R. M. Navari, M.C. Brenner, M. N. Wilson // *Breast Cancer Res. Treat.* - 2008. – Vol. 112. – No. 1. – P. 197-201. DOI: 10.1007/s10549-007-9841-z.
200. Nolte, S. General population normative data for the EORTC QLQ-C30 health-related quality of life questionnaire based on 15,386 persons across 13 European countries, Canada and the Unites States / S. Nolte, G. Liegl, M. Petersen, N. Aaronson, A. Costantini, P. Fayers, M. Groenvold, B. Holzner, C. Johnson, G. Kemmler // *Eur. J. Cancer.* - 2019. - Vol. 107. - P. 153–163.
201. Ośmiałowska, E. Coping Strategies, Pain, and Quality of Life in Patients with Breast Cancer / E. Ośmiałowska, W. Misiąg, M. Chabowski, B. Jankowska-Polańska // *Clin. Med.* 2021, - Vol. 10(19), - P. 4469. DOI: 10.3390/jcm10194469.
202. Pack, G. The Culpability for Delay in the Treatment of Cancer / G. Pack, J. Gallo // *Am J Cancer.* – 1938. Vol. 33. – P. 443-458.
203. Pasquini, M. Depression in cancer patients: a critical review // *Clin. Pract. Epidemiol.* / M. Pasquini, M. Biondi // *Ment Health.* – 2007. – Vol. 3-2. DOI: 10.1186/1745-0179-3-2.
204. Pasquini, M. Quetiapine for tamoxifen-induced insomnia in women with breast cancer / M. Pasquini, A. Speca, M. Biondi // *Psychosomatics.* – 2009. – Vol. 50. –No. 2. – P. 159-161. DOI: 10.1176/appi.psy.50.2.159.
205. Paterson, R. Why do cancer patients delay? / R. Paterson // *Can. Med. Assoc. J.* – 1955. – Vol. 73. – No. 12. – P. 931–940.
206. Peuskens, J. The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: a comprehensive review / J. Peuskens. L. Pani, J. Detraux, M. De Hert

// CNS Drugs. – 2014. – Vol. 28. – No. 5. – P. 421-453. DOI: 10.1007/s40263-014-0157-3.

207. Pilevarzadeh, M. Global prevalence of depression among breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis / M. Pilevarzadeh, M. Amirshahi, R. Afsargharehbagh, H. Rafiemanesh, S.M. Hashemi, A. Balouchi // Breast Cancer Res. Treat. - 2019. - Vol. 176. - No. 3. - P. 519–533. DOI: 10.1007/s10549-019-05271-3.

208. Plevritis, S.K. Association of screening and treatment with breast cancer mortality by molecular subtype in US Women, 2000–2012 / S.K. Plevritis, D. Munoz, A.W. Kurian, N.K. Stout, O. Alagoz, A.M. Near, S.J. Lee, J.J. van den Broek, X. Huang, C.B. Schechter, B.L. Sprague, J. Song, H.J. de Koning, A. Trentham-Dietz, N.T. van Ravesteyn, R. Gangnon, Y. Chandler, Y. Li, C. Xu, M.A. Ergun, H. Huang, D.A. Berry, J.S. Mandelblatt // JAMA. – 2018. –Vol. 3. – P. 154–164. DOI: 10.1001/jama.2017.19130.

209. Ramaswami, R. Venlafaxine in management of hot flashes in women with breast cancer: a systematic review and meta-analysis / R. Ramaswami, M.D. Villarreal, D.M. Pitta, J.S. Carpenter, J. Stebbing, B. Kalesan // Breast Cancer Res. Treat. – 2015. – Vol. 152. – No. 2. – P. 231-237. DOI:10.1007/s10549-015-3465-5.

210. Ranjan A., Srivastava S. K. Penfluridol suppresses pancreatic tumor growth by autophagy-mediated apoptosis / A. Ranjan, S.K. Srivastava // Sci Rep. – 2016. – Vol. 6. – No. 1. – P. 26165. DOI: 10.1038/srep26165.

