

Самушия Марина Антиповна

**ПСИХИЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА У БОЛЬНЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ
НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ОРГАНОВ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ
СИСТЕМЫ**

(клиника, эпидемиология, терапия)

14.01.06 – «Психиатрия»

(медицинские науки)

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук

МОСКВА – 2015

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр психического здоровья»

Научный консультант:

академик РАН, доктор медицинских наук,
профессор

Смулевич Анатолий Болеславович

Официальные оппоненты:

Незнанов Николай Григорьевич,

заслуженный работник высшей школы РФ, доктор медицинских наук, профессор,
Федеральное государственное бюджетное учреждение Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева, директор

Барденштейн Леонид Михайлович,

доктор медицинских наук, профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.Е. Евдокимова, заведующий кафедрой психиатрии и медицинской психологии

Горобец Людмила Николаевна,

доктор медицинских наук, профессор, Московский научно-исследовательский институт психиатрии – филиал ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии» Минздрава России, заведующая отделом психиатрической эндокринологии

Ведущая организация:

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Защита состоится «06» апреля 2015 г. В 11 часов на заседании диссертационного совета Д 001.028.01 в ФГБНУ «НЦПЗ» по адресу: 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 34.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ «НЦПЗ» по адресу: 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 34. и на сайте <http://www.ncpz.ru>

Автореферат разослан «__» _____ 2015 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук

Никифорова И.Ю.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Актуальность исследования. Изучение психических расстройств у больных злокачественными новообразованиями органов женской репродуктивной системы (РОЖРС) является актуальной проблемой, прежде всего в связи с их высокой распространенностью. При новообразованиях молочной железы частота диагностируемых психических нарушений колеблется в пределах 16,3%-70% (Morris T. et al., 1977; Montazeri A. et al., 2001; Ortiz-Pagan S. et al., 2009; Fafouti M., Paparrigopoulos T., 2010), при опухолях гинекологической области (яичники, тело, шейка матки) – 17-50% (Kornblith A.V. et al., 1995; Thompson D.S., Shear M.K., 1998; Mendonsa R.D., Appaya P., 2010). Среди психопатологических синдромов, выявляемых у пациентов с РОЖРС, как высокочастотные определены депрессивные и тревожные - 20-30% (Middleboe T., 1994; Bodurka-Bevers D. et al., 2000). В рамках дискретных категорий в соответствии с МКБ-10 выделяют психогенные расстройства: шоковые реакции (Mehnert A. et al., 2011; Wise T.N. et al., 2013), расстройства адаптации, ПТСР и др. (Andrykowski M.A., Cordova M.J., 1998; Mehnert A., Koch U., 2007; Holland J.C. et al., 2010); аффективные нарушения: эндоформная депрессия, большое депрессивное расстройство, дистимия (Okamura M. et al., 2005; Ell K. et al., 2008; Wise T.N. et al., 2013); соматоформные: синдром фантомных болей (Björkman B. Et al., 2008) и соматогенные расстройства: астения (Curt G.A. et al., 2000), посткастрационные расстройства (Morrow P.K.H. et al., 2011; MacLaughlan S. D., 2013), делирий (Breitbart W. et al., 2002; Morita T., 2004).

Судя по материалам современных исследований, представленный в доступных публикациях, целый ряд проблем, связанных с психическими нарушениями при злокачественных новообразованиях органов женской репродуктивной системы, требует дальнейшего изучения. Не разработана психопатологическая концепция, позволяющая интерпретировать типологическое многообразие психогений, манифестирующих в связи с РОЖРС и механизмы их формирования. Изучение психических расстройств, регистрируемых на разных этапах течения онкологического заболевания, подтверждает тот факт, что психопатологические синдромы имеют клиническую динамику, существенно изменяющую спектр и показатели распространенности в ходе течения хронической соматической патологии (Morris T. et al., 1977; Silberfarb P.M. et al., 1980; Krouse H.J., Krouse J.H., 1981). Однако приведенные в литературе результаты изучения спектра психической патологии на отдельных этапах РОЖРС строятся на анализе разрозненных исследований, при этом обобщение данных затрудняется в связи с

использованием различных диагностических инструментов и оценочных критериев. Изучение роли патохарактерологических аномалий в процессе формирования провоцированных злокачественными новообразованиями психических расстройств, являющееся предметом ряда исследований (Lazarus R. S., 1966; Folkman, S., 1986; Heim, E., 1988; Никольская И.М., Грановская Р.М., 2000), также не представляется завершенным.

Анализ и систематика психических расстройств, значимо снижающих показатели качества жизни, комплаентности и сроки выживаемости больных с РОЖРС, являются актуальной междисциплинарной проблемой как для клинической психиатрии, так и для онкологии. Соответственно, необходимо дальнейшее развитие исследований в этом направлении с целью создания систематики психопатологических нарушений у больных РОЖРС, релевантной как для психиатров, так и для онкологов.

Степень разработки темы исследования. Данные о распространенности, распределении и типологической дифференциации психических расстройств у пациенток с РОЖРС, приведенные в отдельных публикациях, не создают возможности провести обобщенный анализ психической патологии с учетом их изучения на различных этапах течения онкологического заболевания, а также в связи с использованием различных инструментов диагностики при отсутствии общей таксономии психопатологических синдромов. Не разработана интегративная систематика обсуждаемых расстройств, в основу которой был бы положен единый классификационный принцип. Такая типологическая квалификация будет способствовать значительной оптимизации диагностических и терапевтических алгоритмов.

Эпидемиологические показатели распространенности психических расстройств при РОЖРС, по данным разных публикаций, варьируются в пределах от 16 до 70% и, соответственно, не отражают реальную ситуацию в отношении обсуждаемого контингента больных.

Купирование психических расстройств в условиях активного лечения онкологического заболевания требует разработки показаний и схем комбинированной терапии, проводимой с учетом взаимодействия (побочных эффектов, осложнений) психотропных средств и медикаментов, применяемых к больным со злокачественными новообразованиями органов женской репродуктивной системы. Несмотря на уже имеющиеся данные, информация о транзакции препаратов требует обновления и дополнения.

Цели и задачи. Цель настоящего исследования – разработка модели эпидемиологической, психопатологической и конституционально-

патохарактерологической организации психической патологии (с учетом психофармакологических и психотерапевтических воздействий), манифестирующей в связи с диагностикой и течением онкологического заболевания органов женской репродуктивной системы.

Задачи:

1. Верификация ключевого эпидемиологического показателя (распространенности) как для всей совокупности психических расстройств, так и дифференцированно, по отдельным клиническим категориям в соответствии с этапом течения РОЖРС;
2. Разработка типологической дифференциации (систематики) изученных расстройств, представляющих собой континуум ранжированных в соответствии с этапом течения онкологической патологии психопатологических синдромов;
3. Изучение клиники и закономерностей динамики затяжных форм нозогений: развитий и эндоформных аффективных расстройств;
4. Определение вклада конституционально-патохарактерологического предрасположения в формирование провоцированных соматическим стрессом психических расстройств;
5. Разработка и определение основных методов лечения, дифференцированных в соответствии с разработанной систематикой изученных расстройств, выделения препаратов различных психофармакологических классов с низким уровнем риска взаимодействия с противоопухолевыми средствами.

Научная новизна. В отличие от ранних исследований психической патологии, регистрируемой в группе больных РОЖРС, в которых анализировались (преимущественно с клинико-эпидемиологических, в редких случаях, с психопатологических позиций) такие категории психогенных расстройств как шоковые реакции («деморализация») (Mehnert A. et al., 2011; Wise T.N., Biondi M., 2013), расстройства тревожно-фобического круга (Middleboe T., 1994; Bodurka-Bervers D. et al., 2000), посттравматические стрессовые расстройства (Andrykowski M.A., Cordova M.J., 1998; Mehnert A., Koch U., 2007; Holland J.C. et al., 2010), аффективные расстройства (эндоформные депрессии/гипомании, дистимия, БДР) (Okamura M. et al., 2005; Ell K. et al., 2008), впервые систематически исследован ряд ранее не выделявшихся психопатологических симптомокомплексов. К последним относятся ипохондрическое развитие по типу «паранойи борьбы», соматореактивная циклотимия, реакция избегания/откладывания.

Впервые единым инструментом обследованы категории больных, находящихся на различных этапах лечения РОЖРС (диагностический этап, госпитальный этап, ремиссия, этап прогрессирования/рецидива), что позволило выявить закономерности распределения и распространенность различных категорий психических расстройств в зависимости от этапа течения изучаемой хронической соматической патологии. Проведенная эпидемиологическая работа позволила в отличие от ранее представленных разрозненных исследований (Montazeri A., Jarvandi S., 2001; Ell K., Sanchez K., 2005), обобщить результаты на основании единого диагностического инструмента и оценочных критериев.

Полученные в ходе эпидемиологического исследования результаты позволили также установить закономерности распределения расстройств и акцентуаций личности относительно определенных вариантов нозогений. На этой базе разработана модель (не имеющая аналогов) интерпретации дименсиональных структур конституциональных аномалий и соматического стресса с выделением 3-х типов взаимодействий: «фильтр», «коннектор», «блокатор», позволяющая концептуализировать типологическую фрагментацию нозогений.

Несмотря на ранее проводившиеся исследования, посвященные изучению рисков нежелательных взаимодействий средств психофармакотерапии и противоопухолевых препаратов (Wang D. Y. et al., 1988; Mor G. et al., 2005; Yurkovetsky Z. et al., 2007; Holland J. et al., 2010; Wise T.N. et al., 2013), впервые разработаны и верифицированы принципы лечения психической патологии, наблюдающейся в онкологической клинике с учетом интеракции психотропных и противоопухолевых средств; выделено 3 уровня риска нежелательных взаимодействий психофармакологических медикаментов с препаратами, применяемыми для терапии опухолей органов женской репродуктивной системы.

Теоретическая и практическая значимость исследования определяется *решением проблемы* клинической систематики, эпидемиологии и терапии психических расстройств, манифестирующих у больных со злокачественными новообразованиями органов женской репродуктивной системы.

Определение вклада расстройств личности в структуру психических расстройств, формирующихся у больных РОЖРС, *решает значимую проблему* конституциональной предрасположенности нозогенно-провоцированных психических расстройств и открывает новые возможности для диагностики и терапии психогенных реакций при других соматических заболеваниях.

Разработанные методы психофармакотерапии, проводимой с учетом вероятных транзакций с противоопухолевыми средствами, позволяют оптимизировать политерапевтическое воздействие и расширить возможности применения психотропных средств в онкологической практике.

Методология и методы исследования. Настоящее исследование выполнено в период с 2006 по 2014 гг. в отделении соматогенных расстройств (руководитель - проф. С.В. Иванов) Отдела по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств (руководитель – акад. РАН, проф. А.Б. Смулевич) ФГБУ «НЦПЗ» РАМН (директор – акад. РАН, проф. А.С. Тиганов) на базе ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН (директор – академик РАН М.И. Давыдов) (на основании договора о научном сотрудничестве).

В исследование включены больные (N=547) с установленным диагнозом онкологического заболевания органов женской репродуктивной системы (злокачественные новообразования молочной железы (МКБ-10 C50), шейки матки (МКБ-10 C53), тела матки (МКБ-10 C54), яичника (МКБ-10 C56), находящиеся на стационарном или амбулаторном лечении в ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, давшие информированное согласие на обследование психиатром, тяжесть соматического состояния которых не препятствовала клиническому и клинико-эпидемиологическому обследованию.

Общее число больных представлено 3-мя выборками: эпидемиологической (N=248), клинической (N=179) и выборкой фармакотерапии нозогенных депрессий (N=120).

В выборку эпидемиологического исследования включалась каждая 3-ая пациентка из последовательно поступавших больных с диагнозом РОЖРС в подразделения НИИ клинической онкологии ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАН за период с сентября 2010 по апрель 2011 года. Из пациентов общей эпидемиологической выборки сформировано три эпидемиологических группы: пациентки с впервые диагностированным онкологическим заболеванием (n=93); больные со стойкой ремиссией РОЖРС (более 3-х лет) (n=55); третью эпидемиологическую группу составили пациентки с прогрессированием/рецидивом опухоли органов женской репродуктивной системы (n=100).

Выборка клинического исследования (N=179) сформирована из числа больных с выявленными клинически завершенными психопатологическими расстройствами, манифестирующими вслед за диагностикой РОЖРС. Пациентки выборки были

госпитализированы или находились на амбулаторном наблюдении в отделениях НИИ клинической онкологии ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН: гинекологическое отделение (руководитель д.м.н. проф. В.П. Козаченко), отделение химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей (руководитель д. м. н, проф., член-корреспондент РАН М.Р. Личиницер), отделение химиотерапии (руководитель д.м.н., проф. В.А. Горбунова) за период с февраля 2006 по сентябрь 2010 года.

