

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ»
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ МЕДИЦИНСКИХ НАУК**

На правах рукописи

Самушия Марина Антиповна

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

(клиника, эпидемиология, терапия)

**Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук**

14.01.06 – «Психиатрия»

**Научный консультант:
академик РАН,
профессор А.Б. Смулевич**

МОСКВА – 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ

	<i>Стр.</i>
ОГЛАВЛЕНИЕ	2
ВВЕДЕНИЕ.....	3
ГЛАВА 1. Обзор литературы	12
ГЛАВА 2. Характеристика материала и методы исследования	56
ГЛАВА 3. Эпидемиологическое исследование распространенности психических расстройств у пациенток, страдающих онкологическими заболеваниями органов женской репродуктивной системы.....	65
ГЛАВА 4. Клиническая характеристика психических расстройств у больных раком органов женской репродуктивной системы	106
ГЛАВА 5.Патохарактерологическое предрасположение и формирование нозогенных (провоцированных злокачественными новообразованиями органов женской репродуктивной системы) психических расстройств.....	192
ГЛАВА 6. Терапия психических расстройств у больных со злокачественными новообразованиями органов женской репродуктивной системы.....	207
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	260
ВЫВОДЫ	300
Теоретическая и практическая значимость исследования	306
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	308
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	310

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Изучение психических расстройств у больных злокачественными новообразованиями органов женской репродуктивной системы является актуальной проблемой прежде всего в связи с их высокой распространенностью. При раке молочной железы частота диагностируемых психических нарушений колеблется в пределах 16,3%-70% [245; 412; 418; 441], при опухолях гинекологической области (яичники, тело, шейка матки) – 17-50 % [349; 400; 536]. Среди психопатологических синдромов, выявляемых у пациентов с РОЖРС, как высокочастотные, определены депрессивные и тревожные - 20-30% [169; 404]. В рамках дискретных категорий в соответствии с МКБ-10 выделяют психогенные расстройства (шоковые реакции (до 16%) [399], расстройства адаптации, ПТСР 10-12% и др. [145; 307; 399]; аффективные нарушения (эндоформная депрессия, БДР, дистимия) [234; 438]; соматоформные (синдром фантомных болей [164] и соматогенные расстройства (астения [208], посткастрационные расстройства [382; 422], делирий [175; 417].

Судя по материалам современных исследований, представленный в доступных публикациях целый ряд проблем, связанных с психическими нарушениями при РОЖРС, требует дальнейшего изучения. Не разработана психопатологическая концепция, позволяющая интерпретировать типологическое многообразие психогений, формирующихся при РОЖРС и механизмы их формирования.

Изучение психопатологических расстройств, формирующихся на разных этапах течения РОЖРС, подтверждает тот факт, что психопатологические

синдромы претерпевают клиническую динамику, существенно изменяющую спектр и показатели распространенности в ходе течения хронической соматической патологии [356; 419; 498]. Однако результаты строятся на анализе разрозненных исследований, изучающих спектр психической патологии на отдельных этапах РОЖРС, при этом обобщение данных затрудняется в связи с использованием различных диагностических инструментов и оценочных критериев.

Изучение вклада патохарактерологических аномалий в процесс формирования спровоцированных злокачественными новообразованиями психических расстройств, являющееся предметом ряда исследований [255; 299; 364], не представляется завешенным.

Анализ и систематика психических расстройств, диагностируемых у пациенток РОЖРС, значимо снижающие показатели качества жизни, комплаентности и сроки выживаемости, являются актуальной междисциплинарной проблемой, как для клинической психиатрии, так и для онкологии. Соответственно, необходимо дальнейшее развитие проводившихся в этом направлении исследований *систематики* психических расстройств 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 различных этапов течения онкологического заболевания 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 варьируют 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 взаимодействий (побочных эффектов, осложнений) психотропных средств и медикаментов, применяемых в онкологической практике. 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 клиническом пространстве злокачественных новообразований 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 соответствие 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 спровоцированных 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») [399; 571], расстройства тревожно-фобического круга [169; 404], посттравматические стрессовые расстройства [145; 307; 399], аффективные расстройства (эндоформные депрессии/гипомании, дистимия, БДР) [234; 438], 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 [234; 412], обобщить результаты на основании единого диагностического инструмента и оценочных критериев.

Впервые предложена концепция, объясняющая типологическое многообразие нозогений при ограниченном наборе соматогенных расстройств. Установлены статистически значимые закономерности распределения РЛ и акцентуаций относительно определенных вариантов нозогений, которые легли в основу концепции взаимодействия дименсиональных структур патохарактерологических аномалий/акцентуаций с триггерными механизмами с выделением 3 типов функций: «фильтр», «коннектор», «блокатор».

Несмотря на ранее проводившиеся исследования, посвященные изучению рисков нежелательных взаимодействий средств психофармакотерапии и противоопухолевых препаратов [307; 415; 560; 571; 577], впервые сформулированы и верифицированы принципы лечения выделенной психической патологии с учетом интеракции с противоопухолевыми средствами и выделения 3х уровней риска нежелательного взаимодействия с соматотропными препаратами, применяемыми при лечении опухолей органов женской репродуктивной системы.

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

Определение вклада расстройств личности в структуру психических расстройств, формирующихся у больных РОЖРС, *решает значимую проблему* конституциональной предрасположенности нозогенно спровоцированных 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 2012 гг. в отделении соматогенных расстройств (руководитель - проф. Иванов С.В.) 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 ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН (директор – академик РАН М.И. Давыдов) (на основании договора о научном сотрудничестве).

Общая выборка настоящего исследования, объединяющая клиническую (n=179), эпидемиологическую (n=248), выборку сравнительного исследования антидепрессантов (n=120) сформирована из числа больных, находящихся на этапе диагностического поиска, а также госпитализированных и находящихся под наблюдением после проведенного лечения в отделениях НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»: 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).

При планировании и проведении настоящего исследования в качестве основных методов избраны психопатологический и клинко-эпидемиологический. Привлечение данных катамнестического исследования представляется адекватным для суждения о динамике изучаемых состояний. Клиническая и эпидемиологическая выборки, будучи ранжированы по этапам течения онкологического заболевания органов женской репродуктивной системы, образуют континуум, позволяющий проследить динамику психопатологических расстройств от момента диагностики опухоли - на ранних стадиях заболевания, при сохраняющейся высокой вероятности относительно благоприятного клинического и социального прогноза, до этапа прогрессирования/рецидива онкологического процесса, предполагающего

повышенную летальность и применение преимущественно паллиативных методов лечения.

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 размерами структур 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 сплошным методом эпидемиологической выборке (248 набл.). Выполнение работы в соответствии с принципом полимодальности методов исследования (психопатологического, клинико-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 в Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина", Московский научно-исследовательский институт им. П.А. Герцена, в филиал №1 Федеральное государственное бюджетное учреждение «3 Центральный военный клинический госпиталь им. А. А. Вишневого» Министерства обороны Российской Федерации, в филиал №1 Федеральное государственное казенное учреждение «Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации,

в филиал №4 (психоневрологический диспансер) Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Психиатрическая клиническая больница №3 им. В.А. Гиляровского» департамента здравоохранения г. Москвы, в Филиал №4 Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская поликлиника № 68» (городская поликлиника № 171) департамента здравоохранения г. Москвы, в учебный процесс 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.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Актуальность исследования психических расстройств у пациентов с РОЖРС

Рак органов женской репродуктивной системы является сложной и чрезвычайно актуальной проблемой XXI века. Среди больных злокачественными новообразованиями органов женской репродуктивной системы значительную часть составляют женщины трудоспособного возраста, что задает повышенный уровень требований к их реабилитации [45]. Многие авторы подчеркивают важность проблемы, указывая на ее значение в связи с ежегодно возрастающей частотой диагностики рака у женщин детородного возраста, и рассматривают опухоли данной локализации, как угрозу репродуктивной функции женского населения [5; 122].

Так, рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место по распространенности среди злокачественных новообразований у женщин и третье место в общей популяции населения, уступая по частоте только опухолям легкого и желудка [122]. В 2012 г. в России зарегистрированы 59538 новых больных раком молочной железы. По сравнению с 2007 г. прирост составил 13,8% [5]. Заболеваемость и смертность от рака молочной железы у женщин за последние десятилетия продолжают возрастать во всех странах мира. Самые высокие показатели заболеваемости раком молочной железы зарегистрирована в США, где он составляет 32% всех впервые диагностированных случаев рака у женщин. Риск развития инвазивного рака в течение жизни составляет 12,6% (1 из 8 женщин). Показатели в Западной Европе значительно ниже, самые высокие

зарегистрированы во Франции (86 на 100000). В России в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у женщин рак молочной железы с 1985 года вышел на первое место и в 2004 г. составил 19,8%. При этом прирост заболеваемости за 10 лет с 1994 по 2004 гг. составил 35,6%. Несмотря на совершенствование методов диагностики и лечения, смертность от рака молочной железы в России не снижается из-за выявления заболевания в поздние сроки. В 2004 году рак молочной железы I-II стадии диагностирован у 61,6% больных, III стадии – у 25,4%, IV стадии – у 11,9 %.

Злокачественные опухоли гинекологической локализации (рак тела и шейки матки, злокачественные опухоли яичников) являются наиболее частыми в структуре онкологической заболеваемости женщин, их суммарная доля превышает 35% [5]. Рак эндометрия, или рак тела матки (РТМ), занимает второе место по распространенности среди онкологических заболеваний органов репродуктивной женской системы. В России ежегодно регистрируется более 21302 больных раком тела матки. За период с 2007 по 2012 гг. прирост абсолютного числа заболевших составил 16,4%. Средний возраст заболевших раком тела матки в России в 2012 г. составлял 62 г.

В общей структуре заболеваемости в России рак шейки матки (РШМ) составляет около 20% и занимает 5-е место, а среди злокачественных заболеваний органов женской репродуктивной системы - 3-е место после рака молочной железы и эндометрия. В нашей стране в течение последних 20 лет ежегодно регистрируется до 15 тыс. впервые заболевших раком шейки матки, что составляет около 7% общего числа онкологических больных. В 2012 г. в России зарегистрировано 15051 новых больных раком шейки матки. По отношению к 2007 г. прирост абсолютного числа заболевших составил 12,2% [5]. Выживаемость пациенток РШМ непосредственно связана со стадией заболевания, 5-летняя выживаемость при I стадии составляет 88,8%, при II – 74%, при III - 51,4%, при IV – 7,8%.

Злокачественные опухоли яичников (неэпителиальные опухоли и собственно рак яичников) в онкологической заболеваемости женского населения России занимают стабильно 7-е место (5%). В 2012 г. в России было зарегистрировано 12935 новых случаев злокачественных новообразований яичников. За период с 2007 по 2012 гг. прирост абсолютного числа заболевших составил 2,6%.

Возрастающая распространенность злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы и значительное омоложение этого контингента больных приводят к увеличению числа пациентов с психопатологическими расстройствами, манифестирующими в связи с РОЖРС [176; 369].

Исследователи подчеркивают гетерогенность структуры психических нарушений у больных РОЖРС, связывая данный факт с полиморфизмом психогенных и соматогенных влияний, окрашенных личностно опосредованной психопатологией. Многообразие психотравмирующих воздействий при РОЖРС связано, как с проявлениями самого соматического заболевания, так и с результатами его лечения: внешние физические дефекты, возникающие вследствие калечащих хирургических операций; утрата детородной функции в связи с опухолями гинекологических органов; противопоказание беременности при гормонозависимых опухолях молочной железы; сексуальная дисфункция – все эти последствия РОЖРС приводят к утрате одной из социальных ролей женщины. Применение методов гормонотерапии, в свою очередь, провоцирует психические нарушения, выступающие в структуре посткастрационного синдрома¹.

¹Выпадение гормональной функции яичников вызывает сложные нарушения в нейроэндокринной системе. Снижение уровня половых гормонов приводит к нарушению секреции нейротрансмиттеров, обеспечивающих регуляцию психических, сердечно-сосудистых, респираторных и температурных реакций. Это вызывает патологические симптомы, весьма сходные с симптомами при климактерическом синдроме. Нарушения секреции нейропептидов гипоталамуса (люлиберина, тиролиберина, кортиколиберина и др.) изменяют функцию эндокринных желез, в том числе и надпочечников, в корковом веществе которых усиливается образование глюкокортикоидов. В щитовидной железе нарушается синтез Т₃ и Т₄. Уменьшается содержание кальцитонина, образование которого стимулируют эстрогены. Снижение уровня кальцитонина и паратиреоидного гормона подавляет процесс включения кальция в костную ткань и способствует вымыванию его в кровь и выделению с мочой. Клинические проявления посткастрационного синдрома включают и вегето-сосудистые реакции — приливы жара, покраснение

Последние десятилетия благодаря значительному прогрессу в ранней диагностике онкологических заболеваний женских репродуктивных органов значительно увеличились сроки выживаемости больных с РОЖРС [149; 232; 237], в результате чего все большее значение стало приобретать качество жизни и оказание психосоциальной помощи. На ранних этапах диагностики и лечения больше существенного внимания стало уделяться качеству жизни, на отдаленных этапах – значение приобрело восстановление доболезненного уровня функционирования пациентов [298; 397; 580].

Таким образом, одно из важнейших направлений современной психоонкологии связано с выявлением, своевременной диагностикой и лечением психических нарушений, значимо снижающих качество жизни онкологических больных и рассматриваемых на современном этапе в ряду факторов, ухудшающих клиническое течение и прогноз заболевания, а также снижающих показатели выживаемости пациенток с РОЖРС [296].

История вопроса. Первые работы и основные направления исследований психосоматических корреляций у пациенток с РОЖРС

Первые работы, направленные на изучение взаимодействия психических и соматических факторов при злокачественных новообразованиях органов женской репродуктивной системы, связаны с развитием представлений о роли психотравмирующих воздействий и особенностей личности в канцерогенезе.

Первые предположения о возможном конституциональном предрасположении к злокачественным опухолям женской репродуктивной

лица, потливость, сердцебиение, гипертензию, головные боли. К числу обменно-эндокринных нарушений относят ожирение, гиперхолестеринемию. Изменение гормонального баланса обуславливает нарушения липидного обмена и развитие атеросклероза. К метаболическим нарушениям относятся также атрофические изменения в наружных и внутренних половых органах, мочевом пузыре, уретре. Отмечаются развитие кольпитов, сходных с сенильными, появление трещин, лейкоплакий, крауроза вульвы. Психические нарушения, возникающие вслед за кастрацией, сходны с таковыми при инволюции – инволюционные расстройства аффективного и тревожного круга.

системы принадлежат римскому врачу Клавдию Галену(129-199) [376], который обратил внимание на то, что «жизнерадостные» женщины реже заболевают злокачественными опухолями, чем женщины, «часто находящиеся в подавленном состоянии».

Позже, в первой половине XX века характерологически ориентированный подход к изучению механизмов формирования психосоматических заболеваний, наиболее полно реализующийся в работах Ф. Данбар², стал почвой для дальнейшего развития исследований в этом направлении. В этот период было опубликовано несколько работ, отражающих методы и направления исследований того времени, связанные с поиском патохарактерологических аномалий, выступающих в качестве предрасположения к онкологическим заболеваниям. Так, в 50е годы были опубликованы данные по личностным паттернам, выявленным при обследовании пациенток с раком органов гинекологической системы и молочной железы [470; 473; 529]. Авторы исследований, выполненных в психоаналитической традиции, отмечают у пациенток с раком молочной железы такие свойства личности как инфантильность, подавленную сексуальность с элементами мазохизма, отклонение женской роли [470], и, напротив, фиксацию на сексуальной сфере, склонность к враждебности и агрессии у пациенток с раком гинекологической системы [529].

D. Jones, M. Reznicoff [473] выделяют у больных раком молочной железы комплекс патохарактерологических свойств, отвечающих представлениям мазохистического расстройства личности (бессознательная потребность в наказании, основанную на чувстве вины, жертвенности и т.п.), а А.В. Асеев [11; 12], напротив, указывает на наличие таких черт, как притязания и повышенная требовательность к окружающим, раздражительность и высокая степень алекситимии.

²В 1935 году в монографии «Эмоции и соматические изменения» Ф. Данбар (F.Danbar) продемонстрировала связь между определенными личностными особенностями и характером телесного заболевания, позже в 1943г – выдвинула концепцию «личностных профилей», в основе которой лежало предположение о развитии определенных соматических заболеваний в зависимости от постоянных личностных параметров. В работе “PsychosomaticDiagnosis” (1948) Ф. Данбар описала «язвенную», «коронарную», «артритическую» личности, утверждая, что личностные профили имеют важное диагностическое, прогностическое и терапевтическое значение при том или ином соматическом заболевании.

Таким образом, несмотря на многочисленные попытки выделения личностных радикалов, выступающих в качестве предрасположения к тем или иным опухолям женской репродуктивной системы, сопоставимых результатов так и не было получено, а при сравнении результатов доступных исследований выявляются противоречащие друг другу данные [11; 12; 13; 14; 165; 239; 473]. Подобные расхождения в полученных данных подтвердились многочисленными лонгитудинальными исследованиями, выполненными в конце XX века. Результаты этих работ поставили под сомнение валидность выделения общих личностных характеристик, свойственных пациентам с диагностированным РОЖРС той или иной локализации [166; 291; 486].

Исследованиям роли эмоционально значимых, психотравмирующих событий в генезе онкологических заболеваний также посвящена значительная доля публикаций, посвященных проблемам психоонкологии. Первые работы относятся к началу XVIII века. В этот период был опубликован ряд исследований о психогенезе, как о значимом факторе в развитии опухолей молочной железы и органов гинекологической системы³.

Много позже, в 1954 году, J.H. Stephenson и W.J. Grace [517] представили свое исследование "Стресс и рак шейки матки", в котором авторы отводят большую роль в канцерогенезе эмоционально значимыми и продолжительным по времени психотравмирующим событиям. W.A. Greene (1966) опубликовал данные о связи между возникновением онкологических заболеваний и воздействием психотравмирующих факторов опосредованно через иммунную систему. Аналогичные данные были получены отечественными исследователями В.Ф. Завизоном [48], Н.Д. Былкиной [28] и Н.И. Миронычевым [72]. Результаты этих исследований остаются неоднозначными, требующими дополнительных

³Французский физиолог M. Deshaies-Gendron 1701 году [220] предположил, исходя из собственных клинических наблюдений за пациентками с раком молочной железы, что «рак развивается после жизненных трагедий, вызывающих подавленность и горе»). В 1783 году J. Burrows [182] описал первопричину рака женских половых органов, как влияние хронического стресса - «неприятные переживания души, долгие годы терзающие пациенток». В 1893 году Herbert Lunden Snow - врач лондонского онкологического госпиталя, на материале 250 клинических историй пациенток с раком молочной железы и матки у более, чем половины выявил предшествовавшие диагностике опухоли симптомы, соответствующие ПТСР [86].

доказательств, а ряд экспериментальных работ, проведенных в последние десятилетия, указывает на вероятность «антиракового» эффекта стресса.⁴

Таким образом, сложившиеся на современном уровне знания не подтверждают представлений о психогенезе или о влиянии патохарактерологических проявлений на процесс канцерогенеза, как о линейной психосоматической модели в онкологии[113; 227].

Альтернативное изложенному выше подходу к проблеме расстройства личности и онкологического заболевания направление исследований, когда рак рассматривается в качестве фактора, провоцирующего личностные сдвиги и, соответственно, запускающего соматогенную динамику психопатий, представлено главным образом в рамках психологических концепций патологического поведения в болезни - копинг-стратегии или стратегии совладания[137; 386], а также в модели «посттравматического развития личности» («post-traumaticgrowth»)[159; 279; 532].

Понятие копинг-стратегий было впервые введено R. S. Lazarus и S. Folkman [255] в 80-х годах прошлого столетия в рамках транзактной модели стресса⁵. Согласно этой модели, стресс и переживаемые эмоции являются результатом

⁴Экспериментальные данные Gunin A. с соавт. [287; 288] и N.R. Nielsen с соавт. [432] свидетельствуют о том, что, с одной стороны, стресс, уменьшая сопротивляемость эндометрия к эстрогену, запускает процесс усиленной пролиферации тканей матки, что вызывает морфогенетические изменения, увеличивающие риск опухолеобразования. С другой стороны, повышение уровня глюкокортикостероидов, характерное для стрессовых состояний, приводит к антиэстрогеновому эффекту, предотвращая развитие атипичной гиперплазии, вызывая более доброкачественные формы морфологических изменений ткани эндометрия – простую кистозную гиперплазию.

⁵ В настоящее время в современной научной психологической литературе разрабатываются три подхода к исследованию копинг-стратегий: психодинамический, диспозициональный, когнитивно-поведенческий. Представительница психодинамического подхода N. Наан с неопределенных позиций изучала поведение людей, связанное с преодолением трудностей. N. Наан трактует понятие «coping» в терминах динамики Эго как один из способов психологической защиты, используемой для ослабления напряжения [290]. Второй подход, отраженный в работах A.G. Billings [163], определяет «coping» как часть преморбидных особенностей личности - относительно постоянную предрасположенность отвечать на стрессовые события определенным образом. Представитель третьего когнитивно-поведенческого подхода R. Lazarus [255] описал ключевую роль психических факторов в регулировании поведения. Он обосновал положение о том, что способность преодолевать стресс в большинстве случаев более важна, чем природа и величина стресса, частота его воздействия. Это явилось теоретической основой развития транзактной когнитивной теории стресса и копинг-поведения R. Lazarus.

взаимодействия средовых процессов и личности. Копинг-стратегии были определены как когнитивные, эмоциональные и поведенческие способы реагирования, направленные на поддержание баланса между требованиями среды и собственными личностными ресурсами [79] в ситуациях, субъективно оцениваемых личностью как «значительные и превосходящие ее возможности» [255]. Значительный вклад в изучение копинг-поведения у соматических больных внес Е. Heim [299]: изучая копинг-ресурсы у онкологических пациентов он выделил 26 форм копинг-поведения, отдавая предпочтение преимущественно когнитивным, эмоциональным и поведенческим типам. Автор разделил копинг-стратегии на три основные группы по степени их адаптивных возможностей: адаптивные, относительно адаптивные, неадаптивные.

Результаты многочисленных исследований защитного репертуара в стрессогенной ситуации, связанной с диагностикой онкологических заболеваний, сводятся к выделениям эффективных и неэффективных стратегий преодоления стресса, приводящих, соответственно, к адаптации в ситуации онкологического заболевания, или, напротив, к нарастанию дистресса и развитию психопатологических нарушений в рамках тревожных и депрессивных расстройств [299]. Так, например, феномен мышления, ориентированный на желание («wishfullthinking»), ряд пассивных копингов (отрицание, поведенческий уход от проблемы, сдерживание, концентрация на эмоциях), квалифицируются авторами как дезадаптивные копинг-стратегии у больных с онкологическими заболеваниями [204; 231]. При этом активное совладание, использование инструментов социальной поддержки [228; 503; 563], позитивное переформулирование, личностный рост, борьба («fightingspirit» по Т. Morrisetal. [419]), напротив, оцениваются, как приводящие к наиболее высоким показателям приспособления в ситуации соматического неблагополучия.

Отечественные исследователи, напротив, не склонны так однозначно трактовать взаимосвязь активных копингов с оптимальной адаптацией в ситуации соматической болезни. Так, Николаева В.В. [79] в своей работе указывает на

неконструктивность активных поведенческих стратегий в ситуации хронической соматической патологии в связи с тем, что они направлены на сохранение привычных стереотипов активности, что, в свою очередь, приводит к нарушениям комплаентности (отказ от снижения физических нагрузок, диеты, чрезмерной инсоляции и т.п.), в то время как пассивные поведенческие стратегии, такие как, например, избегание, становятся более адаптивными в связи с формированием мотивации к принятию ограничений, накладываемых болезнью. Бескова Д. В. [19] при описании состояний с недооценкой тяжести проявлений онкологического заболевания обнаруживает активность таких защитных механизмов как вытеснение, замещение, а при более выраженных диссоциативных расстройствах с отказом от лечебных и диагностических процедур – отрицания, регрессии, реактивного образования. Высокие значения по факторам «борьба», «подавление конкурирующей деятельности», «раздражение», наблюдаются у больных с паранойяльным развитием и развитием по типу «борьбы за лечение» [19, 76] и сопровождаются разработкой парамедицинских методов лечения, аутодеструктивными действиями, сутяжными реакциями и формированием эквитных установок [31]. В своем исследовании Л.И. Монасыпова [75] выделяет ряд поведенческих стратегий, приводящих к затяжному течению психических нарушений у пациенток с диагностированным раком женских репродуктивных органов: «отрицания», «реактивное образование», «регрессия».

Тот факт, что изучение приспособительных возможностей личности в условиях хронической соматической патологии становится объективным лишь при учете гибкости профиля и широты защитного репертуара на протяжении длительного периода с учетом выраженности клинических проявлений заболевания, применения тех или иных методов лечения, прогноза болезни на момент проведения исследования, обозначен лишь в единичных работах.

Так, Е.Кubler-Ross [357] выделила пять этапов, на протяжении которых наблюдается перераспределение ведущих копингов в спектре адаптационно-регуляторных стратегий у большинства пациентов с злокачественными

новообразованиями в независимости от преморбидных характеристик. На этапе диагностики онкологического заболевания автор указывает на преобладание реакции отрицания в спектре защитных феноменов. Далее следует «фаза гнева» с преимущественным использованием активных копингов - «борьбы», «использование инструментов социальной поддержки», третий-аутосуггестивный этап, связан с реакциями «торга с болезнью» (при выраженных клинических проявлениях соматической патологии: болевом синдроме, нарушениях внутренних органов и др.). Следующая фаза, описанная автором как депрессивная, связана с преобладанием ряда пассивных копингов - отрицание, поведенческий уход от проблемы, сдерживание, концентрация на эмоциях. Последний этап связан с формированием таких психологических защитных механизмов как примирение, обращение к религии, переформулирование.

В середине 90-х годов описан феномен «посттравматического роста». В дальнейшем психологами предложено несколько терминов для описания феномена посттравматической трансформации: «трансформационный копинг» [147], «посттравматический рост» [532], «процветание» [231], и др. Среди прочих центральной стала концепция «посттравматического роста» («post-traumatic growth»), предложенная R.G.Tedeschi и L.G.Calhoun [532] при изучении влияния тяжелых психологических травм в виде неожиданных, неконтролируемых и необратимых событий (например, тяжелое жизнеугрожающее соматическое заболевание, инвалидность, смерть близкого и т.п.) на личность.

Эти изменения были зафиксированы и у больных раком [564]. Последующие исследования спектра защитного репертуара у таких больных выявили преобладание механизмов «позитивного переформулирования» и «личностного роста». В клиническом плане определяемое психологами состояние посттравматического роста соответствует психопатологическим расстройствам, которые были описаны отечественными исследователями в рамках эндоформных гипоманий у пациентов с раком поджелудочной и молочной желез [87; 91; 128]. В

клинической картине эндормных расстройств преобладают явления «анастрофического» мышления с «переоценкой» жизненных ценностей с фиксацией на положительных событиях, игнорированием мелких бытовых неурядиц и проблем, а также формированием у пациентов отношения к онкологическому заболеванию как к фактору, определившему «прозрение» и обращение к «истинным ценностям».

Представленный анализ работ, изучающих роль личностных факторов и стресса в развитии онкологических заболеваний органов женской репродуктивной системы, демонстрирует превалирование психологических исследований без учета психопатологического анализа и отражает назревшую к настоящему времени необходимость интеграции медико-психологических и клинических исследований для реконструкции закономерностей психосоматических корреляций в области психоонкологии.

Спектр и распространенность психических расстройств, манифестирующих вслед за диагностикой РОЖРС

В качестве предикторов, повышающих риск развития психических нарушений после диагностики злокачественного новообразования, выделяют 2 группы преципитирующих факторов: 1) связанных с онкологическим заболеванием (см. таблицу 1.1) и 2) независимых от основной соматической патологии (см. таблицу 1.2).

К первой группе факторов относят семантику диагноза [16; 23; 27; 117; 118; 119], субъективно тяжелые клинические проявления болезни (боль, астения, тошнота и др.), применение в схеме лечения злокачественных новообразований лекарственных средств, способных вызывать нейротоксические эффекты [124; 467]; эндокринные и метаболические изменения, возникающие в ходе течения и терапии онкологического заболевания [480]. Формирующиеся в ходе динамики соматической патологии ограничения в бытовой и профессиональной активности, определяющие снижение качества жизни больного, также рассматриваются в ряду факторов, увеличивающих риск развития психической патологии [42; 85].

Таблица 1.1. Результаты анализа данных литературы о факторах риска развития психических нарушений, связанных с онкологической патологией (симптомы РОЖРС, побочные эффекты терапии).

Авторы, год	Факторы риска развития психических расстройств при РОЖРС	Результаты исследований
Соматические факторы, связанные с клиническим проявлением онкологического заболевания органов женской репродуктивной системы		
Spiegel D., Bloom J.R. [508]	Болевой синдром	У больных с метастатическим РМЖ выраженность болевого синдрома ассоциировалась с прогрессированием и тяжестью течения онкологического заболевания, что влияло на развитие депрессивной симптоматики.
Derogatis L.R. Morrow G.R. соавт. [217]	Болевой синдром	Болевой синдром выявлялся у 39% пациентов с диагностированными психическими расстройствами против 19% - без психических нарушений.
Holland J.C., Breitbart W.S. соавт. [307]	Болевой синдром	Использование опиоидных анальгетиков увеличивает риск развития психических нарушений (описаны случаи развития делирия при использовании морфина, меперидина и др. наркотических анальгетиков)
Fley L.D., Matthews J.H. [254] Denton A.S., Maher E.J. [214]	Сексуальная дисфункция	Появление сексуальных дисфункций (сухость влагалища, посткоитальная боль и др.) у пациенток после гистерэктомии, лучевой терапии органов малого таза, гормонотерапии значительно коррелирует с развитием тревожных и депрессивных расстройств.
Jacobsen P.B., Hann D.M. соавт. [319] Skapinakis P., Lewis G., соавт. [500]	Астения (раковая)	Астенические расстройства при РОЖРС, возникающие как следствие радиолучевой, гормоно-, химиотерапии, анемии, дегидратации, электролитных нарушений, рассматриваются как предикторы развития депрессивных расстройств.
Mendonsa R. D., Appaya P. [400]	Гормональная Дисфункция	У женщин с РОЖРС, выявленным в предменопаузный период психические расстройства диагностировались чаще, в отличие от женщин, находящихся в постменопаузе (48,4 против 35,2%).
Факторы риска, связанные с основными методами лечения РОЖРС		

Bender С.М., Sereika S.M. соавт. [160]	Химиотерапия	У пациенток с РМЖ прием тамоксифена влиял на снижение визуальной и вербальной памяти.
Thornton L.M., Carson W.E. с соавт. [539]	Химиотерапия (группа таксанов)	Сравнительное исследование группы больных РМЖ показало, что пациентки, получавшие химиотерапию таксанами, имели значимо более высокие показатели эмоционального дистресса, персистирующие в течение 2-х и более лет, и более выраженные когнитивные расстройства в отличие от контрольной группы
Coolins B., Mackenzie J. соавт. [200]	Химиотерапия + Гормонотерапия	Через год после проведенных курсов химио- и гормонотерапии у пациенток отмечалось снижение скорости когнитивных процессов, вербальной памяти
Quesnel C., Savard J., соавт. [464]	Химиотерапия + Лучевая терапия	Снижение показателей концентрации внимания и вербальной памяти

Во многих работах авторы указывают на частые случаи развития психических нарушений в связи с применением в практике лечения злокачественных опухолей некоторых лекарственных препаратов. Так, описаны случаи возникновения тяжелых депрессивных расстройств, гипоманиакальных состояний и нейротоксического делирия при применении в схеме полихимиотерапии L-аспаргиназы, натулана, циклофосфамида [59]. Некоторые исследователи указывают на возникновение делирия при назначении препаратов интерлейкина-2 и интерферонов [408]. Описаны случаи дисфории, депрессии на фоне приема стероидов [81]. М. Okamura и соавторы [438] опубликовали данные о повышенном риске развития тревожных и депрессивных расстройств у больных с установленным диагнозом рака молочной железы при использовании в схеме химиотерапии доксирубицина/циклофосфамида, а также у пациенток с аффективными расстройствами в анамнезе.