211. Ramani, S. Long-term subcutaneous infusion of midazolam for refractory delirium in terminal breast cancer / S. Ramani, A.B. Karnad // South Med. J. – 1996. – Vol. 89. – No. 11. – P. 1101-1103. DOI: 10.1097/00007611-199611000-00017.

212. Randomized Controlled Trial of Cognitive Behavioral Stress Management in Breast Cancer: A Brief Report of Effects on 5-Year Depressive Symptoms / Stagl JM, Antoni MH, Lechner S.C., L.C. Bouchard, B.B. Blomberg, S. Glück, R. P. Derhagopian, C. S. Carver // Health Psychol. – 2015. – Vol. 34. – No. 2. - P. 176-180. DOI: 10.1037/hea0000125.

213. Rand, K.L. Coping Among Breast Cancer Survivors: A Confirmatory Factor Analysis of the Brief COPE / K.L. Rand, A.A. Cohee, P.O. Monahan, L.I. Wagner,.

M.L. V.L. Shanahan Champion // *J Nurs Meas.* - 2019. – Vol. 27. – No. 2. – P. 259-276. DOI: 10.1891/1061-3749.27.2.259.

214. Ristevska-Dimitrovska, G. Resilience and Quality of Life in Breast Cancer Patients / G. Ristevska-Dimitrovska, I. Filov, D. Rajchanovska, P. Stefanovski, B. Dejanova // *Maced J. Med. Sci.* – 2015. = Vol. 3. – No. 4. – P. 727-731. DOI: 10.3889/oamjms.2015.1.

215. Roscoe, J.A. Effect of paroxetine hydrochloride (Paxil) on fatigue and depression in breast cancer patients receiving chemotherapy / J. A. Roscoe, G.R. Morrow, J.T. Hickok, K.M. Mustian, J.J. Griggs, S.E. Matteson, P. Bushunow, R. Qazi, B. Smith // *Breast Cancer Res.Treat.* – 2005. – Vol. 89. – No. 3. – P. 243-249. DOI: 10.1007/s10549-004-2175-1.

216. Rositch, A.F. The role of dissemination and implementation science in global breast cancer control programs: Frameworks, methods, and examples / A.F. Rositch, K. Unger-Saldaña, R.J. DeBoer, A. Ng'ang'a, B.J. Weiner // *Cancer.* - 2020. – Vol. 126 (Suppl 10). – P. 2394-2404. DOI: 10.1002/cncr.32877.

217. Rustad, J.K. Cancer and post-traumatic stress disorder: diagnosis, pathogenesis and treatment considerations / J.K Rustad., D. David, M.B. Currier // *Palliat Support Care.* – 2012. - Vol. 10. – No. 3. - P. 213-223. DOI: 10.1017/S1478951511000897.

218. Sandler, C. X. Randomized Evaluation of Cognitive-Behavioral Therapy and Graded Exercise Therapy for Post-Cancer Fatigue. / C. X. Sandler, D. Goldstein, S. Horsfield, B. K. Bennett, M. Friedlander, P. A. Bastick, C. R. Lewis, E. Segelov, F.M. Boyle, M. T. M. Chin, K. Webber, B. K. Barry, A. R. Lloyd // *J. Pain Symptom Manage.* - 2017. - Vol. 54. – No. 1. – P.74-84. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2017.03.015.

219. Sanjida, S. A systematic review and meta-analysis of prescribing practices of antidepressants in cancer patients / S. Sanjida, M. Janda, D. Kissane, J. Shaw, S.A. Pearson, T. DiSipio, J. Couper // *Psychooncology.* – 2016. – Vol. 25. – No. 9. – P. 1002-1016. DOI : 10.1002/pon.4048.

220. Schillani, G. Pharmacogenetics of escitalopram and mental adaptation to cancer in palliative care: report of 18 cases / G. Schillani, M.A. Capozzo, D. Era, M. De Vanna, L.

Grassi, M. A. Conte, T. Giraldo // *Tumori*. - 2011. – Vol. 97. –No. 3. – P. 358-361. DOI: 10.1700/912.10034.

221. Schmidt, M. E. Quality of life, problems, and needs of disease-free breast cancer survivors 5 years after diagnosis / M.E. Schmidt, J. Wiskemann, K. Steindorf // *Qual. Life Res.* - 2018. - Vol. 27. - P. 2077–2086.