Особенности клинического материала обусловили необходимость разделить клиническую выборку на группы для оценки динамики изучаемых психопатологических расстройств. В зависимости от стадии РОЖРС сформированы 4 группы пациенток: 1) группа пациенток на этапе диагностики и определения методов лечения (n=58); 2) группа больных, госпитализированных и получающих лечение в связи с впервые выявленным РОЖРС в ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» (n=49); 3) пациентки в состоянии ремиссии РОЖРС (более 3-х лет) (n=25); 4) пациентки, госпитализированные и получающие лечение по поводу прогрессирования/рецидива онкологического заболевания женских репродуктивных органов (n=47).

Выборку исследования фармакотерапии нозогенных депрессий составили 120 больных. Критерии включения в выборку исследования: верифицированный диагноз злокачественного новообразования органов женской репродуктивной системы (заболевания молочной железы, яичника, тела и шейки матки) с выявленным на момент обследования депрессивным эпизодом, манифестирующим в связи с диагностикой или течением онкологического заболевания.

Выбор методов исследования эпидемиологической выборки предполагал возможность проведения комплексного изучения взаимосвязей между соматическими и психическими расстройствами. Для реализации поставленных целей были использованы клинические и эпидемиологические подходы для междисциплинарного исследования. Клинический метод предполагал обследование каждого пациента врачом-психиатром для получения квалифицированной психопатологической оценки состояния. Для формализованной оценки применялись международные критерии психических расстройств и аномалий поведения (МКБ-10). В рамках диагностической оценки устанавливалось наличие/отсутствие в настоящий момент психических и/или психосоматических расстройств, а также патохарактерологических аномалий с учетом не только традиционно выделяемых в психиатрии расстройств личности, но и вариантов соматоперцептивной психопатии. В целях верификации особенностей соматического состояния проводилось клиническое и инструментальное обследование врачом-онкологом в соответствии со стандартами, принятыми в ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН.

В качестве инструмента исследования использовалась электронная карта, разработанная для междисциплинарного эпидемиологического исследования «СИНТЕЗ» (Смулевич А.Б., Андриющенко А.В., 2009), состоящая из 3 модулей, которые включали социодемографические данные, многоосевую диагностическую оценку, комплексную оценку потребности в психофармакотерапии, которая была дополнена данными о специфических соматогенных условиях, усложняющих картину психопатологических расстройств, значимыми из которых в группе больных с РОЖРС являются гормональные нарушения (посткастрационный синдром), выступающие как следствие «калечащих операций» (мастэктомия, гистероэктомия и др.) и применяемой гормонотерапии у пациенток с сохраненной менструальной функцией.

В рамках эпидемиологического исследования было проведено изучение проблем образа тела у 65 пациенток с РМЖ в трех группах. Для исследования особенностей отношения к образу тела у больных с РМЖ использовались следующие психологические опросники: SIBID (Situational Inventory of Body-Image Dysphoria) (Cash T.F., Pruzinsky T., 1990) для измерения ситуативного нарушения восприятия образа тела, в адаптации Л.Т. Баранской, А.Е. Ткаченко и С.С. Тауровой (Баранская Л.Т. с соавт., 2008); BIS (Body image scale) (Norwood, P. et al., 2001) для измерения нарушений образа тела, состоящий из 10 пунктов. Исходная англоязычная версия шкалы BIS была переведена на русский язык с последующим проведением пилотажного исследования на выборке больных с РМЖ (n=65), которое включало в себя проверку адекватности используемой терминологии и формулировок первичного перевода для пациентов.

Для оценки коморбидных связей между проявлениями токсичности химиотерапии и выраженностью тревожно-депрессивной симптоматики среди пациентов первой и третьей эпидемиологических групп (с впервые диагностированным РОЖРС и прогрессированием/рецидивом РОЖРС) была использована Шкала токсичности (критерии NCI CTC) и Шкала Гамильтона (HDRS и HARS). Группу исследования составили 24 пациентки с метастатическим раком молочной железы (C50), получавших комбинированную химиотерапию (CMF; VC; CAF; AC и др.), и 21 пациентка с диагностированной IV стадией рака яичника (C56) с назначенной в схеме лечения комбинированной химиотерапией в режимах TC; TP; DC; CAP и др.

Для статистической обработки полученных результатов эпидемиологического исследования применялись программы SPSS Statistics 17.0 и Microsoft Excel. Использовались методы непараметрической статистики, что обусловлено ненормальностью распределения выборки. В связи с этим для определения уровня значимости различий независимых выборок использовался непараметрический Н-

критерий Крускала-Уоллиса при уровне значимости различий $p < 0,05$ или $p < 0,01$, для связи между показателями выборки применяется коэффициент ранговой корреляции Спирмена r .

Психиатрическое обследование пациенток клинической выборки проводилось с добровольного согласия больных клинико-психопатологическим методом с использованием объективных данных из доступной медицинской документации. Основной метод исследования клинической выборки – психопатологический. Психопатологическая оценка проводилась автором исследования, в том числе в рамках клинических разборов с участием сотрудников Отдела по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств ФГБУ «НЦПЗ» РАМН под руководством академика РАН, проф. А.Б. Смулевича. Привлечение катamnестического подхода (длительность катamnеза не менее 1 года) представляется адекватным для суждения о динамике изучаемых состояний.

Для оценки эффективности терапии в выборке фармакотерапии нозогенных депрессий использовались Шкала депрессии Монтгомери-Асберг (MADRS), Шкала общего клинического впечатления (CGI) для оценки тяжести заболевания (CGI-S) и улучшения (CGI-I). В целях оценки безопасности регистрировались жалобы пациентов на неблагоприятные изменения в самочувствии и изменения показателей физикального обследования, лабораторных (общий анализ крови, при необходимости контроль электролитов крови и печеночных ферментов) и инструментальных методов исследования: ЭКГ, ЧСС, систолическое и диастолическое АД, ортостатическая проба (недели 0, 1, 2, 4, 6, 7) и другие исследования, которые назначались в соответствии со стандартами ведения пациентов, находящихся в отделениях ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина». Дополнительно предусматривалась оценка вероятных лекарственных взаимодействий между антидепрессантами и средствами лечения онкологической патологии (признаки повышения токсических эффектов/редукции терапевтического эффекта).

Положения, выносимые на защиту:

1. Верифицированный эпидемиологический показатель распространенности психических расстройств при РОЖРС отражает значительную частоту и клиническую гетерогенность нозогений при значительно меньшей доле типологически ограниченных соматогенных психических нарушений;
2. Распределение нозогений, ранжированных по выделенным типам, реализуется в соответствии с этапами развития РОЖРС;

3. Типологическое многообразие нозогений определяется размерной структурой конституциональных патохарактерологических аномалий/акцентуаций, функции которых («фильтр», «коннектор», «блокатор») дифференцируются в процессе взаимодействия с соматическим стрессом;
4. Разработанные терапевтические подходы, предполагающие дифференцированное лечение в соответствии с типологической дифференциацией психических расстройств, с учетом возможной интеракции с противоопухолевыми средствами, позволяют обеспечить онкологических больных высококвалифицированной специализированной помощью.

Степень достоверности и апробация проведенных исследований. Степень достоверности исследования обеспечивалась проведенным лично автором тщательным изучением репрезентативного клинического материала (179 наблюдения клинической выборки). Для экстраполяции полученных на клинической выборке данных на контингент больных онкогинекологических и маммологических отделений предусматривалось тестирование сформулированной при анализе клинической выборки гипотезы в сформированной эпидемиологической выборке (248 набл.). Выполнение работы в соответствии с принципом полимодальности методов исследования (психопатологического, клинко-эпидемиологического, статистического) обеспечило возможность решения поставленных задач. Соответствующая цели исследования методология определила обоснованность и валидность результатов и следующих из них выводов. Основные положения диссертации были представлены на I Всероссийском конгрессе «Психические расстройства в онкологии» 17 сентября 2008 (г. Москва); на XV Съезде психиатров России 9-12 ноября 2010 (г. Москва); на XVIII Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» 15 апреля 2011 г. (г. Москва); на Международном симпозиуме «Клинические проблемы в психосоматической медицине» 6 июля 2012 (г. Москва); на Школе профессоров, проведенной Кафедрой психиатрии и психосоматики ИПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова и Российского Общества Психиатров под эгидой Всемирной Психиатрической Ассоциации «Актуальные проблемы психосоматических и аффективных расстройств» 14-16 марта 2013 (г. Москва); на Школе для профессорско-преподавательского состава и врачей специализированных психиатрических учреждений Кафедры психиатрии и психосоматики ИПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова «Актуальные аспекты аффективных и психосоматических расстройств» 22-23 ноября 2013 (г. Москва).

Внедрение результатов исследования. Разработанные в исследовании методические подходы внедрены в практику Федерального государственного бюджетного научного учреждения "Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина" РАМН, Московского научно-исследовательского института им. П.А. Герцена, филиала №1 Федерального государственного бюджетного учреждения «3 Центральный военный клинический госпиталь им. А. А. Вишневого» Министерства обороны Российской Федерации, филиала №1 Федерального государственного казенного учреждения «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации, филиала №4 (психоневрологический диспансер) Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Психиатрическая клиническая больница №3 им. В.А. Гиляровского» Департамента здравоохранения г. Москвы, Филиала №4 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Городская поликлиника № 68» (городская поликлиника № 171) Департамента здравоохранения г. Москвы, а также используются в учебном процессе на кафедре психиатрии и психосоматики Института последипломного образования Государственного бюджетного образовательного учреждения Высшего профессионального образования Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова Минздрава России.

Публикация результатов исследования. Основные результаты исследования достаточно полно представлены в 21 публикации (из них 16 – статьи в рецензируемых научных журналах). Список работ приводится в конце автореферата.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 368 страницах машинописного текста (основной текст – 308 страниц, указатель литературы – 58 страниц) и состоит из введения, шести глав (обзор литературы; характеристика материала и методов исследования; раздел, посвященный эпидемиологическому исследованию распространенности психических расстройств у пациенток, страдающих онкологическими заболеваниями органов женской репродуктивной системы, главы с содержанием клинической характеристики психических расстройств у больных злокачественными новообразованиями органов женской репродуктивной системы, психопатологической концепции патохарактерологического предрасположения и формирования нозогенных психических расстройств, а также главы с терапией изученных состояний), заключения и выводов. Библиографический указатель содержит 580 наименований (из них 130 отечественных, 450 иностранных). Приведены 41 таблица, 11 рисунков и 4 клинических наблюдения.

Результаты исследования

Среди психических расстройств, диагностированных у пациенток эпидемиологической выборки (N=248), ранжированных по критериям созависимости с соматической патологией, согласно показателям распространенности, преобладают психические нарушения, формирующиеся при соучастии онкологического заболевания: нозогении и соматогении (n=161; 64,9%). У 14,5% (n=36) больных в анамнезе были выявлены психические расстройства, не связанные с диагностикой онкологического заболевания (по данным анамнеза длительность психических расстройств более 3-х лет, манифестация психического заболевания до диагностики РОЖРС во всех случаях)ⁱ.

В первой эпидемиологической группе (пациентки с впервые установленным диагнозом РОЖРС, 93 набл.) в 66,7% случаев установлены синдромально завершённые психические нарушения. Распространённость психической патологии у пациентов второй эпидемиологической группы (стойкая ремиссия онкологического заболевания, 55 набл.) составила 41,8% (n=23). У пациенток с прогрессированием/рецидивом онкологического заболевания (третья эпидемиологическая группа 100 набл.), распространённость психической патологии возросла до 76% (n=76).

По данным эпидемиологического исследования из всех диагностируемых психических расстройств, манифестирующих в связи с РОЖРС, по группе исследования в целом большую долю составляют нозогении (93,2%, n=150), соматогении выявлены в 42,2% (n=68) случаях. В первой эпидемиологической группе нозогении диагностировались у 59,1% (n=55) больных, соматогении лишь в 18,2% (n=17) случаев, во второй эпидемиологической группе выявлены 34,5% (n=19) нозогенных и 21,8% (n=12) соматогенных психических расстройств, в третьей эпидемиологической группе – нозогении были диагностированы во всех случаях с установленными синдромально завершёнными психопатологическими расстройствами (n=76, 76%), из них в 39% случаев (n=39) на фоне нозогенных расстройств диагностировались соматогении.