Вторая группа факторов, провоцирующих развитие психической патологии вслед за диагностикой онкологического заболевания, не связана напрямую с соматической патологией. К ней прежде всего относят отягощенность анамнеза психическими расстройствами, проявления реактивной лабильности, злоупотребление психоактивными веществами и гендерные факторы (см. таблицу 1.2).

Таблица 1.2. Результаты анализа данных литературы о факторах, не связанных с РОЖРС, выступающих в качестве предикторов риска развития психической патологии

Авторы, год	Факторы риска развития психических расстройств	Результаты исследований
Breitbart W. [174]	Суицидальные попытки в анамнезе	Наличие в анамнезе суицидальных попыток или наследственная отягощенность по суициду значительно увеличивает риск суицида у пациентов с диагностированными онкологическими заболеваниями
Bardwell W.A., Natarajan L. [153]	Наличие в анамнезе психических расстройств вслед за психотравмирующими ситуациями	Обследовано 2595 пациенток с РМЖ, у которых риск развития депрессивных синдромов был значимо выше в группе пациенток с психическими расстройствами в анамнезе, в отличие от соматически отягощенных больных.
Strong V., Waters R. Ссоавт. [523]	Женский пол	<p>В группе пациентов (n=3071) со смешанными онкологическими заболеваниями (в т.ч. РОЖРС) депрессивные расстройства значимо преобладают в группе больных женского пола моложе 65 лет (Госпитальная шкала тревоги и депрессии).</p> <p>В группе пациентов (n=2276) со смешанными онкологическими заболеваниями (в т.ч. РОЖРС) у женщин выявлены значимо более высокие показатели по субшкале депрессивных расстройств в отличие от пациентов мужского пола, у которых преобладали показатели по субшкале соматизации (BriefSymptomInventory (BSI-18)).</p>
Holland J.C., Breitbart W.S. [307]	Алкоголизм	Пациенты с аддитивными расстройствами имеют высокий риск развития коморбидных психопатологических нарушений (тревожные расстройства 19,4%; аффективные расстройства - 13,4%, расстройства шизофренического спектра - 3,8%), что приводит к нарушению комплаентности по отношению к терапии онкологического заболевания, эта группа подвержена более высокому риску развития неврологического дефицита и болевого синдрома.
Holland J.C., Breitbart W.S. [307]	Опиоиды	Использование опиоидных анальгетиков увеличивает риск развития психических нарушений (описаны случаи развития делирия при использовании морфина, меперидина и др.).

В многочисленных исследованиях выявлена связь между демографическими факторами и тяжестью клинической картины эмоционального

дистресса [459]. В частности, Wenzel L.B. [567] и Manne S.L. [387] указывают на зависимость риска развития психических нарушений у пациентов более молодого возраста. Подтверждением возможности взаимосвязи молодого возраста и выраженности признаков дистресса у больных раком служат результаты, представленные в работах V. Mor [416]. Изучаемые переменные обнаружили также независимую связь с общим женским полом, социальными системами поддержки [516; 523], психическими расстройствами в анамнезе [153; 174] и злоупотреблением психоактивными веществами [307].

Анализируя опубликованные в последние десятилетия показатели распространенности психических нарушений в группе больных с РОЖРС, следует отметить тот факт, что в спектре психической патологии выявляются преимущественно депрессивные и тревожные расстройства, при этом наблюдается значительный разброс в полученных результатах – от 16% до 70% (см. Таблица 1.3).

Таблица 1.3. Спектр и распространенность психической патологии при опухолях оргаов женской репродуктивной системы (по данным литературы)

Авторы, год	Выборка/ распространенность психических расстройств (%)	Онкологический диагноз	Методология	Психические расстройства
Morris T. C соавт. США, [419]	N = 160 70%	РМЖ	Клинико- психопатологический метод	Депрессия - 22% (после мастэктомии) Депрессия - 8% (катамнез 2 года) Тревожные расстройства - 40%
Evans D.L. с соавт. США, [240]	N = 173 47,9%	Рак тела и шейки матки	DSM-III; HRSD	БДР -23% Расстройство адаптации - 24% ГТР - 1% РЛ (истерическое, компульсивное) - 2% Психоорган. р-ва -1%
Golden R.N. с соавт. США, [272]	N = 83 23%	Гинекологический рак (рак эндометрия, шейки матки, вульвы)	DSM-III criteria; CRS	БДР -23%
Middleboe T. с соавт. Германия, [404]	N = 36 41%	Рак молочной железы, яичника, мелкоклеточный рак легкого	HDS, MES, HAS	БДР -14% Тревожные расстройства – 27%
Bodurka-Bevers D. с соавт США, [169]	N = 246 50%	Эпителиальныйракя ичников	CES-D; state anxiety sub-scale of Spielberger state trait anxiety inventory; QOL W1	Депрессия - 21% Тревога – 29%

			FACT-O	
Montazeri A. с соавт. Великобритания, [412]	N = 56 45%	PMЖ	HADS	Тревога – 29% Депрессия – 14%
Elik , Sanchez K. , Vourlekis B. , США, [233]	N=500	250 –PMЖ 120-РШМ 54-РТМ 42-РЯ 28-метахронный рак гинекологической системы 6-др. опухоли РОЖРС	Patient Health Questionnaire (PHQ) - 9, PRIME-MD (Primary Care Evaluation of Mental Disorders, Brief Symptom Inventory (BSI)	БДР – 24%
Masako Okamura, Shigeto Yamawaki, Япония, [438]	N=50 24%	PMЖ III-IV ст.- 98%	Structured Clinical Interview for DSM-III- Rand IV (SCID), Mental Adjustment to Cancer (MAC) scale	БДР-2% Расстройство адаптации – 20% ПТСР -2%
Gandubert C. с соавт. [281]	N=144 29,8%	PMЖ		Депрессии - 19,4% ГТР - 10,4%
Ortiz-Pagan S., Sharenow E. с соавт. США, [441]	N = 189 15,7%	PMЖ		БДР – 9,5% Тревог. р-ва – 4,2% Р-во адаптац. – 1% Биполярн. Р-во – 1%
Mendonsa R.D. , Appaya P. Индия, [400]	N=101 44%	Рак тела, шейки матки	PRIME -MD PHQ	Расстройства депрессивного спектра – 42,4% БДР – 33,3% Паническое р-во - 6% Др. тревог. р-ва – 9% Сомаатоформные р-ва 4,8%

Вместе с тем, следует обратить внимание на информацию о распространенности психических расстройств при разных профилях онкологической патологии органов женской репродуктивной системы. Так, по разным оценкам средняя распространенность психических нарушений при РМЖ оценивается в пределах 16-70%, а опухолей гинекологической области (тело, шейка матки) – 17-48% [400; 536].

По данным некоторых исследователей, женщины с диагностированным раком яичников, входят в группу повышенного риска развития психических расстройств по сравнению с другими группами больных РОРЖС [169]. Согласно результатам эмпирических исследований приблизительно у 30-50 % больных раком яичника диагностируются умеренные показатели психологического дистресса [349; 459], при этом приблизительно у 1/3 пациенток регистрируются признаки клинической депрессии [169].

По данным литературы показатели распространенности психических расстройств у больных РОЖРС неоднозначны. Большинство исследований сконцентрировано на выявлении психической патологии преимущественно тревожного и депрессивного спектра, распространенность которых оценивается в пределах 20-35%. Исследования, использующие инструменты диагностики и охватывающие более широкий спектр психических расстройств, немногочисленны, а их результаты противоречивы. Так, Krouse H.J. и Krouse J.H. [356] опубликовали данные сравнительной характеристики гинекологических пациенток и больных РМЖ, обнаружив у больных гинекологическим раком большую частоту встречаемости большой депрессии и более выраженные дисморфофобические расстройства в отличие от пациенток после мастэктомии. Напротив, Golden R.N. и др. [272], обследуя 83 госпитализированных пациенток с установленными диагнозами цервикального, эндометриального, влагалищного рака и РМЖ у 23% пациенток с гинекологической локализацией опухолей диагностировали расстройства аффективного круга (депрессия, дистимия), преобладающие над

тревожно-фобической и дисморфофобической симптоматикой, которые преимущественно диагностировались в группе больных с РМЖ.

Таким образом, среди психопатологических синдромов, выявляемых у пациентов с РОЖРС как высокочастотные, определены депрессивные и тревожные, составляющие до 20-30% от общего числа всех диагностируемых психических нарушений. Согласно установленным до 2020 года тенденциям прогнозируется их дальнейший рост. Вместе с тем, информация о распространенности этих нарушений при разных профилях онкологической патологии органов женской репродуктивной системы недостаточна. Еще меньше данных о структуре накопления относительно редких синдромов (таких, как диссоциативные, соматоформные, параноидные и прочие). Это связано с тем, что большинство представленных работ, направленных на изучение распространенности психических расстройств на больших выборках онкологических больных, базируются на данных субъективных опросников. Набор используемых объективных шкал значительно сужен, не говоря об индивидуальном опросе каждого пациента экспертом-психиатром. В большинстве случаев это связано с ограничением ресурсов (времени, кадров и т.п.)⁶, что не позволяет провести квалифицированную клиническую оценку статуса пациента с учетом анамнестических сведений и объективных данных.

Выявляемая в современных исследованиях высокая распространенность и типологическое разнообразие психической патологии и психосоматических соотношений определяют необходимость модернизации теоретических и методологических подходов, традиционно ориентированных на изучение узкого круга расстройств в онкологической практике. В рамках теоретических разработок очевидна необходимость формирования психосоматической концепции, определяющей с современных позиций структуру аффинитета психопатологических нарушений и онкологических заболеваний.

⁶ В большинстве представленных исследований экспертами при заполнении скрининговых карт и объективных опросников выступают клинические психологи, работники социальных служб, средний медицинский персонал.

Клиническая характеристика психических расстройств при РОЖРС

На основании данных анализа отечественной и зарубежной литературы можно отметить тот факт, что на современном этапе клиническая оценка психопатологических расстройств, манифестирующих вслед за онкологическим заболеванием органов женской репродуктивной системы, происходит в большинстве работ в рамках дискретных категорий в соответствии с МКБ-10 с выделением в качестве самостоятельных единиц психогенных расстройств: шоковых реакций, посттравматических стрессовых расстройств (ПТСР), аффективных расстройств, астенических нарушений и др.

Так, в ряду клинических особенностей психопатологических расстройств, регистрируемых вслед за диагностикой РОЖРС, квалифицируемых в пределах ПТСР [145; 399], указываются навязчивые мысли, связанные с онкологическим заболеванием, воспоминания о хирургическом (мастэктомия, гистерэктомия, овариоэктомия) и консервативном (химио/лучевая терапия) лечении в форме так называемых инвазивных переживаний («flashback»), «вторгающихся мыслей», возникающих как в состоянии бодрствования, так и в структуре сновидений. При этом отмечается избегание ситуаций, прямо или косвенно связанных с болезнью (отказ от общения с людьми, знающими о раковой болезни пациентки, избегание медицинских учреждений и пр.) [111; 112; 496].

По данным некоторых исследований у части пациенток, перенесших радикальную мастэктомию, наблюдаются фантомные боли в области проекции удаленной молочной железы [164]. Так называемый «синдром фантомной груди» характеризуется болезненностью, неприятными ощущениями в виде жжения, покалывания, онемения в области послеоперационной раны. Зачастую, после установления временных протезов у пациенток возникают расстройства, сопоставимые с синдромом *circum scripta* ипохондрии. На первом плане жалобы на чувство дискомфорта, ощущения «инородного тела» в области установленного протеза, непреодолимого желания удалить его, чтобы избавиться от неприятных ощущений.

В ряде исследований подчеркивается факт выраженного клинического полиморфизма психопатологических расстройств, манифестирующих в связи со злокачественными новообразованиями органов женской репродуктивной системы. Подобное обстоятельство объясняется усложнением клинической картины психических нарушений за счет дополнительных соматогенных факторов. Средний возраст заболевших колеблется в пределах 45-55 лет [5]. В этот период происходит постепенное нарастание заболеваемости всеми видами злокачественных опухолей женской репродуктивной системы [24], что связано с выраженными нарушениями гормонального и энергетического гомеостаза (ановуляция, относительная или абсолютная гиперэстрогения в условиях прогестероновой недостаточности, нарушения жирового и углеводного обмена). Манифестацию ряда психопатологических симптомов у пациенток с эстрогенрецепторположительными опухолями гинекологической системы во многом связывают с применением методов гормонотерапии у женщин с сохраненной менструальной функцией, к которым относятся хирургическая (расширенная гистерэктомия с билатеральной сальпингоовариоэктомией), лучевая и химическая (с помощью антагонистов LH-RH) кастрация с применением антиэстрогенов, ингибиторов ароматазы, прогестинов, андрогенов и глюкокортикоидов. Развивающийся у женщин в ходе гормонотерапии «посткастрационный синдром» характеризуется полиморфными вегето-сосудистыми расстройствами, включая ощущения «приливов» жара к голове, груди, признаки дермографизма, разнообразные парестезии (ощущения онемения, жжения, покалывания, «ползания мурашек» по коже, преимущественно в области головы, нижней части живота, внутренней поверхности бедер) [422]. Наряду с проявлениями посткастрационного синдрома в ряде публикаций описывается более сложный комплекс психопатологических расстройств, сопоставимых с картиной инволюционной истерии [210]. Рассматриваемый комплекс психических нарушений включает аффективные расстройства (подавленное настроение с преобладанием безрадостности, тревоги ипохондрического содержания, раздражительность), психопатические стигмы (демонстративность, театральное

“горевание”), а также разнообразные функциональные соматические проявления – конверсионные и соматизированные расстройства (цефалгии, тошнота, рвота, кардиалгии, сердцебиение, ощущение перебоев в сердце).

Согласно некоторым современным исследованиям изучение связи психопатологических расстройств и эстроген-рецепторных состояний при первичном РМЖ считается перспективным направлением [2]. Известно, что пациенты с эстрогенпозитивными опухолями в целом имеют лучший прогноз, чем пациенты с эстрогеннегативными злокачественными новообразованиями [331] установлено, что больные с первичными эстрогеннегативными опухолями молочной железы имели более выраженные психические нарушения по сравнению с больными с эстрогенпозитивными опухолями. В то же время сообщается, что связь между перенесенным стрессом и рецидивом онкологического заболевания прослеживается преимущественно у больных эстрогенпозитивными опухолями.

В спектре аффективных расстройств, коморбидных РМЖ, наиболее часто выявляются относительно легкие и непродолжительные (не более 2-4 месяцев) депрессивные состояния, формирующиеся по механизму реактивной лабильности и квалифицируемые в рамках расстройств адаптации [399; 438].

Реже выделяются затяжные (более 4 месяцев) и сложные по синдромальной структуре эндоморфные депрессивные расстройства, включающие, наряду с проявлениями гипотимии, тревожно-фобические и витальные расстройства (изменение суточного ритма, отчуждение соматочувственных влечений с нарушениями сна и аппетита, астеническими расстройствами), которые рассматриваются в рамках дистимии или большой депрессии [399; 438; 441].

Нозогении, протекающие в форме дистимического расстройства, характеризуются хроническим течением с чередованием периодов ухудшения состояния и эпизодов ослабления симптоматики. В психопатологической структуре, наряду с вялостью, подавленностью, проявлениями ангедонии, отмечаются тревога, неусидчивость, ощущение постоянного беспокойства и

чувство бесперспективности, связанное с проявлениями телесного неблагополучия [234; 399].

В пределах большой депрессии рассматриваются нозогении, сближающиеся по своим психопатологическим проявлениям с эндогенноморфными депрессивными состояниями. На первый план в клинической картине выступают расстройства, свидетельствующие об известной витализации аффекта, - снижение аппетита, инсомния, утрата (или значительное снижение) либидо, психомоторная заторможенность и т.д. [438].

Наряду с вышеуказанными расстройствами необходимо выделить характерные для группы больных РОЖРС психопатологические образования, связанные с формированием социофобии в виде обостренной стеснительности, связанной с утратой внешней привлекательности сенситивного развития у лиц, перенесших радикальные хирургические вмешательства, относящиеся к категории «калечащих операций» (мастэктомия, гистерэктомия, цистэктомия и др.), наблюдаются чувства утраты женственности, сексуальной неполноценности и ущербности, страх распада семьи [125; 188; 317].

Катамнестические исследования

В 1998 году в США впервые было зафиксировано снижение показателя смертности от онкологических заболеваний. Число случаев с формированием длительных ремиссий у пациентов с злокачественными новообразованиями возросло до 8 миллионов, в связи с чем специалисты впервые столкнулись с необходимостью длительного наблюдения и оказания психосоциальной поддержки пациентам, перенесшим терапию по поводу рака. Сложившаяся ситуация бросила вызов первоначально сформированной модели оказания психиатрической помощи, которая в основном оказывалась в стационарах и не предполагала длительного катамнестического наблюдения и оказания амбулаторной консультативной помощи.

Современная модель оказания психонкологической помощи пациентам предполагает длительное наблюдение за больными, начиная от профилактических мероприятий, направленных на предотвращение развития онкологического заболевания и своевременную диагностику преκлинических форм рака, вплоть до оказания паллиативной помощи и заботе о пациентах на терминальных стадиях заболевания [132; 278; 514].

В настоящее время для верификации риска рецидива и хронификации психических нарушений значимо увеличивается число проспективных катанестических исследований. Целесообразность такого подхода демонстрируют результаты, полученные в ходе многочисленных исследований, направленных на выявление психопатологических расстройств, формирующихся на разных этапах течения РОЖРС, подтверждающие тот факт, что психопатологические синдромы, как и онкологическое заболевание, претерпевают клиническую динамику, существенно изменяющую спектр и показатели распространенности в ходе течения хронической соматической патологии. Подобная закономерность прослеживается и в группе больных с РОЖРС (см. таблицу 1.4).

Таблица 1.4. Спектр психической патологии и ее распространенность у больных РОЖРС по данным катанестических исследований

Авторы	Выборка	Онкологический диагноз	Методология	Психические расстройства
Morris T. с соавт., [419]	N=160	РМЖ (пациентки с мастэктомией)	Интервьюирование психиатром, шкала Гамильтона для депрессии	В течение 2х лет наблюдения у 22% пациентов персистировала депрессивная симптоматика
Silberfarb P.M. с соавт., [498]	N=146	РМЖ (34% - недавно диагностированный РМЖ, 36%-рецидив РМЖ, 30% - прогрессирование РМЖ)	Структурированное интервью	Депрессия диагностирована у 10% больных с впервые диагностированным РМЖ, у 15% пациентов с рецидивом РМЖ,

				4,5% - с прогрессирующим РМЖ
Krouse H.J. с соавт., [356]	N=21	Пациентки с раком гинекологических органов и РМЖ	Шкала Бэка	Наибольшая выраженность депрессивной симптоматики и значительные нарушения в образе тела наблюдались у пациенток с гинекологическим раком (катамнез 3года).
MeyerL., AspergenK. [392]	N=58	5 лет катамнеза РМЖ	Клиническое интервью CPRS (шкала депрессии)	Персистирование тревожно-депрессивной симптоматики в течение 5 лет после лечения онкологического заболевания у 30% больных после радикальной мастэктомии и у 29% - секторальной резекцией МЖ
Middleboe T. с соавт., (1994)	N=36	РМЖ, РЯ, мелкоклеточный рак легкого	Шкала депрессии Гамильтона, MES (Шкала меланхолии), HAS (шкала тревоги Гамильтона)	У больных на этапе диагностики синдромально завершенная депрессивная симптоматика выявлялась в 14% случаев, спустя 3 мес. - у 10%, спустя 6 мес. - у 9%. Тревожные расстройства на этапе диагностики рака выявлялись у 27% пациентов, спустя 6 мес. - у 9%.
Montazeri A. с соавт., [404]	N=56	РМЖ первично диагностированная и через 1 год после диагностики	Госпитальная шкала тревоги и депрессии	Тревога: 29% на инициальном этапе диагностики, 2% - спустя год Депрессия: 14% на инициальном этапе диагностики, 0% -

				спустя год
Okamura M. с соавт., [438]	N=55	Рецидив РМЖ	Клиническое интервьюирование DSM-III, POMS (The Profile of Mood States)	42% - депрессия, 7% - БДР; 35% - расстройства адаптации
Burgess C. с соавт. [181]	N=170	РМЖ, ранние стадии, катанез 5 лет	Клиническое интервьюирование	В 35% диагностировано более одного психического расстройства 33% - расстройства адаптации: 24 % - через 3 мес. 15% - через 1 год 25% - через 2 года 23% - через 3 года 22% - через 4 года 15% - через 5 лет 45% - (рецидив рака)
ЕПК. с соавт., [233]	N=472	53% - РМЖ 47% - гинек. рак (38% с недавно диагностированным рецидивом опухоли, 51% - пациенты на этапе терапии опухоли, 11% - на этапе активного наблюдения)	PRIME-MD PHQ9	24% - БДР 15% - соответствовали критериям дистимического расстройства

Для анализа динамики психопатологических расстройств на различных этапах течения РОЖРС остановимся на данных исследований психических нарушений, выявляемых в различные периоды лечения опухолей женской репродуктивной системы: 1) диагностический этап, 2) госпитальный этап, включая предоперационный или предлечебный, операционный, ранний послеоперационный или этап консервативного лечения, 3) катанестический этап (более трех лет с момента первичной диагностики и лечения опухоли с

дальнейшим прогрессирующим/рецидивированием онкологического заболевания) и 4) терминальный этап.

Диагностический этап

По данным большинства исследований, диагностический этап характеризуется выраженными психогенными расстройствами при минимальной распространенности соматогений (в связи с минимальной выраженностью клинических проявлений онкологического заболевания) [15]. На поликлиническом этапе обследования часты так называемые «эмоционально–шоковые» реакции или явления «деморализации» [236; 284]. Представленные расстройства манифестируют в непосредственной связи с сообщением о диагнозе злокачественного новообразования или при подозрении его наличия [342]. Особым клиническим состоянием, которое следует отличать от расстройств адаптации и БДР, признана «деморализация». Она заслуживает отнесения к спектру аффективных расстройств у соматически больных [196; 249; 282]. По данным Kissane D.W. [342] к центральным симптомам синдрома деморализации относят чрезмерно пессимистическую оценку перспектив лечения и прогноза болезни, симптомы экзистенциального дистресса, включая чувство безысходности или потери смысла жизни, ощущение «личного провала», явления социального отчуждения.

По оценкам разных исследователей продолжительность рассматриваемой реакции варьирует от нескольких дней до нескольких недель, как правило, до госпитализации в специализированный онкологический стационар и начала лечения [51; 293; 342].

Большинством авторов отмечается «универсальный» характер нозогений в первые дни после диагностики злокачественного новообразования (по типу острой реакции на стресс [296] со сходством симптоматики у подавляющего числа пациентов. В отдельных работах, тем не менее, предполагается возможность дифференциации нозогений в диагностическом периоде [219].

Тревожно–депрессивный синдром представлен явлениями генерализованной тревоги с непреходящим ощущением напряжения, нервозности.

Тревожная симптоматика дополняется танатофобией, опасениями беспомощности, утяжеления клиники заболевания и развития осложнений, а также интрузивными воспоминаниями о ситуации информирования о диагнозе. В ряде случаев клиническая картина расширяется за счет присоединения элементов посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) в форме т.н. «флэшбеков» - насильственные, многократно повторяющиеся в состоянии бодрствования и/или в сновидениях яркие, образные и детализированные воспоминания ситуации беседы с врачом, в ходе которой было получено известие об онкологическом заболевании. К числу типичных манифестных признаков тревожно-депрессивных нозогенных расстройств относится сопряженная с идеями неминуемой гибели «подготовка к смерти» с составлением завещания, возобновлением утраченных в прошлом контактов с родственниками, приготовление к передаче профессиональных полномочий и пр. беспокойством, ажитацией с явлениями танатофобии в сочетании с чувством безнадежности, бесперспективности существования, навязчивыми мыслями о возможной мучительной смерти [216; 217].

Клинические проявления дисфорической реакции включают повышенную раздражительность со вспышками агрессии [487]. Астеноипохондрическая реакция определяется сочетанием стойкой тревоги с полиморфными ипохондрическими опасениями и патологической фиксацией на телесных ощущениях [173; 177]. Пациенты регистрируют множество «неполадок» в организме, интерпретируя их как катастрофически быстрое распространение опухоли или результат несвоевременной диагностики.

Наряду с приведенными выше типами нозогенных реакций у больных РОРЖС необходимо отметить еще один клинический вариант нозогений, редко цитированный в работах по РОЖРС, а именно – нозогенные реакции с недостаточным осознанием тяжести заболевания, квалифицируемые в рамках диссоциативных реакций. По мнению ряда исследователей подобные нозогенные

реакции выявляются у значительной когорты пациентов с различной локализацией онкологического заболевания [126; 550].

Еще В.А. Гиляровский [37] указывал на особенности психического состояния онкологических пациентов, отличающие их от других соматических пациентов: «такие больные, зная о тяжести своего заболевания, нередко стараются не думать о нем, как бы игнорируют его со стремлением подавить свои тяжелые мысли; они, полностью погружаясь в работу, продолжают себя вести, как будто ничего не случилось».

При описании диссоциативных реакций у больных РОЖРС авторы не проводят тщательного клинического анализа, используя преимущественно психологические подходы в интерпретации механизмов их формирования. Так, рассматриваемый тип нозогений, обозначаемых такими терминами, как «бегство от болезни», «отрицание болезни» [90], трактуется как психологическая установка на информационное взаимодействие с врачом–онкологом («знать свою ситуацию»), стремление пребывать в неведении, принимая «игру в молчание», находиться в рамках «деонтологической легенды» о природе выявленного заболевания [125]; несоответствие между достижением и важностью жизненных ценностей с одной стороны и депрессией с другой. По мнению А. Е. Личко [66] свойственные реакциям по типу «бегства от болезни» особенности поведения, проявляющиеся в пассивном или активном ограничении поступающей информации о результатах обследований, прогнозе, возможных вариантах лечения и сопутствующие нарушения комплаентности связаны с извращением внутренней картины болезни, «оживлением прошлого», «иллюзорным освобождением от болезни», депрессией и растерянностью.

Подробно описанный вариант нозогений с отрицанием болезни или преуменьшением тяжести проявлений и последствий онкологического заболевания проведен Шафигуллиным М.Р. [126] на выборке пациентов с раком желудка. В клинической картине диссоциативной реакции автор описывает явления феномена отчуждения реального онкологического заболевания и

признаки латентной тревоги, представленные в разных пропорциях и сопровождающиеся аномальным поведением в болезни.

Госпитальный этап

Большинство исследований, анализирующих траекторию нозогений, указывают на значительную трансформацию психопатологических феноменов при переходе от диагностического к стационарному этапу. В ряду основных закономерностей такого патоморфоза приводится снижение уровня тревоги и аффекта растерянности на фоне формирования очерченной синдромальной структуры нозогений с расширением числа клинических типов.

Е.Ф. Бажин и А.В. Гнездилов [15] отмечают значительный полиморфизм нозогенных реакций на госпитальном этапе и выделяют описанные выше тревожно–депрессивный, дисфорический, тревожно–ипохондрический типы нозогений.

Дальнейшая динамика нозогенной реакции на госпитальном этапе связана с методами лечения РОЖРС. Одним из наиболее значимых факторов является подготовка и проведение хирургической операции или назначение первого курса консервативного лечения (неoadьювантная химиотерапия, лучевая терапия, гормонотерапия). В этот период, как правило, отмечается повторное обострение тревоги с формированием преимущественно тревожно–депрессивного синдрома с явлениями танато- и дисморфофобии.

Катамнестический этап

Имеющиеся в литературе описания психических расстройств у больных РМЖ на отдаленных этапах лечения (длительные, более 5-7 лет катамнестические исследования,) и их диагностическая квалификация неоднозначны. Менделевич В. Д. [71] описывает изменения личности в связи с хроническим заболеванием, Евтягин В.В. и соавт. [45] - соматогенные депрессии в рамках

«постмастэктомиического синдрома». В соответствии с наблюдениями некоторых отечественных исследователей [71] на отдаленных этапах лечения у больных РОЖРС формируется приобретающий стойкость и признаки хронификации (сохраняется в течение 10 лет и более) канцерофобический синдром, к которому присоединяются тревожно-депрессивные расстройства в виде неглубокой, но стойкой гипотимии, ангедонии, пессимистической самооценки, а также симптомокомплекс, включающий дисморфофобические расстройства, ипохондрию и тенденцию к избеганию контактов.

Часть исследователей описывают у онкологических больных экзистенциальные сдвиги, дебютирующие феноменом «новой жизни» и «переоценки ценностей»⁷. Так, по наблюдениям Блинова Н.Н. с соавт., [20] некоторые пациенты считают болезнь своеобразным рубежом, подвергая переоценке свою жизнь и разделяя ее на два этапа - «до» и «после» постановки диагноза онкологического заболевания, при этом, доминирующими мотивами становятся сохранение здоровья и «социальное выживание». На пути верификации этого явления существует два подхода. В первом случае формирование новых патохарактерологических проявлений происходит в результате актуализации латентных (или маскированных) ранее свойств, которые в процессе развития личности под влиянием соматической вредности преформируются в личностные свойства, тотально определяющие все структуру личности [88]. Согласно второму подходу - ведущую роль в формировании нажитой психопатии играет «антиномный сдвиг - как результат экзистенциального криза, выступающего в рамках транзиторного психоза» [30]. По мнению Волель Б.А. сохранение прежних конституциональных свойств (хотя и в измененном виде) в структуре псевдопсихопатического состояния возможно при экзистенциальном кризе, манифестирующем в рамках динамики диссоциального РЛ - постаддиктивная ипохондрия. Однако, в отличие от постаддиктивной ипохондрии, в

⁷Клиническую картину можно сопоставить с ипохондрическим развитием по типу «новой жизни», описанному на примере кардиологических больных (пациенты после АКШ). (Самушия М.А., 2006) В ситуации острой психосоматической катастрофы клиническая динамика РЛ реализуется резкими изменениями преморбидно-своих черт по типу сдвига с формированием полярных по отношению к преморбидному складу личности патохарактерологических проявлений. При этом необходимо подчеркнуть, что эти проявления не парциальны, а определяют всю структуру личности и сопоставимы с аномалиями ипохондрического круга - нажитая ипохондрическая психопатия

рассматриваемых автором наблюдениях произошедший психогенно- и соматогенно спровоцированный экзистенциальный криз, полностью изменивший структуру личности, сопоставим с эндогенным сдвигом.