222. Schou-Bredal, I. Is Dispositional Optimism Associated with Fatigue in Breast Cancer Survivors? / L. Schou-Bredal, K. Tøien // *Psychology*. – 2017. – Vol. 8. – P. 1762-1773. DOI: 10.4236/psych.2017.811116.

223. Sharma, N. Impact of Radiotherapy on Psychological, Financial, and Sexual Aspects in Postmastectomy Carcinoma Breast Patients: A Prospective Study and Management / N. Sharma, A. Purkayastha // *Asia Pac. J. Onco.l Nurs.* - 2017. – Vol. 4. –P. 69–76. DOI: 10.4103/2347-5625.199075.

224. Shim, E.J. Association of depression and anxiety disorder with the risk of mortality in breast cancer: a National Health Insurance Service study in Korea / E. J. Shim, J. W. Lee, J. Cho, H. K. Jung, N. H. Kim, J. E. Lee, J. Min, W. C. Noh, S-H Park, Y.S. Rim // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2020. – Vol. 179. – No. 2. - P. 491-498. DOI: 10.1007/s10549-019-05479-3.

225. Shin, S. Effect of empowerment on the quality of life of the survivors of breast cancer: The moderating effect of self-help group participation / S. Shin, H. Park H. // *Jpn. J. Nurs. Sci.* - 2017. – Vol. 14. – P. 311–319. DOI: 10.1111/jjns.12161.

226. Shin, W.K. The association between physical activity and health-related quality of life among breast cancer survivors / W.K. Shin, S. Song, S.Y. Jung // *Health Qual .Life Outcomes*. - 2017. – Vol. 15. – P. 132. DOI: 10.1186/s12955-017-0706-9.

227. Shushpanova, O. Different Nosogenic Reactions In Patients Withbreast Cancer / O. Shushpanova // *European Psychiatry*. – 2013. - Vol.28(S1). – P. 1. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0924-9338\(13\)76625-2](https://doi.org/10.1016/S0924-9338(13)76625-2).

228. Shushpanova, O. Mental Disorders in Patients Breast Cancer: Differentiated Approach to the Study Nozogeny / O. Shushpanova, T. Shushpanova // *European Psychiatry*. – 2017. – Vol.41(S1). – P. S671. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2017.01.1148.

229. Shushpanova, O. Therapy of breast cancer patients with disorders of the anxiety-depressive spectrum / O. Shushpanova, T. Shushpanova // *European Psychiatry*. – 2021. – Vol. 64(S1). – P. S748-749. DOI: 10.1192/j.eurpsy.2021.1983.
230. de Silva, A.V.D. Anxiety and coping in women with breast cancer in chemotherapy / A.V. Silva, E. Zandonade, M.H.C. Amorim // *Rev. Lat. Am. Enfermagem*. - 2017. – 25:e2891. DOI: 10.1590/1518-8345.1722.2891.
231. Specht, G. Uber die klmischeKardmalfrage der Paranoia / G. Specht // *ZblNervenheil*. – 1908. – Vol. 131. – SP 817-833.
232. Spiegel, D. Managing anxiety and depression during treatment / D. Spiegel, M. B. Riba // *Breast J*. - 2015. – Vol. 21. – No. 1. – P. 97-103. DOI: 10.1111/tbj.12355. Epub 2014 Nov 6.
233. Stearns, V. Paroxetine is an effective treatment for hot flashes: results from a prospective randomized clinical trial / V. Stearns, R. Slack, N. Greep, R. Henry-Tilman, M. Osborne, C. Bunnell, L. Ullmer, A. Gallagher, J. Cullen, E. Gehan, D. F. Hayes, C. Isaacs // *J. Clin. Oncol*. – 2005. – Vol. 23(28). – P. 6919-6930. DOI: 10.1200/JCO.2005.10.081.
234. Strójkwaś, K. Emotional and psychosomatic disorder among female patients undergoing breast cancer diagnosis / K. Strójkwaś, A. Florkowski, I. Jeżowska-Smorąg, I. Gądek, K. Zboralski, M. Macander, M. Przybyszewska, P. Wierzbiński // *Pol. Merkur Lekarski*. - 2015. – Vol. 39(233). – P. 287-291.
235. Sung, H. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / H. Sung, J. Ferlay, R. L. Siegel, M. Laversanne, I. Soerjomataram, A. Jemal, F. Bray // *CA Cancer J. Clin*. - 2021. – Vol. 71. – No. 3. – P. 209–249. DOI: 10.3322/caac.21660.
236. Tölle, R. Somatopsychic aspects of paranoia / R. Tolle // *Psychopatology*. - 1993. – No. 26. - P.127-137.
237. Tong, F.Z. Effect of diazepam on delayed nausea and vomiting caused by anticancer agents / F.Z. Tong, J.Q. Zhang, X.M. Qiao, Y.C. Mao, F.Y. Meng, H.J. Liu, S. Hui, W. Shu, J. Hong // *Cancer & Chemotherapy*. – 1998. – Vol. 25. – No. 3. – P. 391-395.