Диагностированные на различных стадиях РОЖРС нозогении представлены широким спектром психопатологических синдромов (их число значительно превышает число соматогений) – от невротических и аффективных до сверхценных и бредовых, что соотносится с результатами исследования психогенных реакций, спровоцированных соматическими заболеваниями, проведенными ранее (Батулин К.А., 2003; Шафигуллин М.Р., 2008; Волель Б.А., 2009; Андрущенко А.В., 2011; Выборных Д.Э., 2014) (см. таблицу 1). При сопоставлении показателей распространённости нозогений с данными других эпидемиологических исследований можно констатировать сопоставимость результатовⁱⁱ.

Таблица 1. Распространенность и спектр психических расстройств среди пациенток РОЖРС в эпидемиологической выборке

<i>Категория психических расстройств</i>	<i>I эпид. группа</i>	<i>II эпид. гр</i>	<i>III эпид. группа</i>
	<i>Частота в выборке % (n=93)</i>	<i>Частота в выборке % (n=55)</i>	<i>Частота в выборке % (n=100)</i>
Диагностировано ПР	n=62 (100%)	n=23 (100%)	n=76 (100%)
Нозогенные реакции			
Диссоциативная	43,5% (27)	0	26,3% (20)
Тревожно-депрессивная	27,4% (17)	0	32,9% (25)
Реакции избегания/откладывава	12,9% (8)	0	1,3% (1)
Эндоформные аффективные р-ва			
Эндоформная депрессия	3,2% (2)	0	6,6% (5)
Эндоформная гипомания	1,6% (1)	0	-
Соматоформные расстройства			
Соматоформное болевое расстройство (синдром фантомных болей)	0	17,4% (4)	1,3% (1)
Соматогении			
Соматогенная депрессия	3,2% (2)	0	9,2% (7)
Соматогенная астения	4,8% (3)	0	2,6% (2)
Соматогенные психозы	3,2% (2)	0	3,9% (3)
Посткастрационный синдром	20,9% (13)	18,2% (6)	39,4% (30)
Аффективная патология			
Дистимия ипохондрическая	1,6% (1)	43,5% (10)	18,4% (14)
Соматореактивная циклотимия	0	17,4% (4)	9,2% (7)
Ипохондрические расстройства			
Аберрантная ипохондрия	0	13% (3)	2,6% (2)
Ипохондрическое развитие по типу «паранойи борьбы»	0	0	7,9% (6)

Среди всей диагностированной психической патологии в первой и третьей эпидемиологической группах преобладают нозогенные реакции (НР), доля которых представлена соответственно — 83,8% и 60,5% (в группе больных с ремиссией РОЖРС нозогенные реакции не наблюдались). Однако выявлены статистические различия в спектре НР: у пациентов с впервые диагностированным раком наиболее распространены диссоциативные нозогении и реакции избегания/откладывания (43,5% и 12,9%, соответственно) в отличие от пациенток с прогрессированием/рецидивом онкологического заболевания, у которых основную долю НР (более 1/2 части, 32,9%) составили тревожно-депрессивные расстройства.

Полученные результаты распределения диссоциативных расстройств в зависимости от стадии онкологического процесса сопоставимы с данными других исследований: по данным Терентьева И.Г. с соавторами (2004), обследовавших больных раком молочной железы, признаки анозогнозии выявлены в 46,1% случаев, при этом

установлено значительное снижение доли диссоциативных расстройств при утяжелении соматического состояния: 8,5% - при IV стадии, 56,1% - у пациентов III стадии, 74,4% - у пациентов I-II стадии.

При анализе распространенности и распределения длительных нозогенных расстройств (ипохондрических развитий (ИпР), аффективной патологии) выявляется статистически достоверное нарастание доли затяжных состояний у пациентов III эпидемиологической группы (см. таблицу 1).

В отличие от типологического многообразия нозогений спектр диагностированных в общей эпидемиологической выборке соматогенных психических расстройств ограничен и представлен соматогенными (ятрогенными) депрессиями (n=9), соматогенной астенией (n=5), соматогенными психозами (послеоперационный делирий) (n=5) и посткастрационным синдромом (n=49). При анализе распространенности соматогений выявлено увеличение их числа в третьей эпидемиологической группе – 55,1%, против 32,1% и 18,2% в первой и второй. Необходимо отметить тот факт, что соматогении в 83,8% случаев (57 случаев из 68) возникали у больных с установленным диагнозом нозогенно-провоцированной психической патологии (двойной диагноз). Соматогенные расстройства как единственный психопатологический синдром был установлен лишь в 11 случаях (16,2%), что подтверждают результаты многочисленных исследований в онкологии, указывающих на увеличение риска соматогенно-провоцированных психических нарушений на фоне синдромально-завершенных психогенных расстройств у данного контингента больных (Mock V. et al., 2000; Chen M., Chang H., 2004; Lloyd-Williams M. et al., 2004; Teunissen S. et al., 2007).

Проведено сравнительное исследование степени проявления токсичности лекарственной терапии у пациентов третьей эпидемиологической группы (прогрессирование/рецидив РОЖРС) с диагностированными психическими расстройствами в рамках нозогенных реакций и без диагностированной психической патологии. Обнаружена значимая связь между выраженностью тревоги (более 20 баллов по HARS) и неврологической и кардиоваскулярной токсичностью по CNI CTC ($r=0,64$ при $p \leq 0,05$), а также гематологической и эндокринной токсичностью по CNI CTC ($r=0,83$ при $p \leq 0,05$).

При психологическом исследовании пациенток с диагностированным раком молочной железы (n=65) выявлены различия в показателях нарушения восприятия образа тела на различных этапах лечения злокачественного новообразования. В первой эпидемиологической группе были обследованы 13 больных с впервые диагностированным раком молочной железы в раннем послеоперационном периоде. 3 (23%) пациенткам

проведена лампэктомия (секторальная резекция), 10 (77%) – радикальная мастэктомия. Значительные нарушения восприятия образа тела наблюдались в 38,5% (n=5). Была выявлена достоверная связь нарушений восприятия образа тела с молодым возрастом пациенток и наличием выраженных послеоперационных осложнений (флебит, расхождения краев раны и краевой некроз, нагноение послеоперационной раны) ($r=0,91$, $p\leq 0,05$). Тревожно-депрессивная симптоматика значимо коррелировала с нарушениями восприятия образа тела у пациенток в виде выраженной неудовлетворенности собственным телом по шкале BIS ($r=0,83$, $p\leq 0,05$) и выраженного негативного аффективного отношения к внешности по шкале SIBID ($r=0,72$, $p\leq 0,05$). Во второй эпидемиологической группе (ремиссия онкологического заболевания) были обследованы 28 больных с опухолью молочной железы. В 21,4% (n=6) случаев пациентки перенесли операции по реконструкции молочной железы одновременно с мастэктомией, либо вторым этапом после полного заживления первичной операционной раны. Значительные нарушения восприятия образа тела наблюдались в 46,4% (n=13) случаях. Обнаружена значимая связь между нарушениями восприятия образа тела, диагностированными по шкале SIBID в виде ситуативной дисфории в отношении косметического дефекта, и психическим состоянием пациенток ($r=0,57$, $p\leq 0,05$), характеризующимся нарастанием признаков тревоги по отношению к изменениям внешности, ощущением меньшей привлекательности и снижением самооценки по шкале BIS ($r=0,61$, $p\leq 0,05$). Необходимо отметить, что результаты настоящего исследования не подтверждают предположение о том, что операции по реконструкции молочной железы уменьшают негативные представления о теле после мастэктомии. В третьей эпидемиологической группе обследовано 24 пациентки с прогрессирующим/рецидивом злокачественных новообразований молочной железы. Все пациентки из этой группы перенесли радикальную мастэктомию при первичной диагностике опухоли. Нарушения восприятия образа тела наблюдались у 100% больных этой эпидемиологической группы и значимо отличаются от двух других групп пациентов ($H=5,2$, $p\leq 0,05$ – значимость межгрупповых различий по Крускалу-Уоллису). Различия заключаются в преобладании нарушений телесной целостности по шкале BIS, в появлении чувства телесной уязвимости, обесценивающих и девитализирующих представлений о физической неэффективности тела («physical efficacy»), значимо отличающихся от дисфории в отношении образа тела в связи с приобретенным косметическим дефектом (шкала SIBID), наблюдавшихся у пациенток двух других эпидемиологических групп.

Потребность в психофармакотерапии на момент обследования согласно комплексной экспертной оценке (с учетом клиники и динамики психопатологических

расстройств, комплаентности пациентов, индивидуального опыта лечения, касающегося эффективности, переносимости и безопасности использованных психотропных препаратов) установлена в 67,7% случаев (n=161). При этом выявлена наибольшая потребность в антидепрессантах и анксиолитиках (43,1% и 30,6% соответственно); в 29,4% рекомендована терапия антипсихотическими средствами, в 8,1% - терапия психостимуляторами. Показания к применению нормотимиков и ноотропных средств минимальны (4,8% и 2% соответственно). Среди 3-х эпидемиологических групп максимальное значение рекомендуемой психофармакотерапии (69%) отмечено в группе пациентов с прогрессированием/рецидивом онкологического заболевания, высокие значения выявлены и в двух других выборках (в группе больных с впервые диагностированным РОЖРС – 67,7%, в группе больных с ремиссией РОЖРС- 32,7%).

Суммарная доля диагностированных расстройств личности в общей эпидемиологической выборке составила 17,3%, что соответствует данным распространенности РЛ (от 4 до 23% Смулевич А.Б., 2012).

Результаты эпидемиологического исследования свидетельствуют о высокой распространенности и широком спектре психогенных реакций, возникающих в связи с онкологическим заболеванием, значительно превышающее число реакций экзогенного типа.

Таким образом, в пределах психической патологии, манифестирующей, соответственно параметрам соматоцентрической парадигмы, в непосредственной связи с онкологической патологией, выделяется две группы расстройств. Первая - реакции экзогенного типа, возникающие при непосредственном воздействии соматической вредности на ЦНС (опосредованном эндокринными сдвигами, изменением общего гомеостаза – адаптационный синдромом), спектр которых ограничен набором предуготованных /«пределекционных»/ синдромов.

Далее представлены результаты клинко-психопатологического анализа соматогений и нозогений, диагностированных у пациенток эпидемиологической и клинической выборок (427 набл.).

1. Соматогении (реакции экзогенного типа)

Спектр соматогенных расстройств в отличие от типологического многообразия нозогений ограничен и представлен соматогенными/ятрогенными депрессиями, соматогенной астенией, соматогенными психозами (послеоперационный делирий) и посткастрационным синдромом.

1.1 Посткастрационный синдром (n=68) Средний возраст больных составил $53,91 \pm 6,73$ лет. Онкологические диагнозы: злокачественные новообразования яичников

(МКБ-10 C56) в 19 случаях (27,9%), у 31 (45,6%) пациенток диагностировано злокачественное новообразование молочной железы (МКБ-10 C50), в 18 случаях (26,5%) – опухоли тела матки (МКБ-10 C54).

Наибольшая выраженность симптомов и их длительное персистирование наблюдается в группе больных с гормонозависимым раком молочной железы ($3,3 \pm 1,29$ лет против $1,52 \pm 1,07$ с опухолями тела матки и яичников после хирургической кастрации), что связано с особенностями лечения этого вида опухолей – выключение функции яичников (овариэктомия, облучение яичников) с последующим назначением антиэстрогена – тамоксифена на длительный срок - до 5 лет.

Посткастрационный синдром характеризуется полиморфными вегетососудистыми расстройствами, включая ощущения «приливов» жара к голове, груди, признаками дермографизма и разнообразными парестезиями (ощущения онемения, жжения, покалывания, «ползания мурашек» по коже, преимущественно в области головы, нижней части живота, внутренней поверхности бедер). Отмечается полиморфная конверсионная симптоматика (дизестезии, включая топографически ограниченные нарушения чувствительности, астазия-абазия, истерический ком, тремор).

Посткастрационный синдром наблюдался изолированно без иных синдромально завершенных психопатологических феноменов в 12 случаях, в остальных – выступает в структуре тревожно-депрессивных нозогенных реакций ($n=39$), эндоформных депрессий ($n=2$), дистимии ($n=9$) и диссоциативных нозогенных реакций ($n=6$).

1.2 Соматогенная астения ($n=5$) чаще наблюдается на поздних (терминальных) стадиях злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы (РОЖРС), либо в рамках осложнений полихимиотерапии. Средний возраст больных составил $56,81 \pm 2,63$ лет. Онкологические диагнозы: опухоли яичников (МКБ-10 C56) в 4 случаях, у 1 пациентки диагностировано злокачественное новообразование молочной железы (МКБ-10 C50).