Ряд авторов [71] описывают клинические картины длительных ипохондрических состояний у пациентов с РМЖ. Клиническая картина патологических развитий представлена стойким страхом рецидива опухоли, утрированной ипохондрической рефлексией, тщательной регистрацией малейших признаков телесного неблагополучия, формирующейся в процессе онкологической болезни тенденцией к пунктуальному соблюдению врачебных рекомендаций и стремлением к созданию охранительного режима со значительным ограничением нагрузок, как физических, так эмоциональных.

Таким образом, доступные на сегодня данные позволяют с высокой долей вероятности предполагать формирование личностных аномалий с тенденцией к патологическим формам реагирования и дезадаптивному поведению, что наряду с недостаточной изученностью определяет актуальность дальнейших катамнестических исследований патохарактерологических развитий, сопряженных с ситуаций онкологического заболевания

Методы исследования распространенности и спектра психической патологии, манифестирующей вслед за диагностикой онкологических заболеваний

История создания методов исследования распространенности психической патологии и диагностических инструментов, которые могли быть приемлемы для онкологического контингента больных, берет начало с середины XX века. Изначально можно выделить два направления, в которых развивались разработки оценочных шкал для психических нарушений у больных, страдающих злокачественными новообразованиями. С одной стороны, разрабатывались методики для объективной оценки распространенности психопатологических расстройств и коморбидной патологии, с другой - создавались краткие

субъективные опросники для пациентов, которые могли отразить наличие или отсутствие патологических реакций на болезнь в условиях отсутствия профессиональной психиатрической оценки [578; 579].

Исследования в этом направлении облегчили выявляемость психических нарушений и улучшили своевременное оказание помощи таким больным. Использование формальных нозографических схем, хотя и давало представление о распространенности психических нарушений, однако, множество ключевых характеристик, определяющих клиническую картину и динамику психических и психосоматических расстройств, отражали минимально.

Многие исследователи настаивают на изменении методик, использовавших обычные критерии DSM - IV и МКБ-10, так как многие субсиндромальные аффективные состояния по критериям оценки БДР [235; 438] и расстройства адаптации [190] значительно ухудшают качество жизни онкологических пациентов [311; 482]. Большинство этих состояний кодируются как «другие состояния, которые могут рассматриваться как клинически значимые» («otherconditionsthatmaybeafocusofclinicalattention" (DSM-IV) или как «факторы, влияющие на здоровье в целом и воздействующие на системы органов» ("factorsinfluencinghealthstatusandcontactwithhealthsystem" (ICD-10, гл 21, коды Z00-Z99), однако, на практике этим диагнозам не уделяется должного внимания и значения.

Короткие субъективные опросники, часто используемые для быстрого скрининга, такие как, например, Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) зачастую не выявляют клинически значимых психопатологических нарушений [292; 312; 313].

Концептуальную структуру опросников для психосоматических исследований предложила международная группа ученых под руководством Geovanni A. Fava и Freyberger H.J. в 1995 году [248], разработав систему диагностических критериев - Diagnostic Criteria for Psychosomatic Research (DCPR). Авторы представили 12 клинических категорий или групп, которые через

структурированное интервью выявляют множество возможных факторов, провоцирующих эмоциональные ответы на соматическую болезнь (например, деморализация, алекситимия, ипохондрия, отрицание болезни, тип А, персистирующая соматизация, функциональные соматические нарушения, вторичные по отношению психическим расстройствам, годовщинные реакции, танатофобия) [249]. Использование DCPR достоверно улучшило выявляемость психосоматических расстройств, которые затруднительно было диагностировать при использовании стандартных оценочных шкал по DSM-IV-V. Так, например, идентификация психосоматических нарушений на 30-40% улучшилась при проведении исследований с использованием DCPR в гастроэнтерологии [457], эндокринологии [504] и кардиологической практике [277; 465]. Более высокая чувствительность и специфичность DCPR в отношении диагностики психосоматической патологии была подтверждена также исследованиями в области онкологии. В работе Luigi Grassi [280] у 55,5% пациентов из общей выборки, не соответствующих каким-либо диагнозам по критериям DSM-IV, при использовании автором DCPR-критериев в 40,4 % случаев из них были диагностированы психопатологические симптомы. Из субъективных шкал, эффективно используемых на выборках пациентов онкологических стационаров, необходимо отметить также МИНИ-когнитивную Шкалу адаптации к раку [561], которая состоит из 29 пунктов, оценивающих когнитивные и поведенческие ответы на рак (1. позиция совладания и борьбы с болезнью - тенденция противостоять и активно бороться с болезнью; 2. безнадежность - тенденция принять пессимистическое отношение к болезни; 3. невротическая ипохондрическая фиксация – тревога, беспокойство и напряженность относительно болезни; 4. фатализм - фаталистическое отношения к болезни; 5. предотвращение - тенденция избежать конфронтации с болезнью) и шкалу Совладания с раком (TheCancerWorriesInventory)[218], измеряющую выраженность психосоциальных проблем (например, непосредственно клинических проявлений болезни, выраженность побочных эффектов терапии,

эффект отчуждения от социального окружения, нарушение сексуальных функций, проблемы, связанные с планированием на будущее).

Тем не менее, современные исследования психических расстройств в онкологии имеют ряд ограничений. Одной из наиболее актуальных проблем является выделение и применение новых диагностических кластеров, таких как, например, концепция деморализации, которая по ряду диагностических критериев не однозначна⁸. Понятие деморализации отражает проблемы совладания с соматической болезнью, и авторы концепции четко очерчивают характеристики, дифференцирующие это состояние от БДР, однако проблема последствий и исходов этого состояния в аспекте соматической болезни остается дискуссионной.

Подобные дискуссии рождают у исследователей в области психосоматики идею развития новой таксономии психопатологических синдромов, которые могут быть использованы в общей медицине [195].

Одна из наиболее удачных концепций, предлагающая новый подход к систематизации психических расстройств в общей медицине и в онкологии в частности, актуальность и своевременность которой подтверждена клиническими и эпидемиологическими исследованиями, была предложена отечественными исследователями [95]. Анализ результатов серии междисциплинарных программ, проведенных в РФ в области общей медицины за период 1997 – 2007 годы совместно с сотрудниками Отдела по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств НЦПЗ РАМН кафедр Психиатрии и психосоматики ФППОВ Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, в том числе крупномасштабных («Психически расстройства в территории альной поликлинике многопрофильной больницы», 1997; «КОМПАС», 2003; «ПАРУ

⁸ Деморализация имеет несколько диагностических характеристик, в частности по DCPR, а также предложенное Kissane и др. [343] определение, имеющее шесть критериев для вышеуказанного диагноза: 1) эмоциональные признаки экзистенциального бедствия, включая безнадежность или потерю мотивации и целей в жизни; 2) когнитивные выражения пессимизма, беспомощности, безвыходности с реакциями личного отказа 3) волевое отсутствие мотивов или побуждений, для использования других стратегий совладания с болезнью 4) явления социального отчуждения или изоляции, нехватки поддержки; 5) учитывая колебание в эмоциональной интенсивности, эти явления сохраняются больше 2 недель 6) БДР или другое психическое расстройство не присутствует как первичное условие. В этой формулировке авторы полагают, что деморализация - клиническая ситуация, которая может часто происходить в больных раком, но это не обязательно связано с клинической депрессией.

С», 2006; «БАЗИС», 2007, «ЭРА», 2007), выявил ряд перспективных подходов для усовершенствования методологии, в том числе, систематизации нарушений с учетом психопатологических регистров, особенностей психосоматических соотношений и целого ряда характеристик, определяющих клиническую картину и динамику (осцилляторов ритма обострений и пр.) психических расстройств в общемедицинской сети. В рамках новой оригинальной систематики психических и психосоматических расстройств (наблюдающихся в общемедицинской сети), созданной авторами на основе базисных положений клинической психиатрии, стало возможным объединение психопатологических нарушений разных регистров от психогенных/невротических до эндоформных/эндогенных и ранжирование их с учетом структуры психосоматических соотношений. Авторами разработан единый инструмент – электронная карта, состоящая из 3 модулей, которые включают социо-демографические данные и медицинский маршрут пациента, многоосевую диагностическую оценку, комплексную оценку потребности в психофармакотерапии.

Таким образом, можно говорить о наметившихся перспективных подходах в направлении создания стандартизированных инструментов для диагностики психических и психосоматических расстройств в онкологической практике, принимающих во внимание особенности клинической картины, динамику психических расстройств с учетом психопатологических регистров и психосоматических соотношений.

Психофармакотерапия психических расстройств у пациентов с РОЖРС

Применение психотропных средств у онкологических больных с выраженным психоэмоциональными расстройствами повышает их адаптацию к онкологическому заболеванию, снижается выраженность тревожных и депрессивных симптомов, развивает тенденцию к повышению оценок индекса жизненных функций, а вовремя оказанная психиатрическая помощь значительно снижает медицинские расходы на данный контингент больных [142].

В одном из ранних обзоров L.R. Derogatis с соавт. [216] была проанализирована практика назначений психотропных препаратов больным онкологического профиля⁹ в 5 крупных онкологических центрах. Из 1579 пациентов, наблюдавшихся в этих центрах в течение нескольких лет, психотропные препараты были назначены в 51% наблюдений. Наиболее часто назначаемыми препаратами были бензодиазепины (48% всех назначений), а также антипсихотики (26%) и транквилизаторы (25%). Только в 1% наблюдений были назначены антидепрессанты. При этом 44% психотропных препаратов были прописаны для лечения расстройств сна, 25% - для купирования тошноты и рвоты, около 17% назначено при нозогенных реакциях («психологическом дистрессе»), а назначение 12% препаратов было связано с диагностическими процедурами. Общее соотношение назначений было примерно 2 психотропных препарата на больного за одну госпитализацию. Наиболее часто назначаемыми препаратами (72% от всех назначений) были флуразепам¹⁰ (33%), прохлорперазин¹¹ (21%) и диазепам (17%) [216].

За последние десятилетия картина потребности в психотропных средствах значительно выросла, что подтверждает факт увеличения частоты выявляемости психических расстройств у онкологических больных и выбора психофармакотерапии в качестве основной стратегии купирования психопатологических нарушений [8; 31].

Так, по данным исследования R.Cullivan с соавт. [207], оценивших частоту использования психотропных препаратов у онкологических больных, наблюдающихся психоонкологическими службами потребность в психофармакотерапии в целом составила 50-80%. В 24% случаев назначались антидепрессанты, в 55% - транквилизаторы, а в 22% - антипсихотики. Авторы отмечают тот факт, что использование в схеме терапии антидепрессантов, по

⁹Указаний на нозологические формы онкологических заболеваний не дано.

¹⁰Флуразепама гидрохлорид - производное бензодиазепина

¹¹Пиперазиновое производное [фенотиазина](#) ([этаперазин](#), [трифтазин](#) и др.)

сравнению с ранними исследованиями стало в 2 раза чаще, при примерно одном уровне потребления антипсихотиков и транквилизаторов.

При анализе потребности в психофармакотерапии в гетерогенной выборке онкологических больных, проведенном в одном из наиболее масштабных отечественных эпидемиологических исследований «СИНТЕЗ» [95], выявлено, что в курсовой психофармакотерпии нуждается 52,5% больных, в симптоматической - 27,6%. При этом потребность в антидепрессантах – 58,1%, транквилизаторах – 46,2%, антипсихотиках – 18,5% , ноотропах – 14,0%, психостимуляторах – 24,1%.

Большая часть исследований, посвященных психофармакотерапии в онкологии, сосредоточена на изучении отдельных препаратов.

При исследовании антидепрессантов [307] был подтвержден широкий спектр клинической эффективности препаратов разных классов, включая трициклические антидепрессанты (ТЦА – амитриптилин, имипрамин), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОСЗ – пароксетин, флуоксетин, сертралин), норадренергические селективные серотонинергические антидепрессанты (НАССА – миансерин) и препаратов двойного действия – ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН – венлафаксин). Применение антидепрессантов, способных воздействовать на 2 и более нейротрансмиттерные системы (ТЦА, ИОЗСН), позволяет успешно сочетать собственно тимоаналептическое действие с положительными соматотропными эффектами.

Широкое использование анксиолитиков в онкологической практике связано с их применением с целью купирования тревожных расстройств, нарушений сна, а также для снижения выраженности соматических симптомов основного заболевания и побочных эффектов терапии [308; 546].

Несмотря на то, что многочисленные работы указывают на высокую распространенность психической патологии на всех этапах лечения злокачественных новообразований органов репродуктивной женской, исследований, определяющих потребность в терапии данных состояний нет, а

единичные исследования направлены на изучение эффективности преимущественно антидепрессантов в этой группе больных (см. таблицу 1.5).

Таблица 1.5. Результаты исследований эффективности антидепрессантов у пациенток со злокачественными новообразованиями органов женской репродуктивной системы

Авторы, год	Выборка/ исследуемый препарат	Онкологический диагноз	Методология/длительность терапии (недели)	Результаты
Kalso E. с соавт., [330]	N=15/Амитриптилин	Пациентки с злокачественными опухолями молочной железы и невропатической болью	FGPQ/ 4	Снижение интенсивности невропатической боли более, чем на 50% у 8 пациентов
Diane S. Thompson, M.D. [221]	N=19/Миртазапин	Пациентки с опухолями органов репродуктивной системы, получающие химиотерапию	HAM-D, Критерии DSM-IV	Отмечалось значительное снижение тошноты на фоне химиотерапии, уменьшение признаков тревоги и депрессии
Pezzella G. с соавт., [447]	N=89/Пароксетин N=90/Амитриптилин	Пациентки с злокачественными опухолями молочной железы	MADRS, CGI/8	Устойчивое улучшение качества жизни в обеих изученных группах, в группе, получающих пароксетин, развившихся побочных эффектов меньше на 6,4%
Loprinzi C.L. с соавт., [379]	N=227/Венлафаксин	Пациентки с посткастрационным синдромом, на фоне гормонотерапии рака молочной железы	QOL/14	У 90% основной группы больных улучшение общего состояния и редукция проявлений посткастрационного синдрома
Carpenter J.S. с соавт., [186]	N=77/Венлафаксин	Пациентки с посткастрационным синдромом на фоне гормонотерапии рака молочной железы	HFDIS, HAM-D, Критерии DSM-IV/14	Уменьшение частоты приливов на 14% в контрольной группе и на 25 % в основной группе

QOL – шкала для оценки качества жизни; HFDIS – шкала для оценки приливов; HAM-D – шкала Гамильтона для оценки депрессии; FGPQ – финальная шкала для оценки боли; MADRS – шкала Монтьери-Асберг для оценки депрессии.

Широкое использование психотропных средств в онкологии направлено не только на купирование психических расстройств, но и на редукцию соматических проявлений, которые являются как следствием применяемых методов лечения в онкологической практике, так и проявлениям основного заболевания (Таблица 1.6).

Таблица 1.6. Использование средств психофармакотерапии для купирования соматических симптомов в онкологической практике по результатам проведенных исследований

Авторы, год	Препарат	Результаты Исследований
Болевой синдром (нейропатический болевой синдром)¹²		
АНТИДЕПРЕССАНТЫ		
Walsh T.D. [558]	Имипрамин	Плацебо-контролируемое двойное слепое исследование показало, что имипрамин демонстрировал анальгетический эффект независимо от влияния на аффективную патологию, а также потенцировал анальгетический эффект морфина
Ventafridda V. с соавт. [553]	Тразадон Амитриптилин	Рандомизированное двойное слепое исследование продемонстрировало эффективность тразодона и амитриптилина при купировании болевого синдрома у онкологических больных
Holland J.C. с соавт. [309]	Флуоксетин Дезипрамин	Эффективность при купировании нейропатической боли, значительное повышение показателей качества жизни у женщин, с различными формами злокачественных новообразований.
Tasmuth T. с соавт. [530]	Венлафлаксин	Эффективность при купировании нейропатической боли у больных РМЖ
Reuben S.S. с соавт. [471]	Венлафлаксин	Продемонстрирована эффективность при купировании постмастэктомического болевого синдрома у женщин с РМЖ
АНТИКОНВУЛЬСАНТЫ		
Portenoy R.K. [458]	Габапентин	Подчеркивается высокая степень безопасности в связи с низкими показателями интеракции с другими лекарственными средствами, применяемыми в онкологической практике

¹²Нейропатический болевой синдром наблюдается примерно у 15-30% онкологических больных. В отличие от ноцицептивной боли, источником которой являются болевые рецепторы кожи, мягких тканей, мышц, костей, внутренних органов (т.н. висцеральная боль), оказывающей защитное действие и купирующаяся опиоидными и неопиоидными анальгетиками), нейропатическая боль является признаком нарушения нейромедиаторного аппарата ЦНС (в том числе и в рамках паранеопластического синдрома) [478].

		При лечении синдрома нейропатической боли рекомендованные начальные дозы -300 мг/сут. с повышением до 900-3200суточно в три приема.
Dworkin R.H. с соавт. [230]	Прегабалин	Рандомизированное плацебо-контролируемое исследование продемонстрировало что применение прегабалина в дозах 300-600 мг/сут. на 30% редуцирует болевой синдром после 8 недельного курса терапии
Holland J.C. с соавт. [307]	Карбамазепин Ламотриджин Вальпроевая кислота	Эффективность при купировании индуцированного химиотерапией синдрома нейропатической боли
НЕЙРОЛЕПТИКИ		
Langoit H. D. с соавт. [362]	Флуфеназин (модитен)	Эффективность купирования моно- и полинейропатического синдрома в сочетании с кломипрамином (анафранилом)
Khojainova N, с соавт. [337]	Оланзапин	Эффективен при некупируемом анальгетиками болевым синдромом, амплифицируемым тревожными расстройствами у больных раком
Wilson M.S. [570]	Арипипразол	Эффективен для купирования болевого синдрома при поражениях метастазами костей
Holland J.C. с соавт. [307]	Галоперидол	Потенцирует анальгетический эффект при применении опиоидных и ненаркотических анальгетиков
ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ		
Swerdlow M. [526]	Клоназепам	Эффективен при острой нейропатической боли
Rumore M.A. [481]	Гидроксизин	Эффективен при болевых синдромах, коморбидных тревожным расстройствам у онкологических больных
Fernandez F. с соавт. [251]	Алпразолам	Эффективен при фантомных болях (после ампутаций) в онкологической практике
АСТЕНИЯ¹³		
АНТИДЕПРЕССАНТЫ		
Morrow G.R., с соавт. [421] Roscoe J.A., с соавт. [475]	Пароксетин	Эффективность при купировании астенических расстройств при РОЖРС, возникающие как следствие радиолучевой, гормоно-химиотерапии, анемии, дегидратации, электролитных нарушений и т.п.
Stockler M.R., с соавт. [519]	Сертралин	Эффективность при купировании астенических расстройств у онкологически больных
ПСИХОСТИМУЛЯТОРЫ		

¹³Патогенез астенических расстройств при злокачественных новообразованиях является мультифакторным: хронический воспалительный процесс, методы лечения, применяемые в онкологической практике, коморбидные состояния (анемия, болевой синдром, кахексия, нарушения сна, депрессия, тревога) [410]

SarhillN., с соавт. [484] SugawaraY., с соавт. [525]	Метилфенидат	Широко применяется для купирования раковой астении
ТОШНОТА¹⁴		
АНТИПСИХОТИКИ		
Holland J.C., ссоавт. [307]	Прохлорперазин	Эффективен для купирования провоцированной химиотерапией и применением опиоидов тошноты
Holland J.C., ссоавт. [307]	Галоперидол	Эффективен для купирования провоцированной химиотерапией и применением опиоидов тошноты
ТРАНКВИЛИЗАТОРЫ		
GreenbergD.B., с соавт. [267]	Алпразолам	Эффективен для купирования тошноты, индуцированной химиотерапией

Негативные последствия интеракции средств психотерапии с препаратами, применяемыми при лечении злокачественных новообразований

Нежелательные интеракции антипсихотиков

При назначении антипсихотиков пациенткам с РОЖРС необходимо с особой осторожностью отнестись к нейролептикам, повышающим уровень пролактина в связи с потенциально критической ролью этого гормона/цитокина, рассматриваемого в качестве одного из факторов риска развития рака яичника, эндометрия и молочной железы¹⁵ [180; 358; 416; 559; 560; 577].

¹⁴По данным анализа ряда исследований возможно выделение нескольких факторов, провоцирующих симптомы тошноты и рвоту при раке. В первую очередь, эти симптомы связывают с химиотерапией (через стимуляцию тахикининовых /NK1 – нейрокинины тип 1/ и серотониновых /5HT3/ рецепторов кишечника) [161]; в отдельной группе рассматривают опиоид-индуцированную тошноту [429]. Появления симптомов тошноты также связывают с повышением внутричерепного давления при опухолях ЦНС и последствиями лучевой терапии [535].

¹⁵Существует несколько гипотез, подтверждающих факт наличия линейной зависимости уровня пролактина в сыворотке крови и канцерогенеза при РОЖРС. Пролактин, синтезируется помимо передней доли гипофиза, молочной железы, плаценты, в том числе, и цитокинами, фактором некроза опухоли и интерлейкином -1 β, выступая в роли сигнальной системы воспалительного процесса, как реакции организма на опухоль. Таким образом, повышение уровня пролактина в сыворотке крови рассматривается как своеобразный биомаркер для диагностики злокачественных новообразований [201].

Следует учитывать снижение эффективности арипипразола, кветиапина, zipрасидона при совместном назначении с ингибиторами СYP3A, изоэнзим которого участвует в метаболизме вышеперечисленных антипсихотиков. Ингибиторами СYP3A являются макролиды, противогрибковые препараты и циметидин, активно применяемые в онкологической практике [307].

Рекомендуется с осторожностью применять антипсихотики, удлиняющие QT-интервал совместно с эритромицином, метадоном, пентамидином и амиодароном в связи с возможным «накладыванием» кардиотоксичных эффектов [474].

Нежелательные интеракции транквилизаторов

Транквилизаторы являются наиболее безопасной группой психотропных средств в плане взаимодействия с соматотропными препаратами в онкологии. Однако, исключение составляют алпразолам, мидазолам и триазолам, что связано с их метаболизмом через цитохромом P 450 3A(CYP3A), индукторами которого является множество лекарственных средств, используемых в онкологии (дексаметазон, макролиды, циметидин). [307].

Признано, что онкология - одна из областей медицины, наиболее широко использующая самые разнообразные методы лечения. Кроме широкого арсенала соматотропных средств, применяются методы физического воздействия (радиотерапевтические технологии), хирургическое лечение. Онкологические заболевания являются причиной декомпенсации или возникновения заболеваний других систем органов, психических нарушений, что приводит к необходимости

Недавние исследования подтверждают вероятность влияния пролактина на активацию онкогенов фибробластов эндометрия и эпителиальных клеток яичника [370]. Помимо вышеперечисленных связующих звеньев между повышенным уровнем пролактина и канцерогенезом современными гистологическими исследованиями доказана роль пролактина в стимуляции ангиогенеза в тканях опухоли. Пролактин также влияет на усиление адгезии и подвижности опухолевых клеток, что, в свою очередь, обеспечивает активный рост и распространение опухоли [524].

назначения дополнительных соматотропных и психотропных средств. Последствия политерапевтического воздействия на организм непредсказуемы и требуют дальнейших исследований в направлении изучения возможных взаимодействий с соматотропными средствами, применяемыми в онкологической практике в связи с развитием нежелательных эффектов, негативно сказывающихся на течение онкологического заболевания. Несмотря на уже имеющиеся данные информация о транзакции препаратов требует постоянного обновления и дополнения.

По данным ВОЗ за 2012 год распространенность злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы неуклонно растет, поражая трудоспособное население. Прогнозы на будущее связаны с неуклонным прогрессированием числа заболеваемости онкологией, что выдвигает на первый план реабилитационные мероприятия, направленные на повышение качества жизни этого контингента больных. Одним из факторов, снижающим качество жизни, а также влияющим на прогнозы и результаты реабилитации онкологических больных, признаны психические нарушения, манифестирующие вслед за диагностикой злокачественных новообразований. История изучения взаимосвязи онкологии и психических расстройств насчитывает не одно десятилетие. За время изучения этого вопроса вектор исследований неоднократно менял свое направление. Большинство работ в области психоонкологии связано с медико-психологическими исследованиями, которые, несомненно, внесли большой вклад в развитие этого направления психосоматической медицины, однако, множество психопатологических феноменов нуждаются в квалифицированной клинической оценке, а имеющиеся клинические наблюдения не создают единую картину таксономии психических расстройств при РОЖРС.

В большей части работ, направленных на оценку распространенности психических нарушений при РОРЖС, отмечается значительное сужение спектра выявляемых психопатологических феноменов до тревожных и депрессивных, что связано прежде всего с выбором инструментов оценки – преимущественно субъективные или объективные опросники по тревоге и депрессии. Ограниченное число исследователей прибегает к методологии, позволяющей оценить распространенность более широкого спектра расстройств, однако, они не отличаются масштабностью в пределах выборок больных с РОЖРС, либо охватывают гетерогенные группы больных с злокачественными новообразованиями.

Необходимо подчеркнуть недостаточную разработанность методов реабилитации пациенток РОЖРС, отсутствие единых рекомендаций по психофармакотерапии. Большинство исследований, направленных на изучение потребности в психофармакотерапии, проведены на гетерогенных выборках, а рекомендации по назначению психотропных средств не учитывают специфики методов противоопухолевой терапии при РОРЖС.

ГЛАВА 2

ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРИАЛА И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящее исследование выполнено в период с 2006 по 2012 гг. в отделе по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств (руководитель – академик РАН, проф. А.Б. Смулевич) ФГБУ «Научный Центр Психического Здоровья» РАМН (директор – академик РАН, проф. А.С. Тиганов). Клинический материал набирался на базе ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» РАМН (директор – академик РАН М.И. Давыдов) на основании договора о научном сотрудничестве между учреждениями.

В основу работы положены результаты клинического и клинико-эпидемиологического изучения больных с психическими расстройствами, манифестирующими в связи с диагностикой злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы (злокачественные новообразования молочной железы (С50 по МКБ-10), шейки матки (С53), тела матки (С54), яичников (С56)).

Для достижения поставленной цели и решения задач исследования были сформированы и изучены три независимых выборки пациенток с РОЖРС: выборка клинического исследования нозогений (n=179), выборка эпидемиологического исследования (n=248) и выборка фармакотерапии нозогенных депрессий (n=120).

Характеристика эпидемиологической выборки представлена в главе 3, выборки фармакотерапии нозогенных депрессий в главе 6 для удобства изложения полученных результатов.

Выборка клинического исследования нозогений сформирована из числа больных, находящихся на этапе диагностического поиска, а также госпитализированных и находящихся под наблюдением после проведенного лечения в отделениях НИИ клинической онкологии ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»: 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). Набор клинического материала производился в соответствии с критериями включения/исключения. Особенности клинического материала обусловили необходимость разделить клиническую выборку на группы для оценки динамики изучаемых психопатологических расстройств. Сформированы 4 группы пациенток, получающих медицинскую помощь на различных стадиях РОЖРС: 1) группа пациенток на этапе диагностики и определения методов лечения (n=58); 2) группа больных, госпитализированных и получающих лечение в отделениях «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» в связи с впервые выявленным РОЖРС (n=49); 3) пациентки с ремиссией РОЖРС (более 3х лет) (n=25), наблюдающихся в «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»; 4) пациентки, госпитализированные и получающие лечение по поводу прогрессирования/рецидива онкологического заболевания женских репродуктивных органов в указанном учреждении (n=47).

В клиническую выборку *включались* больные с нозогениями и соматогениями (F54). Диапазон симптоматических проявлений нозогений в соответствии с критериями включения представлен нозогенными реакциями (расстройства приспособительных реакций (F43.2) по МКБ-10), в значительной мере сопряженными с психогенными и соматогенными факторами, т.е. непосредственно связанные с течением РОЖРС (дебют, ремиссии, прогрессирование/рецидив) и

ипохондрическими развитиями (состояния этого круга в МКБ-10 отчасти соответствуют F43.1; F62.0), спровоцированными РОЖРС, но в значительной мере определяющимися характеристиками конституционально личностной патологии.

Исключались из исследования больные, состояние которых не позволяло выполнить психопатологическое обследование в необходимом объеме: тяжелое соматическое заболевание, умственная отсталость (F71-F79), грубое органическое поражение ЦНС (F00-F09), прогрессивная шизофрения с выраженными изменениями личности (F20-F29), злоупотребление психоактивными веществами (F10-F19).

Психиатрическое обследование проводилось с добровольного согласия пациентов клинико-психопатологическим методом с использованием объективных данных из доступной медицинской документации. *Основной метод* настоящего исследования – 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 катамнестического подхода (длительность катамнеза не менее 1 года) представляется адекватным для суждения о динамике изучаемых состояний.

Анализ соматического состояния, помимо стандартного физикального осмотра, включал оценку показателей крови, мочи, иммуногистохимическое исследование (определение рецепторов эстрогена и прогестерона, исследование уровня опухолевых маркеров), маммографию, УЗИ-исследование молочной железы, органов брюшной полости, МРТ, КТ, рентгенологическое исследование грудной клетки, радиоизотопное сканирование костей, проведение специализированных инвазивных методов диагностики (тонкоигольная аспирационная биопсия молочной железы, трепанобиопсия, хирургическая биопсия, цитологическое исследование, гистероскопия и т.д.) с вынесением окончательного экспертного заключения в

результате клинических разборов при участии руководителей и научных сотрудников клинических отделений ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина».

В таблице 2.1. представлена социо-демографическая характеристика клинической выборки (N=179) с учетом этапа наблюдения.