238. Torta, R. Sertraline effectiveness and safety in depressed oncological patients / R. Torta, I. Siri, P. Caldera // *Support Care Cancer*. – 2008. – Vol. 16. – No. 1. – P. 83-91. DOI: 10.1007/s00520-007-0269-0.
239. Torta, R. Duloxetine for the treatment of mood disorder in cancer patients: a 12-week case-control clinical trial / R. Torta, P. Leombruni, R. Borio, L. Castelli // *Hum Psychopharmacol*. - 2011. – Vol. 26. – No. 4-5. – P. 291-299. DOI: 10.1002/hup.1202.
240. Valderrama Rios, M. C. Anxiety and Depression Disorders in Relation to the Quality of Life of Breast Cancer Patients with Locally Advanced or Disseminated Stage / M.C. Valderrama, R. Sánchez Pedraza // *Rev Colomb Psiquiatr*. - 2018. – Vol. 47. – No. 4. – P. 211-220. DOI: 10.1016/j.rcp.2017.04.003.
241. Tsavaris, N. Comparative study of tropisetron with the addition of dexamethasone or alprazolam in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy with CEF (cyclophosphamide, epirubicin and 5-fluorouracil) / N. Tsavaris, C. Kosmas, M. Vadiaka, S. Sougioultzis, A. Kontos, A. Agelopoulou, D. Boulamatsis, C. Koufos // *J. Chemother*. - 2001. – Vol. 13. – No. 6. – P. 641-647. DOI: 10.1179/joc.2001.13.6.641.
242. Van Leeuwen, M. Understanding the quality of life (QOL) issues in survivors of cancer: towards the development of an EORTC QOL cancer survivorship questionnaire / M. Van Leeuwen, O. Husson, P. Alberti, M. van Leeuwen, O. Husson, P. Alberti, J. I. Arraras, O.L. Chinot, A. Costantini, A. Darlington, L. Dirven, M. Eichler, E.B. Hammerlid, B. Holzner, C.D. Johnson, M. Kontogianni, T. K. Kjær. // *Health Quall Life Outcomes*. - 2018. - Vol. 16. No. 1. - P. 114. DOI:10.1186/s12955-018-0920-0.
243. Vasileva, A. Typology of psychotherapeutic targets and changes in state of patients with neurotic disorders in the cours of personality-oriented (reconstructive) psychotherapy / A. Vasileva, T. Karavaeva, S. Lyashkovskaya // *Archives of Psychiatry and Psychotherapy*. - 2017. - Vol. 4. - P. 22-31. DOI: 10.12740/APP/80167.
244. Velazquez Berumen, A. Defining priority medical devices for cancer management: a WHO initiative / A. Velazquez Berumen, G. Jimenez Moyao, N.M. Rodriguez, A.M. Ilbawi, A. Migliore, L.N. Shulman // *Lancet Oncol*. – 2018. – Vol.19(12):e709-e719. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30658-2.