В клинической картине соматогенной астении у больных РОЖРС на первый план выступают явления раздражительной слабости, психической и физической истощаемости, гиперсомния с явлениями дневной сонливости, снижение толерантности к нагрузкам, полиморфизм соматовегетативных (головокружения, повышенное потоотделение и др.) и органоневротических расстройств, амплификация алгопатий (миалгии, артралгии). Характерны явления психосоматического параллелизма – усиление астении после химио-, лучевой терапии, прогрессирования опухолевого процесса, обратное развитие при компенсации патологических изменений. На поздних этапах течения РОЖРС астенические расстройства персистируют на протяжении всего этапа лечения

онкологического заболевания. В случаях возникновения астении на фоне полихимиотерапевтического воздействия – симптоматика редуцируется через 2-4 недели после последнего курса лечения.

1.3 Соматогенные/ятрогенные депрессии (n=9) Средний возраст больных составил $57,61 \pm 4,63$ лет. Онкологические диагнозы: злокачественные новообразования яичников (МКБ-10 C56) в 5 случаях (55,5 %), у 2 (22,2%) пациенток диагностирован рак молочной железы (МКБ-10 C50), опухоли тела матки (МКБ-10 C 54) - в 2 (22,2%) случаях.

Соматогенные/ятрогенные депрессии наблюдаются при прогрессировании РОЖРС с множественными метастазами, а также на фоне проведения противоопухолевой/гормональной терапии (кортикостероиды, тамоксифен, ингибиторы ароматазы). Клиническая картина представлена тревожно-дисфорическим аффектом с апатией, эмоциональной лабильностью, выраженность которых коррелирует с тяжестью астенических симптомокомплексов и когнитивных расстройств.

1.4 Клиническая картина послеоперационного делирия (n=5) включает явления помрачения сознания с частичной дезориентировкой в окружающем, наплывы зрительных галлюцинаций, выраженное двигательное возбуждение. В ряду аффективных нарушений преобладало чувство тревоги, страха с явлениями растерянности. Послеоперационный психоз наблюдался у больных, оперированных по поводу распространенного метастатического поражения брюшины, забрюшинного пространства и других органов при новообразованиях яичников (МКБ-10 C56) в 4-х случаях, рака тела матки (МКБ-10 C54) - в одном.

По завершении психоза (психопатологические расстройства редуцировались по мере улучшения соматического состояния) выявлялись признаки ретроградной амнезии с полной утратой воспоминаний, связанных с симптомами делирия.

Вторая группа – нозогении /реакции, развития/ представлены широким спектром типологически многообразных расстройств, имеющих существенные различия в закономерностях динамики. Необходимо отметить отсутствие клинической концепции, позволяющей аргументированно интерпретировать выявленное многообразие психогенных расстройств. Не выступает в качестве предмета целенаправленных исследований и проблема вклада в формирование нозогений расстройств личности (РЛ) и патохарактерологических акцентуаций (в первую очередь, роль патологически изменённой конституциональной почвы - РЛ шизофренического спектра, конституциональные аномалии с явлениями аффективного психопатологического

диатеза). Проведенное исследование в контексте клинического генеза нозогений позволяет выдвинуть предположение (в порядке рабочей гипотезы) о роли РЛ и патохарактерологических акцентуаций как опосредующего механизма между воздействием психогенного/нозогенного (обусловленного соматическим заболеванием) стрессом и последующими психическими расстройствами.

В соответствии с тестируемой гипотезой конституциональное предрасположение (наряду с психогенными влияниями) соучаствует как в формировании манифестных расстройств, так и дальнейшей динамике психических нарушений на всех этапах болезненного процесса. Анализ психических расстройств, манифестирующих в пространстве одной из форм соматической патологии - злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы, лег в основу верификации выдвинутой гипотезы. Это позволило исключить влияние гетерогенных факторов, связанных с интенсивностью психотравмирующего воздействия при поражении внутренних органов иной нозологииⁱⁱⁱ.

В результате статистической обработки полученных результатов распределения расстройств личности (РЛ) и патохарактерологических акцентуаций среди пациенток эпидемиологической и клинической выборок выявлены следующие закономерности:

- при диссоциативных нозогенных реакциях (НР) и аберрантной ипохондрии достоверно накапливаются пациенты с шизотипическим (34,7% и 41,7%, соответственно, $U=937,5$; $U=38$ $p\leq 0,05$) и истерическим РЛ (45,8% и 41,7%, соответственно, $U=1232$; $U=37,5$, $p\leq 0,05$), что значимо отличается от других РЛ и акцентуаций, которые варьируются в пределах от 2,8% до 8,3%. При диссоциации и абберантных НР значимо накапливается соматопсихическая акцентуация по типу соматодисгнозии с отчуждением образа тела 38,9% и 50%, соответственно ($U=1136$; $U=41$, $p\leq 0,05$);

- при сопоставлении групп больных с ипохондрическим развитием по типу паранойи борьбы выявляется достоверное накопление паранойяльных РЛ ($\phi=0,087$, $p>0,05$), которые встречаются исключительно при данном виде нозогений (68,4%) и значимо преобладают над другими РЛ ($U=79,5$; $U=25$, $p\leq 0,05$);

- при тревожно-депрессивных нозогенных реакциях и маскированной ипохондрии достоверно чаще, чем при других нозогениях встречаются РЛ-акцентуации в пределах кластера «С» - 69% и 50%, соответственно ($U=114$; $U=36$ $p\leq 0,05$), при тревожно-депрессивных НР - невропатическая конституция 43,3% ($U=125$, $p\leq 0,05$). При реакциях избегания/откладывания отмечается статистически значимое накопление доли истерических и тревожных девиаций патохарактерологического склада (26,1% и 47,8%,

соответственно, $U=134$; $U=145,5$, $p \leq 0,05$) и соматопсихическая акцентуация в рамках невропатического склада - 39% ($U=129$, $p \leq 0,05$).

-у пациентов с диагностированной соматореактивной циклотимией, эндоформных аффективных НР и ипохондрической дистимии достоверно накапливаются аффективные РЛ/акцентуации (78,3%, 43,8% и 59,2%, соответственно) ($U=147$; $U=64$; $U=1128$, $p \leq 0,05$).

Дифференциация в накоплении определенных нозогений при том или ином конституциональном предрасположении, установленная в настоящем исследовании, может быть интерпретирована в плане различий модуса взаимодействия РЛ-акцентуаций со стрессорным/психогенным воздействием.

При этом в ряду приведенных выше данных проведен анализ трёх групп устойчивых сочетанных проявлений.

1 группа - селективное накопление группы мономорфных по механизму формирования нозогений, соответствующих структуре конституциональных аномалий и акцентуаций личности («фильтрация» триггерных воздействий через структуру РЛ);

2 группа - накопление эндоформных расстройств и проявлений психогенно/соматогенно провоцированных эндогенных аффективных заболеваний у лиц с конституциональными аномалиями аффективного круга;

3 группа - накопление парадоксальных реакций (отсутствие ответа на воздействие психогенного/нозогенного стресса), а также диссоциативных расстройств, среди контингента пациентов с шизотипическим и истерическим РЛ.

В аспекте такого взаимодействия с триггерными механизмами функции расстройства личности и патохарактерологических акцентуаций определены (в соответствии с выделенными выше тремя группами нозогений), как роль «фильтра», «коннектора», «блокатора».

2. Нозогении

2.1 Нозогении, соответствующие структуре конституциональных аномалий и акцентуаций личности, соучаствующих в формировании психических расстройств по механизму «фильтра» (ключевого переживания (Е.Кretschmer 1922)): «фильтруются» только стрессогенные воздействия, конгруэнтные конституционально свойственным кататимным/сверхценным образованиям, а также тревожным и ананкастическим патохарактерологическим аномалиям (расстройства личности кластера «С») с соматопсихической акцентуацией по типу невропатической конституции. К группе нозогений, формирующихся по механизму «фильтра», можно отнести

паранойяльные/сутяжные реакции и развития, тревожно-депрессивные реакции и реакции избегания/откладывания.

2.1.1 Ипохондрическое развитие по типу паранойи борьбы (гипопараноическое ипохондрическое развитие) (Thomsen F., 1906; Kretschmer E., 1927) (n=19)

По клинической характеристике представленный вариант паранойяльного ипохондрического развития сопоставим с паранойей борьбы (Kampfparanoja) (Kretschmer E., 1927). В ряду психопатологических проявлений доминируют расстройства гипопараноического типа (Thomsen F., 1906, Kleist K., 1913; Смулевич А.Б., Щирин М.Г., 1972; Смулевич А.Б., 1987), ограниченные регистром сверхценных образований, не достигающих уровня бредовых феноменов и не обнаруживающие тенденции к генерализации. Длительность катамнеза РОЖРС составила $5,8 \pm 3,9$ лет. Средний возраст больных $54 \pm 7,45$ лет. Онкологические диагнозы: новообразования яичников (МКБ-10 C56) в 8 (61,5%) случаях, рак молочной железы (МКБ-10 C50) в 4 (30,8%) наблюдениях, в 1 (7,7%) случае – опухоли тела матки (МКБ-10 C54).

Конституционально-личностная патология представлена РЛ в пределах кластера «А» (параноические личности (n=13, 68,4%), шизоидное РЛ (экспансивный полюс) – 15,8% (n=3), шизотипическое РЛ – 15,8% (n=3). Всем пациентам преморбидно свойственна склонность к сутяжной активности, которая до заболевания раком, реализовывалась в конвенциональных (социально одобряемых) формах (борьба за права инвалидов, престарелых, судебные тяжбы с привлечением общественности и т.п.).

Формирование развития с доминирующей в клинической картине идеей борьбы с онкологическим заболеванием во всех представленных случаях тесно связано с рецидивом злокачественного образования, и на первых этапах может рассматриваться в рамках нозогенной реакции. В пользу такой квалификации свидетельствует феномен «озарения», определяющий манифестацию идей борьбы с раком, характерный для реактивных состояний, дебютирующих явлениями «аффективно-суженного сознания» (по П.Б. Ганнушкину 1933). Дальнейшая динамика определяется персистированием на протяжении более 2-х лет сверхценных идей с нарастающими по мере ухудшения соматического состояния (прогрессирование метастатического поражения) явлениями сутяжной активности с индукцией ближайших родственников, вовлеченных в мероприятия, связанные с паранойяльной (сутяжной) активностью (составление писем, подача жалоб и т.п.). На первый план выступает поглощенность пациентками одной доминирующей идеей (борьба с онкологическим заболеванием, приобретающая характер одержимости (Vumke O., 1929; Hoff H., 1956): больные полны решимости «бороться до

конца», вырабатывая план «сопротивления» болезни, целиком поглощены процессом терапии. Кардинальные изменения всего образа жизни направлены на реализацию сверхценной идеи: ради освоения всего объема медицинской помощи отказываются от профессиональной деятельности, оставляя без внимания повседневные житейские нужды и обязанности, становясь при этом все менее приспособленными к практической жизни, равнодушными к родственникам. На поздних, терминальных стадиях заболевания (3 наблюдения), несмотря на тяжелое соматическое состояние, отмечаются лишь умеренно выраженные астенические расстройства (отсутствие выраженной слабости, утомляемости, гиперсомнии), высокая переносимость химио-, лучевой терапии и др. В то время как для большинства (45-65%) больных, находящихся на терминальных стадиях онкологических заболеваний, характерно возникновение депрессий (Lundh Hagelin С., Wengström Y., 2009), в рассматриваемых 13 наблюдениях с развитием по типу «паранойи борьбы» гипотимии не отмечалось. Более того, на первый план выступает картина гипомании, значение которой для формирования паранойяльных проявлений подчеркивали в свое время Г. Шпехт (1908) и Г. Эвальд (1924).

2.1.2 Тревожно-депрессивная нозогенная реакция (Смулевич А.Б., 1992) (n=100)

Длительность реакции составила $4 \pm 2,82$ мес. Средний возраст больных $46 \pm 3,53$ лет. Онкологические диагнозы: рак шейки матки (МКБ-10 C53) в 31 случаях (31%), опухоли тела матки (МКБ-10 C54) - в 32 наблюдениях (32%), рак молочной железы (МКБ-10 C50) в 31 (31%) и злокачественные новообразования молочной железы (МКБ-10 C56) в 6 (6%) случаях.