Таблица 2.1. Распределение социо-демографических характеристик в клинической выборке

<i>Социо-демографические характеристики</i>	<i>Диагностический этап</i>	<i>Госпитальный Этап</i>	<i>Ремиссия</i>	<i>Прогрессирование /рецидив РОЖРС</i>	<i>ИТОГО</i>
Кол-во пациентов	58 набл.	49 набл.	25 набл.	47 набл.	179 набл.
Средний возраст	41,14±4,35	42,13±3,28	41,37±5,67	47,23±7,58	44±3,58
Менее 30 лет	4 (6,9%)	3 (6,1%)	0 (0%)	4 (8,5%)	11(6,1%)
От 31 до 45 лет	31 (53,4%)	19 (38,8%)	12 (48%)	14(29,8%)	86 (48%)
От 46 до 60 лет	22 (37,9%)	21 (42,9%)	7(28%)	24 (51,1%)	64(35,8%)
Свыше 60 лет	1 (1,7%)	6 (12,2%)	6 (24%)	5 (10,6%)	18(10,1%)
Семейный статус					
Женат (замужем), включая гражданский брак	43 (74,1%)	31(63,3%)	17(68%)	28(59,6%)	119(66,5%)
Разведена	9 (15,5%)	10 (20,4%)	6(24%)	14 (29,7%)	39(21,8%)
Никогда не состояла в браке	6 (10,4%)	6 (12,2%)	1 (4%)	3 (6,4%)	16(8,9%)
Вдова	0	2 (4,1%)	1 (4%)	2 (4,3%)	5 (2,8%)
Образование					
2 и более высших обр./учен. степ.	2 (3,4%)	3 (6,1%)	2 (8%)	9 (19,1%)	16(8,9%)
Высшее образование	35 (60,3%)	29 (59,2%)	16 (64%)	16 (34%)	96(53,6%)
Неоконченное высшее	5 (8,6%)	5 (10,2%)	2 (8%)	9 (19,1%)	21(11,7%)
Среднее специальное обр.	16 (27,6%)	11 (22,4%)	3 (12%)	10 (21,3%)	40(22,4%)
Неполное сред. спец.образование	-	1 (2%)	1 (4%)	2(4,3%)	4 (2,2%)
Среднее образование	-	-	1 (4%)	1 (2,1%)	2 (1,1%)
Занятость					
Безработный / не работает, в т.ч. по состоянию здоровья	11 (19%)	16 (32,6%)	10 (40%)	17(36,2%)	54(30,2%)
Пенсионер	1 (1,7%)	6 (12,2%)	6 (24%)	8 (17%)	21 (11,7%)

Работает\учится	46 (79,3%)	27 (55,1%)	9 (36%)	22 (46,8%)	104 (58,1%)
-----------------	------------	------------	---------	------------	-------------

При сравнении сформированных групп выявлены некоторые различия по показателям возраста пациентов, связанные, в первую очередь, с различиями в сроках наблюдения в четырех группах (возраст пациенток с первично диагностированными опухолями моложе ($41,14 \pm 4,35$ лет) возраста пациенток с прогрессирующим/рецидивом онкологического заболевания ($47,23 \pm 7,58$ лет). Показатель среднего возраста в общей выборке - $44 \pm 3,58$ лет. В возрастную группу от 30 до 45 лет вошло большинство пациенток (48%). Полученный показатель среднего возраста статистически значимо ниже соответствующего значения ($50,3 \pm 15,7$ лет) в крупном сплошном клинико-эпидемиологическом исследовании психических и психосоматических расстройств в общей медицине «СИНТЕЗ» [8], онкологическая выборка которого (516 набл.) репрезентативна в отношении характеристик контингента учреждений онкологического профиля. Данный факт соотносится с результатами анализа среднего возраста заболеваемости РОЖРС в сравнение с аналогичными показателями при злокачественных новообразованиях других локализаций - злокачественные образования желудка, толстой и тонкой кишки, легкого [5], которые были представлены в онкологической выборке исследования «СИНТЕЗ».

Для контингента, составившего общую выборку, характерен достаточно высокий уровень образования: доля пациентов с профессиональным средним или высшим образованием - 96,6%, что в целом объясняется особенностями контингента больных, обращающихся за помощью в академические центры.

Изучение семейного статуса в общей выборке выявило сходство с популяционными показателями: основную часть составляют больные, состоящие в браке - 66,5% (в популяции - 57,2%).

В таблице 2.2. представлена характеристика клинической выборки по показателям онкологического заболевания, сопутствующей соматической патологии, применяемых методов лечения РОЖРС.

Таблица 2.2. Показатели по онкологическому и сопутствующим соматическим заболеваниям по группам клинического наблюдения

<i>Соматические показатели</i>	<i>Диагностический Этап n=58</i>	<i>Госпитальный Этап n=49</i>	<i>Ремиссия n=25 n=47</i>	<i>Прогресс/ Рецидив</i>	<i>Всего N=179</i>
Средняя длительность РОЖРС с момента диагностики /ремиссии/ длительность с момента прогрессирования- рецидива (мес.)	1,1±0,6	3,2±1,4	46,3±7,8	97,8±3,7	34,6±2,6
Распределение по стадиям онкологического заболевания					
Стадия I	11 (19%)	9 (18,4 %)	12 (48%)	-	32 (17,9%)
Стадия II	22 (38%)	18 (36,7%)	13(52%)	-	53 (29,6%)
Стадия III	16 (27,6%)	15 (30,6%)	-	16 (34%)	47 (26,3%)
Стадия IV	9 (15,4%)	7 (14,3%)	-	31 (66%)	47 (26,3%)
Распределение по локализации опухоли					
РМЖ	23 (39,7%)	20 (40,8%)	7 (28%)	17(36,2%)	67 (37,4%)
РТМ	13 (22,4%)	18 (36,7%)	9 (36%)	10(21,3%)	50 (27,9%)
РШМ	8 (13,8%)	8 (16,3%)	9 (36%)	5(10,6%)	30 (16,8%)
РЯ	14 (24,1%)	3 (6,1%)	-	15(31,9%)	32 (17,9%)
Сопутствующая патология					
ГБ	3 (5,2%)	4 (8,1%)	6 (25%)	11 (23,4%)	24 (13,4%)
ИБС	-	2 (4,1%)	1 (4%)	4(8,5%)	7 (3,9%)
ИТОГО сердечно-сосудистые заболевания	3 (5,2%)	6 (12,2%)	7 (29%)	15(31,9%)	31 (17,3%)
ЖКБ	2 (3,4%)	2 (4,1%)	2(8%)	6 (12,8%)	12 (6,7%)
Гастрит	3(5,2%)	2 (4,1%)	6 (24%)	9 (19,1%)	20 (11,2%)
ИТОГО заболеваний ЖКТ	5 (8,6%)	4 (8,2%)	8 (32%)	15(31,9%)	32 (17,9%)
Заболевания моч.пузыря	0	0	4 (16%)	5(10,6%)	9 (5%)
ИТОГО заболеваний мочевого пузыря	-	-	4 (16%)	5(10,6%)	9 (5%)

Системы					
Хр. Бронхит	0	0	3 (12%)	3(6,4%)	6 (3,4%)
Бр. Астма	0	0	0	1(2,1%)	1 (0,6%)
ИТОГО заболеваний дыхательной системы	-	-	3(12%)	4(8,5%)	7 (4%)
Артрит	2 (3,4%)	2 (4,1%)	2 (8%)	4(8,5%)	10(5,6%)
Варикозная болезнь	4 (6,9%)	0	2 (8%)	7(15%)	13 (7,3%)
Патология щит. железы	2 (3,4%)	0	1 (4%)	2 (4,3%)	5 (2,8%)
Ожирение II-III ст	11(19%)	9(18,4%)	8(32%)	11(23,4%)	39 (21,7%)
Миома матки	2(3,4%)	0	0	5(10,6%)	7 (3,9%)
ИТОГО ДРУГИЕ СЗ	21 (36,2%)	11 (22,4%)	13 (52%)	29(61,7%)	74 (41,3%)

Таблица 2.3. Получаемое лечение на момент интервьюирования пациенток с РОЖРС, находящихся на госпитальном этапе (n=49)

Виды лечения	РМЖ	РТМ	РШМ	РЯ
	20 больных (40,8%)	18 больных (36,7%)	8 больных (16,3%)	3 больных (6,1%)
Неoadьювантная химиотерапия	4(8,2%)	-	-	2(4,1%)
Адьювантная химиотерапия	7(14,3%)	4(8,2%)	-	1(4,2%)
Лучевая терапия	2(4,1%)	5(10,2%)		1(2%)
Гормонотерапия	2(4,1%)	-		-
Хирургическое лечение	20(40,8%)	18(36,7%)	8(16,3%)	3(6,1%)
- конизация шейки матки с выскабливанием цервикального канала	-	-	4(8,2%)	-
- конизация шейки с лимфаденэктомией	-	-	2(4,1%)	-
- расширенная экстирпация матки с транспозицией яичников	-	-	2(4,1%)	-
- гистерэктомия с двусторонней аднексэктомией	-	6(12,2%)	-	-
- гистерэктомия с двусторонней аднексэктомией и оментэктомией	-	12(24,5%)	-	3(6,1%)

- секторальная резекция молочной железы	-	-	-
- мастэктомия с лимфодиссекцией	2(4,1%)	-	-
	18(36,7%)		

Таблица 2.4. Получаемое лечение на момент интервьюирования пациенток с прогрессированием/рецидивом РОЖРС (n=47)

<i>Виды лечения</i>	<i>РМЖ 17 больных (36,2%)</i>	<i>РТМ 10 больных (21,3%)</i>	<i>РШМ 5 больных (10,6%)</i>	<i>РЯ 15 больных (31,9%)</i>
Химиотерапия	17(36,2%)	10(21,3%)	5(10,6%)	15(31,9%)
Лучевая терапия	4(8,5%)	4(8,5%)	-	-
Гормонотерапия	7(15%)	-	-	-
Хирургическое лечение (иссечение рецидива/паллиативные)	9(19,1%)	6(12,8%)	5(10,6%)	11(23,4%)
Комплексная терапия	11(23,4%)	6(12,7%)	2(4,3%)	11(23,4%)

Средняя длительность онкологического заболевания у пациенток, находящихся на диагностическом этапе, составила $1,1 \pm 0,6$ мес., что значительно отличает данную группу от 3-х других, средняя длительность заболевания в которых существенно выше. В группе пациенток, находящихся на этапе лечения первично выявленной опухоли (госпитальный этап), она составляет $3,2 \pm 1,4$ мес., у женщин с ремиссией РОЖРС - $46,3 \pm 7,8$ мес., а в группе больных с прогрессированием/рецидивом РОЖРС $97,8 \pm 3,7$ мес.

Большую часть клинической выборки представлено больными со злокачественными новообразованиями молочной железы – 37,4%, на втором - больные с диагностированными злокачественными опухолями тела матки 27,9%. Относительно равномерно (в пределах 16-18%) распределились больные с опухолями яичника и шейки матки. Чаще первичная диагностика РОЖРС происходила на II стадии (29,6%), а также на III и IV стадиях (по 26,3%). В группе пациенток с ремиссией онкологического заболевания преобладают больные со II и

I стадией злокачественного новообразования (52% и 48%, соответственно), в группе с прогрессированием/рецидивом РОЖРС - пациенты с IV стадией составляют 66% больных (см. таблицу 2.2).

В 50,8% (n=91) случаев определены сопутствующие хронические соматические заболевания (см. таблицу 2.2). Первое место по распространенности среди коморбидной соматической патологии занимает ожирение II-III ст. – 21,7% (n=39). Среди сопутствующей патологии отмечается высокая частота встречаемости заболеваний желудочно-кишечного тракта - 17,6% (n=32) и сердечно-сосудистой патологии (ГБ, ИБС) - 17,3% (n=31). Представленная картина сопутствующей соматической патологии у пациенток с РОЖРС соответствует сформировавшимся на сегодняшний день представлениям о факторах риска рака женских репродуктивных органов. Многочисленные исследования подтверждают роль ожирения и гиперлипидемии, сопутствующей большинству сердечно-сосудистых заболеваний, и в развитии злокачественных опухолей эндометрия и молочной железы [24].

На момент обследования большая часть пациенток 53,6% (n=96) получали лечение по поводу впервые диагностированного РОЖРС, а также в связи с прогрессированием/рецидивом онкологического заболевания (см. таблицы 2.3; 2.4). 32,4% (58 пациенток) находились на этапе обследования и подготовки к лечению. 7 (3,9%) пациенток с ремиссией РОЖРС с диагностированным гормонзависимым раком молочной железы получали адъювантную гормонотерапию на момент интервьюирования.

Обобщая данные социо-демографических показателей, иллюстрирующих характеристики клинической выборки исследования, можно констатировать следующее. Изученная выборка, с одной стороны, отличается от контингента больных онкологической сети в целом за счет более высокого уровня образования, статистически значимо более низким средним возрастом, а с другой – может считаться репрезентативной, поскольку соответствующие параметры сопоставимы с показателями, ранее опубликованными в работах, посвященных

изучению психических расстройств, манифестирующих у больных РОЖРС [75; 128]. Это позволяет рассчитывать на высокую надежность полученных результатов и вытекающих из них выводов.

ГЛАВА 3

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У ПАЦИЕНТОК, СТРАДАЮЩИХ ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ОРГАНОВ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Для оказания своевременной помощи и соответствия высоким требованиям к реабилитации больных с РОЖРС необходимо решение задач, связанных с определением закономерностей распределения и распространения психической патологии среди пациенток с онкологическими заболеваниями репродуктивной системы, выявление причин и условий их формирования, изучение степени влияния диагностируемой психической патологии на реабилитацию и медицинское поведение больных.

Актуальность междисциплинарных эпидемиологических исследований, направленных на решение вышеуказанных задач, неоднократно подчеркивалась многими отечественными и зарубежными исследователями [169; 233; 345]. Развитие современных концепций психосоматических расстройств способствует постепенному повышению требований к разработке подходов к терапии соматических заболеваний с учетом вклада психических расстройств в течение

,клиническую картину исход соматической патологии. В рамках клинико-эпидемиологических исследований в последние годы получены данные о высокой распространенности и широком спектре кратковременных и длительно персистирующих психопатологических расстройств при разных локализациях злокачественных опухолей органов женской репродуктивной системы [245; 412; 441]

Анализируя распространенность отдельных психических расстройств по данным различных авторов, следует отметить, что частота расстройств адаптации оценивается в интервале 22,7% - 43% [169; 438], при этом выделяются преимущественно тревожные и депрессивные клинические подтипы. Распространенность других психических расстройств составляет – большого депрессивного эпизода от 2-23% [169; 241; 441]; психоорганических расстройств – 1-9% [169; 241]; БАР -1-2% [314; 441]; ПТСР – 2% [438]; соматоформных расстройств -2% [169]; шизофрении - 2% [169].

В настоящее время для верификации риска рецидива и хронификации психических нарушений в группе онкологических больных планируется увеличение числа проспективных катamnестических исследований. Целесообразность такого подхода продемонстрирована результатами, полученными в ходе многочисленных исследований, направленных на выявление психопатологических нарушений, формирующихся на отдельных этапах течения РОЖРС (см. главу 1). Подобные исследования еще раз подчеркивают отсутствие статичности в диагностируемой психической патологии и доказывают, что психопатологические синдромы, как и онкологическое заболевание, претерпевают клиническую динамику, что сказывается на их психопатологической структуре и распространенности на разных этапах течения хронической соматической патологии.

По данным катamnестических исследований [233; 356; 392; 401; 404; 419; 498] психопатологическая симптоматика склонна к персистированию на протяжении нескольких лет с момента диагностики РОЖРС. Однако, следует

отметить, что практически во всех представленных катамнестических исследованиях, изучающих распространенность и динамику психопатологических синдромов у пациенток с РОЖРС, анализу подвергались расстройства преимущественно депрессивного и тревожного круга. Часть авторов [404; 412] предоставляют данные об уменьшении доли тревожной и депрессивной симптоматики в течение года с момента диагностики опухоли, другие [392] отмечают высокую распространенность тревожно-депрессивной симптоматики (30%) на протяжении 5 лет.

По данным анализа литературы эпидемиологические исследования в области психонкологии многочисленны, однако имеют определенные методологические сложности и ограничения. Многоцентровая программа «Синтез» [95], выполненная в России в 2009 году, является фактически единственной работой, затронувшей многогранные аспекты эпидемиологии психических расстройств в общемедицинской сети и в онкологической практике, в частности.

Авторами изучена распространенность и спектр психической патологии в разных группах онкологических больных (РМЖ, рак желудка, рак поджелудочной железы, гемобластозы и др.), при этом диагностика проведена в соответствии с категоризацией синдромов по критериям МКБ-10 с учетом структуры коморбидности с соматической патологией, определены основные методы лечения, изучена потребность в психофармакотерапии и объем оказания психиатрической помощи, а также разработаны организационные формы системы обеспечения специализированной психиатрической помощи больным с психическими расстройствами в общей медицине, способствующие интеграции психиатрических и общесоматических подходов.

Потребность в проведении эпидемиологического исследования среди пациенток РОЖРС продиктована увеличением числа диагностируемых психических расстройств, рассматриваемых на современном этапе в ряду факторов, ухудшающих клиническое течение, прогноз и выживаемость при

злокачественных новообразованиях молочной железы и органов гинекологической сферы. Ранние исследования в этой области носили преимущественно описательный характер и проводились в неоднородной группе онкологических больных. Отсутствие данных о распространенности и спектре психической патологии на различных этапах терапии онкологического заболевания органов женской репродуктивной системы, анализа психосоматических корреляций с учетом всех дополнительных соматогенных факторов, характерных для данной группы онкологических заболеваний (гормональный статус опухоли, последствия химиотерапии, гормонотерапии, в частности, выраженность посткастрационного синдрома, последствия калечащих хирургических методов лечения, приводящих к косметическому дефекту и т.п.), потребности в психотерапии с учетом сопутствующего лечения, а также рекомендаций в области реабилитации, подчеркивают актуальность и своевременность подобной работы.

В цели проведенного исследования входило клинико-эпидемиологическое изучение психических нарушений у пациенток со злокачественными новообразованиями органов женской репродуктивной системы на различных этапах течения онкологического заболевания на основании системного анализа данных (248 наблюдений) относительно их частоты, распределения и структуры психосоматических соотношений, потребности в психотерапии (с учетом трех выборок - пациентки с впервые диагностированным онкологическим заболеванием (93 набл.), стойкой ремиссией - более 3-х лет (55 набл.) и прогрессированием / рецидивом опухоли (100 набл.).

В задачи клинико-эпидемиологического исследования входили:

- анализ распространенности, распределения и типологической дифференциации психических расстройств у пациенток с РОЖРС с учетом различных этапов течения онкологического заболевания (выделено 3 этапа: этап диагностики/лечения впервые диагностированного РОЖРС (не более 6 месяцев с

момента диагностики опухоли), стойкая ремиссия (более 3х лет) и прогрессирование / рецидив опухоли);

- изучение распространенности, распределения и структуры психических расстройств с учетом локализации опухоли органов женской репродуктивной системы;

- анализ распространенности психических расстройств с учетом гормонального статуса злокачественного новообразования;

- исследование проблем образа тела у пациенток на различных этапах течения РМЖ;

- изучение степени влияния диагностируемой психической патологии на выраженность соматических симптомов и осложнений противоопухолевого лечения;

- изучение взаимосвязи ряда психопатологических расстройств с конституциональным предрасположением;

- изучение степени влияния диагностируемой психической патологии на реабилитацию и медицинское поведение больных с злокачественными опухолями органов женской репродуктивной системы;

- определение объема психиатрической помощи и потребности в психофармакотерапии с учетом сопутствующей патологии.

Личный вклад автора состоит в разработке и составлении программы и плана эпидемиологического исследования; определении единицы наблюдения и объема статистической совокупности. Автором самостоятельно доработана электронная регистрационная карта программы «Синтез» с включением в нее соматогенной патологии, обусловленной особенностями клиники опухолей, локализующихся в органах женской репродуктивной системы. В рамках эпидемиологического исследования автором было проведено изучение проблем образа тела у пациенток с РМЖ в трех выборках. В связи с отсутствием

валидизированного инструментария для оценки образа тела у больных с раком исходная англоязычная версия шкалы BIS (Body image scale) [312] была переведена на русский язык с последующим проведением пилотажного исследования на выборке больных с РМЖ, которое включало в себя проверку адекватности используемой терминологии и формулировок первичного перевода для пациентов. Запланирована дальнейшая апробация шкалы. Автором составлены макеты статистических таблиц с учетом группировок показателей, проведен сбор материала. Автором обработаны полученные данные, которые были распределены по атрибутивным и количественным признакам и проведена сводка материала. На основании анализа результатов исследования сделаны выводы.

Материалы и методы

Проведено наблюдательное (обследование больных без преднамеренного вмешательства со стороны исследователя) описательное одномоментное исследование. **Критерии включения:** объектом исследования являлись пациентки в возрасте от 18 до 65 лет, с верифицированным диагнозом злокачественного новообразования органов женской репродуктивной системы, включающего заболевания молочной железы, яичника, тела и шейки матки, наблюдающиеся или проходящие курс лечения в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», давшие информированное согласие на участие. Обследованные были разделены на 3 эпидемиологические группы:

- Первую (93 набл.) – составили пациентки с впервые диагностированными злокачественными новообразованиями органов женской репродуктивной системы на этапе обследования/лечения (длительность заболевания с момента диагностики не превышала 6 месяцев).
- Вторую группу (55 набл.) составили пациентки, которые на основании медицинской документации находились в стадии ремиссии

онкологического заболевания (не менее 3х лет) и проходили систематическое обследование в РОНЦ им. Н.Н. Блохина.

- Третью группу (100 набл.) составили больные, с диагностированным рецидивом или прогрессированием онкологического заболевания органов женской репродуктивной системы. На момент обследования все пациентки этой группы получали терапию по поводу РОЖРС (химиотерапия, лучевая терапия или хирургическое лечение) в отделениях РОНЦ.

Будучи ранжированы по этапам течения онкологического заболевания, три основные группы образуют континуум, прослеживающий динамику психопатологических расстройств от момента диагностики опухоли на ранних стадиях заболевания с высокой вероятностью относительно благоприятного клинического и социального прогноза до этапа прогрессирования/рецидива онкологического заболевания, предполагающего повышенную летальность и применение преимущественно паллиативных методов лечения.

Исключались пациентки, состояние которых не позволяло выполнить психопатологическое обследование в необходимом объеме: тяжелые энцефалопатии и другие формы органического поражения нервной системы с выраженной деменцией, включая опухоли головного мозга, атрофическое заболевание центральной нервной системы, а также конечные состояния шизофрении и терминальные состояния при онкологической патологии и других соматических заболеваниях с выраженной сердечно-легочной, печеночной и почечной недостаточностью, умственная отсталость, злоупотребление психоактивными веществами.

Сроки проведения исследования: сентябрь 2010 - апрель 2011 года. Исполнителями являлись эксперты-психиатры и врачи-онкологи¹⁶. Способ проведения исследования: были обследованы каждая 3-ая пациентка с диагнозом

¹⁶ Экспертами-исполнителями проведенного исследования были ст.н.с. НЦПЗ РАМН, к.м.н. Самушия М.А., мл.н.с. НЦПЗ РАМН, к.м.н. Павлова Л.К., врачи-онкологи: проф. Баринов В.В., к.м.н. Мустафина Е.А.

РОЖРС (С50 – злокачественное новообразование молочной железы; С53 – злокачественное новообразование шейки матки; С54 – злокачественное новообразование тела матки; С56 – злокачественное новообразование яичника по МКБ-10), находящаяся на амбулаторном или стационарном лечении в одном из отделений НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» (гинекологическое отделение, отделение химиотерапии и комбинированного лечения опухолей, отделение химиотерапии) в период с 1 сентября 2010 года по 29 апреля 2011г. Выбор *методов* предполагал возможность проведения комплексного изучения взаимосвязей между соматическими и психическими расстройствам. 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 лечебном учреждении.

В качестве инструмента исследования использовалась электронная карта, разработанная для междисциплинарного эпидемиологического исследования «СИНТЕЗ» [95] состоящая из 3 модулей, которые включали социо-демографические данные, многоосевую диагностическую оценку, комплексную оценку потребности в психофармакотерапии, дополненная 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, гистерэктомия, 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) [187] для измерения ситуативного нарушения восприятия образа тела, в адаптации Л.Т. Баранской, А.Е. Ткаченко и С.С. Тауровой [17]; BIS (Body image scale) [312] для измерения нарушений образа тела, состоящий из 10 пунктов. Исходная англоязычная версия шкалы 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 I и III 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 химиотерапии в режимах TC; TP; DC; CAP и др.

Для *статистической обработки* полученных результатов исследования применялись программы SPSSStatistics 17.0 и MicrosoftExcel. 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 $p \leq 0,01$, для связи

между показателями выборки применяется коэффициент ранговой корреляции Спирмена r .

Социо-демографическая характеристика эпидемиологической выборки больных с РОЖРС

Таблица 3.1. Социо-демографическая характеристика 3-х эпидемиологических групп, составляющих выборку исследования

<i>Социо-демографические характеристики</i>	<i>Эпид группа I (впервые диаг. РОЖРС)</i>	<i>Эпид группа II (ремиссия)</i>	<i>Эпид группа III (рецидив/ прогрессирующее)</i>	<i>Всего</i>
Кол-во пациентов (абс./%)	93 набл.	55 набл.	100 набл.	248 (100%)
Средний возраст	44,18±10,35	47,05±13,21	52,37±11,62	48,23±11,68
Менее 30 лет	10 (10,8%)	3 (5,4%)	4 (4%)	17 (6,8%)
От 31 до 45 лет	40 (43%)	23 (41,8%)	21 (21%)	84 (33,7%)
От 46 до 60 лет	42 (45,1%)	21 (38,2%)	53 (53%)	116 (46,6%)
Свыше 60 лет	1 (1,1%)	9 (16,4%)	22 (22%)	32 (12,9%)
Семейный статус				
Женат (замужем), включая гражданский брак	71 (76,3%)	35 (63,6%)	65 (65%)	171 (68,7%)
Разведена	9 (9,7%)	6 (10,9%)	10 (10%)	25 (10%)
Никогда не состояла в браке	9 (9,7%)	3 (5,4%)	7 (7%)	19 (7,6%)
Вдова	4 (4,3%)	12 (21,8%)	18 (18%)	34 (13,7%)
Образование				
2 и более высших обр./учен. степ.	4 (4,3%)	3 (5,4%)	2 (2%)	9 (3,6%)
Высшее образование	51 (54,8%)	29 (52,7%)	36 (36%)	116 (46,6%)
Неоконченное высшее	4 (4,3%)	3 (5,4%)	2 (2%)	9 (3,6%)
Среднее специальное обр.	32 (34,4%)	20 (36,4%)	50 (50%)	102 (41%)
Неполное сред. спец. образование	-	1 (1,8%)	5 (5%)	6 (2,4%)
Среднее образование	2 (2,2%)	-	5 (5%)	7 (2,8%)
Занятость				
Безработный / не работает, в т.ч. по состоянию здоровья (без получения инвалидности)	16 (17,2%)	11 (20%)	15 (15%)	42 (16,9%)
Пенсионер Работает\учится	15 (16,1%)	15 (27,3%)	48 (48%)	78 (31,3%)
	53 (57%)	16 (29,1%)	8 (8%)	77 (30,9%)

Инвалидность по соматическому заболеванию	9 (9,7%)	14 (25,4%)	29 (29%)	52 (20,9%)
---	----------	------------	----------	------------

При сравнении выборок выявлены некоторые различия по показателям возраста пациентов, связанные, в первую очередь, с различиями в сроках наблюдения в трех группах (возраст пациентов с первично диагностированными опухолями значимо моложе возраста пациентов с прогрессированием/рецидивом онкологического заболевания). Показатель среднего возраста в общей выборке - $48,23 \pm 11,68$ лет, в первой, второй и третьей эпидемиологических группах $44,18 \pm 10,35$ лет, $47,05 \pm 13,21$ лет, $52,37 \pm 11,62$ лет, соответственно. В возрастную группу от 45 до 60 лет вошли большинство пациентов (53%) III эпидемиологической группы - (пациенты с прогрессированием/рецидивом онкологического заболевания).

Для контингента, составившего общую выборку, характерен достаточно высокий уровень образования: доля пациентов с профессиональным средним или высшим образованием - 94,8%, что в целом объясняется особенностями контингента больных, обращающихся за помощью в академические учреждения.

Изучение семейного статуса в общей выборке выявило сходство с популяционными показателями: основную часть составляют больные, состоящие в браке – 68,7% (в популяции – 57,2%).

В таблице 3.2 представлена характеристика выборки по показателям онкологического заболевания, сопутствующей соматической патологии, применяемым методам лечения РОЖРС.

Таблица 3.2. Показатели по онкологическому и сопутствующим соматическим заболеваниям в трех эпидемиологических группах больных РОЖРС

<i>Соматические показатели</i>	<i>Эпид группа I (перв. диаг-ая опухоль) (93 набл.)</i>	<i>Эпид группа II (ремиссия) (55 набл.)</i>	<i>Эпид группа III (рецидив/ прогрессирование) (100 набл.)</i>	<i>Всего N=248</i>
Средняя длительность РОЖРС с момента диагностики/	2,45±1,66 мес.	39,48±18,6 мес.	9,84±3,78 года	-

длительность ремиссии/длительность с момента прогрессирования-рецидива (мес.)			Длительность с момента обнаружения прогрессирования 53,64 ±28,56 мес.	
Стадия I	19 (20,4%)	13 (23,6 %)	0	32 (12,9%)
Стадия II	56 (60,2%)	28 (50,9%)	0	84 (33,9%)
Стадия III	14 (15,1%)	15 (27,3%)	15 (15%)	44 (17,6%)
Стадия IV	4 (4,3%)	0	85 (85%)	89 (35,9%)
Распределение по локализации опухоли				
РМЖ	30 (32,3%)	28 (50,9%)	34 (34%)	92 (36,9%)
РТМ	23 (24,7%)	18 (32,7%)	18 (18%)	59 (23,7%)
РШМ	28 (30,1%)	7 (12,7%)	12 (12%)	47 (18,9%)
РЯ	12 (12,9%)	3 (5,4%)	36 (36%)	51 (20,5%)
Сопутствующая патология				
ГБ	3 (3,2%)	7 (12,7%)	6 (6%)	16 (6,5%)
ИБС	3 (3,2%)	2 (3,6%)	4 (4%)	9 (3,6%)
Нарушение ритма	0	0	5 (5%)	5 (2%)
ОНМК	0	0	1 (1%)	1 (0,4%)
ИМ	0	0	1 (1%)	1 (0,4%)
ИТОГО сердечно-сосудистые заболевания	6 (6,5%)	9 (16,4%)	17 (17%)	32 (12,9%)
ЖКБ	1 (1,1%)	2 (3,6%)	8 (8%)	11 (4,4%)
Гастрит	0	2 (3,6%)	6 (6%)	8 (3,2%)
ИТОГО заболеваний ЖКТ	1 (1,1%)	4 (7,2%)	14 (14%)	19 (7,6%)
Туберкулез почки	0	1 (1,8%)	0	1 (0,4%)
Гломерулонефрит	1 (1,1%)	0	0	1 (0,4%)
Пиелонефрит	1 (1,1%)	0	0	1 (0,4%)
Заболевания моч.пузыря	0	0	4 (4%)	4 (1,6%)
ИТОГО заболеваний мочевыдел. Системы	2 (2,1%)	1 (1,8%)	4 (4%)	7 (2,8%)
Хр. Бронхит	0	0	1 (1%)	1 (0,4%)
Бр. Астма	1 (1,1%)	0	0	1 (0,4%)

ИТОГО заболеваний дыхательной системы	1(1,1%)	0	1(1%)	2 (0,8%)
Артрит	2 (2,2%)	2 (3,6%)	2 (2%)	6 (2,4%)
Варикозная болезнь	3 (3,2%)	0	0	3 (1,2%)
Патология щит. железы	2 (2,2%)	0	0	2 (0,8%)
Лимфогрануломатоз	0	0	1 (1%)	1 (0,4%)
Ожирение II-III ст	11(11,8%)	9(16,4%)	13(13%)	33 (9,7%)
Миома матки	0	0	3 (3%)	3 (1,2%)
ИТОГО ДРУГИЕ СЗ	18 (19,4%)	11 (20%)	19 (19%)	48 (19,4%)

Таблица 3.3. Получаемое лечение на момент интервьюирования пациентов первой эпидемиологической группы

<i>Виды лечения</i>	<i>РМЖ (30 набл.) (32,3%)</i>	<i>РТМ (23 набл.) (24,7%)</i>	<i>РШМ (28 набл.) (30,1%)</i>	<i>РЯ (12 набл.) (12,9%)</i>
Неoadьювантная химиотерапия	3(3,2%)	-	-	2(2,1%)
Адьювантная химиотерапия	2(2,1%)	-	-	4(4,2%)
Лучевая терапия	2(2,1%)	5(5,3%)		1(1,1%)
Гормонотерапия	2(2,1%)	-		-
Хирургическое лечение	13(13,9%)	9(9,7%)	16(17,2%)	5(5,4%)
- конизация шейки матки с выскабливанием цервикального канала	-	-	5(5,3%)	-
- конизация шейки с лимфаденэктомией	-	-	4(4,2%)	-
- расширенная экстирпация матки с транспозицией яичников	-	-	7(7,5%)	-
- гистерэктомия с двусторонней аднексэктомией	-	6(6,5%)	-	-
- гистерэктомия с двусторонней аднексэктомией и оментэктомией	-	3(3,2%)	-	5(5,4%)
- секторальная резекция молочной железы	2(2,1%)	-	-	-
- мастэктомия с лимфодиссекцией	11(11,8%)	-	-	-

Комплексная терапия	4(4,3%)	3(3,2%)		3(3,2%)
Этап обследования/ выбора метода терапии	8(8,6%)	14(15,1%)		1(1,1%)

Таблица 3.4. Получаемое лечение на момент интервьюирования пациентов третьей эпидемиологической группы

<i>Виды лечения</i>	<i>РМЖ 34 больных (34%)</i>	<i>РТМ 18 больных (18%)</i>	<i>РШМ 12 больных (12%)</i>	<i>РЯ 36 больных (36%)</i>
Химиотерапия	24(24%)	12(12%)	9(9%)	29(29%)
Лучевая терапия	4(4%)	9(9%)	7(7%)	-
Гормонотерапия	13(13%)	7(7%)	-	-
Хирургическое лечение (иссечение рецидива/паллиативные)	9(9%)	13(13%)	8(8%)	22(22%)
Комплексная терапия	25(25%)	11(11%)	6(6%)	21(21%)

Средняя длительность онкологического заболевания с момента диагностики опухоли в первой эпидемиологической группе составила $2,45 \pm 1,66$ мес., что значительно отличает данную группу от 2-х других, средняя длительность заболевания в которых существенно выше. В группе пациентов с ремиссией онкологического заболевания она составляет $39,48 \pm 18,6$ мес. ($3,29 \pm 1,55$ года), а в группе с прогрессированием/рецидивом РОЖРС $118,08 \pm 45,36$ мес. ($9,84 \pm 3,78$ года), при этом длительность с момента обнаружения прогрессирования/рецидива заболевания составляет $53,64 \pm 28,56$ мес. ($4,47 \pm 2,38$ года) (см. таблицу 3.2).