245. Vie, J. Quelques terminaisons des delires chroniques. / J. Vie // Ann. Med. Psychol. - 1939. – Vol. 2 - P. 461.
246. Vig, S. Olanzapine is effective for refractory symptoms chemotherapy induced nausea and vomiting irrespective of chemo therapy emetogenicity / S. Vig, L. Seibert, M.R. Green // J. Cancer Res. Clin. Oncol. – 2014. – Vol. 140. – No. 1. – P. 77-82. DOI: 10.1007/s00432-013-1540-z.
247. Wang, J. S. Antipsychotic drugs inhibit the function of breast cancer resistance protein / J. S. Wang, H.J. Zhu, J. S. Markowitz, J. L. Donovan, H. J. Yuan, C.L. Devane // Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. – 2008. – Vol.103. – No. 4. – P.336-341. DOI: 10.1111/j.1742-7843.2008.00298.x.
248. Wang, X. Prognostic value of depression and anxiety on breast cancer recurrence and mortality: a systematic review and meta-analysis of 282,203 patients / X. Wang, N. Wang, L. Zhong, S. Wang, Y. Zheng, B. Yang, J. Zhang, Y. Lin, Z. Wang // Mol Psychiatry. – 2020. - Vol. 25. – No. 12. – P. 3186–3197. DOI: 10.1038/s41380-020-00865-6.
249. Webber, C. Identifying predictors of delayed diagnoses in symptomatic breast cancer: a scoping review / C. Webber, L. Jiang, E. Grunfeld, P.A. Groome // Eur. J. Cancer Care (Engl). - 2017. - Vol. 26. - No. 2. DOI: 10.1111/ecc.12483.
250. Wedret, J. Interactions between antidepressants, sleep aids and selected breast cancer therapy / J.J. Wedret, T.G. Tu, D. Paul., C. Rousseau, A. Bonta, R.G. Bota // Ment Illn. - 2019. – Vol. 11. – No. 1. – P. 8115. DOI: 10.4081/mi.2019.8115.
251. Weitbrecht, H. Zur Typologie depressiver psychosen / H. Weitbrecht // Fortschritte der Neurologie Psychiatrie und ihren Grenzgebiete. - 1952. – No. 6. - S. 247-269.
252. Wild, C.P. World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention / Edited by C.P. Wild, E. Weiderpass, B.W. Stewart // Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. - 2020. ISBN: 978-92-832-0448-0. <http://publications.iarc.fr/586>.
253. Wiśniewska, I. The pharmacological and hormonal therapy of hot flushes in breast cancer survivors / I. Wiśniewska, B. Jochymek, M. Lenart-Lipińska, M. Chabowski // Breast Cancer. - 2016. - Vol. 23. – No. 2. – P.178-182. DOI: 10.1007/s12282-015-0655-2.

254. Wöckel, A. Predictors of the course of quality of life during therapy in women with primary breast cancer / A. Wöckel, L. Schwentner, M. Krockenberger, R. Kreienberg, W. Janni, M. Wischnewsky, K. Thorsten, F. Felix, F. Riccardo, M. Blettner, S. Singer // *Qual Life Res.* – 2017. – Vol. 26. – No. 8. – P. 2201–2208. DOI: 10.1007/s11136-017-1570-0.

255. Wyld, L. Bridging the age gap in breast cancer. Impacts of omission of breast cancer surgery in older women with oestrogen receptor positive early breast cancer. A risk stratified analysis of survival outcomes and quality of life / L. Wyld, M.W.R. Reed, J. Morgan, K. Collins, S. Ward, G.R. Holmes, M. Bradburn, S. Walters, M. Burton, E/Herbert, K. Lifford, A. Edwards, A. Ring, T. Robinson, C. Martin, T. Chater, K. Pemberton, A. Shrestha, A. Brennan, K.L. Cheung, A. Todd, R. Audisio, J. Wright, R. Simcock, T. Green, D. Revell, J. Gath, K. Horgan, C. Holcombe, M. Winter, J. Naik, R. Parmeshwar, J. Patnick, M. Gosney, M. Hatton, A.M. Thomson // *Eur. J. Cancer.* - 2021. - Vol. 142. - P. 48-62. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.10.015.