Конституционально-личностная патология представлена преимущественно РЛ-акцентуациями в пределах кластера «С» – 69% (n=69) (тревожное (избегающее) n=34, 34%; ананкастное – n=15, 15%; зависимое n=20, 20%), в меньшей доле выступают патохарактерологические девиации, относимые к кластеру «А» (n=7, 7%), кластеру «В» (n=12, 12%) и аффективным РЛ (n=12, 12%). Полученные данные о распространенности соматопсихических акцентуаций свидетельствуют о более высоких реальных показателях распространенности невропатической конституции - 39% (U=125, $p \leq 0,05$), чем в других группах нозогений.

На этапе диагностики опухоли тревожно-депрессивные нозогенные реакции манифестируют по механизму реакции деморализации (Clarke D. M., Kissane D. W., 2002; Trill M. D., 2012; Lloyd-Williams M., Payne S., Reeve J. et al., 2013). На первом плане в ряду явлений деморализации острое осознание неожиданного и кардинального изменения жизненной ситуации. В когнитивном комплексе депрессии доминируют идеи малоценности и самоуничтожения с негативным (пессимистическим) пересмотром

перспектив дальнейшей жизни. На госпитальном этапе клиническая картина реакции приобретает все признаки тревожной депрессии. В клинической картине преобладают явления антиципирующей тревоги с полиморфными тревожными опасениями, формирующимися на фоне стойкой гипотимии. Аффективные расстройства лишены «собственного» суточного ритма, но подчиняются закономерностям, связанным с изменениями соматического статуса. Нарастание подавленности отмечается в то время суток, когда ухудшается соматическое состояние, либо в ожидании очередных диагностических обследований, хирургических операций, очередных курсов консервативной терапии. Тревожная симптоматика расширяется за счет опасений, связанных с возможными побочными эффектами химио- и лучевой терапии, сопряженным как с дополнительным телесным дискомфортом, так и с изменениями внешности, а также опасений, связанных с калечащими последствиями операционного лечения. Клиническая картина нозогении дополняется стойкими явлениями ранней инсомнии. При улучшении соматического состояния тревожно-фобическая симптоматика редуцируется, однако сохраняются явления латентной тревоги, обостряющейся перед очередными обследованиями.

2.1.4 Реакция избегания/откладывания (Pack G.T., Gallo S.J., 1938) (n=23)

При реакциях избегания/откладывания отмечается статистически значимое накопление доли истерических и тревожных девиаций патохарактерологического склада (26,1% (n=6) и 47,8% (n=11), соответственно, $U=134$; $U=145,5$, $p \leq 0,05$) и соматопсихическая акцентуация в рамках невропатического склада - 34,8% (n=8) ($U=129$, $p \leq 0,05$). Длительность реакции составила $7 \pm 2,32$ мес. Средний возраст больных $49 \pm 7,73$ лет. Онкологические диагнозы: рак шейки матки (МКБ-10 C53) в 6 случаях (26,1%), новообразования тела матки (МКБ-10 C54) - в 12 наблюдениях (52,2%), рак молочной железы (МКБ-10 C50) в 5 (21,7%).

Реакция формируется после первичного выявления объемного образования, вызывающего подозрение на злокачественную опухоль груди или гинекологических органов, при самостоятельном обследовании или при профилактических мероприятиях. Пациентки отказываются от дальнейших диагностических манипуляций, необходимых для подтверждения или отвержения диагноза злокачественного образования, откладывают их на неопределенный срок, не отрицая при этом наличие опухоли. Клиническим выражением реакции избегания является тревожная депрессия, манифестирующая вслед за первичной диагностикой опухоли. По мере ухудшения состояния тревожные опасения достигают уровня амбивалентности с невозможностью принятия решения о госпитализации в специализированный стационар. Перенос сроков диагностических

обследований и лечения приносит лишь временное облегчение: на короткий срок снижается тревога, дезактуализируется страх перед заболеванием. Основу денотата депрессии составляют идеи самообвинения, малоценности. В качестве признаков соматизированной тревоги выступают бессонница, снижение аппетита со значительной потерей в весе, астенические явления. Длительность депрессии составляет в среднем $3 \pm 4,32$ мес. Ведущую роль в динамике нозогении играют признаки проградентного развития онкологического заболевания, сопровождающегося редукцией тревожных опасений с последующим обращением за специализированной помощью. Однако перенос сроков обращения к специалистам приводит к позднему началу лечения злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы и, как следствие, ухудшает прогнозы лечения и выживаемости этого контингента больных. В качестве следующего (госпитального) этапа в траектории развития психопатологических проявлений реакции избегания/откладывания выступает трансформация психопатологических проявлений с преобладанием в клинической картине диссоциативных симптомокомплексов, определяющих в дальнейшем, в период ремиссии заболевания, клиническую картину нозогении ($n=11, 78,6\%$).

2.2 Нозогении, соответствующие структуре конституциональных аномалий и акцентуаций личности, соучаствующих в формировании психических расстройств по механизму «коннектора». Расстройства личности/акцентуации аффективного спектра – гипертимическое, депрессивное, пограничное РЛ, выступают в соответствии с концепцией аффективного спектра (Краепелин Е., 1913; Angst J., 1978; Klerman G.L., 1981; Akiskal H., 1983; Кречмер Э., 1995) в качестве продромальных проявлений аффективной патологии, приобретающей при определённых условиях форму циркулярной меланхолии. Соответственно психогенно спровоцированная траектория развития этой группы РЛ-акцентуаций предусматривает трансформацию аффективных нозогений в эндогенноморфные психопатологические образования (соматореактивная дистимия, циклотимия, эндоформная депрессия/гипомания).

2.2.1 Эндоформные депрессивные/гипоманиакальные нозогенные реакции (Смулевич А.Б., Дубницкая Э.Б., 1999; Скрябин Д.С., 2009) ($n=16$)

При эндоформных аффективных реакциях достоверно накапливаются аффективные РЛ/акцентуации ($43,8\%$) ($U=64; p \leq 0,05$). Длительность реакций в среднем составляет $3 \pm 1,32$ мес. Средний возраст больных $45 \pm 5,89$ лет. Онкологические диагнозы: рак молочной железы (МКБ-10 C50) в 9 ($56,2\%$), злокачественные новообразования яичников (МКБ-10 C56) в 7 ($43,8\%$) случаях.

Проявления эндоформного депрессивного расстройства (n=10) представлены симптомами витальной депрессии (гипотимия с загрудинной тоской, подавленность, апатия и ангедония), сопровождающейся плаксивостью. Характерны признаки психомоторной заторможенности – малоподвижность, депрессивная поза с ограниченностью жестикуляции и мимики («застывшее», печальное выражение лица), тихий голос, замедленная и обедненная речь. Когнитивные нарушения ограничены снижением внимания, рассеянностью, ухудшением памяти на текущие события. Клиническая картина депрессии дополняется соматовегетативными расстройствами, включающими снижение витальных влечений (нарушения сна, аппетита), стойкое ощущение слабости, утраты энергии. Следует также отметить отчетливый суточный ритм с характерным для эндогенных депрессий ухудшением симптоматики и усилением тоски в утренние часы.

В динамике депрессивных эндоформных реакций прослеживается отчетливое участие нозогенных факторов. Денотат депрессии определяется нозогенным комплексом ситуации злокачественного новообразования. Свойственные депрессивным расстройствам идеи самоуничтожения и самообвинения выступают в контексте онкологического заболевания (пациенты утверждают, что вели нездоровый образ жизни – переедали, слишком много энергии отдавали работе в ущерб отдыху, пренебрегали профилактикой, игнорировали диспансеризацию, что и послужило причиной развития раковой опухоли). Соучастие нозогенных факторов в динамике эндоформной депрессии реализуется усугублением психопатологической симптоматики в связи с неблагоприятным развитием клинической ситуации (объективные или субъективные признаки прогрессирования или осложнений заболевания) и частичная редукция тоски и других проявлений гипотимии при положительных изменениях в самочувствии и результатах обследований вплоть до кратковременных эпизодов эутимии (например, при успешно выполненной операции).

В рамках гипоманиакальной реакции (n=6) выявляется относительно равномерное, стабильное ускорение ассоциативных и моторных процессов с явлениями сенсорной гиперестезии, общим повышением витального тонуса («витальная эйфория» по К. Leonhard, 2010), гиперактивностью, не ограничивающейся только необходимыми в ситуации онкологической болезни мероприятиями. Наблюдается витализация аффекта с ощущением прилива сил, энергии, чувством омоложения, ощущением «сверхздоровья». В клинической картине гипоманиакальных состояний связь с ситуацией онкологического заболевания определяет направленность активности пациентов на борьбу с болезнью (организация профилактических мероприятий, оздоровительные процедуры, снижающие риск прогрессирования опухоли), а также такие изменения в когнитивной сфере, как

явления анастрофического мышления: «переоценка» жизненных ценностей с фиксацией на положительных событиях, игнорирование мелких бытовых неурядиц и проблем (обнаружение злокачественного новообразования воспринимается как духовно обогащающий фактор, определивший «прозрение» и обращение к «истинным ценностям»).

Дальнейшая траектория эндоформных аффективных реакций связана с течением онкологической патологии: у 6 пациенток с эндоформной депрессивной нозогенной реакцией на фоне прогрессирования онкологического заболевания отмечалось формирование стойкой гипотимии, выступающей в структуре дистимического расстройства. При дальнейшем катамнестическом исследовании в 4-х описанных случаях в структуре дистимии были выявлены более отчетливые депрессивные эпизоды («двойные депрессии» по Keller M.B., Shapiro R.W., 1982; Burton S.W., Akiskal H.S., 1990), спровоцированные значительным местным распространением/генерализацией патологического процесса (информация о появлении метастазов, включение в патологический процесс других органов и систем, обострение сопутствующей соматической патологии и др.).

2.2.2 Развитие по типу ипохондрической дистимии (Weitbrecht H.J., 1952) (n=49) во всех случаях формируется на отдаленном - катамнестическом этапе РОЖРС в части случаев (75,5%, n=37) в условиях благоприятного течения онкологического заболевания (стойкая ремиссия более 2-х лет), в 24,5% (n=12) случаев – у пациенток с прогрессированием/рецидивом онкологического заболевания. Средняя длительность – $3,55 \pm 1,25$ лет. Средний возраст пациенток — $55,5 \pm 5,4$ лет. Онкологический диагноз: в 17 (34,7%) случаях диагностирован рак яичника (МКБ-10 C56), у 21 (42,9%) пациентки – рак молочной железы (МКБ-10 C50), в 10 случаях (20,4%) – злокачественные новообразования тела матки (МКБ-10 C54), шейки матки (МКБ-10 C53) у 1 пациентки (2%).

У пациентов с диагностированной ипохондрической дистимией достоверно накапливаются аффективные РЛ/акцентуации (59,2%, n=29 из них гипертимическое РЛ/акцентуация – в 38,8%, n=19, депрессивное – 20,4%, n=10; $U=1128$, $p \leq 0,05$). Анализируя преморбидные характеристики больных с развитием по типу ипохондрической дистимии, можно выделить в качестве общего свойства тревожную акцентуацию - склонность к возникновению тревожных опасений по поводу неблагоприятных событий как в будущем (футуристическая направленность по А. Е. Личко, 1982), так и в настоящем, с ретенцией преимущественно отрицательных

впечатлений. В анамнезе у части больных (26 набл.) выявляются тревожно-аффективные реакции в условиях стресса (профессиональные, финансовые, семейные события).

Ипохондрическая дистимия дебютирует в связи с манифестацией онкологического заболевания. При этом проявления инициального этапа дистимии соответствуют картине нозогенной тревожной депрессии (n=31) или эндоформной депрессивной реакции (n=18). В дальнейшем аффективно-ипохондрические расстройства персистируют даже в случае благоприятного течения онкологического заболевания. В качестве характерных клинических признаков данного типа ипохондрического развития выступают стойкие аффективные нарушения (гипотимия, сочетающаяся с апатией, раздражительностью, дисфорией), перекрывающиеся с тревожно-ипохондрической симптоматикой. Денотат депрессии включает осознание безнадежности и отчаяния, безвыходности ситуации, опасения неблагоприятного течения болезни, либо рецидива онкологического заболевания. Явления канцерофобии тесно переплетаются с танатофобией. Пациенты описывают свое состояние как «ощущение безысходности, постоянного нервного напряжения», страха, сравнивая свои ощущения с чувством постоянной угрозы собственному здоровью (как «нависающий Дамоклов меч»). Выражены инсомнические нарушения (среди симптомов инсомнии преобладали частый прерывистый сон, тревожные и устрашающие сновидения). Аффективные проявления витального круга (тоска, идеи виновности, циркадианный ритм с улучшением к вечеру) не характерны, что соответствует клиническим критериям этого типа ипохондрического развития. Наиболее характерной чертой для этой категории пациентов является тревожная акцентуация. В анамнезе части больных выявляются (9 набл. 50%) тревожно-аффективные реакции в условиях стресса (профессиональные, финансовые, семейные события).