Выборка представлена в 1/3 (36,6%), случаев больными с раком молочной железы; на втором месте по распространённости больные с злокачественными опухолями тела матки 23,7%, Относительно равномерно (в пределах 20-18%) распределились больные с раком яичника и шейки матки. В первую эпидемиологическую группу попали пациенты, наблюдающиеся на ранних этапах болезни (стадия I и II 20,4% и 60,2% соответственно), в группе пациентов с ремиссией онкологического заболевания преобладают больные со II стадией злокачественной опухоли (50,9%), в группе с прогрессированием/рецидивом

пациенты с IV стадией опухолевого роста составляют 54% больных (см. таблицу 3.2).

В 60,8% (n=151) случаев определены сопутствующие хронические соматические заболевания (см. таблицу 3.2). Среди сопутствующей соматической патологии наиболее высокая частота встречаемости у заболеваний сердечно-сосудистой системы (ГБ, ИБС, нарушения ритма, ОНМК, ИМ) - 12,9%, второе место по распространенности среди коморбидной соматической патологии занимает ожирение II-III ст. – 9,7% , далее - заболевания желудочно-кишечного тракта – 7,9% и заболевания мочевыделительной системы -2,8%. Представленная картина сопутствующей соматической патологии у пациенток с РОЖРС соответствует сформировавшимся на сегодняшний день представлениям о факторах риска рака репродуктивных органов. Многочисленные исследования подтверждают роль гиперлипидемии, сопутствующей большинству сердечно-сосудистых заболеваний, и ожирения в развитии злокачественных опухолей эндометрия и молочной железы [24].

На момент обследования $\frac{3}{4}$ пациентов первой эпидемиологической группы получали лечение по поводу РОЖРС (75,2%); $\frac{1}{4}$ (24,8%) - находились на этапе обследования и подготовки к лечению (см табл. 4). Все пациентки третьей эпидемиологической группы (рецидив/прогрессирование РОЖРС) получали терапию по поводу онкологического заболевания (см. табл. 5). 8 пациенток (14,5%) с гормонзависимым раком молочной железы из второй эпидемиологической группы (со стойкой ремиссией РОЖРС) получали адъювантную гормонотерапию на момент интервьюирования.

Результаты исследования свидетельствуют о высокой распространенности психических расстройств среди больных злокачественными новообразованиями органов женской репродуктивной системы: при диагностике психопатологических нарушений выявлено 67,7% (n=168) клинически завершенных расстройств, 19,4% (n=48) субсиндромальных форм психических нарушений.

Субсиндромальные расстройства соответствуют критериям реактивного состояния по К.Jaspers [325] включающим: развитие психопатологических расстройств вслед за воздействием психической травмы (диагностики РОЖРС); соответствие фабулы переживаний содержанию психической травмы (неотступные мысли о неизлечимости и болезненности онкологического заболевания); ограниченную по времени длительность реакции, соответствующую срокам воздействия психотравмирующих факторов; подверженность психогенного симптомокомплекса полной редукции (обратное развитие психической патологии в случае ремиссии онкологического заболевания и усугубление – при прогрессировании/рецидиве). Такая реакция связана с семантикой диагноза – согласуется с распространенными в обществе представлениями о неизлечимости рака и, соответственно, культурально и социально опосредована. Реакция данного типа протекает с адекватной оценкой своего соматического состояния и прогноза онкологического заболевания, а также с адекватным поведением по отношению к лечебным и диагностическим назначениям.

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 3х лет, манифестация психического заболевания до диагностики РОЖРС во всех случаях). 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). А также конверсионными расстройствами F.44.7 (n=4); фобическими тревожными расстройствами F.40 (n=5); соматоформной дисфункцией вегетативной нервной системы F45.3 (n=4) и расстройствами более

тяжелых психопатологических регистров: неврозоподобная шизофрения F21.3 (n=3); психопатоподобная шизофрения F21.4 (n=1) (см. рисунок 3.1).

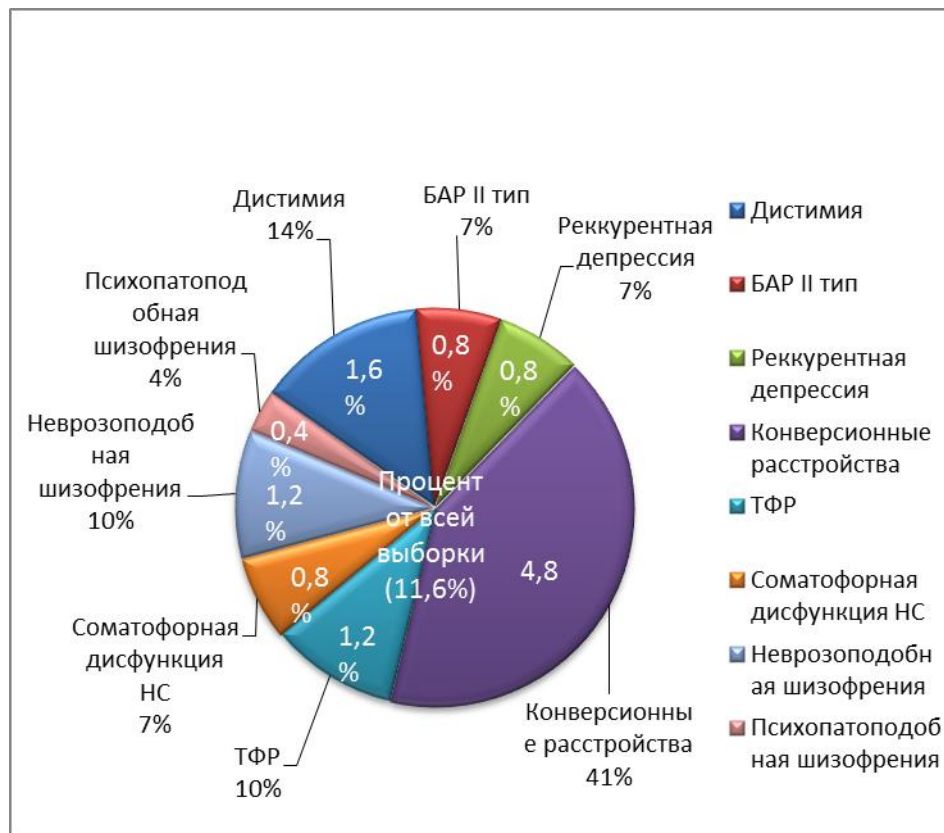


Рисунок 3.1. Распределение психической патологии, формирующейся вне зависимости от соучастия онкологического заболевания, в группе больных (n=29) с выявленными на момент диагностики РОЖРС нозогенно/соматогенно спровоцированной психопатологической симптоматики

У другой части больных (n=7) с диагностированной психической патологией, формирующейся вне зависимости от соучастия соматического заболевания, на момент интервьюирования не диагностировалась синдромально завершенная нозогенно/соматогенно спровоцированная патология. Эта группа психических расстройств представлена аффективной патологией (дистимия (F34.1) n=1), шизофренией (простая шизофрения F20.6 (n=1), параноидная шизофрения F20.0 (n=1); шизотипическим (n=3) и параноидным РЛ (n=1) (см. рисунок 3.2).

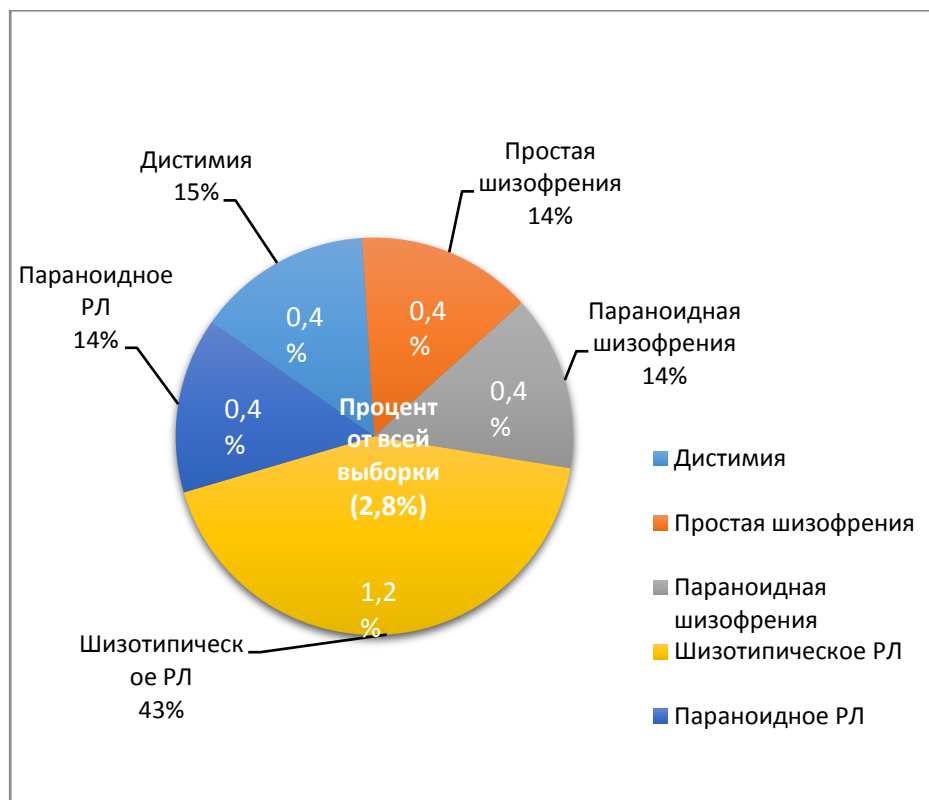


Рисунок 3.2. Распределение психических расстройств, формирующихся вне зависимости от онкологического заболевания, в группе больных ($n=7$) с отсутствующими на момент диагностики РОЖРС нозогенно/соматогенно провоцируемыми психопатологическими расстройствами

Распространенность психических расстройств, формирующихся вне зависимости от соучастия онкологической патологии, у пациенток РОЖРС изучается редко в рамках широкомасштабных эпидемиологических исследований, но и при наличии таких данных по категориям, соответствующим формализованным стандартам, нередко трудно установить их частоту и особенности структуры. Полученные в результате настоящего исследования показатели распространенности психических расстройств, не связанных с диагностикой онкологического заболевания, в 2,5 раза превышают показатели общей заболеваемости психическими расстройствами среди населения РФ (по данным на 2009 год они составляли 5,5%) [123]. Анализ эпидемиологического соотношения рака органов женской репродуктивной системы и психических расстройств, формирующихся вне зависимости от влияния соматического заболевания, не стоял в задачах настоящего исследования. Проблема

заболеваемости раком среди больных психическими расстройствами не утрачивает своей актуальности уже несколько десятилетий. Однако, однозначного мнения по поводу эпидемиологического соотношения рака и психических заболеваний нет. Часть исследователей подтверждают представление, согласно которому злокачественные заболевания занимают одно из лидирующих позиций среди причин смерти больных с ПР, приводя в подтверждение наличие у психически больных нескольких факторов, повышающих риск канцерогенеза. В качестве одного из значимых факторов, повышающих риск канцерогенеза у пациентов с ПР, рассматриваются поведенческие расстройства, обусловленные течением психического заболевания, влияющим на образ жизни больного. Среди них неоспоримым фактором развития онкологических заболеваний является курение [374], а также рацион питания, нарушения метаболизма, снижение физической активности и иммунологические сдвиги у больных с диагностированной психической патологией [439]. Другие исследователи выдвигают гипотезу канцеропротективного эффекта психической патологии, в частности, шизофрении [271].

Анализ данных настоящего исследования показывает, что в части случаев ($n=29$) на фоне диагностики онкологического заболевания отмечалось присоединение нозогенно/соматогенно спровоцированной психопатологической симптоматики. В группе же больных ($n=7$) с отсутствием присоединения к раннее персистирующей психопатологической симптоматике психической патологии, формирующейся при соучастии фактора онкологического заболевания, отмечается преобладание расстройств личности кластера А (57,1%) и шизофрении (28,6%). Необходимо указать, что все пациенты этой группы относились к первой эпидемиологической группе (больные с впервые выявленными злокачественными заболеваниями органов женской репродуктивной системы с длительностью онкологического заболевания не более 6 месяцев). Вероятно предположить, что на более поздних этапах течения онкологического заболевания и у этой группы манифестирует психическая патология, спровоцированная нозогенными или соматогенными факторами

онкологического заболевания. В дальнейшем анализу будет подвергаться группа психических расстройств, формирующаяся при соучастии онкологического заболевания, которую справедливо следует считать центральной, так как она является наиболее значимой с точки зрения изучения психосоматических соотношений.

Среди психических расстройств общей выборки (N=248), ранжированных по критериям созависимости с соматической патологией, согласно показателям распространенности преобладают психические нарушения, формирующиеся при соучастии онкологического заболевания (n=161,64,9%) (F.43 , F45,2 (нозогении); F.06 (соматогении – астенические состояния, соматогенные депрессии, соматогенные психозы, ПР, формирующиеся на фоне гормонотерапии, химиотерапии (ятрогении)); аффективная патология - F.30-39 (эндормные депрессии/мании, эндореактивная дистимия, эндореактивная циклотимия, ипохондрическая дистимия).

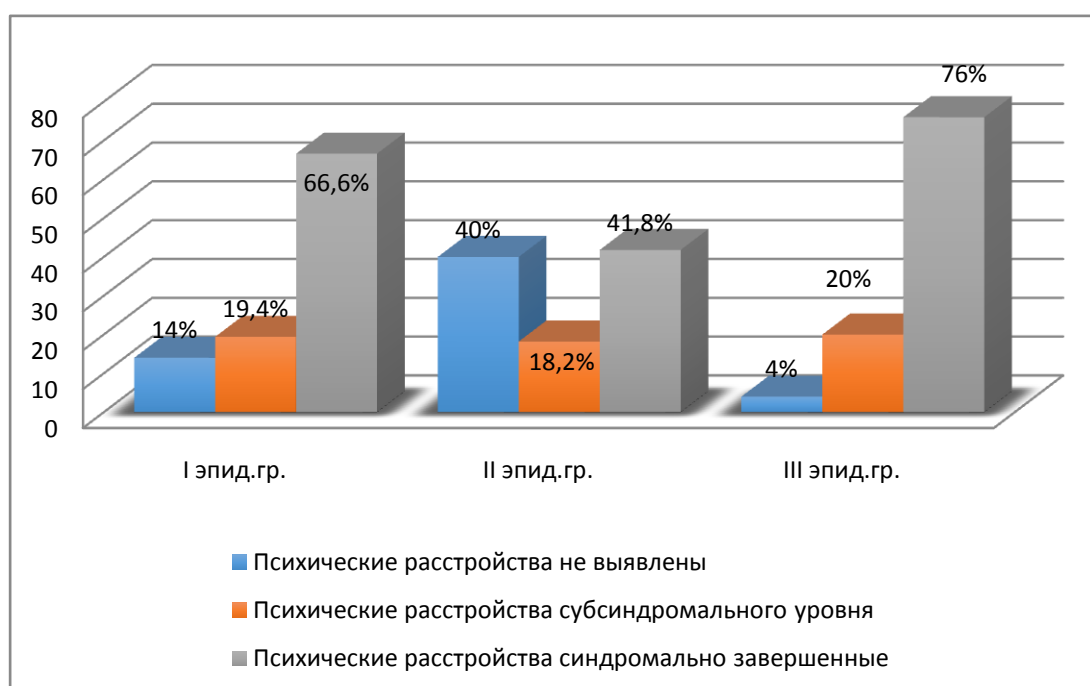


Рисунок 3.3. Распространенность психической патологии, формирующейся при соучастии РОЖРС в трех исследуемых эпидемиологических группах

В первой эпидемиологической группе, которую составляли пациентки с впервые установленным диагнозом РОЖРС (93 набл.), при диагностике психических расстройств из 93 пациентов у 62 (66,6%) были диагностированы синдромально завершённые психические нарушения. При обследовании пациентов второй эпидемиологической группы (пациентки со стойкой ремиссией онкологического заболевания) (55 набл.) распространённость психической патологии составила 41,8% (n=23). У пациенток с прогрессированием/ремиссией онкологического заболевания (третья эпидемиологическая группа n=100) распространённость психической патологии возросла до 76% (n=76).

Согласно формализованным критериям МКБ-10 в первой и третьей эпидемиологических группах значительно преобладают расстройства адаптации (F.43) – 58% и 57%, соответственно. При этом во второй группе, у пациенток со стойкой ремиссией РОЖРС, они не выявляются, однако, преобладают ипохондрические расстройства (F.45) – 41,8%. В первой и третьей группах (пациентки с впервые диагностированным РОЖРС и прогрессированием/рецидивом онкологического заболевания) значительно больше представлены соматогенные расстройства 32,3% и 39%, соответственно, против 21,8% - у пациенток со стойкой ремиссией онкологического заболевания (см. таблицу 3.5). Необходимо отметить, что 2 и более 2х диагнозов по МКБ-10 было выставлено большей части пациентов во всех исследуемых выборках.

Таблица 3.5. Долевое распределение психических расстройств у больных 3-х эпидемиологических групп по основному диагнозу МКБ-10

<i>Группы психических расстройств по основному диагнозу МКБ-10</i>	<i>Доля (%)</i>		
	<i>I эпид. группа (93 набл.)</i>	<i>II эпид. группа (55 набл.)</i>	<i>III эпид. группа (100 набл.)</i>
Диагностировано ПР	66,6% (n=62)	41,8%(n=23)	76%(n=76)
Соматогенные ПР(F54)	32,3% (30)	21,8%(12)	39%(39)
Расстройства шизофренического спектра (F20-29)	2,2%(2)	1,8%(1)	3%(3)
ПР аффективного спектра	38,7%(36)	30,9%(17)	56%(56)

(F30-39)			
Расстройства адаптации (F43)	58%(54)	-	57%(57)
Соматоформные/ипохондрические			
расстройства (F45)	4,3%(4)	41,8%(23)	57%(57)
Расстройства личности (F60-69)	17,2%(16)	14,5%(8)	19%(19)
Два и более диагнозов по МКБ-10	45,2%(42)	41,8%(23)	70%(70)

Несмотря на то, что отдельные группы психопатологических синдромов, выделенные в соответствии с критериями МКБ-10, дают представление о распространенности ПР, однако одну из ключевых клинических характеристик – психосоматические корреляции, без рассмотрения которых клиничко-эпидемиологический анализ в психонкологии малоперспективен, отражают минимально.

Анализ результатов серии междисциплинарных программ, проведенных в общей медицине за период 1997 – 2009 годы совместно с сотрудниками ЦПЗРАМНИка кафедры психиатрии и психосоматики ФППОВ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, в том числе крупномасштабных («Психически расстройства в территориальной поликлинике и многопрофильной больнице», 1997; «КОМПАС», 2003; «ПАРУС», 2006; «БАЗИС», 2007, «ЭРА», 2007, «СИНТЕЗ» 2010), выявил ряд перспективных подходов для усовершенствования методологии, в том числе, систематизации нарушений с учетом психопатологических регистров, особенностей психосоматических соотношений и целого ряда характеристик, определяющих клиническую картину и динамику (осцилляторов ритма обострений и пр.) В данной работе была использована систематика психических расстройств, наблюдающихся в общей медицине, разработанная на основании предыдущих исследований, значимых с точки зрения эпидемиологической тенденции и клинической сущности психопатологических нарушений, наблюдающихся в общемедицинской практике. Следует отметить, что используемая классификация на синдромальном уровне включает целый ряд психопатологических образований,

соответствующих критериям МКБ-10 и DSM-IV-TR, что позволяет проводить сравнение с результатами зарубежных и отечественных исследований¹⁷.

Таблица 3.6. Распространенность и спектр нозогений/соматогений среди пациенток трех эпидемиологических групп

<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)

При анализе распространенности и спектра нозогенных реакций (НР) в первой эпидемиологической группе оценивались НР, формировавшиеся на фоне первичной диагностики злокачественного новообразования. У пациенток третьей

17 В результате проведенного клинико-статистического анализа на основании проведенных эпидемиологических исследований под руководством акад. А.Б. Смулевича с соавторами [95] подтверждена правомерность выделения двух больших совокупностей психических расстройств в общей медицине: первой, включающей все психические расстройства, формирующиеся при облигатном соучастии соматического заболевания; и второй – объединяющей психические нарушения, реализующиеся в соматической сфере при отсутствии соматической патологии. Верифицированная по результатам исследований клиническая систематика психических расстройств в общей медицине, включает новые категории, критерии которых позволяют дифференцировать различные по этиопатогенезу и характеру психосоматических соотношений формы (нозогенные, соматогенные, эндогенные, органоневротические и конституционально-обусловленные).

группы (с прогрессирующим/рецидивом злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы), оценивались повторно возникающие НР, формировавшиеся на фоне рецидива/прогрессирования онкологического заболевания (см. таблицу 3.6). Среди всей диагностированной психической патологии в первой и третьей выборках преобладают НР, доля которых в двух выборках представлена соответственно — 83,8% и 60,5% от всех диагностированных психических расстройств. 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 прогрессирующим/рецидивом онкологического заболевания, у которых основную долю НР (более 1/2 части, 32,9%) составили тревожно-депрессивные нозогенные реакции. При сопоставлении показателей распространенности психических расстройств у изученных больных с данными других эпидемиологических исследований частоты психических нарушений при онкологических заболеваниях органов женской репродуктивной системы, можно констатировать сопоставимость результатов. Вместе с тем, распространенность нозогений заметно превышает опубликованные ранее данные, приближаясь к верхнему полюсу частоты встречаемости. Данный факт можно связать с тем, что при оценке распространенности нозогенных реакций среди пациенток с РОЖРС, авторами не учитывались диссоциативные расстройства, которые составляют существенную долю в данном исследовании.

Доля соматогенных психических расстройств представлена соматогенной депрессией, астенией, психозами (делирий, эндоформные), посткастрационным расстройством и составляет в первой, второй и третьей эпидемиологических группах 32,1%, 18,2% и 53,1%, соответственно (см. таблицу 3.6).

При анализе распространенности и распределения длительно протекающих нозогенных расстройств (ипохондрических развитий, аффективной патологии)

выявляется статистически достоверное нарастание доли затяжных состояний у пациенток с прогрессированием/рецидивом РОЖРС (см. таблицу 3.6).

При сопоставлении спектра диагностируемых ИПР и аффективной патологии, формирующейся при участии фактора онкологического заболевания, у пациенток с различной локализацией опухоли в органах женской репродуктивной системы были выявлены следующие закономерности в распределении этих расстройств. Так, у пациенток с раком яичника статистически значимо чаще диагностировались ипохондрические развития по типу «паранойи борьбы» (21,7% (5 набл.) значимая корреляция Спирмена $r=0,492$ при $p<0,05$). У пациенток с раком молочной железы статистически значимо преобладают следующие варианты нозогений: эндореактивная циклотимия (25,6% (10 набл.), значимая корреляция Спирмена $r=0,395$ при $p<0,05$), аберрантная ипохондрия (10,3% (4 набл.), значимая корреляция Спирмена $r=0,345$ при $p\leq 0,01$), эндореактивная дистимия (17,9% (7 набл.), значимая корреляция Спирмена $r=0,334$ при $p\leq 0,01$) и маскированное ипохондрическое развитие (20,5% (8 набл.), значимая корреляция Спирмена $r=0,423$ при $p<0,05$).

Полученные в настоящем исследовании сведения о повышенной распространенности расстройств личности, суммарная доля в трех основных выборках составила 17,3%, соответствует данным распространенности РЛ (от 4 до 23% Смулевич А.Б., 2012). Значимо чаще РЛ диагностировались при раке яичника (25,5%), на втором месте по частоте диагностирования РЛ – пациентки с раком молочной железы (19,7%) (подробный анализ распространенности и распределения РЛ представлен в Главе 5).

Гормональный статус опухоли и психические расстройства

Значимых различий в спектре психических расстройств, манифестирующих вслед за диагностикой РОЖРС, в группе больных с гормонозависимыми ($n=161$) и гормононезависимыми ($n=87$) опухолями женской репродуктивной системы выявлено не было. Однако, частота встречаемости психопатологических расстройств в группе больных с

гормонозависимыми злокачественными новообразованиями была значимо выше (75,2% против 46%), что, вероятно, объясняется наличием дополнительных соматогенных факторов в этой группе больных, несомненно значимыми из которых являются эндокринные нарушения. Изучение вопросов взаимосвязи эндокринных расстройств и психических заболеваний имеет достаточно давние традиции, как в отечественной, так и в зарубежной психиатрии. В частности, внимания заслуживает выдвинутая М. Bleuer в начала 50х годов прошлого столетия концепция «эндокринного психосиндрома» - совокупности психопатологических расстройств¹⁸, характерных для относительно нетяжелых форм эндокринологической патологии. Автор особо подчеркивал, что эндокринный психосиндром не специфичен для патологии одной из желез внутренней секреции, а его выраженность во многом зависит от преморбидных особенностей личности. Современная психоэндокринология выделяет несколько факторов, влияющих на коморбидность этих расстройств. Формирование ятрогенной (лекарственной) коморбидности связывают с возникновением нейроэндокринных дисфункций при длительной противорецидивной терапии антипсихотиками [38]. Осложненную коморбидность рассматривают, как результат метаболических изменений при психических расстройствах и, наоборот. Генетическая коморбидность связана с попытками выделения типов морфоконституций, предрасполагающих к нейро-эндокринным нарушениям. Так Artur Jores [328] еще в начале прошлого столетия подчеркивал роль наследственной конституции в общей готовности организма к эндокринному расстройству: «Эндокринные расстройства развиваются во многом благодаря недостаточности вегетативной системы, выражают нарушенную связь между психофизическими потребностями и дееспособностью нейроэндокринной системы», не отрицая, впрочем, что эндокринные болезни сами по себе приводят к характерологическим изменениям. Рядом отечественных авторов [110] была предпринята попытка на основе выявленной патологической активности со

¹⁸ В понятие эндокринного психосиндрома М. Bleuer [167] объединил изменения психики, характеризующиеся расстройством единства влечений, нарушения инстинктов, побуждений и настроения, не доходящие до степени психоза, наблюдающиеся при сравнительно легкой эндокринных заболеваниях.

Полный эффект	0	0	1	0	0	0	1(4,1%)
Частичный эффект	3	1	3	4	0	2	13(54,2%)
Прогрессирование	0	1	0	1	1	0	3(12,5%)
Стабилизация	1	2	2	1	1	0	7(29,2%)

Полный эффект-исчезновение всех очагов поражения сроком не менее 4х недель; частичный эффект – уменьшение измеряемых очагов на 30% и более; Прогрессирование – увеличение на 20% наименьшей суммы очагов поражения, зарегистрированных за время наблюдения, или появление новых очагов; стабилизация – нет уменьшения, достаточного для оценки как частичный эффект, или увеличения, которое можно оценить как прогрессирование

Таблица 3.8. Распределение больных РЯ (21 набл.) согласно режимам получаемой химиотерапии с оценкой лечебного действия противоопухолевых средств по шкале RECIST

Комбинированная химиотерапия (режимы терапии) N=21						
Критерии эффективности по шкале RECIST	TR (n=3)	DC (n=5)	TC (n=4)	CAP (n=6)	GP (n=3)	ИТОГО
Полный эффект	0	0	0	0	0	0
Частичный эффект	1	2	1	3	1	8(38,1%)
Прогрессирование	1	1	1	1	1	5(23,8%)
Стабилизация	1	2	2	2	1	8(38,1%)

Проведено сравнительное исследование выраженности токсичности лекарственной терапии у пациентов третьей эпидемиологической группы (прогрессирование/рецидив РОЖРС) с диагностированными психическими расстройствами в рамках нозогенных реакций и без диагностированной психической патологии (см. таблицу 3.9).