256. Van Leeuwen, M. Understanding the quality of life (QOL) issues in survivors of cancer: towards the development of an EORTC QOL cancer survivorship questionnaire / M. Van Leeuwen, O. Husson, P. Alberti, J.I. Arraras, O.L. Chinot, A. Costantini, A.S. Darlington, L. Dirven, M. Eichler, E.B. Hammerlid, B. Holzner, C.D. Johnson, M. Kontogianni, T.K. Kjær, O. Morag, S. Nolte, A. Nordin, A. Pace, M. Pinto, K. Polz, J. Ramage, J.C. Reijneveld, S. Serpentine, K.A. Tomaszewski, V. Vassiliou, I.M. Verdonck-de Leeuw, I. Vistad, T.E. Young N.K. Aaronson, L.V. van de Poll-Franse // *Health Qual Life Outcomes.* – 2018. – Vol. 16. – No. 1. – P. 114. DOI: 10.1186/s12955-018-0920-0.

257. Yde, C.W. The antipsychotic drug chlorpromazine enhances the cytotoxic effect of tamoxifen in tamoxifen-sensitive and tamoxifen-resistant human breast cancer cells / C.W. Yde, M.P. Clausen, M.V. Bennetzen, A.E. Lykkesfeldt, O.G. Mouritsen, B. Guerra // *Anticancer Drugs.* - 2009. - Vol. 20. – No. 8. – P. 723-735. DOI: 10.1097/CAD.0b013e32832ec041.

258. Yeh, C.T. Trifluoperazine, an antipsychotic agent, inhibits cancer stem cell growth and overcomes drug resistance of lung cancer / C.T. Yeh, A.T. Wu, P.M. Chang, K.Y.

Chen, C.N. Yang, S.C. Yang, C.C. Ho, C.C. Chen, Y.L. Kuo, P.Y. Lee, Y.W. Liu, C.C. Yen, M. Hsiao, P.J. Lu, J.M. Lai, L.S. Wang, C.H. Wu, J.F. Chiou, P.C. Yang, C.Y. Huang // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* - 2012. - Vol. 186. – No. 11. - P. 1180-1188. DOI: 10.1164/rccm.201207-1180OC.

259. Yi, J. C Anxiety and Depression in Cancer Survivors / J.C. Yi, K.L. Syrjala // *Med. Clin. North Am.* - 2017. - Vol. 101. – No. 6. - P. 1099-1113. DOI: 10.1016/j.mcna.2017.06.005.

260. Yu, J. Uneven recovery patterns of compromised health-related quality of life (EQ-5D-3 L) domains for breast Cancer survivors: a comparative study / J. Yu, W.S. Son, S.B. Lee, I.Y. Chung, B.H. Son, S.H. Ahn, M.W. Jo, J.W. Lee // *Health Qual. Life Outcomes.* - 2018. – Vol. 16. – No. 1. – P. 143. DOI: 10.1186/s12955-018-0965-0.

261. Zhang, M.M. N6-methyladenosine Regulator-Mediated Immune Genes Identify Breast Cancer Immune Subtypes and Predict Immunotherapy Efficacy // M.M. Zhang, Y.L. Lin, W.F. Zeng, Y. Li, Y. Yang, M. Liu, Y.J. Ye, K.W. Jiang, S. Wang // *Front Genet.* – 2021. – Vol. 17. – No. 12. – P. 790888. DOI: 10.3389/fgene.2021.790888. eCollection 2021.

262. Zhelev, Z. Phenothiazines suppress proliferation and induce apoptosis in cultured leukemic cells without any influence on the viability of normal lymphocytes. Phenothiazines and leukemia / Z. Zhelev, H. Ohba, R. Bakalova, V. Hadjimitova, M. Ishikawa, Y. Shinohara, Y. Baba // *Cancer Chemother Pharmacol.* – 2004. - Vol. 53. – No. 3. – P. 267-275. DOI: 10.1007/s00280-003-0738-1.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1 Корреляционная матрица коэффициентов Фехнера (под диагональю) и их соответствующая статистическая значимость (над диагональю) для выборки № 1