2.2.3 Соматореактивная циклотимия (Плетнев Д.Д., 1923; Смулевич А.Б., Самушия М.А., 2012) (n=23)

При соматореактивной циклотимии достоверно накапливаются аффективные (гипертимическое) РЛ/акцентуации (n=18, 78,3%) (U=147; p≤0,05). Длительность катамнеза в среднем составляет $3,41 \pm 1,21$ года. Средний возраст больных $54 \pm 7,4$ лет. Онкологические диагнозы: злокачественные новообразования молочной железы (ICD-O C50) в 20 (56,2%), яичника (ICD-O C56) в 2х (43,8%) и тела матки (ICD-O C54) – в 1 случае.

Психопатологические расстройства манифестируют после диагностики онкологического заболевания в рамках депрессивного эпизода. При этом клиническая картина эпизодов биполярного расстройства представлена перекрыванием 2-х психопатологических осей: комбинация типичных психопатологических проявлений

аффективной патологии эндогенного круга и отчетливого психогенного (нозогенного) комплекса.

В последующем у всех пациентов выявлялись повторные аутохтонные или манифестирующие вслед за обострением (рецидивы, прогрессирование опухолевого процесса) или формированием стойких ремиссий онкологического заболевания аффективные эпизоды как депрессивные, так и гипоманиакальные. Инверсия аффекта с развитием гипомании сопряжена со значительными позитивными изменениями в обстоятельствах, связанных с онкологической патологией, - объявление врачами факта достижения стойкой ремиссии онкологического заболевания, информация о благоприятном прогнозе, нивелирование признаков болезни с улучшением общего самочувствия.

В ряду признаков циркулярной меланхолии в структуре депрессивного эпизода выступает витальная тоска, тревога с апатией и ангедонией, с отчетливым суточным ритмом, нарушением витальных функций. В рамках гипоманиакального эпизода выявляется относительно равномерное, стабильное ускорение ассоциативных и моторных процессов с явлениями сенсорной гиперестезии, общим повышением витального тонуса, гиперактивностью, не ограничивающейся только необходимыми в ситуации онкологической болезни мероприятиями, в когнитивной сфере преобладают явления «анастрофического» мышления: «переоценка» жизненных ценностей с фиксацией на положительных событиях, игнорированием мелких бытовых неурядиц и проблем.

Особенностями психопатологических расстройств, соответствующих характеристике нозогений, является следующее: дебют аффективного заболевания принимает форму реакции деморализации; отмечается очевидная связь большей части аффективных фаз с эскалацией онкологической патологии; соответствие денотата депрессивных и гипоманиакальных фаз с содержательной характеристикой реактивных образований: наличие «психогенного комплекса» (Гиляровский В.А., 1954) - доминирование в денотате ситуации онкологической болезни.

В плане коморбидности с соматической патологией могут быть рассмотрены и признаки атипичности течения аффективного заболевания. Даже учитывая ограниченный интервал психопатологической оценки, следует отметить, что у пациенток представленной выборки в рассматриваемом временном континууме не наблюдается свойственной биполярному расстройству закономерностей динамики. Не выявляется с течением времени учащения рецидивирования, т.е. тенденции к континуальному или быстроциклическому течению («rapid cycling» Dunner D.L., Fieve R.R., 1974). Наряду с этим, не отмечается ни сокращения длительности ремиссий, ни признаков утяжеления

психопатологической симптоматики в структуре последующих депрессивных и гипоманиакальных фаз.

2.3. Нозогении, соответствующие структуре конституциональных аномалий и акцентуаций личности, соучаствующих в формировании психических расстройств по механизму «блокатора». Эта группа образована шизотипическим и истерическим РЛ. В размерной структуре части этих случаев наблюдается значимое накопление соматопсихической акцентуации по типу соматодисгнозии с отчуждением образа тела (Cash T., Smolak L., 2012).

2.3.1 Диссоциативные нозогенные реакции (Смулевич А.Б., Иванов С.В., Шафигуллин М.Р., 2007) (n=72)

При диссоциативных нозогенных реакциях достоверно накапливаются пациенты с шизотипической (n=25, 34,7%, $U=937,5$ $p\leq 0,05$) и истерической РЛ/акцентуацией (n=33, 45,8%, $U=1232$ $p\leq 0,05$), а также значимо преобладают пациенты с диагностированной соматопсихической акцентуацией по типу соматодисгнозии с отчуждением образа тела 38,9% (n=28) ($U=1136$ $p\leq 0,05$). Длительность диссоциативной реакции составляет в среднем $4,67\pm 3,33$ мес. Средний возраст пациенток $49,11\pm 5,67$ лет. Онкологические диагнозы распределяются следующим образом: злокачественные новообразования яичников (МКБ-10 C56) в 4 случаях (5,5%), у 21 (29,2%) пациенток диагностирован рак молочной железы (МКБ-10 C50), в 26 случаях (36,1%) – рак тела матки (МКБ-10 C54), злокачественные опухоли шейки матки (МКБ-10 C53) у 21 пациентки (29,2%).

В феноменологическом плане легкие диссоциативные нозогенные реакции формируются по механизму компарментализации (изолирующая - compartmentalization (англ. – инкапсуляция, изоляция) диссоциация), при которой расстройства психической деятельности носят парциальный характер: определяются не полным отчуждением, а дефицитом способности контролировать психические процессы, которые в норме доступны контролю со стороны сознания. Диссоциативные расстройства манифестируют на диагностическом этапе и проявляются отчуждением осознания онкологического заболевания. События, связанные с обнаружением опухоли, воспринимаются с позиции стороннего «нейтрального» наблюдателя - «как бы со стороны» или «как во сне», «будто не со мной». Собственно, диссоциативные расстройства ограничиваются минимальными признаками отчуждения при адекватном уровне комплаентности. На первый план в клинической картине выступает бравада и демонстративно-пренебрежительное отрицание беспокойства по поводу лечения и исхода онкологического заболевания, наигранный оптимизм с выявляемыми признаками стойкой латентной тревоги, реализующиеся, в первую очередь, лабильностью аффекта.

Умеренные и тяжелые формы диссоциативных реакций представлены расстройствами самосознания, которые относятся к сепарирующей - detachment (англ. – сепарация, разъединение) диссоциации (Allen J.G., 1999; Brown R.G., 2006; Holmes E.A. et al., 2005). Отчуждение проявлений онкологического заболевания сопряжено с выраженными деперсонализационными и дереализационными расстройствами. Диссоциативные расстройства возникают на этапе ранних, чаще всего ещё не верифицированных на уровне специализированного онкологического учреждения, предположений о наличии злокачественного новообразования (обнаружение болезненного узла в молочной железе или растущей под кожей опухоли, резкого похудения, и т.п.). Вслед за кратковременным периодом тревожных опасений наступает сдвиг в осознании реальной ситуации. Резко снижается «способность тестирования реальности» («dysfunctional reality testing abilities» - Morrison A.P. et al., 2003), критической оценки создавшейся ситуации. В развёртывающихся процессах диссоциации/сепарации выделяется две фазы: аберрантной ипохондрии (Deny G., Camus P., 1905) и сверхценных образований.

2.3.2 Развитие по типу аберрантной ипохондрии (Ladee G., 1966; Волель Б.А., 2008) (n=12)

При аберрантной ипохондрии достоверно накапливаются пациенты с шизотипическим - 41,7% (n=5) (U=38 $p \leq 0,05$) и истерическим РЛ - 41,7%(n=5) (U=37,5, $p \leq 0,05$), а также соматопсихическая акцентуация по типу соматодисгнозии с отчуждением образа тела 50% (n=6) (U=41, $p \leq 0,05$). Средний возраст больных $51,69 \pm 7,67$ лет. Длительность катанеза $2,98 \pm 1,06$ лет. Онкологические диагнозы: рак шейки матки (МКБ-10 C53) в 4 (33,3%) наблюдениях, рак молочной железы (МКБ-10 C50) в 8 (66,7%) случаях.

Проявления развития по типу аберрантной ипохондрии сопряжены с недооценкой тяжести собственного состояния (Deny G., Camus P., 1905). Пациенты стремятся минимизировать представления о возможной соматической катастрофе, отсутствует эмоциональная реакция на угрожающий смысл диагноза. Больные исключают возможность прогрессирования/рецидива опухоли, демонстрируют безразличие к угрожающим проявлениям соматического недуга (Fabbari S. et al., 2007). Проявления осложнений химио-, гормонотерапии интерпретируются как лишь незначительные отклонения от нормы. Пациентки охотно эксплуатируют тему здоровья («полет в здоровье» по А. Weisser, 1979). Во всех приведенных случаях аберрантная ипохондрия сопровождается дезадаптивным поведением: откладывание диагностических визитов к

онкологам, попытки самостоятельно с помощью физических нагрузок ликвидировать лимфостаз и контрактуру плечевого сустава, экспозиция на южном солнце и т.п.

Терапия нозогений у пациенток с РОЖРС

Терапия нозогений в онкологической практике представляется сложной задачей как в плане методики лечения, так и набора применяемых психотропных средств, что связано с необходимостью учета соматического состояния и интеракции с противоопухолевыми препаратами. Наряду с перечисленными факторами, влияющими на стратегию терапии нозогений, существенным образом предопределяющих ее эффективность, выступает психопатологическая структура психических расстройств.

В результате проведенного исследования интеракции основных групп противоопухолевых средств, активно используемых в схемах адъювантой и неадъювантной терапии злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы, а также вспомогательных медикаментов со средствами психотерапии получены результаты, содержащие информацию по потенциальному лекарственному взаимодействию. Полученные данные позволяют прогнозировать риск развития неблагоприятных последствий для пациента в результате сочетания пары конкретных противоопухолевого препарата и средства психотерапии. Выделенные 3 уровня риска нежелательного взаимодействия основных групп противоопухолевых средств (основные классы цитостатиков, таргетные средства, препараты гормонотерапии) и вспомогательных медикаментов, используемых в онкологической практике (анальгетики, в том числе наркотические и антиэметики) со средствами психотерапии – высокий, средний и низкий – легли в основу терапевтических рекомендаций, предполагающих дифференцированный подход к выбору психотропных средств, исходя из принципа низкой вероятности интеракций с широким арсеналом соматотропных средств, применяемых при лечении злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы.

В результате сравнительного исследования 4 антидепрессантов (пипофезина, агомелатина, сертралина и флувоксамина) при лечении нозогенных депрессий у 120 пациенток с диагностированными опухолями органов женской репродуктивной системы с использованием шкал депрессии Монтгомери-Асберг (MADRS), общего клинического впечатления (CGI) для оценки тяжести заболевания (CGI-S) и улучшения (CGI-I) были выявлены статистически значимые ($p < 0,05$) различия в достижении редукции психопатологической симптоматики: при терапии флувоксамином и сертралином тенденция к уменьшению показателей достигла достоверных различий ($p < 0,05$) к исходу 2-й и 3-й недели лечения, при терапии агомелатином и пипофезином – максимальное

снижение по шкалам отмечено на 5 неделе. Максимальная доля респондеров отмечалась при лечении флувоксамином 73,2% и сертралином 73,2%; терапия агомелатином и пипофезином была успешна в 67,8%, и 51,8%, соответственно. На основании анализа данных сравнительного исследования сформирован дифференцированный подход к назначению 4 исследованных антидепрессантов у больных РОЖРС с диагностированными нозогенными депрессиями, что положено в основу терапевтических рекомендаций.

Эффективность психофармакотерапии всех типов нозогений, манифестировавших в связи с РОЖРС, исследовалась в ходе натуралистического исследования (179 набл.). При анализе проведенных курсов психофармакотерапии, выполненных дифференцированно по терапевтическим группам, сформированным в соответствии с типом нозогенной патологии, установлено повышение резистентности к лечению в пределах указанного континуума нозогений.

При анализе проведенных курсов лечения определен круг предпочтительных для каждого типа нозогений препаратов (и их комбинаций), продемонстрировавших оптимальное соотношение эффективности/переносимости/безопасности. Их избирательное применение положено в основу терапевтических рекомендаций, предполагающих дифференцированный подход к выбору психотропных средств, исходящий из разработанной типологии нозогений с учетом рисков неблагоприятного взаимодействия с противоопухолевой терапией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Психические расстройства, манифестирующие с высокой частотой (67,7%) у контингента больных злокачественными новообразованиями органов женской репродуктивной системы, по своему этиопатогенезу неоднородны и подразделяются на формирующиеся:

- при соучастии онкологического заболевания (64,9%);
- в связи с другой (соматической, психической) патологией (14,5%) (расстройства аффективного спектра (5,2%); тревожно-фобические расстройства (2,1%); в равных долях конверсионные и соматоформные расстройства (1,6%); расстройства шизофренического спектра (4%).