Таблица 3.9. Частота различных видов токсичности препаратов химиотерапии у пациенток с различными показателями по HDRS

Вид токсичности (II-III ст. по NCICTC)	HDRS 0-7 (n=19)	HDRS 7-15 (n=9)	HDRS 15-24 (n=11)	RS 25 и выше (n=6)
Выраженность токсичности не более 0-I степени	3 (15,8%)	2(22,2%)	3(27,3%)	1(16,6%)
Гастроинтестинальная	5 (26%)	3 (5,4%)	3 (27,3%)	3 (50%)

Печеночная	5 (26%)	4 (44,4%)	3 (27,3%)	3(50%)
Мочеполовая	0	2(22,2%)	2 (18,2%)	0
Неврологическая ¹⁹	11(57,9%)	7(77,8%)	8(72,7%)	5(83,3%)
Кожная	16(10,5%)	7(77,8%)	8(72,7%)	5(83,3%)
Аллергическая	2(10,5%)	0	4(36,4%)	0
Эндокринная	4(21%)	6(66,7%)	4(36,4%)	5(83,3%)
Кардиоваскулярная	1 (5,3%)	4 (44,4%)	2(18,2%)	1 (16,6%)
Гематологическая	11(57,9%)	6(66,7%)	4(36,4%)	4(66,7%)
Гриппоподобная	0	1(11,1%)	0	2(33,3%)
ИТОГО (II-III ст.)	14(73,7%)	7(77,8%)	8(72,7%)	5(83,3%)

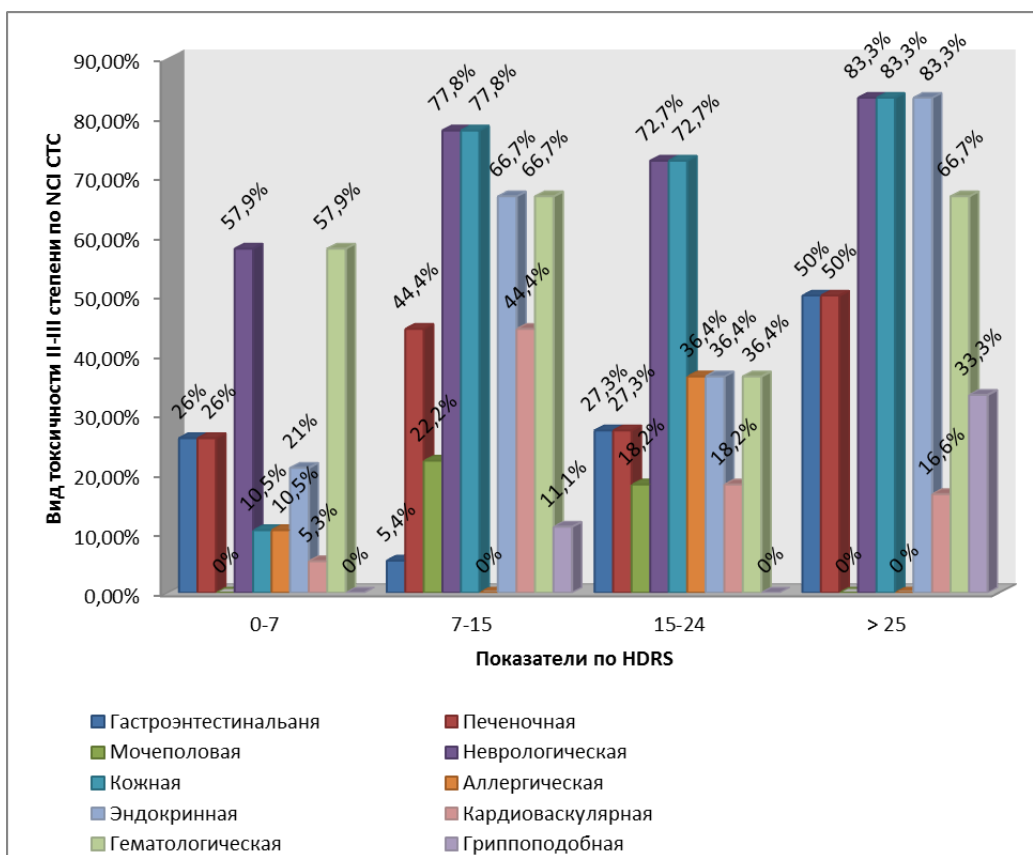


Рисунок 3.4. Диаграмма процентного распределения различных видов токсичности препаратов химиотерапии при различных показателях по HDRS

Таблица 3.10. Частота различных видов токсичности препаратов химиотерапии у пациенток с различными показателями по HARS

¹⁹ В показатели неврологического вида токсичности по шкале токсичности также входят психические расстройства, возникающие как результат применения противоопухолевых средств (инсомния, настроение, изменения личности).

Вид токсичности <i>(II-III ст. по NCI CTC)</i>	Показатель по HARS		
	0-8 <i>n=13</i>	8-20 <i>n=24</i>	Более 20 <i>n=8</i>
Гастроинтестинальная	4(30,8%)	7(29,2%)	3(37,5%)
Печеночная	5 (38,5%)	7(29,2%)	3(37,5%)
Мочеполовая	0	2(8,3%)	2(25%)
Неврологическая	6(46,2%)	17(70,8%)	8(100%)
Кожная	7(53,8%)	21(87,5%)	8(100%)
Аллергическая	1(7,7%)	2(8,3%)	3(37,5%)
Эндокринная	4(30,8%)	9(37,5%)	6(75%)
Кардиоваскулярная	2(15,4%)	4(16,7%)	2(25%)
Гематологическая	5(38,5%)	14(58,3%)	6(75%)
Гриппоподобная	0	1(4,2%)	2(25%)
ИТОГО	7(53,8%)	21(87,5%)	8(100%)
Выраженность токсичности не более 0-I степени	6 (46,2%)	3(12,5%)	0

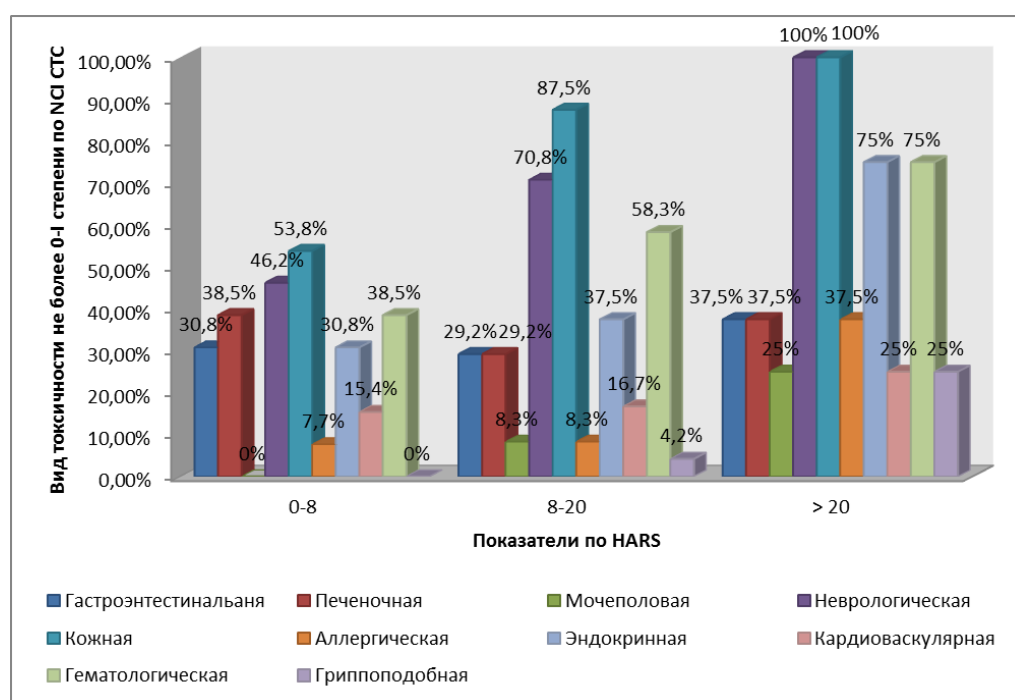


Рисунок 3.5. Диаграмма процентного распределения различных видов токсичности препаратов химиотерапии при различных показателях по HARS

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 $p\leq 0,05$).

Исследование образа тела среди пациенток 3-х эпидемиологических групп с диагностированным злокачественным новообразованием молочной железы

С целью исследования особенностей отношения к образу телу у больных с РМЖ на различных стадиях заболевания были обследованы 65 пациенток с РМЖ из трех эпидемиологических групп, отражающих континуум, позволяющий проследить динамику восприятия образа тела от момента диагностики опухоли на ранних стадиях заболевания с высокой вероятностью относительно благоприятного клинического и социального прогноза до этапа прогрессирования/рецидива онкологического заболевания, предполагающего повышенную летальность и применение преимущественно паллиативных методов лечения.

В первой эпидемиологической группе были обследованы 13 больных с впервые диагностированным РМЖ, находящихся на этапе раннего послеоперационного периода (1-2 недели после операции). Трех пациенткам (23%) проведена лампэктомия (секторальная резекция), в 10 случаях (77%) – радикальная мастэктомия. Среди наблюдаемых 13 больных непосредственные послеоперационные осложнения имели место у 30,8% (4 набл.). Из них длительная лимфорея наблюдалась в 2х случаях, расхождение краев раны и краевой некроз кожи — у одной пациентки, нагноение послеоперационной раны — у одной больной и в качестве послеоперационного осложнения - флебит у одной пациентки.

Значительные нарушения восприятия образа тела наблюдались в 38,5% (5 набл.). 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 РМЖ. В 21,4% случаев (6 набл.) пациентки перенесли операции по реконструкции молочной железы одновременно с мастэктомией, либо вторым этапом после полного заживления первичной операционной раны. Из 28 обследованных на этапе стойкой ремиссии РМЖ лимфатический отек верхней конечности наблюдался в 67,8% (19 набл.). В 17,9% случаях (5 набл.) лимфатический отек верхней конечности являлся единственным осложнением радикального лечения рака молочной железы. У 50% больных (14 набл.) отек конечности сопровождался болевым синдромом и ограничением подвижности в плечевом суставе на стороне операции. После выполнения у 4 пациенток двусторонней овариэктомии в плане радикального лечения рака молочной железы, а также у 8 пациенток, получающих адъювантную гормонотерапию, наблюдался вторичный гипоталамический синдром (посткастрационный синдром). Он характеризовался вегетативно-сосудистыми нарушениями (приливами, сердцебиением, головными болями, болями в области сердца, потливостью, чувством онемения в конечностях), психическими нарушениями (повышенная утомляемость, раздражительность, эмоциональная лабильность) и обменно-эндокринными расстройствами.

Значительные нарушения восприятия образа тела в группе больных со стойкой ремиссией РМЖ наблюдались в 46,4% случаях (13 набл.). Обнаружена значимая связь между нарушениями восприятия образа тела, диагностированной 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 ($r=0,61$, $p\leq 0,05$). Эти результаты подтверждают тот факт, что операции по реконструкции молочной железы не всегда уменьшают негативные представления о теле после мастэктомии. Некроз кожных покровов, потеря соска, неестественные тактильные ощущения на месте восстановленной груди обуславливают риск сохранения неудовлетворенности своим телом даже после хирургической пластики.

В третьей эпидемиологической группе обследовано 24 пациентки с прогрессирующим/рецидивом РМЖ. Все пациентки из этой группы перенесли радикальную мастэктомию при первичной диагностике РМЖ. На момент обследования у 37,5% (9 набл.) наблюдались отдаленные последствия хирургического лечения: в 25% (6 набл.) - лимфатический отек с болевым синдромом и ограничением подвижности сустава, в 12,5% (3 набл.) – посткастрационный синдром.

Нарушения восприятия образа тела больных третьей эпидемиологической группы значительно 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, появлении чувства телесной уязвимости, сопровождающихся снижением доверия к собственному телу, но не связанных с переживанием непосредственного косметического дефекта.

Изучение комплаентности и потребления медицинских ресурсов

В соответствие с приведенными данными в таблицах 3.11 и 3.12 большинство пациентов соблюдали предписанный лечебно-охранительный режим (183 набл., 73,8%) и потребляли медицинскую помощь в соответствии с течением болезни (194 набл. 78,2%). При качественной обработке данных и переводе всех показателей в 3 категории: сниженный комплаенс (показатели 2,3,4), адекватный комплаенс (показатели 5,6) и повышенное самоощущение с увеличением потребления

										(n=76)
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	4,8%(3)	-	-	4,3%(1)	-	-	-	1,3%(1)
3	-	16,7%(3)	12,9%(8)	-	-	8,7%(2)	-	5%(1)	-	1,3%(1)
4	15%(2)	16,7%(3)	19,4%(12)	4,5%(1)	-	17,4%(4)	-	25%(5)	-	27,6%(21)
5	77%(10)	44,4%(8)	61,3%(27)	91%(20)	90%(9)	39,2%(9)	100%(4)	50%(10)	-	48,74%(37)
6	8%(1)	22,2%(4)	14,5%(8)	4,5%(1)	1%(1)	21,7%(5)	-	20%(4)	-	18,4%(14)
7	-	-	6,5%(4)	-	-	8,7%(2)	-	-	-	2,6%(2)

1-отсутствие рекомендаций охранительного режима и ограничений; 2-хроническое несоблюдение ограничений, охранительного режима; 3 -периодическое несоблюдение ограничений, охранительного режима; 4-избирательность соблюдения ограничений в соответствии с личными предпочтениями и симпатией к врачам; 5-соблюдение лечебно-охранительного режима в соответствии с течением болезни; 6-педантичное соблюдение охранительного режима; 7-повышенное следование ограничительному режиму, «самоощажение»

Таблица 3.12. Данные о периодичности обращения пациентками трех эпидемиологических групп за медицинской помощью

Медицинское поведение	I эпид. группа (N=93)			II эпид группа. (N=55)			III эпид. группа (N=100)		
	Норма (n=13)	Субсиндр. ПР (n=18)	Синдр. завершены ПР (n=62)	Норма (n=22)	Субсиндр. ПР (n=10)	Синдр. завершены ПР (n=23)	Норма (n=4)	Субсиндр. ПР (n=20)	Синдр. завершены ПР (n=76)
1	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
4	-	5,5%(1)	3,2%(2)	-	10%(1)	-	-	5%(1)	4%(3)
5	23%(3)	11,1%(2)	13%(8)	9%(2)	20%(2)	13%(3)	-	35%(7)	11%(8)
6	62%(8)	66,7%(12)	56,5%(35)	82%(18)	70%(7)	47,8%(11)	75%(3)	40%(8)	51%(39)
7	15%(2)	16,7%(3)	24,2%(15)	9%(2)	-	30,4%(7)	25%(1)	20%(4)	29%(22)
8	-	-	3,2%(2)	-	-	8,7%(2)	-	-	5%(4)

1- первичное текущее обращение за мед. помощью, отсутствие врачебных назначений; 2-отсутствие или однократное обращение за мед. помощью с переходом к нетрадиционным методам лечения; 3-хроническое несоблюдение врачебных назначений; 4-ремитирующий прием терапии т.е. периодическое несоблюдение врачебных рекомендаций; 5-избирательность обращений за медицинской помощью и выполнения назначений (частая смена мед учреждений, лечащих врачей); 6-регулярное обращение за мед помощью в соответствии с течением болезни; 7-педантичное выполнение всех врачебных назначений; 8-повышенное потребление медицинских ресурсов: повышенная обращаемость, запрос на постоянный мед. контроль, самовольное повышение терапевтических доз)

Потребность в психофармакотерапии

Оценка потребности в психофармакотерапии проводилась в соответствии с общими подходами, разработанными сотрудниками отдела пограничной психической патологии и психосоматических расстройств ФГБУ «НЦПЗ» РАМН в предыдущих исследованиях и свидетельствующими, что своевременное применение средств психофармакотерапии играет решающую роль для улучшения психического состояния больных общемедицинской сети при ограниченности немедикаментозных средств терапии, как самостоятельного метода в плане быстроты ответа и полной редукции симптомов [51; 95; 98; 102].

При изучении приема психотропных средств в анамнезе было выявлено, что 35,9% больных принимали ранее препараты этой группы, большинство из которых – в течение последнего года (n=51) (см. таблицу 3.13).

Таблица 3.13. Прием психотропных препаратов в анамнезе (n=248)

Показатели	Абс.	%
Получал ли ранее ПФТ		
Да	89*	35,9
Нет	159	64,1
Если «да», то		
психотропная терапия в течение последнего года	51	20,6
психотропная терапия в течение жизни	38	15,3
Всего	89	35,9
Периодичность терапии		
единственный эпизод более 1 месяца	20	8,1
поддерживающая периодическая, превентивная	15	6,0
лечебная периодическая	16	6,5
единственный эпизод менее 1 месяца	36	14,5
поддерживающая регулярная	2	0,8
Всего	89	35,9

* У ряда больных прием психотропных препаратов не был связан с развитием психического расстройства. Так, больные принимали такие препараты в связи с разовыми нарушениями сна, предоперационной премедикацией, в соответствии со схемами лечения некоторых сопутствующих соматических заболеваний.

Исследована потребность в психофармакотерапии на момент обследования с помощью комплексной экспертной оценки, согласно которой (с учетом клиники и динамики психопатологических расстройств, комплаентности пациентов, индивидуального опыта лечения, касающегося эффективности, переносимости и безопасности использованных психотропных препаратов) психофармакотерапия рекомендована в 67,7% случаев (см. таблицу 3.14).

Таблица 3.14. Общие показатели соотношения принимаемых и рекомендованных средств психофармакотерапии, согласно экспертной оценке (N=248)

Психофармако- Терапия	Получаемая				Рекомендованная			
	Нет		Есть		Нет		Есть	
	Кол-во пациентов	%	Кол-во пациентов	%	Кол-во пациентов	%	Кол-во пациентов	%
Вся терапия	197	79,4	51	20,6	87	39,4	161	67,7

Согласно экспертной оценке выявлена наибольшая потребность в назначении антидепрессантов и анксиолитиков (43,1% и 30,6% соответственно), в 29,4% рекомендована антипсихотическая терапия, в 8,1% - терапия психостимуляторами, наименьшая потребность в назначении нормотимиков и ноотропных средств (4,8% и 2%, соответственно)(см. рисунок 3.6)

Вся терапия	83,9	16,1	83,6	16,4	73,0	27,0	33,4	66,6	58,2	41,8	24,0	76,0
--------------------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------	------

Сравнение показателей применения средств психотерапии, отражающих реальную ситуацию, с оценками, которые были даны экспертами исследования, выявило существенные расхождения в данных. По оценке экспертов потребность в психотерапии на порядок выше той, которая была выявлена при обследовании пациенток трех эпидемиологических групп (отсутствие необходимых назначений психотропных средств почти в половине случаев распознанной психической патологии).

Согласно данным, касающимся всех основных психофармакологических классов, отмечены достоверные различия между экспертной и реальной частотой назначения психотропных средств во всех 3-х эпидемиологических группах. Наибольшие отличия выявлены в выборке пациенток с прогрессированием/рецидивом РОЖРС (см. рисунки 3.7; 3.8; 3.9). Значимые различия отмечаются также в первой и второй эпидемиологических группах (не менее $p \leq 0,01$ и $p \leq 0,01$, соответственно).

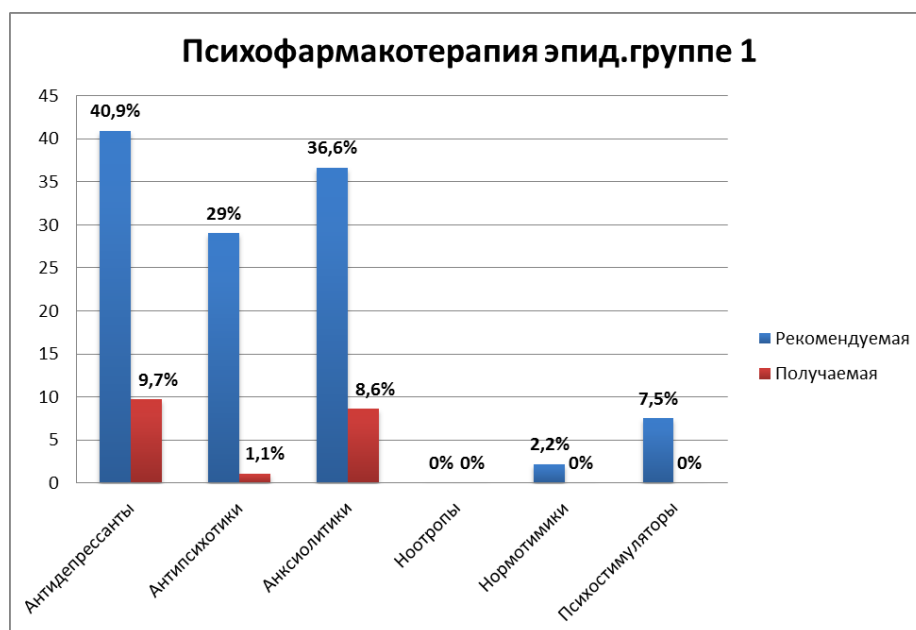


Рисунок 3.7. Соотношение получаемой терапии и потребности во всех основных психофармакологических классах в первой эпидемиологической группе (n=93) согласно экспертной оценке

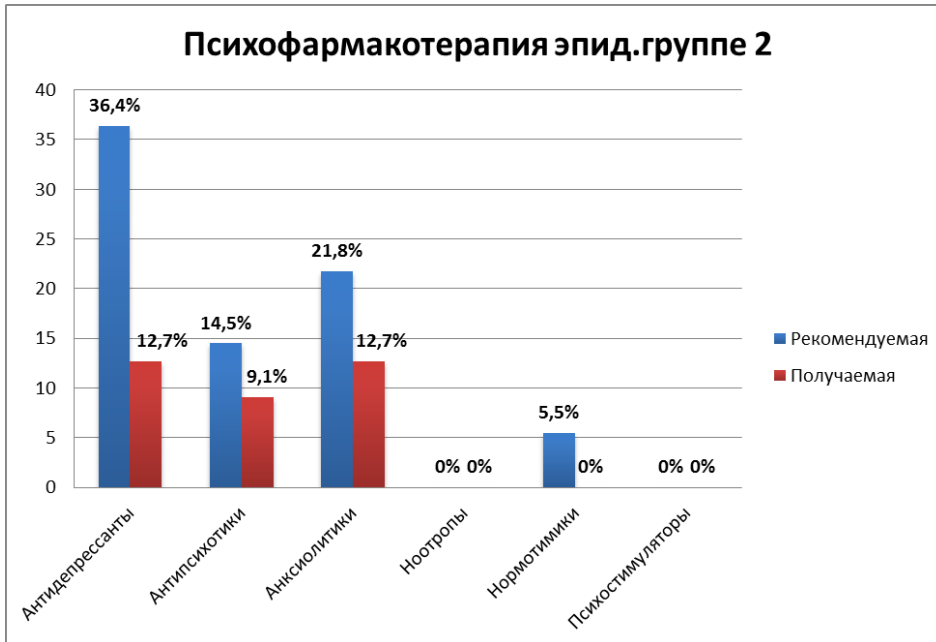


Рисунок 3.8. Соотношение получаемой терапии и потребности во всех основных психофармакологических классах во второй эпидемиологической группе (n=55) согласно экспертной оценке



Рисунок 3.9. Соотношение получаемой терапии и потребности во всех основных психофармакологических классах в третьей эпидемиологической группе (n=100) согласно экспертной оценке

ГЛАВА 4

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ОРГАНОВ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

Предваряя изложение данных о клинических характеристиках психических расстройств, следует указать на существенное влияние различных факторов на манифестацию, динамику и клиническую картину нозогений, обуславливающих значительный их полиморфизм. Без учета этих влияний подобный анализ представляется неадекватным. К наиболее значимым из них относятся следующие: 1. психогенный фактор 2. соматогенный фактор (сроки начала заболевания, тяжесть течения болезни, послеоперационные осложнения и т.п.); 3. ятрогенный фактор (осложнения химиотерапии, гормонотерапии и т.п.); 4. преморбидные свойства личности. Дальнейшее изложение данных будет ориентировано на основные этапы онкологического заболевания с рассмотрением типичных для каждого из них соматогенных и ятрогенных факторов, а также соучастия личностных характеристик в динамике нозогений.

Исходя из данных проведенного эпидемиологического исследования, представленных в Главе 3, РОЖРС имеет четко очерченные этапы развития, каждому из которых соответствует типология и закономерностями динамики сопутствующей психической патологии: 1) диагностический этап, 2) госпитальный этап, включая предоперационный или предлечебный период, ранний послеоперационный период или период консервативного лечения, 3)

катамнестический этап (этап ремиссии онкологического заболевания и этап прогрессирования/рецидива опухоли)

В таблице 4.1 представлены данные по распределению 179 пациенток клинической выборки по этапам развития РОЖРС в соответствии с диагностированной психической патологией.

Таблица 4.1. Распределение нозогений (реакций и развитий) у пациенток РОЖРС в зависимости от этапа онкологического заболевания (N=179)

НОЗОГЕНИИ	Абс. число пациенток РОЖРС	%
ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ЭТАП (N=58)		
Легкая диссоциативная реакция	18	31,0%
Умеренная диссоциативная реакция	7	12,1%
Реакция избегания/откладывания	14	24,1%
Тревожно-депрессивная реакция	19	32,8%
Итого	58	100%
ГОСПИТАЛЬНЫЙ ЭТАП (N=49)		
Тревожно-депрессивная реакция	28	57,1%
Легкая диссоциативная реакция	12	24,5%
Эндоформная депрессивная реакция	5	10,2%
Эндоформная гипомания	4	8,2%
Итого	49	100%
КАТАМНЕСТИЧЕСКИЙ ЭТАП		
Ремиссия РОЖРС (N=25)		
Дистимия ипохондрическая	18	72%
Аберрантная ипохондрия	7	28%
Итого	25	100%
Прогрессирование/рецидив РОЖРС (N=47)		
Тревожно-депрессивная реакция	12	25,5%
Легкая диссоциативная	4	8,5%

Дистимия ипохондрическая	6	12,8%
Ипохондрическое развитие по типу «паранойи борьбы»	13	27,7%
Соматореактивная циклотимия	12	25,5%
Итого	47	100%

Выборку исследования составили 179 пациенток с диагностированным РОЖРС, состояние которых соответствовало указанным (см. главу 2) критериям нозогений.

Диагностический этап (58 набл.)

На диагностическом этапе преобладают психогенные расстройства при минимальном участии соматогенных факторов (в связи с незначительной выраженностью, а в некоторых случаях и отсутствием отчетливых клинических признаков онкологического заболевания при РОЖРС). При этом в большей части случаев выявляются клинические характеристики нозогений, протекающих с диссоциативными расстройствами, а также соотносящиеся со структурой расстройств личности (67,2%). Речь идет о наблюдениях с наибольшей выраженностью расстройств самосознания с явлениями дереализации и деперсонализации и о синдроме избегания/откладывания, при котором существенный вклад вносит характерная для определенного круга РЛ тенденция к фобическому избеганию.

Диссоциативные расстройства (общее число на всех этапах РОЖРС 41 набл., на этапе диагностики РОЖРС n=25) - психопатологические феномены, наиболее часто выступающие в структуре нозогенных реакций у пациентов с онкологической патологией [100; 127; 128].

Ключевые факторы манифестации диссоциативных нозогений, как и нозогенных реакций с другой психопатологической симптоматикой (тревожных, депрессивных и пр.) на диагностическом этапе онкологического заболевания представлены комплексом событий, включающих предположения о наличии злокачественного новообразования, возникающие в процессе соматического

обследования или диспансеризации, клинические и лабораторные исследования, консультации специалистов и т.д. Однако, следует отметить и определенные особенности собственно стресса, связанного с выявлением злокачественных новообразований, как минимум, отчасти определяющие накопление диссоциативных нозогений в популяции онкологических пациентов, а именно – исключительно психогенную природу стрессового воздействия. В большинстве случаев онкологическая патология на первых этапах заболевания не сопровождается ни отчетливыми симптомами, ни даже проявлениями общего соматического неблагополучия. В связи с этим стресс, сопряженный с объявлением пациенту диагноза рака, относится к т.н. «невидимым» стрессорам и сопоставим с психотравмирующими воздействиями, которым, например, подвергаются лица, побывавшие в зоне радиационного или токсического заражения [112]. Связанная с обнаруженным на диагностическом этапе новообразованием угроза воспринимается преимущественно на когнитивном уровне – в качестве предположения о существовании заболевания, опасного для жизни, в то время как соматические проявления злокачественного новообразования (боли, нарушения функций органов и т.д.), т.е. соматогенный компонент стрессорного воздействия, наступают много позднее.

Данные исследований свидетельствуют о высокой вероятности негативного влияния диссоциативных расстройств на прогноз онкологических заболеваний вследствие сопровождающих диссоциацию нарушений комплаенса, связанных с патологической недооценкой угрозы болезни. Связанное с рассматриваемыми расстройствами аномальное поведение пациентов, реализующееся откладыванием (задержкой) обращения за онкологическим лечением, отмечается в 38% [228; 472]. Однако, в доступной на сегодня научной литературе собственно диссоциативные расстройства в онкологии не получают должного внимания в качестве предмета психопатологического анализа, а как правило, рассматриваются в рамках психологических подходов психоаналитического,

бихевиорального и др. направлений (в терминах психодинамических конфликтов, защитных механизмов, аномалий поведения и др.)²⁰.

Обращаясь к более фундаментальным исследованиям диссоциативных расстройств в рамках реакций на стрессовые воздействия следует отметить, что на современном уровне знаний их анализ в исследованиях, ориентированных на главенство стрессорного воздействия, проводится на базе модели перитравматической диссоциации [170; 260; 389], либо посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) [3; 112; 168; 510]. К этой группе диссоциативных расстройств чаще всего относятся диссоциативная амнезия, фуга, ступор, а также психопатологические образования, включающие целый ряд псевдоневрологических симптомокомплексов (параличи, потеря чувствительности, явления астазии-абазии и др.).

Однако, наряду с этими, сопровождающимися отчуждением тех или иных психических функций проявлениями диссоциации, обнаруживаются более стойкие и протяжённые во времени формы расстройств самосознания, сопровождающиеся отчуждением (полным или парциальным) травматического события и его последствий.

В соответствии с разработанной на основе современных психологических исследований бинарной модели диссоциации этот тип расстройств самосознания относится к сепарирующей - *detachment* (англ. – сепарация, разъединение) диссоциации [138; 179; 310]. Наряду с этим выделяется 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

²⁰ С позиции концепций психологических защит [67; 121], диссоциативные расстройства реализуются посредством двух групп защитных механизмов (первичные/примитивные и вторичные/высшие защитные механизмы). Одни из них обеспечивают нарушение поступления информации, к этой группе относится так называемая перцептивная защита, вытеснение, подавление и отрицание. Общий принцип этой группы защит – удаление вызывающей негативные/непереносимые для личности эмоциональные переживания из сферы сознания. Вторая группа – реализует механизмы нарушения переработки информации за счет ее перестройки или переоценки (проекция, интеллектуализация, изоляция) [286].

стороны сознания [185]. В соответствии с исследованиями [435], E. Holmes с соавт. [310] и др., compartment-диссоциация, в отличие от detachment-диссоциации, не сопровождается полной сепарацией стресс-провоцированных событий. «Будучи компарментализированным, психический процесс продолжает функционировать и влиять на эмоции, когнитивные процессы и поведение» (Цит.: Holmes E. et al. [310]) .