	PD_HIST	PD_SHIZ	PD_evad	ACC_HYP	ACC_ANX	ACC_BP	AnDepNR	AnDisNR	AnHypNR
PD_HIST	1								
PD_SHIZ	-0.82	1							0.012
PD_evad	-0.29	-0.31	1						
ACC_HYP	-0.06	0.26	-0.33	1			0.0001	0.0001	
ACC_ANX	-0.08	-0.14	0.38	-0.87	1		0.0001	0.0001	
ACC_BP	0.30	-0.25	-0.08	-0.26	-0.23	1			
AnDepNR	0.22	-0.39	0.29	-0.87	0.76	0.23	1		
AnDisNR	0.01	0.12	-0.21	0.65	-0.57	-0.17	-0.74	1	
AnHypNR	-0.34	0.42	-0.13	0.39	-0.34	-0.10	-0.44	-0.25	1

Примечание к приложению 1,2:

PD_Hist истерическое расстройство личности

PD_Shiz шизоидное расстройство личности

PD_Evad избегающее расстройство личности

PD_Ankst ананкастное расстройство личности

ACC_Hyp гипертимная акцентуация

ACC_Anх тревожная акцентуация

ACC_BP аффективная акцентуация

ACC_Prn паранояльная акцентуация

AnDepNR тревожно - депрессивная нозогенная реакция

AnDisNR тревожно - диссоциативная нозогенная реакция

AnHypNR тревожно - маниакальная нозогенная реакция

HypDPD развитие личности по типу ипохондрической дистимии

PrncPD паранояльное развитие личности

RebornPD развитие личности по типу новой (второй) жизни

AberrPD развитие личности по типу аберрантной ипохондрии

Приложение 2 Корреляционная матрица коэффициентов Фехнера (под диагональю) и статистическая значимость p (над диагональю) для выборки № 2

	PD_HIST	PD_SHIZ	PD_evad	PD_ankst	ACC_HYP	ACC_ANX	ACC_BP	ACC_PRN	AnDepNR	AnDisNR	AnHypNR	HypDPD	PrncPD	RebornPD	AberrPD	PTGPD
PD_HIST	1								0.03		0.01	0.03	0.05			0.01
PD_SHIZ	-0.78	1								0.04	0.04	0.03	0.05		0.01	0.03
PD_evad	-0.21	-0.32	1						0.01	0.00		0.02				
PD_ankst	-0.15	-0.22	-0.06	1							0.00		0.00			
ACC_HYP	-0.26	0.38	-0.18	-0.12	1				0.05			0.00	0.05	0.01	0.00	0.00
ACC_ANX	0.03	-0.09	0.30	-0.19	-0.58	1			0.00		0.00	0.00	0.01	0.05	0.01	
ACC_BP	0.45	-0.36	-0.09	-0.07	-0.20	-0.31	1					0.04				0.00
ACC_PRN	-0.12	0.11	-0.13	0.44	-0.28	-0.34	-0.15	1	0.02		0.00	0.00	0.00			
AnDepNR	0.30	0.01	0.34	-0.23	-0.27	0.43	0.02	-0.33	1			0.00				
AnDisNR	0.02	-0.29	0.56	-0.10	0.22	-0.12	0.15	-0.24	-0.60	1						
AnHypNR	0.38	0.28	-0.15	0.39	0.11	-0.40	-0.17	0.63	-0.60	-0.27	1					
HypDPD	0.18	0.17	0.32	-0.18	-0.45	0.85	-0.29	-0.41	0.45	-0.08	-0.46	1				
PrncPD	0.22	0.24	-0.13	0.22	0.28	-0.34	-0.15	1.00	-0.33	-0.24	0.63	-0.41	1			
RebornPD	0.09	0.03	-0.08	-0.06	0.25	0.11	-0.09	-0.13	-0.04	0.20	-0.15	-0.26	-0.13	1		
AberrPD	-0.29	0.36	-0.11	-0.08	0.65	-0.38	-0.13	-0.18	-0.46	0.21	0.35	-0.35	-0.18	-0.11	1	
PTGPD	0.20	0.10	-0.13	-0.09	0.38	-0.44	0.71	-0.21	0.19	0.01	-0.24	-0.41	-0.21	-0.13	-0.18	1