2. Накопление психических расстройств при злокачественных опухолях органов женской репродуктивной системы происходит неравномерно и определяется закономерностями

течения заболевания: на этапе диагностики – составляет 66,6%, в период ремиссии – 41,8%, в группе больных с прогрессированием/рецидивом опухоли - 76%.

3. Психические расстройства, формирующиеся при соучастии онкологического заболевания, в большей доле (93,2%) представлены нозогениями; соматогении выявляются в 42,2% (соматогении, перекрывающиеся с нозогениями составляют 35,4%).

3.1. Нозогении типологически многообразны и наряду с непродолжительными реакциями [в среднем 2-3 мес.] (67,5%) (тревожно-депрессивные (26,1%), эндоформные депрессии (1,2%), эндоформные гипомании (3,3%), диссоциативные нозогенные (28,2%), ипохондрические (3,1%) и другие (5,6%), включают затяжные состояния (более 2х лет) (26%), представленные эндоформными – фазными, пролонгированными аффективными расстройствами и патологическими развитиями:

3.1.1. соматореактивная циклотимия – провоцированное соматическим стрессом, протекающее полярными, эндоформными с витальным аффектом фазами, расстройство, которое представляет особый вариант аффективного заболевания, принимающего в своей динамике ритм течения, свойственный онкологической патологии (смена фаз с инверсией аффекта, параллельного этапу развития злокачественного новообразования: рецидив/прогрессирование – депрессия; ремиссия – гипомания);

3.1.2. ипохондрическая дистимия манифестирует депрессивными нозогенными реакциями с формированием признаков эндогенности (тоска, патологический циркадианный ритм) при сохраняющемся «нозогенном» денотате с персистированием ипохондрических фобий – страх недостаточной эффективности проведенной терапии, неизбежного прогрессирования болезни – и стойкой фиксацией на нарушениях функций организма на фоне ремиссии РОЖРС;

3.1.3. ипохондрическое развитие по типу «паранойи борьбы», проявляющееся паранойяльной (сверхценная идея борьбы с онкологическим заболеванием), сутяжной активностью [составление писем-жалоб, требования дополнительных исследований, консультаций, применение (вопреки медицинским рекомендациям) новых, в т.ч. инвазивных, методов обследования и оперативных вмешательств, курсов химио/лучевой терапии], в диагностическом плане представляет траекторию патологической, спровоцированной прогрессирующим метастатическим процессом динамики расстройства личности паранойяльно-шизоидного круга (параноические личности (68,4%), шизоидное РЛ (экспансивный полюс) – 15,8%, шизотипическое РЛ – 15,8%); в качестве доминирующей в димENSIONальной структуре конституциональных аномалий этого круга выступает склонность, неоднократно реализовавшаяся на предыдущих этапах жизни, к вспышкам сутяжничества.

3.2. Соматогенные психические расстройства типологически ограничены и представлены более чем в 2/3 случаев посткастрационным синдромом; остальные соматогении (ятрогенная/соматогенная депрессия, соматогенная астения/психозы) встречаются с частотой 1/10.

3.2.1. Посткастрационный синдром, включающий, наряду с кардиоваскулярными, метаболическими, терморегуляторными нарушениями, соматизированные и конверсионные расстройства (дизестезии, топографически ограниченные нарушения чувствительности, астазия-абазия, истерический ком, тремор и др.), представляет сложный нейроэндокринный симптомокомплекс, совмещающийся (в большинстве случаев - 68,4%) с аффективными и диссоциативными расстройствами.

4. Типологическое многообразие нозогений определяется размерами структурной патохарактерологических аномалий/акцентуаций, функции которых («фильтр», «коннектор», «блокатор») дифференцируются в процессе взаимодействия с соматическим стрессом.

4.1. Нозогении (паранойяльные/сутяжные реакции/развития, тревожные депрессии, реакции избегания/откладывания), манифестирующие по механизму «фильтра», конгруэнтны врожденной склонности к формированию сверхценных образований и кататимно-заряженных тревожно-ананкастических комплексов (реакции в пределах структуры личности, однозначные типу психопатий).

4.2. Нозогении (соматореактивная циклотимия/дистимия, эндоформная депрессия/гипомания) конгруэнтны аффективным расстройствам личности эндогенного спектра (гипертимное, депрессивное, пограничное), способствующих в качестве «коннектора» трансформации психогенных симптомокомплексов в эндоформные аффективные расстройства.

4.3. Диссоциативные нозогении (с явлениями аберрантной ипохондрии, detachment/compartiment диссоциации) формируются на «почве» патохарактерологических аномалий (шизотипическое, истерическое РЛ), «блокирующих» (на уровне полного или частичного отчуждения) представления о существующей болезни и ее последствиях в связи с определяющим структуру их пато- и соматопсихической сферы дефицитом осознания реальности и образа собственного тела.

5. Основным методом лечения психических расстройств в онкологической практике является психофармакотерапия, потребность в которой выявлена в 67,7% случаев, в комплексе с другими методами коррекции (психотерапия).

5.1. Среди психотропных средств наиболее востребованы антидепрессанты и анксиолитики (43,1% и 30,6%, соответственно), показания к антипсихотической терапии

установлены в 29,4%, в 8,1% - к терапии психостимуляторами; потребность в назначении нормотимиков и ноотропных средств минимальна (4,8% и 2%, соответственно).

5.2. Эффективность (редукция более 50% симптоматики) и объем терапии определяются типом нозогений при учете профилей безопасности интеракции с противоопухолевыми препаратами:

5.1.1. при тревожно-депрессивных и диссоциативных нозогенных реакциях эффективность лечебных мероприятий (комбинированная фармако/психотерапия) максимальна (доля респондеров 79,3% и 80%, соответственно);

5.1.2. при эндоформных и ипохондрических нозогениях аффективного круга доля респондеров, при основном методе психофармакотерапии, лимитирована ½ случаев (эндореактивная циклотимия - 58,3%, эндоформная депрессия (40%) /гипомания (50%), ипохондрическая дистимия – 58,3%;

5.1.3. группа больных с аберрантной ипохондрией и ипохондрическим развитием по типу «паранойи борьбы» в связи со стойкостью психопатологических образований, а также низкой комплаентностью наиболее резистентна к психофармакотерапии.

5.3. Установлена в результате проведенного исследования основных групп противоопухолевых средств возможность выделения препаратов различных психофармакологических классов с низким уровнем риска взаимодействия со средствами терапии злокачественных опухолей органов женской репродуктивной системы:

- антипсихотики: производное дибензотиазепина (оланзапин и кветиапин); дифенилбутилпиперидины (арипипразол);
- антидепрессанты: агонисты мелатонина (агомелатин), СИОЗС (флувоксамин), НаССА (миртазапин);
- все препараты класса анксиолитиков /гипнотиков (взаимодействие препаратов этого класса с наркотическими анальгетиками связано с риском угнетения ЦНС и дыхательного центра);
- антиконвульсанты/нормотимики - ламотриджин.

5.4. Задача психотерапии при диссоциативных расстройствах, аберрантной ипохондрией и ипохондрическом развитии по типу «паранойи борьбы» заключается в формировании адекватной внутренней картины болезни, коррекции комплаентности и медицинского поведения (когнитивно-бихевиоральная психотерапия); при тревожно-депрессивных расстройствах роль психотерапии – формирование адаптивной копинг-стратегии (метод нейролингвистического программирования).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Разработанные терапевтические подходы, предполагающие дифференцированное лечение в соответствии с типологической дефиницией психических расстройств с учетом возможной интеракции с противоопухолевыми средствами, позволяют обеспечить онкологических больных высококвалифицированной специализированной помощью.

При исследовании интеракций выделены 3 уровня риска нежелательного взаимодействия основных групп противоопухолевых средств (основные классы цитостатиков, таргетные средства, препараты гормонотерапии) и вспомогательных медикаментов, используемых в онкологической практике (анальгетики, в том числе – наркотические и антиэметики) со средствами психофармакотерапии.

Высокий уровень риска нежелательного взаимодействия химиотерапевтических/гормональных препаратов со средствами психофармакотерапии связан с развитием:

- 1) Нарушений метаболизма тамоксифена при совместном назначении:
 - тамоксифена и антидепрессантов из группы СИОЗС (флуоксетина, пароксетина);
 - тамоксифена и ИОЗСиН (дулоксетина).
- 2) Кардиотоксических эффектов – дозозависимое удлинения интервала QT и возникновением опасных желудочковых аритмий у пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией наблюдаются при совместном назначении:
 - ингибиторов ароматазы (метрозола) и торемифена из группы антиэстрогеновых агентов с антидепрессантами из ряда СИОЗС (циталопрам, эсциталопрам);
 - торемифена с ТЦА (имипрамин, кломипрамин, амитриптилин);
 - торемифена с антипсихотиками (за исключением арипипразола и оланзапина);
 - тамоксифена и цитостатика доксирубицина с бутирофенонами и бициклическими нейролептиками (зипразидон).
- 3) Гематотоксических эффектов в виде риска развития агранулоцитоза при совместном назначении:
 - всех групп цитостатиков и ингибитора рецепторов эпидермального фактора роста трастузумаба с клозапином, мапротилином, леривоном.
- 4) Серотонинового синдрома при совместном назначении:
 - анальгетиков, в частности морфина и фентанила с всей группой СИОЗС, а также венлафлаксином, милнаципраном, дулоксетином и миртазапином.
- 5) Судорог и угнетения дыхательного центра при интеракции:

- наркотического анальгетика трамадола с ТЦА (имипрамин, кломипрамин, амитриптилин) и тетрациклических антидепрессантов (мапротилин).

К интеракциям со **средним уровнем риска** нежелательного взаимодействия относятся:

1) Развитие желудочковых аритмий за счет удлинения интервала QT у пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией при совместном назначении:

- препарата платины – цисплатина и антрациклина – доксорубицина с антипсихотиками из группы фенотиазинов, а также галоперидолом и атипичными нейролептиками кветиапином и рисперидоном;

- тамоксифена и ондансетрона (антиэметик) с ТЦА и мапротилином;

- тамоксифена и ондансетрона (антиэметик) с антипсихотиками из группы фенотиазинов, а также галоперидолом и атипичными нейролептиками кветиапином и рисперидоном.

2) Увеличение гепатотоксичности (включая острый гепатит, хронический фиброз, некроз, цирроз печени и повышение активности ферментов печени) при совместном назначении:

- антиметаболитов (метотрексат), винкаалкалоидов (винкристин) и антиэстрогенов (тамоксифен) с карбамазепином.

3) Усиление нейротоксических эффектов изофосфамида при интеракции:

- со всеми группами антипсихотиков;

- всеми группами антидепрессантов (исключение составляют антидепрессанты из группы СИОЗС: циталопрам, эсциталопрам, флувоксамин, а также миртазапин и агонисты мелатонина - агомелатин).

Наиболее благоприятным профилем с **низким риском** взаимодействия и нежелательных эффектов при взаимодействии с противоопухолевыми средствами, используемыми при лечении злокачественных опухолей органов женской репродуктивной системы, среди антипсихотиков обладают: производное дибензотиазепина – оланзапин и кветиапин; дифенилбутилпиперидины (арипипразол). Предпочтительными в группе антидепрессантов являются агонист мелатонина – агомелатин, СИОЗС (флувоксамин), антагонист центральных пресинаптических α_2 -адренорецепторов миртазапин. При изучении интеракции группы препаратов, относимых к анксиолитикам/гипнотикам с противоопухолевыми средствами, рисков взаимодействия не обнаружено. Установлено, что среди антиконвульсантов/нормотимиков наиболее безопасным профилем для больных РОЖРС обладает ламотриджин.

На основании анализа данных сравнительного исследования сформирован дифференцированный подход к назначению 4-х изученных антидепрессантов

(сертралина, флувоксамина, агомелатина, пипофезина) у больных РОЖРС с диагностированными нозогенными депрессиями:

- при наличии в структуре депрессий посткастрационных расстройств наиболее эффективно назначение флувоксамина и сертралина;

- для купирования астенической симптоматики в структуре нозогенной депрессии препаратом выбора является сертралин;

- назначение агомелатина целесообразно при лечении легких и умеренно выраженных нозогенных реакций, протекающих с инсомническими расстройствами;

- пациентам с противопоказаниями к холинолитическим средствам с легкими и умеренно выраженными тревожно-депрессивными нозогенными реакциями предпочтительно назначение пипофезина.