Согласно психологическим и нейрофизиологическим исследованиям detachment-диссоциация, представляет ядерное образование с единым нейропсихологическим профилем, включающим снижение активации зон мозга, ответственных за переживание эмоций. Этот тип диссоциации сопровождается искажением кодирования информации о травматическом событии (перитравматический detachment – E.Holmes и соавт., [310] и соответственно приводит к элиминации (полной или частичной) из сферы «внутренней реальности» не только когнитивных, но и эмоциональных составляющих стрессорного воздействия и его последствий [179]. В то время как compartment-диссоциация - истерическая диссоциация клинически хорошо изучена (синдромы «бравого солдата», «прекрасного равнодушия» и др.), а преморбид больных, склонных к таким видам расстройств самосознания, как об этом свидетельствуют данные целого ряда исследований [146; 194; 323; 324; 348], определяется в рамках РЛ драматического кластера, то применительно к сепарирующей диссоциации вопросы клинической структуры, «почвы» для формирования расстройств самосознания, а также их нозологической квалификации остаются предметом, актуальным для дальнейших исследований [380; 423; 551].

По данным эпидемиологического исследования, представленного в главе 3, в выборке больных с РОЖРС диссоциативные расстройства чаще диагностировались в группе больных с впервые диагностированным РОЖРС (23,6%), в отличие от пациентов с прогрессирующим/рецидивом онкологического заболевания (9%). Значительное снижение доли диссоциативных расстройств и преобладание в спектре психической патологии тревожно-

депрессивных нозогенных реакций в группе больных с прогрессирующим/рецидивом опухоли, вероятно, связано с фактом значительного утяжеления соматических проявлений болезни (болевого синдрома, нарушение целостности организма, интоксикационный синдром, астения и т.п.) на поздних стадиях онкологического заболевания²¹.

Среди пациентов РОЖРС с диагностированными диссоциативными расстройствами преобладали лица с преимущественно compartment-диссоциацией (легким подтипом этой нозогении), пациентки с диссоциативными расстройствами, формирующимися по механизму detachment-диссоциации составили всего 17% (7 набл. из 41).

Легкая диссоциативная нозогенная реакция (n=18) формируется по механизму компарментализации. Диссоциативные расстройства манифестируют на диагностическом этапе и проявляются отчуждением сознания 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, выражение убежденности в благоприятном исходе болезни. Однако за внешней бравадой выявляются признаки стойкой латентной тревоги, реализующиеся, в первую очередь, лабильностью аффекта. При обсуждении последних результатов диагностических мероприятий или клинического прогноза на ближайшие годы в

²¹ С позиции психологических концепций защитные механизмы, лежащие в основе диссоциативных расстройств, не могут избавить человека от тяжелого соматического страдания, так как направлены на снижение болезненных эмоциональных переживаний психотравмирующего характера, связанных с какой-либо ситуацией, посредством нарушения познавательных функций и искажения поступающей информации из окружающей среды. Непосредственные негативные телесные ощущения, возникающие на стадии прогрессирования/рецидива опухоли при выраженных соматических проявлениях болезни, труднодоступны для аффективно-когнитивных искажений и действия защитных механизмов психики в сторону минимизации их переживания в связи с первичностью сенсорного, а не на аффективно-когнитивного уровня их восприятия. Диссоциативные расстройства при выраженных соматических проявлениях болезни возможны лишь у пациентов с нарушениями телесного самосознания, выражающегося в восприятии тела как «постороннего объекта анатомических определений» [325].

ходе психиатрического обследования выявляются дисфорические реакции с недовольством, раздражением, подчас сопровождающиеся плаксивостью, во время которых высказываются категорические требования изменить тему беседы вплоть до угроз прекращения обследования, если подобные требования не будут выполнены. Сходные реакции регистрируются и медицинским персоналом: эпизоды гневливости или плаксивости после очередных диагностических и лечебных процедур, вынужденных обсуждений с лечащим врачом дальнейших перспектив лечения, необходимости оформления группы инвалидности, предстоящих ограничений в бытовой и профессиональной активности и пр. В клинической картине выявляются симптомокомплексы субсиндромальной соматизированной тревоги с приступами сердцебиения и явлениями гипервентиляции, конверсионными расстройствами, диссомнией с кошмарными сновидениями и внезапными пробуждениями, а также ипохондрические фобии. Периодически возникает ощущение нереальности представлений о собственной ситуации, как о лишённой рисков и угрозы существованию. Больные с компартмент-диссоциацией полностью выполняют рекомендации онкологов, соблюдают предписанный режим терапии, диетические ограничения, аккуратно посещают плановые обследования.

В ряду преморбидных свойств пациенток с синдромом легкими диссоциативными расстройствами преимущественно представлены личностные девиации истерического типа – 38,9 % (n=7), тревожного (избегающего) РЛ - 33,3% (n=6), а также зависимого – 22,2% (n=4) и ананкастного (обсессивно-компульсивное) 5,5% - (n=1) типов РЛ.

На первый план в клинической картине *умеренной диссоциативной нозогенной реакции* (n=7) (синдром "множественной личности" (DSM-V), диссоциативное расстройство идентичности (DSM-V-TR), «альтернирующая» личность по А. Jakubik [321]) выступает свойственная расстройствам множественной личности фрагментарность самосознания, дезинтеграция

структуры «Я». Этот тип расстройств самосознания относится к сепарирующей - detachment (англ. – сепарация, разъединение) диссоциации.

Отчуждение проявлений онкологического заболевания сопряжено с выраженными деперсонализационными и дереализационными расстройствами. Происходящие в онкологической клинике события, связанные с диагностикой и лечением рака, воспринимаются как бы со стороны или как во сне. Пациентам свойственны объяснения такого содержания, как: «Я наблюдаю за собой будто бы со стороны, все происходящее во время диагностических и лечебных процедур видится как в кино, как во сне», эпизод объявления диагноза врачом кажется пациенткам «кадром из дурного сна или фильма», присутствует ощущение будто все происходящее «не с ними».

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» [420]), критической оценки создавшейся ситуации. В развёртывающихся процессах диссоциации/сепарации выделяется две фазы: аберрантной ипохондрии [215] и сверхценных образований.

Фаза аберрантной ипохондрии проявляется нивелировкой соматических симптомов злокачественного новообразования и отчуждением (полным или парциальным) как самого факта онкологического заболевания, так и связанной с ним угрозы существованию. При ретроспективной оценке этого периода пациентки подчёркивают, что даже не допускали мысли о наличии онкологического заболевания, не придавали значения увеличивающейся в размерах опухоли, не тяготились связанным с новообразованием косметическим дефектом.

Нарушения, сопоставимые с наблюдавшимися в нашей казуистике процессами диссоциации в фазе отчуждения (аберрантная ипохондрия), но интерпретируемые в рамках психоаналитической концепции «отрицания болезни» (феномен «отрицания» – «denial»), также рассматриваются в связи со стрессогенным воздействием жизнеугрожающих соматических (и в их числе онкологических) заболеваний [255; 258; 557; 563].

На следующем этапе динамики диссоциативных процессов (фаза сверхценных образований) проявления аберрантной ипохондрии – отчуждение симптомов заболевания – дополняются кататимно окрашенным (гипертимия) комплексом здоровья, занимающим доминирующее положение в клинической картине и определяющим поведение пациентов на всём протяжении нозогенной реакции.

В ситуации диагностики злокачественного новообразования пациентки занимают позицию, не допускающую каких-либо сомнений в собственном соматическом благополучии. Дистанцируясь от реально существующих медицинских фактов (увеличение размеров опухоли, изъязвление ее поверхности, сопровождающееся кровотечением, появление рентгенологических и УЗИ-признаков метастазов во внутренних органах) они сохраняют спокойствие, невозмутимость, во вне импонирующую как беспечность; не обнаруживая ни страхов, ни тревожных опасений - пребывают в хорошем расположении духа, выглядят бодрыми, даже весёлыми.

Доминирующими становятся представления, что тревога была ложной: («не верится», «показалось», «никакой реальной опасности нет»).

Формирование комплексов полного здоровья у лиц с тяжёлой соматической или неврологической патологией рассматривается в исследованиях, выполненных в традиции гуманистической психологии, в рамках концепции «полёта в здоровье» [158]. При этом, несмотря на некоторые негативные стороны этого явления, ряд авторов подчёркивает, что изменения сознания с акцентуацией на

проблемах здоровья имеют положительные стороны, способствуя «росту личности» и достижению более высокого уровня функционирования.

Во всех случаях умеренные диссоциативные реакции сопряжены с частичным снижением уровня комплаентности, включая отказ от определенных диагностических и лечебных процедур, сопровождающихся телесным дискомфортом (инвазивные методики обследования, консервативная терапия с тяжелыми побочными эффектами).

Патохарактерологические расстройства представлены нарушениями в рамках пограничного РЛ (42,9%; n=3), истерического РЛ (28,6%; n=2), шизотипического РЛ (28,6% n=2)

Отнесение диссоциативных нозогенных реакций исключительно к реакциям личностей истерического круга остается предметом дискуссии. По данным некоторых исследований, диссоциативные расстройства свойственны не только истерической психопатии (в пределах этого типа РЛ они составляют всего 11%), но также избегающему, пограничному и некоторым другим РЛ [213; 375], что подтверждается результатами представленной работы. При изучении расстройств личности в группе больных РОЖРС с диссоциативными расстройствами (легкими и умеренными) были выявлены РЛ преимущественно в рамках истерического (36%; n=9) тревожного (24%; n=6) (избегающего) типов, в меньшей доле были диагностированы зависимое РЛ (16%; n=4), пограничное РЛ (12%; n=3), шизотипическое (8% n=2) и ананкастное (обсессивно-компульсивное) РЛ (4%; n=1).

По данным психологических и психопатологических исследований среди личностных характеристик, провоцирующих манифестацию диссоциативные реакций в ситуации стресса, выделяют следующие свойства: высокую эмоциональную реактивность (наличие в анамнезе психастенических, истерических реакций Ясперс К., 1973); низкий уровень развития познавательных структур (ригидность, низкий уровень интеграции и др.); функциональное

преобладание инстинктивно-эмоциональных структур над познавательными; низкую степень эффективности приспособительных механизмов (321; 448; 455].

Согласно результатам настоящего исследования среди пациенток с диссоциативными расстройствами преобладали лица с патохарактерологическими чертами, соответствующими характеристикам РЛ кластеров В и С (DSM-IV, DSM-V). Эту группу РЛ объединяет ряд характеристик, ответственных за подверженность к выявлению диссоциативных расстройств в стрессовой ситуации, связанной с болезнью. С помощью экспериментально-психологического обследования больных РОЖРС, включавшего диагностику особенностей когнитивно-аффективной регуляции с помощью ряда патопсихологических (методика классификации предметов, пиктограмма, ассоциативный эксперимент, обратный счет) и тестовых методик (опросник защитных механизмов LifeStyleIndex Плутчика-Келлермана-Конте, копинг-тест Р. Лазаруса, С. Фолкмана). Методика определения нервно-психической устойчивости, риска, дезадаптации в стрессе "Прогноз" – Немчин Т.А. Немчин Т.А. Состояние нервно-психического напряжения. – Л.: ЛГУ, 1988.), были исследованы особенности операциональной (уровня обобщения, интеграции и дифференциации) и динамической стороны мышления (лабильности/ригидности), эмоциональной сферы (лабильность/ возбудимость/ импульсивность/ устойчивость), а также репертуар психологических защит у пациентов с диссоциативными расстройствами. В группе больных с диссоциативными расстройствами вне зависимости от выявленного типа РЛ обнаружены общие паттерны с незначительным внутригрупповым разбросом значений каждого исследованного параметра когнитивно-аффективной сферы в виде преобладающей инертности психических процессов, затруднения в способности к обобщению и абстракции, символизации в сочетании с импульсивностью, реактивной аффективностью, неудовлетворительным уровнем нервно-психической устойчивости. Выявленные особенности в 76% случаев (19 пациентов) носили выраженный характер, значимо отличаясь ($p \leq 0,05$) от результатов у пациенты с реакциями на болезнь в пределах ресурсов личности.

Защитные структуры характеризовал низкий уровень дифференцированности и когнитивного опосредствования. В репертуаре обнаружилось значимое ($p \leq 0,05$) преобладание первичных защитных механизмов («примитивных защит») над вторичными, среди которых бóльшая напряженность отмечалась для механизмов отрицания, замещения, (в 92% и 80% случаев соответственно). В наборе копинговых стратегий совладания отмечается тенденция к использованию стратегии дистанцирования.

Необходимо заметить, что многие исследователи подчеркивают вклад диссоциативных расстройств в структуру реакций на диагностику онкологического заболевания [8; 31; 100]. Не постулируя универсальность диссоциативных расстройств для всех больных с диагностированными злокачественными новообразованиями, необходимо все же отметить значимый вклад диссоциативных симптомов в содержании нозогений, манифестирующих в условиях тяжелого жизнеугрожающего соматического заболевания, что отражается в характеристике дальнейшего материала.

Реакция избегания/откладывания («delay» [443]) (n=14).

По данным проведенного Facione N.C. [244] мета-анализа 12 исследований, опубликованных с 1975 года, распространенность симптомов избегания/откладывания у пациенток с диагностированным РМЖ в среднем составляет 34%, средняя длительность периода откладывания с момента диагностики опухоли до момента обращения за помощью – 4,7 - 14,4 недель.

Реакция формируется после первичного выявления объемного образования, подозрительного на злокачественную опухоль груди или гинекологических органов, при самостоятельном обследовании или при профилактических мероприятиях. Пациентки отказываются от дополнительных диагностических манипуляций, необходимых для подтверждения или отвержения диагноза злокачественного образования, откладывают их на неопределенный срок, при этом не отрицая наличие опухоли.

Как свидетельствуют данные многочисленных исследований преморбидно

лица с реакцией избегания в большинстве своем относятся к тревожному (избегающему) РЛ с тенденцией к развитию кратковременных тревожных реакций [398; 406]. С точки зрения психологического подхода основной механизм развития реакций избегания/откладывания (РИ) связан с использованием больными неадаптивных стратегий совладания со страхом, тревогой, что характерно для лиц с повышенным уровнем тревожной реактивности. Для больных с РИ характерно значительное нарушение мотивации в звене побуждений, целеполагания и смыслообразования, что связано с опережающим характером тревоги, фактором, препятствующим конструктивному совладанию со стрессом [547].

При диагностике РЛ в исследуемой выборке у пациенток с реакциями избегания/откладывания диагностированы характерологические аномалии в рамках тревожного (избегающего) РЛ – 28,6% (n=4), зависимого РЛ - 21,4% (n=3), ананкастного РЛ - 21,4% (n=3), шизотипического РЛ - 14,3% (n=2) и истерического РЛ – 14,3% (n=2). Общими, объединяющими всех больных, чертами являются конституционально свойственная робость, неуверенность в своих силах, препятствующая проявлению инициативы, склонность к сомнениям, тревожность – постоянное преувеличение житейских трудностей с уклонением от любых самостоятельных шагов. В целом у больных с реакциями избегания/откладывания по данным экспериментально-психологического исследования обнаруживается сходная с больными с диссоциативными расстройствами реактивность аффективной сферы, неудовлетворительный уровень нервно-психической устойчивости, что реализуется в эмоциональной лабильности и достоверно бóльшем преобладании тревожности не только реактивной, но личностной (47 ± 3 балла по шкале ЛТ, Шкала Спилбергера-Ханина) ($p \leq 0,05$). Когнитивные процессы характеризуются меньшей инертностью и ригидностью при доступности для влияния тревоги с колебаниями темпа выполнения заданий и внимания, наличии аффективных реакций на неуспех и мотивации избегания неудач. Репертуар саморегуляторных механизмов отличается бóльшая представленность защитных механизмов регрессии (соответствующая

шкала по LSI) и стратегий совладания в виде бегства-избегания и поиска социальной поддержки (соответствующие шкалы копинг-теста Р. Лазаруса, С. Фолкмана [255]) по сравнению с больными других групп.

Клиническим выражением реакции избегания является тревожная депрессия, длительность которой составляет в среднем $3 \pm 4,32$ мес. Психопатологическая структура психогенного комплекса принимает форму тревожных руминаций: сознание больных поглощено "перемалыванием" угрозы возможной неблагоприятной диагностической находки, и, как следствие этого - необходимости длительного, тяжело переносимого лечения. Содержание мучительных неотвязных представлений отражает негативную перспективу терапии, плохих прогнозов выживаемости при онкологическом заболевании, страха смерти. Выявляется так называемый симптомокомплекс отказа/отступления («giving up – given up») с чувством безнадежности, невозможности найти выход из сложившейся ситуации и изоляцией от информации. По мере ухудшения состояния тревожные опасения достигают уровня амбивалентности с невозможностью принять решение о госпитализации в специализированный стационар. Перенос сроков диагностических обследований и лечения приносит облегчение: на время снижается тревога, дезактуализируется страх перед заболеванием. Основу денотата депрессии составляют идеи самообвинения, малоценности: пациентки обвиняют себя в малодушии, неспособности принять решение обратиться к врачам, встретиться с болезнью «лицом к лицу». Наряду с признаками соматизированной тревоги выступают бессонница, снижение аппетита со значительной потерей в весе, астенические явления.

При обнаружении признаков прогрессирования заболевания – явления лимфостаза, деформация молочной железы, увеличение подмышечных/надключичных лимфатических узлов, маточные кровотечения, нарушение функций тазовых органов и т. п., у больных усиливается тревога, в некоторых случаях достигая уровня генерализованного расстройства, с чувством

постоянного внутреннего напряжения, дрожи, соматоформными расстройствами (мышечное напряжение, сердцебиение, головокружение и т. п.). В случаях с реакциями избегания на этапе диагностики РОЖРС признаки прогрессирования заболевания играют ключевую роль в редукции симптомов тревожной амбивалентности и преодолении сомнений в решении получить адекватную медицинскую помощь в ближайшие сроки.

В случаях с РИ на диагностическом этапе пациентки попадают в поле зрения онкологов на II-III стадиях онкологического заболевания, с противопоказаниями к экономным операциям на молочной железе (секторальная резекция) и гинекологических органах, что зачастую является дополнительным стрессовым фактором и вызывает тревожные опасения, связанные с радикальной мастэктомии и предстоящим косметическим дефектом, возможной контрактурой плечевого сустава, утратой трудоспособности, нарушением сексуальных функций, плохими прогнозами выживаемости на поздних стадиях заболевания.

Следующим этапом формирования психопатологических проявлений реакции избегания/откладывания является трансформация феноменов после госпитализации в онкологический стационар: тревожно-депрессивная составляющая, которыми дебютирует реакция, сменяется диссоциативными расстройствами, которые и в дальнейшем в периоде ремиссии, выходят на первый план в клинической картине нозогении (n=11, 78,6%). Диссоциация проявляется в нежелании получать подробную медицинскую информацию, с делегированием всех полномочий, касающихся лечения, близким и родственникам.

В качестве иллюстрации приведено следующее наблюдение.

Больная М., 49 лет.

Д-з: Злокачественное новообразование верхненаружного квадранта левой молочной железы. Метастазы в подмышечные лимфоузлы слева. Код заболевания по МКБ: С - 50.4; стадия по системе TNM: T3N2cM0 (стадия опухолевого процесса III, метастазы в лимфоузлы).

Анамнез.

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

Мать: По характеру волевая, расчетливая, глава семьи. В 56 лет перенесла операцию по поводу рака молочной железы. Умерла в 58 лет в связи с прогрессирующим онкологическим заболеванием.

Отец: по характеру тревожный, избегал ответственности. Работал автослесарем, эпизодически злоупотреблял алкоголем. Умер в возрасте 66 лет от сердечно-сосудистого заболевания.

Пробанд:

Больная родилась от нормально протекавшей беременности и родов. Росла робкой, застенчивой, в незнакомых компаниях чувствовала себя неуверенно. Росла тихим, домашним ребенком, отличалась покладистостью, исполнительностью. Была очень привязана к матери, всюду следовала за ней. Общаться предпочитала в компании девочек, любимыми играми были куклы, «дочки — матери». К лидерству никогда не стремилась, предпочитала быть в стороне, избегала ответственных поручений, участия в школьных мероприятиях, выступать перед большой аудиторией. В школу пошла с 7ми лет, училась с интересом, преимущественно на «хорошо» и «отлично». При ответах у доски, несмотря на то, что всегда являлась на занятия подготовленной, испытывала чувство тревоги. В экзаменационные периоды постоянно пребывала в напряжении, тревоге, казалось, что может получить плохую отметку. Нарушался сон, не могла уснуть в ночь перед экзаменом.

После окончания школы поступила в педагогический институт. Учеба нравилась, успешно сдавала сессии. По окончании института работала в школе. Зарекомендовала себя исполнительной, ответственной, была на хорошем счету у начальства. К карьерному росту не стремилась, опасалась ответственности, всю жизнь проработала учителем начальных классов. На работе зачастую

задерживалась дольше положенного времени, тревожилась, что не уложится в срок, тщательно готовилась к занятиям, занималась дополнительно с отстающими учениками. Во время педсоветов всегда с беспокойством ожидала, что руководство может публично указать ей на ее недочеты, за несколько дней перед отчетом о проделанной работе нарастала тревога, ухудшался сон.

В 24 года вышла замуж за коллегу по работе. От брака сын. Лидерство в семье полностью уступила мужу, заботилась о нем, следила, чтобы тот всегда был сыт и ухожен. Во всех вопросах придерживалась его мнения. Была склонна перекладывать ответственность за бытовые вопросы в семье на него. Была тревожной гиперопекающей матерью, пристально следила за сыном, опасалась несчастного случая, влияния дурной компании. Во время прогулок наблюдала за ним в бинокль с балкона, тревожась, что вечером на него могут напасть, обзванивала друзей сына, в случае, если тот задерживался.

К врачам обращалась редко, нехотя проходила диспансеризацию, опасалась обнаружения у себя серьезной болезни. Простудные заболевания предпочитала лечить народными средствами, изредка прибегая к консультациям специалистов. Из лечебных методик использовала фитотерапию, гомеопатию. Боялась врачебных осмотров, инвазивных манипуляций, старалась избегать посещения стоматологических кабинетов, гинекологов.

В возрасте 37 лет узнала о болезни матери, пребывала в тревоге. Тогда же стала интересоваться медицинской литературой о раке молочной железы. В связи с онкологическим заболеванием матери возникли опасения возникновения рака молочной железы у себя самой, регулярно пальпировала грудь. После смерти матери тревога за собственное здоровье, сопровождавшаяся повышенным самонаблюдением, наблюдалась еще в течение года, после чего постепенно редуцировалась (персистирование канцерофобической симптоматики в течение 2х лет). Смерть матери сопровождалась снижением настроения в течение 2-3 месяцев: испытывала тоску по матери, винила себя, считала, что недостаточно уделяла ей внимание последние годы ее жизни. Нарушился сон с трудностями

засыпания, аппетит не снижался, продолжала справляться с обязанностями по дому, работала.

Осенью 2007 г. (в 48 лет) обнаружила у себя в правой груди уплотнение размером с горошину. Тогда, по ее выражению, «вся жизнь мелькнула перед глазами», сразу же поняла, что это злокачественная опухоль. В тот момент испытала ощущение шока, однако, от мысли сказать близким и обратиться к врачу отказалась, «замкнулась, затаилась». Появился страх быть покинутой: боялась, что муж, узнав о болезни, оставит «больную и калеку», так как после ампутации груди станет непривлекательной для него. Рисовала в голове сюжеты его ухода из семьи, представляла себя беспомощной, одинокой, неспособной самостоятельно справиться с болезнью. Ухудшился сон, аппетит (за 8 мес. похудела на 8 кг), в течение дня испытывала слабость, утомляемость, отмечала повышенную рассеянность, забывчивость, с трудом досиживала до последнего урока, не могла сосредоточиться на работе. Тем не менее, все время до госпитализации в РОНЦ продолжала вести занятия в школе, где могла отвлечься от мыслей о болезни. В течение всего последующего времени до момента госпитализации (7-8 мес.) пребывала в сомнениях и тревоге: с одной стороны, понимала необходимость немедленного обращения к врачу, обвиняла себя в трусости и неспособности «принять удар достойно». С другой - испытывала ощущение ужаса перед тем, что врачи могут поставить перед фактом смертельной угрозы с необходимостью проходить «обезображивающее» лечение. Мучительно обдумывала все плюсы и минусы обоих вариантов. Представляла картины наихудшего развития событий: неэффективности лечения, быстрого прогрессирования опухоли, «изуродованного» операцией тела и т.п. Старалась переключаться на домашние дела, помогала сыну и невестке, нянчилась с внуком, находила «всевозможные» проблемы, чтобы оправдать свою «нерешительность». Большую часть времени в течение дня находилась в тревоге, в страхе прощупывала опухоль, проверяя, не увеличивается ли она в размерах. В течение дня отмечалась подавленность, усиливавшаяся в вечерние часы и перед сном, когда «оставалась наедине со

своими мыслями о болезни». Через 8 месяцев после обнаружения образования отметила увеличение груди в объеме, изменение цвета кожи над опухолью, стяжение соска, появление эффекта «апельсиновой корки». Пребывала в состоянии паники, считала себя «обреченной на смерть». В этот момент приняла решение признаться сыну и мужу в том, что давно отмечает симптомы серьезной болезни. После признания испытала облегчение, снизилась тревога. По настоянию близких была направлена на лечение в РОНЦ, где установлен диагноз «рак молочной железы 3 стадии, метастазы в подмышечные лимфоузлы».

Психическое состояние (от 12.05.2008):

Выглядит соответственно возрасту, аккуратна, опрятна, волосы острижены, окрашены. Косметикой не пользуется. Охотно соглашается на беседу с врачом, желая облегчить свое состояние, избавиться от постоянного чувства страха. Выражение лица тревожное, мимика скорбная. Речь в быстром темпе, хорошо модулированная, голос негромкий. Во время беседы постоянно требует от врача подтверждения высокой вероятности благоприятного исхода болезни. Жалуется на чувство непреходящей тревоги, страх за свою жизнь.

Винит себя в том, что так долго откладывала обращение к врачам, сравнивает себя со «страусом, спрятавшим голову в песок». Признается, что не могла «справиться с собой», испытывала панику и беспомощность, колебалась между решением признаться близким в болезни и обратиться к врачам, встретить болезнь «лицом к лицу» и страхом перед необходимостью длительного, мучительного лечения. После объявления сыну и мужу о своей болезни испытала облегчение, так как почувствовала опеку и возможность переложить на них все решения, связанные с лечением. Со времени госпитализации старается избегать «ненужной» информации о болезни, полностью переложила ответственность за выбор лечебного учреждения и врача на родственников. Характеризует свое состояние больше как «нервное», тревожное, чем подавленное. Старается не заводить разговоров о болезни с

соседками по палате. Сон прерывистый, поверхностный. Аппетит снижен, заставляет себя есть, так как понимает, что необходимы силы для того чтобы перенести операцию.

Соматическое состояние при поступлении:

Общее состояние удовлетворительное. Гиперстенического телосложения. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски, чистые. Пальпируются увеличенные подмышечные лимфоузлы слева. Шейные, паховые, подчелюстные, надключичные лимфоузлы не увеличены. Справа все группы лимфоузлов находятся в пределах нормы. Болей в костях, суставах, мышцах нет, атрофии мышц не выявлено. Дермографизм красный. Щитовидная железа не увеличена. По органам дыхания жалоб нет. Форма грудной клетки цилиндрическая, ЧД 17 в мин. Грудная клетка при пальпации безболезненная. Перкуторно ясный легочный звук. Границы легких в пределах нормы. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. АД 130/70 мм.рт.ст. Осмотр области сердца без особенностей. Сердечный и верхушечный толчок в 5-м межреберье по средне-ключичной линии. Границы сердца: правая – правый край грудины, верхняя – 2-е межреберье слева по средне-ключичной линии, левая – в области верхушечного толчка. Тоны сердца ясные. ЧСС 68 в минуту. Ритм синусовый, наполнение и напряжение удовлетворительные. Язык чистый, влажный. Зев не гиперемирован. Миндалины не увеличены. Живот симметричный, не вздут, участвует в акте дыхания. Форма живота плоская. Тонус брюшных мышц сохранен. Пальпация органов брюшной полости безболезненная. Границы печени по средне-ключичной линии: верхняя – 6-е межреберье, нижняя – край реберной дуги. Край печени заостренный, консистенция эластичная. Функция кишечника не нарушена. Селезенка не пальпируется, границы по ср. подмышечной линии: верхняя – 9-е ребро, нижняя – 11-е ребро. Мочеиспускание свободное. Пальпация почек безболезненная. Симптом Пастернацкого отрицателен с обеих сторон. По данным осмотра уха, горла носа патологии не выявлено. Зрачки OD=OS.

Описание проявлений основного заболевания: отмечается втяжение соска,

уплотнение и отек левой молочной железы, изменение цвета кожных покровов молочной железы. В верхненаружном квадранте пальпируется плотное бугристое образование размером 2,5x2,5 см. Подмышечные лимфоузлы слева увеличены до 1 см в диаметре, плотные, умеренно болезненные при пальпации.

Данные лабораторных и инструментальных исследований:

Гистологическое заключение: №35280 фрагменты фиброзно-жировой ткани с комплексами инфильтративного рака, вероятно, 2 ст. злокачественности, солидно-альвеолярного строения. РЭ 0 баллов, РП 3 баллов, Her2/neu 1+, Ki 55%. ПЦР от 21.10.2013 герминальная мутация BRCA1 N/c.300T>G.

Общий анализ крови: гемоглобин 1280 г/л, эритроциты 4,3 10^{12} /л, ЦП 0,89, гематокрит 41,3 %, лейкоциты 4,76 10^9 /л, нейтрофилы 3,07 x 10^9 /л, лимфоциты 1,22 x 10^9 /л, моноциты 0,25 x 10^9 /л, тромбоциты 268 x 10^{12} /л., СОЭ 09 мм/ч.

Биохимический анализ крови: общ. белок - 78,6 г/л, глюкоза – 4,9 ммоль/л, креатинин – 86 мкмоль/л, общ.билирубин – 11 мкмоль/л. АЛТ — 9,4 Е/л.

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

Общий анализ мочи: рН - 6, уд.вес - 1017, белок, сахар - нет, лейкоц. - 3-2 в п/зр, эрит. - 0-1.

Гистологическое заключение: инфильтративный протоковый рак солидно - альвеолярного строения.

УЗИ органов брюшной полости и малого таза, молочных желез, регионарных лимфоузлов: в подмышечной области слева два метастатически измененных лимфоузла 1,0 x 0,4 см, 0,6 x 0,4 см. В других региональных зонах лимфоузлы не визуализируются. В левой молочной железе отек тканей, в верхненаружном квадранте узел с неровным, нечетким контуром 2,5 x 2,5 см. с признаками интранодулярного кровотока. В левой молочной железе изменений не

обнаружено. Печень, почки, поджелудочная железа, селезенка без особенностей. Забрюшинные лимфоузлы не визуализируются. При трансагинальном исследовании тело матки 4,7 x 3,4 x 4,3 см, эндометрий 0,5 см. Правый яичник 2,5 x 1,4 см, без фолликулов. Левый яичник 2,2 x 1,1 см, без фолликулов. Глубокие и поверхностные вены нижних конечностей проходимы.

Заключение: опухоль левой молочной железы с метастазами в подмышечные лимфоузлы справа.

Маммография: на фоне остаточных явлений двусторонней диффузной мастопатии в ткани левой молочной железы определяется образование повышенной плотности 2 x 3 см с нечетким размытым контуром.

Заключение: новообразование молочной железы.

ЭКГ: Ритм синусовый, ЧСС 69 уд/мин, вертикальное положение ЭОС.