Дифференцированную психофармакотерапию, базирующуюся на разработанной типологии психических расстройств, манифестирующих в связи с РОЖРС, следует осуществлять в соответствии со следующими рекомендациями:

При тревожно-депрессивных нозогенных реакциях препаратами выбора являются антидепрессанты: СИОЗС (сертралин, флувоксамин, эсциталопрам) и высокопотенциальные бензодиазепины: алпразолам или лоразепам. При наличии в структуре нозогений посткастрационных расстройств наибольший эффект достигается при назначении флувоксамина и сертралина, в случае преобладания астенической симптоматики – сертралина в сочетании с бензодиазепинами. Достижение максимального терапевтического эффекта связано с применением комбинированной психофармакотерапии препаратами указанных групп и методов психотерапии (метод нейролингвистического программирования).

При легких диссоциативных расстройствах достижение терапевтического эффекта связано с применением комбинированной психофармакотерапии анксиолитиками различных химических групп в сочетании с антидепрессантами агонистами мелатонина (MT1 и MT2 рецепторов) и антагонистами 5-HT_{2c} (агомелатин 25-50 мг/сут.), а также методов психотерапии (когнитивно-бихевиоральная психотерапия).

При умеренных диссоциативных расстройствах препаратами выбора являются высокопотенциальные бензодиазепины: алпразолам, клоназепам или лоразепам (0,5-1 мг/сут.) в сочетании с атипичными антипсихотиками кветиапин (100-150 мг/сут.), оланзапин (2,5-5 мг/сут.).

У пациентов с реакциями избегания/откладывания предпочтительным является назначение антидепрессантов, высокопотенциальных бензодиазепинов и антипсихотиков: ТЦА (амитриптилин), СИОЗС (флувоксамин, сертралин, пароксетин) + алпразолам,

клоназепам или лоразепам (0,5-1 мг/сут.) + кветиапин (25-50 мг/сут.), оланзапин (2,5-5 мг/сут.) в комбинации с методами нейролингвистического программирования и когнитивно-бихевиоральной психотерапией.

Основным методом терапии эндоформных расстройств является психофармакотерапия. У пациентов с эндоформными депрессиями в качестве препаратов, продемонстрировавших наиболее благоприятное соотношение эффективности/переносимости, выделяются антидепрессанты ТЦА (амитриптилин 50-75 мг/сут.), СИОЗС (флувоксамин 100 мг/сут.) в сочетании с атипичными антипсихотиками (кветиапин 100 мг/сут.). При терапии эндоформных гипоманий эффективна монотерапия антипсихотиками (оланзапин 5-10 мг/сут.).

У пациентов с соматореактивной циклотимией препаратами выбора являются в зависимости от аффективной фазы антидепрессанты (ТЦА - амитриптилин 75-100 мг/сут., СИОЗС - сертралин 150 мг/сут., флувоксамин 150-200 мг/сут. /нейролептики (кветиапин 100-150 мг/сут., оланзапин 5-10 мг/сут., арипипразол 10-15 мг/сут.) в сочетании с тимостабилизаторами (карбамазепин 100-200 мг/сут.).

При терапии ипохондрической дистимии предпочтительна комбинация антидепрессантов, высокопотенциальных бензодиазепинов и тимостабилизаторов: ТЦА (амитриптилин до 150 мг/сут), СИОЗС (флувоксамин до 200 мг/сут, сертралин до 150 мг/сут) + алпразолам, клоназепам или лоразепам (0,5-1 мг/сут) + кветиапин (150 мг/сут).

В группе больных с абберантной ипохондрией и ипохондрическим развитием по типу «паранойи борьбы» отмечается наибольшая резистентность к терапии в связи со стойкостью психопатологических образований, обусловленных, в том числе, низкой комплаентностью в этой группе пациентов. В этой группе больных большая роль должна отводиться психотерапевтическому воздействию с целью повышения приверженности к фармакотерапии.

Перспективы дальнейшей разработки темы заключаются в проведении дальнейших психопатологических исследований в области онкологии при других локализациях злокачественных новообразований с целью тестирования гипотезы о роли расстройств личности и патохарактерологических акцентуаций как опосредующего механизма между воздействием психогенного/нозогенного (обусловленного соматическим заболеванием) стрессом и последующими психическими расстройствами. Перспективной представляется экстраполяция полученных данных о базисной роли расстройств личности на другие области психосоматической медицины.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Samushiya, M. The Methods of Psychoterapeutic Correction of Nosogenic Reactions in Oncological Patients. / D. Beskova, O.A. Siranchieva, M. Samushiya, M. Shafigullin // Abstracts of the 9th World Congress of Psycho-Oncology, hosted by the International Psycho-Oncology Society (IPOS) 16-20 September 2007, London, United Kingdom. – 2007. - Vol.16. - №9.- P.1-75. - S.99.
2. Самушия, М.А. Стимулотон (сертралин) в терапии депрессивных расстройств у пациентов с онкологическими заболеваниями. / М.А. Самушия, Е.А. Мустафина // Психические расстройства в общей медицине. - 2007. - № 2. - С. 30-34
3. Самушия, М.А. Нозогении (психогенные реакции) у женщин со злокачественными опухолями органов репродуктивной системы. / М.А. Самушия, Е.А. Мустафина // Психические расстройства в общей медицине. -2007. - № 3. – С.11-16.
4. Самушия, М.А. Феварин (флувоксамин) в терапии тревожно-депрессивных нозогенных реакций у пациентов с онкологическими заболеваниями. /М.А. Самушия // Психические расстройства в общей медицине. – 2008. - №1. – С.33-37
5. Самушия, М.А. Развития личности при соматических заболеваниях (к проблеме нажитой ипохондрии). / А.Б. Смулевич, Б.А. Волель, В.Э. Медведев, М.А. Терентьева, В.И. Фролова, М.А. Самушия, Д.Э. Выборных, М.Р. Шафигуллин // Психические расстройства в общей медицине. -2008. -№2.- С.4-10.
6. 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.
7. Самушия, М.А. I Всероссийский конгресс «Психические расстройства в онкологии». / М.А. Самушия // Психические расстройства в общей медицине. – 2009. - №1. - С.67-69.
8. Самушия, М.А. Психогенные реакции у женщин со злокачественными опухолями органов репродуктивной системы. / С.В. Иванов, М.А. Самушия, Е.А. Мустафина // Ж. Опухоли женской репродуктивной системы. -2009. - № 3-4. - С.63-69.
9. Самушия, М.А. 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 // Ж. Опухоли женской репродуктивной системы. 2010. - №2. - N 2. - С.60-67.

10. Самушия, М.А. Психические расстройства у пациенток со злокачественными опухолями органов женской репродуктивной системы: обзор литературы. / М.А. Самушия // Ж. Опухоли женской репродуктивной системы. – 2011. - №1. - С. 86-95.
11. Самушия, М. А. Азафен (пипофезин) в терапии депрессивных расстройств у пациентов с онкологическими заболеваниями органов женской репродуктивной системы / М. А. Самушия, Л. К. Мясникова // Психические расстройства в общей медицине. – 2011. - № 2. – С. 29-35.
12. Самушия, М.А. К проблеме биполярных расстройств, заимствующих ритм соматического заболевания. / А.Б. Смулевич, С.В. Иванов, М.А. Самушия // Психические расстройства в общей медицине. – 2012. - №2. - С.4-11.
13. Самушия, М.А. Аффективные расстройства у больных раком органов женской репродуктивной системы (к проблеме соматореактивной циклотимии). /М.А. Самушия, В.В. Баринов // Тезисы II Конференции Общества специалистов онкологов по опухолям репродуктивной системы 23-30 октября 2012. – 2012. - С.74.
14. Самушия, М.А. Вальдоксан (агомелатин) в терапии депрессивных расстройств у пациентов с онкологическими заболеваниями органов женской репродуктивной системы. // М.А. Самушия, Л.К. Мясникова // Психические расстройства в общей медицине. - 2012. - №3. - С.21-25.
15. Самушия, М.А. Проблемы образа тела в онкологии. / М.А. Самушия // Психические расстройства в общей медицине. – 2012. - №4. – С.51-53.
16. Самушия, М.А. Аффективные расстройства у больных раком органов женской репродуктивной системы (к проблеме соматореактивной циклотимии). / М.А. Самушия, В.В. Баринов //Ж. Неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. - №4. - С.13-17.
17. Самушия, М.А., Баринов В.В. Аффективные расстройства у больных раком органов женской репродуктивной системы (к проблеме соматореактивной циклотимии) / М.А. Самушия, В.В. Баринов // Ж. Онкогинекология. – 2013.- №1.- С. 65-71.
18. Самушия, М.А. Взаимодействие основных групп противоопухолевых и психотропных препаратов, применяющихся у пациенток со злокачественными опухолями женской репродуктивной системы. / М.А. Самушия // Психические расстройства в общей медицине. -2013. - №4. – С.16-22.
19. Самушия, М.А. 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. –С.7-13.

20. Самушия, М.А. Психические расстройства в онкологической практике: лекции по психосоматике. / М.А. Самушия, Л.К. Мясникова; под общ. ред. А.Б. Смулевича – М.: Медицинское информационное агентство, 2014. – С.117-140.

21. Самушия, М.А. Диссоциативные расстройства в онкологии (психопатология, аспекты коморбидности с расстройствами личности). / А.Б. Смулевич, С.В. Иванов, Л.К. Мясникова, С.Ю. Двойников, М.А. Самушия, Д.С. Петелин // Психические расстройства в общей медицине. – 2014. - №3-4. - С.4-12.

ⁱ Необходимо отметить, что у части этих больных (n=29, 11,7%) на фоне диагностики РОЖРС отмечалось присоединение нозогенно/соматогенно спровоцированной психической патологии к ранее персистирующей психопатологической симптоматике. В этой группе психические расстройства, формирующиеся вне зависимости от соучастия соматической патологии, представлены патологией аффективного спектра: дистимия F.34.1(n=4); БАР II тип F.31.3 (n=2); рекуррентное депрессивное расстройство F.33.1(n=3) циклотимия F.34.0 (n=3); в части случаев до выявления РОЖРС диагностировались конверсионные расстройства F.44.7 (n=4); фобические тревожные расстройства F.40 (n=5); соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы F45.3 (n=4), а также расстройства более тяжелых психопатологических регистров: неврозоподобная шизофрения F21.3 (n=3); психопатоподобная шизофрения F21.4 (n=1). В 7 случаях у пациенток с диагностированной психической патологией, формирующейся вне зависимости от соучастия соматического заболевания, нозогенно/соматогенно спровоцированная патология не выявлена. Эта группа психических расстройств представлена в 1 случае дистимией (F34.1), шизофренией (простая шизофрения F20.6 (n=1), параноидная шизофрения F20.0 (n=1) и шизотипическим РЛ (n=4).

ⁱⁱ Так, по данным зарубежных исследований распространённость нозогений, рассматриваемых в рамках расстройств адаптации, оценивается в пределах 16-42% (Derogatis L.R. et al., 1983; Akazuki N. et al., 2003; Kirsh K.I. et al., 2004), по данным отечественных эпидемиологических исследований распространённость нозогений в онкологической практике достигает 52%-55% (Андрющенко А.В., 2011; Выборных Д.Э., 2012; 2014).

ⁱⁱⁱ Выбор РОЖРС в качестве образца для изучения роли РЛ и акцентуаций характера как опосредующего механизма трансформации психогенного/нозогенного стресса в психические расстройства, связан с целым рядом факторов, делающих этот вид соматического заболевания приближенным к «идеальной» модели: РОЖРС – группа злокачественных опухолей, приводящих к манифестации клинически гетерогенных психических нарушений при соучастии психогенных и соматогенных влияний при этой патологии. Психотравмирующее воздействие носит комплексный характер, включая наряду с ведущим стрессовым фактором угрозы жизни дополнительные нозогенные влияния, косметические (последствия калечащих хирургических операций) и генеративные (утрата детородной функции, противопоказания к беременности, сексуальная дисфункция и др.). Необходимо отметить также, что опухоли данной локализации поражают преимущественно молодой контингент пациентов – от 25-55 лет, лица этого возраста, как правило, обнаруживают уже сформировавшуюся патохарактерологическую структуру, не подверженную затрудняющим квалификацию изменениям, свойственным возрасту обратного развития. РОЖРС ассоциирован с относительно длительными сроками выживаемости, что позволяет проследить динамику психических расстройств в течение нескольких лет на этапе диагностики, лечения, ремиссии и прогрессирования заболевания и является необходимым условием для изучения влияния патохарактерологических акцентуаций на структуру и траекторию развития нозогений.