Заключение: без патологии.

Неврологическое состояние:

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

Заключение: без патологии.

Лечение: Пациентка консультирована в.н.с. отделения, рекомендовано проведение предоперационной химиотерапии по схеме: паклитаксел, цисплатин, доксорубицин с поддержкой ГКСФ. проведено 4 введения.

Вид лекарственного лечения: неоадъювантное:

паклитаксел 100 мг/м² (170 мг) в/в кап

доксорубицин 25 мг/м² (43 мг) в/в кап

цисплатин 30 мг/м² (50 мг) в/в кап

Осложнения: тошнота 1 степени.

Симптоматическое: нейпомакс 300 мкг п/к 2-4 дни

ондансетрон 16 мг, дексаметазон 8 мг в/в кап.,

тавегил 2,0 в/в кап, квамател 20,0 внутрь.

Катамнез (05.2008г -04.2009г)

Со слов сына, после перенесенной операции быстро восстановилась, послеоперационных осложнений не было, через неделю была выписана из стационара, химиотерапию получала амбулаторно. На лечение ходила только в сопровождении родственников. Постоянно требовала от них уверений в том, что лечение на самом деле эффективно, могла по несколько раз переспрашивать о результатах анализов и обследований: с одной стороны, боялась, что от нее могут скрывать «истинное положение дел», с другой — отказывалась самостоятельно беседовать с лечащими врачами, специалистами функциональной диагностики — опасалась «дурных вестей». В течение последующих после операции 3-4 месяцев оставалась тревожной, была фиксирована на побочных проявлениях химиотерапии. Жаловалась на постоянную слабость, повышенную утомляемость, тошноту, рассеянность, с трудом справлялась с домашними делами. Перед очередными обследованиями уровень тревоги возрастал, опасалась заключения о прогрессировании заболевания, боялась, что лечение может быть неэффективным. После окончания курса химиотерапии (через 6 мес. от момента начала лечения) приняла решение вернуться на работу. В этот период стала меньше вспоминать о болезни, улучшилось настроение, нормализовался сон, поправилась на несколько кг.

Психическое состояние (повторный осмотр пациентки через год после госпитализации, 22.04.2009г)

Выглядит соответственно возрасту, аккуратна, опрятна, в последнее время стала вновь умеренно пользоваться косметикой. С удовольствием согласилась на беседу, оживлена, улыбается. Признается, что последние несколько недель значительно улучшилось состояние, вышла на работу, перестала фиксироваться на болезни, «прислушиваться» к каждому незначительному изменению самочувствия, появились силы, без труда справляется с домашними обязанностями. Однако, опасается увеличивать нагрузки на работе, не хочет «переутомляться». Полностью придерживается врачебных рекомендаций, регулярно проходит обследования. На обследования ходит в сопровождении невестки или мужа. При объявлении результатов обследования просит кого-то из близких получить анализы или заключение, переговорить с врачом. Объясняет свое поведение нежеланием первой узнавать «дурные вести», чувствует себя в большей безопасности, когда получает информацию о своем состоянии от родственников. Старается «настраивать» себя на лучшее, избегать разговоров о болезни, не думать о возможности прогрессирования рака. Признается, что эпизодически возникает ощущение, что перенесенное заболевание — это «дурной сон». По утрам часто испытывает ощущение, что никогда не болела, «как-будто» все происходило не с ней. Фон настроения ровный, эпизодически в связи с ухудшением общего самочувствия (слабость, сонливость в течение дня) появляется тревога, небольшое напряжение, раздражительность, что связывает с влиянием перенесенной химиотерапии. Нарушения сна, аппетита нет.

Соматический статус на 04.2009:

Анамнез: В октябре 2007г самостоятельно обнаружила узловое образование в левой молочной железе. Обратилась к врачу по месту жительства в феврале 2008 года. При маммографии выявлена опухоль. Выполнена тонкоигольная пункционная биопсия. Цитологически - рак. Обратилась в РОНЦ РАМН для дообследования и лечения. При пересмотре представленных маммограм: у границы верхних квадрантов левой молочной железы определяется узловое

образование размерами 2,5x2,5см. В аксиллярной области слева л/у 1,5см. В РОНЦ выполнена core-биопсия опухоли. Гистологическое заключение №35280/08: инфильтративный рак 2 ст. злокачественности. При ИГХ исследовании РЭ -0, РП 3, Her2/neu 1+, Ki67 55%. По результатам ПЦР выявлена мутация BRCA1. Больная консультирована в.н.с. отделения клинической фармакологии и химиотерапии: больной рекомендовано проведение неoadъювантной химиотерапии. С 16.05.08 по 7.07.08 проведены 8 недель лечения по схеме: паклитаксел, цисплатин, доксорубин с поддержкой ГКСФ с частичной регрессией. Больная консультирована зав. отделением. На втором этапе показано хирургическое лечение. Госпитализирована в отделение радиохимиотерапии.

Хирургическое с указанием кратко, что выявлено при операции: от 23.07.2008: Радикальная подкожная мастэктомия с сохранением грудных мышц с одномоментной реконструкцией эспандером. Подкожная мастэктомия слева с одномоментной пластикой эспандером. Гистерорезекция полипа эндометрия, диатермоконизация шейки матки, раздельное диагностическое выскабливание.

Анализы на ВИЧ, HbS Ag, HCV, RW от 12.05.2008: отрицательные

Общий анализ крови: от 17.03.2009: Лейкоциты $6,33 \times 10^3/\text{мм}^3$. Эритроциты $2,93 \times 10^6/\text{мм}^3$. Гемоглобин 9,1 г/дл. Гематокрит 28,9 %. Тромбоциты $218 \times 10^3/\text{мм}^3$ Нейтрофилы $3,63 \times 10^3/\text{мм}^3$. Лимфоциты $1,90 \times 10^3/\text{мм}^3$. Моноциты $0,60 \times 10^3/\text{мм}^3$. Базофилы $0,01 \times 10^3/\text{мм}^3$.

Биохимический анализ крови: от 17.03.2009: Глюкоза венозная 5,3 ммоль/л. Креатинин 75 мкмоль/л. Билирубин общий 9,5 мкмоль/л. Белок общий 66,4 г/л. АСТ: 45 Е/л.

Состояние удовлетворительное.

Клинический разбор:

Картина психопатологических расстройств до госпитализации в онкологический стационар укладывается в рамки нозогенной реакции типа «откладывания/избегания» с отсрочкой обращения за медицинской помощью

длительностью до 8 месяцев. Реакция откладывания определяется тревожной депрессией с синдромом фобического избегания с чувством беспомощности, непреходящей тревогой, достигающей по мере углубления состояния уровня амбивалентности с невозможностью принять решение. В пользу квалификации состояния в рамках нозогенной реакции свидетельствуют также явления психосоматического параллелизма – редукция депрессии вслед за завершением химиотерапии и улучшения состояния.

Психическое состояние больной на протяжении всего периода откладывания характеризуется подавленностью, снижением самооценки, идеями несостоятельности, самообвинения, снижением веса, инсомнией, нарушениями когнитивных функций (рассеянность, невозможность сосредоточиться, забывчивость). Психогенный комплекс депрессии представлен тревожными руминациями: неотвязные представления о жизнеугрожающей болезни со страхом перед необходимостью проходить «мучительное, обезображивающее» лечение. Тревожные опасения, связанные с необходимостью принятия решения о госпитализации, достигают уровня амбивалентности с формированием симптомокомплекса отказа/отступления - перенос сроков обращения к врачам, самоизоляция от информации.

Решающим фактором для редукции симптомов тревожной амбивалентности и принятия решения обратиться за помощью к специалистам стало прогрессирование болезни с осознанием пациентки реальной угрозы ее жизни. На госпитальном этапе отмечается трансформация ведущих психопатологических феноменов – тревожная депрессия уступает место диссоциативным расстройствам, которые в дальнейшем после достижения ремиссии заболевания редуцируются по мере улучшения соматического состояния – остаются тревожные опасения рецидива заболевания.

Преморбид пациентки определяется тревожными личностными расстройствами (тревожно-мнительный характер по С.А. Суханову 1905). Об этом свидетельствует тот факт, что пациентка с детства отличалась повышенной

тревожностью, избегала публичности, опасалась показать себя перед окружающими в невыгодном свете («избегание вредностей» по Cloninger C.R. et al. [335]). Данные анамнеза содержат сведения о наличии явлений реактивной лабильности: склонность к тревожным опасениям, связанным как с семейными обстоятельствами (тревога за членов семьи), так и рабочими ситуациями (страх не справиться с важным заданием вовремя, перед отчетами и т.п.), тревога за собственное здоровье. Предуготованность к реакции избегания в ситуации диагностики злокачественной опухоли связана, с одной стороны, с наличием «негативного опыта»: неблагоприятное течение онкологического заболевания у матери с формированием у пациентки реактивного эпизода с канцерофобией, длительностью до 2х лет. С другой – со склонностью к «откладыванию» по типу фобического избегания (страх инвазивных стоматологических, гинекологических процедур) обнаруживается на протяжении всей жизни. Важно также, что данные о наследственности содержат сведения о наличии тревожных черт характера у отца больной.

Завершая обсуждение клинических характеристик каждого из выделенных типов нозогений на диагностическом этапе онкологического заболевания следует отметить, что выявленные нозогенные реакции - диссоциативные и реакции избегания/откладывания, на долю которых приходится бóльшая часть расстройств в исследуемой выборке, можно считать лишь относительно стабильными клиническими образованиями, квалификация которых основана на принципе преобладающего в клинической картине психопатологического феномена. В подавляющем большинстве случаев эти два типа нозогений сосуществуют в рамках большого синдрома [104] и могут рассматриваться как «двойные» реакции, в структуре которых реакциями фона выступают диссоциативные или/и тревожно-депрессивные расстройства. Необходимо отметить также накопление среди больных с обеими типами нозогенных реакций патохарактерологических расстройств, соответствующих характеристикам РЛ, относящихся к кластерам В и С (DSM-V).

Тревожно-депрессивные нозогенные реакции (ТДР) (n=19).

Психопатологические расстройства в рамках тревожно-депрессивных реакций, формируясь на момент диагностики опухоли, персистируют в течение нескольких месяцев ($2,6 \pm 5,93$ мес.), редуцируясь в большинстве случаев (78,9%; n=15) после пройденного пациентами курса лечения и установления ремиссии онкологического заболевания. Подробная психопатологическая характеристика этого типа нозогений представлена в следующем разделе главы.

Госпитальный этап

Госпитальный этап характеризуется доминированием в спектре нозогений аффективных нарушений. В ряду аффективных расстройств 1/3 составляют тревожно-депрессивные нозогенные реакции (см. главу 3), выявляются также эндоформные депрессии. Частота выявления нозогенных реакций с формированием сверхценных идей (по данным эпидемиологического исследования на диагностическом и госпитальном этапе доля паранойяльных реакций составляет не более 4% в структуре всех выявленных психических расстройств) занимает промежуточное положение в сравнении с аналогичными показателями у пациентов с раком желудка (12,8%) и злокачественными заболеваниями системы крови (0,7%) [31; 126]. Среди соматогенных расстройств, диагностируемых на госпитальном этапе РОЖРС, в первую очередь необходимо выделить состояния, развитие которых сопряжено с последствиями калечащих операций на женский репродуктивных органах и использованием методов нехирургического лечения, связанных с активным воздействием на половую гормональную функцию женщин (лучевая-, химиотерапия, гормонотерапия), которые могут выступать как в качестве самостоятельных расстройств, так и в структуре других психопатологических феноменов.

Постмастэктомический синдром с фантомной болью или симптомом «фантомной груди» (n=9)

Первые исследования симптома «фантомной груди» (СФГ) у пациенток с РМЖ, перенесших мастэктомию, относятся к середине прошлого столетия [164].

По данным зарубежных исследований после хирургического лечения рака молочной железы СФГ наблюдается в рамках постмастэктомического синдрома, который встречается у 10-30% прооперированных больных [355; 518; 515; 531]. Постмастэктомический синдром объединяет 2 различных по клиническим проявлениям и механизмам возникновения симптомокомплекса: послеоперационного болевого синдрома (в области культи молочной железы), возникающем в раннем послеоперационном периоде (2-3 недели) (частота диагностики 0%-53%) и, собственно, фантомной боли или симптома «фантомной груди», возникающей в проекции удаленной молочной железы и персистирующего в течение нескольких месяцев или лет после хирургического лечения [335]. В наших наблюдениях речь пойдет о симптоме «фантомной груди» или фантомной боли, который по данным собственного эпидемиологического исследования был диагностирован у 9,7% (9 больных из 92) пациенток, перенесших мастэктомию. При этом СФГ чаще наблюдался в первые 2-3 месяца после операции, частота встречаемости этого расстройства в течение последующих 6 месяцев снижается от 7,6% до 2,2%, что соотносится с данными мета-анализа, подтверждающими снижение частоты встречаемости расстройства в течение 24 месяцев от момента проведения хирургического вмешательства на молочной железе [335]. Средняя длительность СФГ у пациенток составила $3,4 \pm 2,23$ мес.

Симптом «фантомной груди» характеризуется ощущением присутствия удаленной молочной железы и включает целый спектр сенсорных расстройств, начиная от неболевых ощущений до выраженных алгий. Если на начальном этапе патологические ощущения обнаруживают сходство с симптомами физиологической боли (разрыв тканей, поражение периферических нервных волокон, боли вследствие инфекционных, воспалительных, ишемических процессов), т.е. носят «гомономный» характер (по J. Glatzel, [269]), то в дальнейшем приобретают характер конверсионных и других гетерономных алгопатических феноменов. Основные жалобы пациенток сводятся к неприятным ощущениям в виде жжения, покалывания, онемения, а также алгиям - режущая,

колющая, «грызущая» боль. В 2х случаях после установления временных протезов пациентки испытывали чувство дискомфорта, с ощущением «инородного тела», сопровождающегося непреодолимым желанием удалить установленный протез. Однако, необходимо отметить, что по своей интенсивности ощущения не достигали уровня «овладевающих» и не могли квалифицироваться в рамках ограниченной (*circumscripta*) ипохондрии.

По данным многочисленных исследований СФГ нередко перекрывается с тревогой, а также симптомокомплексами аффективного (депрессивного) спектра [576], что совпадает с данными собственных наблюдений - во всех случаях СФГ возникал на фоне синдромально завершенных тревожно-депрессивных расстройств.

Посткастрационный синдром (n=19)

Лечение РОЖРС связано с активным воздействием на половую гормональную функцию женщин и приводит к возникновению эндокринно-ассоциированных побочных эффектов. Одним из наиболее распространенных из них является посткастрационный синдром, возникающий как следствие хирургической кастрации и лечения средствами химио- и гормонотерапии. Проявления посткастрационного синдрома носят полисистемный характер, вызывая сложные нарушения в нейроэндокринной регуляции. Принципы гормонотерапии, основанные на попытке воспрепятствовать воздействию эстрогенов на опухолевые клетки, приводят к снижению содержания этих гормонов в организме женщины, что в свою очередь реализует ряд метаболических и биохимических сдвигов²².

²² Выпадение гормональной функции яичников вызывает сложные нарушения в нейроэндокринной системе. Снижение уровня половых гормонов приводит к нарушению секреции нейротрансмиттеров, обеспечивающих регуляцию психических, кардиоваскулярных, респираторных и температурных реакций. Это вызывает патологические симптомы, весьма сходные с симптомами при климактерическом синдроме. Нарушения секреции нейропептидов гипоталамуса (люлиберина, тиролиберина, кортиколиберина и др.) изменяют функцию

В наших наблюдениях речь идет о психопатологических симптомах, выступающих в рамках посткастрационных расстройств, весьма сходных с проявлениями климактерического синдрома. Посткастрационный синдром характеризуется полиморфными вегето-сосудистыми 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, globus hystericus, тремор). Наибольшая выраженность симптомов и их длительное персистирование наблюдается в группе больных с гормонзависимым РМЖ ($3,3 \pm 1,29$ лет против $1,52 \pm 1,07$ с раком тела матки и яичников с проведенной хирургической кастрацией), 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 наблюдался изолированно без иных синдромально завершенных психопатологических феноменов в 6 случаях, в остальных – выступал в структуре ТДР ($n=5$), эндоформных депрессий ($n=2$) и диссоциативных нозогенных реакций ($n=6$).

Тревожно-депрессивные нозогенные реакции (ТДР) ($n=58^{23}$)

Тревожно-депрессивная реакция на этапе диагностики опухоли манифестирует по механизму реакции деморализации [195; 378; 545]. На первом

эндокринных желез, в том числе и надпочечников, в корковом веществе которых усиливается образование глюкокортикоидов. В щитовидной железе нарушается синтез T_3 и T_4 . Уменьшается содержание кальцитонина, образование которого стимулируют эстрогены. Снижение уровня кальцитонина и паратиреоидного гормона подавляет процесс включения кальция в костную ткань и способствует вымыванию его в кровь и выделению с мочой. Клинические проявления посткастрационного синдрома включают и вегето-сосудистые реакции — приливы жара, покраснение лица, потливость, сердцебиение, гипертензию, головные боли. К числу обменно-эндокринных нарушений относят ожирение, гиперхолестеринемию. Изменение гормонального баланса обуславливает нарушения липидного обмена и развитие атеросклероза. К метаболическим нарушениям относятся также атрофические изменения в наружных и внутренних половых органах, мочевом пузыре, уретре. Отмечаются развитие кольпитов, сходных с сенильными, появление трещин, лейкоплакий, крауроза вульвы.

²³ Общее число всех ТДР клинической выборки на всех этапах лечения РОЖРС

плане в ряду явлений деморализации острое осознание неожиданного и кардинального изменения жизненной ситуации: на смену присущего ранее ощущения полного и непоколебимого здоровья, уверенности в собственных силах, благополучной семейной и профессиональной жизни приходит растерянность с ощущением краха всех жизненных надежд. При этом доминирует чувство «тупика», «неудачи», сознание неспособности преодолеть сложившуюся ситуацию болезни. В когнитивном комплексе депрессии доминируют идеи малоценности и самоуничтожения с негативным (пессимистическим) пересмотром перспектив дальнейшей жизни.

Через несколько недель после госпитализации клиническая картина реакции приобретает все признаки тревожной депрессии. На первом плане явления антиципирующей тревоги с полиморфными тревожными опасениями, формирующимися на фоне стойкой гипотимии (подавленность, плаксивость, гипертрофированно-пессимистическая оценка перспектив лечения). Аффективные расстройства лишены «собственного» суточного ритма, а 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. Наряду с тревожным ожиданием неблагоприятного течения онкологического заболевания (быстрое прогрессирование, метастазирование, развитие осложнений) и явлениями танатофобии пациенты зачастую обеспокоены возможностью обострения имеющихся хронических заболеваний (язвенная болезнь, гипертоническая болезнь и т. п.), которые могли бы препятствовать своевременному началу лечения опухоли (химиотерапии, лучевой терапии). Тревожная симптоматика расширяется за счет опасений, связанных с возможными побочными эффектами химио- и лучевой терапии, сопряженным как с дополнительным телесным дискомфортом (тошнота, рвота, слабость), так и с изменениями внешности (выпадение волос, дряблость, бледность кожи), а также опасений, связанных с калечащими последствиями операционного лечения

(косметический дефект, нарушения сексуальных отношений с партнером, ограничение возможности появляться в обществе и пр.) (Самушия М.А., Мустафина Е.А. 2007).

Клиническая картина нозогении дополняется стойкими явлениями ранней инсомнии – затрудненное засыпание, снижается вес.

Преморбид в группе больных с тревожно-депрессивными нозогенными реакциями представлен избегающим РЛ 46,6% (n=27), РЛ аффективного спектра (гипертимическое РЛ) 15,5% (n=9), в равных долях – 8,6% пограничным (n=5) и ананкастным (n=5), а также зависимым (n=4), шизотипическим (n=4) и истерическими (n=4) расстройствами личности по 6,9%.

Эндормные депрессивные (n=5) /гипоманиакальные (n=4) нозогенные реакции протекают по типу депрессий с негативной аффективностью [91; 98]: астено-апатической симптоматикой с психомоторной заторможенностью, явлениями анергии (вялостью, разбитостью) и ангедонии с потерей интереса к жизни. Витальная составляющая депрессии незначительно выражена. Лишь в половине случаев возникают пассивные суицидальные мысли о бессмысленности существования (без очерченных намерений). Отсутствуют нарушения сна и аппетита. Доминируют безрадостность, пессимистичная оценка прошлого и настоящего, включая возможности излечения (пассивный отказ в ответ на попытки врачей обсудить план лечения и перспективы; уклонение от принятия решения при необходимости выбора методики лечения и т.п.). Приведенные психопатологические характеристики психогений, основополагающим свойством которых является преобладание негативной аффективности, рассматриваются как предпочтительные для депрессий, коморбидных шизофрении [99;]; сходные реакции наблюдаются и в рамках переходного синдрома [143], когда происходит трансформация и навелировка собственно аффективного компонента за счет измененной эндогенной процессом почвы и эмоциональной дефицитарности.

В рамках гипоманиакальной реакции (n=4) выявляется относительно равномерное, стабильное ускорение ассоциативных и моторных процессов с

явлениями сенсорной гиперестезии, общим повышением витального тонуса («витальная эйфория» по К. Leonhard [368]), гиперактивностью, не ограничивающуюся 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 4 пациентов с эндоформной депрессивной НР на фоне прогрессирования онкологического заболевания отмечалось формирование стойкой гипотимии, выступающей в структуре дистимического расстройства. При дальнейшем катамнестическом исследовании в 3х описанных случаях в структуре дистимии были выявлены более отчетливые депрессивные эпизоды («двойные депрессии» [157; 500], 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.).

Среди пациенток РОЖРС с эндоформными реакциями в 6 случаях из девяти было диагностировано аффективное РЛ; в 3х случаях - шизотипическое расстройство личности (личности типа *verschrobene*).

Катамнестический этап

Воздействие хронической соматической вредности, сопряженной с угрозой для жизни и, в первую очередь, онкологические заболевания, создающие в популяции представления о неизлечимости и неблагоприятности прогноза, в ряде случаев провоцируют формирование стойких ипохондрических расстройств (ипохондрические развития). Наряду с соматогенными и психогенными влияниями манифестация ипохондрических развитий на катамнестическом этапе РОЖРС в значительной мере определяется характеристиками конституционально-личностной патологии.

В исследуемой выборке выделено 4 типов ипохондрических развитий, отражающих основные тенденции спровоцированной РОЖРС динамики РЛ.

Развитие по типу ипохондрической дистимии (n = 24)

Развитие по типу ипохондрической дистимии формируется на отдаленном катамнестическом этапе РОЖРС в части случаев (75 %, n=18) в условиях благоприятного течения РОЖРС (без прогрессирования/рецидива заболевания), в 25% (n=6) случаев при прогрессировании заболевания РОЖРС в среднем через $2,65 \pm 1,89$ лет. Средняя длительность – $2,79 \pm 1,77$ лет. Средний возраст пациенток — $53,5 \pm 7,4$ лет.

Характерными клиническими признаками данного типа ипохондрического развития являются стойкие аффективные расстройства: подавленность с выраженной тревогой и ипохондрическими фобиями. Явления гипотимии сочетаются с апатией, пассивностью или раздражительностью и дисфорией.

Содержательный комплекс депрессии включает опасения неблагоприятного течения болезни, страх прогрессирования, либо рецидива онкологического заболевания с быстрым метастазированием и тотальной диссеминацией организма опухолевыми клетками, осознание безнадежности и отчаяния, бесперспективности существования, собственной беспомощности, никчемности, безвыходности ситуации. Явления канцерофобии тесно переплетаются с

танатофобией: больные постоянно испытывают страх неизбежной смерти, как длительного и тяжелого исхода болезни («долгая, мучительная смерть от рака»). Пациенты описывают свое состояние как «ощущение постоянного нервного напряжения», страха, «невозможность полностью расслабиться», характеризуя жизненный этап на протяжении многих лет буквально как «жизнь в тревоге и безрадостье», сравнивая свои ощущения с чувством постоянной угрозы со стороны болезни (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 [30].

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 [66]), так и в настоящем, с ретенцией преимущественно отрицательных впечатлений. В анамнезе части больных выявляются (9 набл.) тревожно-аффективные реакции в условиях стресса (профессиональные, финансовые, семейные события). Тревожная акцентуация выступает чаще всего в рамках ананкастного (3 набл.), аффективного (14 набл.), истерического (2 набл.) РЛ. В 5 наблюдениях диагностировано тревожное (избегающее) РЛ.

Клинические характеристики ипохондрической дистимии иллюстрирует следующее наблюдение.

Больная К., 54 года

Д-з: Злокачественное новообразование тела матки, шифр диагноза по МКБ-10 C54 Рак тела матки . Стадия по системе TNM: T2N1M0

Диагноз при выписке: Злокачественное новообразование тела матки, шифр диагноза по МКБ-10 C54. Состояние после комплексного лечения в 2006 г. Код заболевания по системе TNM: T2N1M0

Анамнез:

Мать - домохозяйка, всю жизнь посвятила воспитанию детей. По характеру жизнерадостная, терпеливая, тревожная по отношению к членам семьи. Со слов дочери в период инволюции отмечалось снижение настроения: была подавлена, усилилась тревожность, стала плаксивой, обидчивой. Состояние обошлось самостоятельно в течение 1-2 лет. С этого же периода стало подниматься АД до 160-180/100мм.рт.ст., принимала гипотензивную терапию до конца жизни. Умерла в возрасте 74 года от ОНМК.

Отец – военный, дослужился до полковника. По характеру требовательный, педантичный. Всегда придерживался здорового образа жизни. В молодом возрасте занимался легкой атлетикой, позже поддерживал физическую форму: бегал по утрам, делал зарядку. Умер в 69 лет от обширного инфаркта миокарда.

Тетка по линии матери умерла в связи с прогрессированием злокачественного новообразования яичника.

Пробанд:

Родилась от второй нормальной беременности, в срочных родах. По характеру росла общительной, адаптировалась в коллективе сверстников, посещала дошкольные учреждения. В школу пошла с 7ми лет. Учеба нравилась, занималась с интересом. Всегда приходила на занятия подготовленной, однако при этом оставалась неуверенность в себе, тревожилась, заранее мысленно «прокручивала» ответ. После окончания школы (в 17 лет) поступила в экономический ВУЗ. Учеба нравилась, с нагрузкой справлялась. В период учебы занималась общественной работой. Зарекомендовала себя как добросовестная и

ответственная студентка, была на хорошем счету в деканате. По окончании института 28 лет проработала в отделе кадров: отличалась ответственностью, исполнительностью, обязательностью. В делах поддерживала идеальный порядок, была скрупулезна, чрезвычайно аккуратна, не терпела халатности, была требовательной к сотрудникам. В кругу знакомых и коллег слыла серьезной, подчеркнуто корректной, «суховатой» в общении.

В 21 год вышла замуж. От брака двое детей. В семье лидировала, все «держалось» на ней: тщательно рассчитывала бюджет, отличалась бережливостью, граничащей со скаредностью. Большую часть свободного времени посвящала семье, детям, успевала заниматься домашним хозяйством, с удовольствием обустривала быт, уют в доме. Была гиперопекающей матерью, занималась с детьми развивающими играми, позже отдавала в различные кружки, секции. Старалась привить хорошие манеры, оградить от дурной компании. Тревожилась, если те задерживались, нередко рисовала в воображении сцены возможных несчастных случаев, при этом ощущала сердцебиение, дрожь в руках. В доме поддерживала идеальный порядок, все лежало на своих местах, требовала от домочадцев соблюдать определенную дисциплину, порядок.

На протяжении всей жизни с большим вниманием относилась к своему здоровью. Будучи обязанной проходить ежегодную диспансеризацию на работе, дополнительно 2 раза в год сдавала все анализы в поликлинике по месту жительства, 3-4 раза в профилактических целях посещала стоматолога. В возрасте 37 лет после очередного самостоятельно инициированного обследования в анализах обнаружено повышение уровня гормонов щитовидной железы, диагностирован узловой зоб. Проведена резекция доли щитовидной железы. Послеоперационный период протекал без осложнений. Однако с этого времени периодически стали возникать опасения рецидива болезни. Соглашалась с заверениями врачей, что все благополучно, но до конца спокойной себя не чувствовала. Продолжала самостоятельно сдавать анализы на гормоны,

проходила УЗИ-обследования щитовидной железы 2-3 раза в год. Тревога по поводу рецидива заболевания редуцировалась спустя 2 года после проведенного хирургического вмешательства.

В 2006 г. (52 года) отметила кровяные выделения из влагалища в середине цикла. Сразу обратилась к гинекологам, была обследована и госпитализирована с целью диагностического выскабливания. Во время госпитализации усилилась тревога, беспокойство о возможных неблагоприятных результатах гистологического исследования, допускала мысль о наличии онкологического заболевания. Узнав о диагнозе, испытала ощущение шока, с ее слов почувствовала себя «на краю бездны». После обследования поехала к подруге, рассказала о случившемся, рыдала. Резко снизилось настроение, доминировали мысли о конце жизни. Три дня находилась, по ее выражению, в прострации, «не могла ни есть, ни спать», пила успокоительные микстуры. Близким о диагнозе рака ничего не сообщала вплоть до операции. Услышав рекомендации срочно оперироваться, не раздумывая приняла решение госпитализироваться в РОНЦ. Тревожилась, перед предстоящей операцией. В течение всего времени нахождения в стационаре постоянно испытывала напряжение, чувство «тревожного ожидания», ловила любое слово врачей и медицинского персонала, прислушивалась к разговорам других пациентов, оценивая шансы на выздоровление. Ощущала себя «бессильной» что-либо сделать, чтобы справиться с ситуацией. После операции прошла курс химиотерапии, которую переносила с трудом: отмечала тошноту, рвоту, боли в области сердца, резкую слабость. Перед каждым посещением онкологического центра «накатывала невыносимая тревога», страх. Неделю после курса химии находилась на постельном режиме. С вечера долго не могла заснуть, раздумывая о случившемся. Аппетит был снижен, ела «по необходимости», заставляла себя принимать пищу, так как понимала, что на борьбу с болезнью нужны физические силы. После окончания курса лечения и физической реабилитации почувствовала незначительное улучшение психического состояния. Однако продолжала жаловаться на сниженное настроение, адинамию, плаксивость. Соматически

чувствовала себя ослабленной. Всю работу, сопряженную с повышенной физической нагрузкой, переложила на членов семьи. Стала чувствительной, сентиментальной, отказалась от просмотра телепередач и фильмов с острыми, либо мелодраматическими сюжетами, предпочитала «легкие» программы и литературу в жанре женского романа с благополучным исходом событий.

После выписки из стационара и возвращения домой мысли о болезни не оставляли, постоянно раздумывала, на какой период времени хватит эффекта от лечения, опасалась появления метастазов. Выслушивала различные истории, тут же примеряла ситуацию на себя, по ее выражению мысленно себя «накручивала». Регулярно являлась на прием к онкологу, за несколько дней до визита испытывала нарастающее чувство тревоги. Несмотря на стабильную ремиссию в течение 2х лет к работе не возвращалась, оформила инвалидность. Превалировали мысли о безнадежности, «близком конце», не видела перспектив в дальнейшей жизни. Периодически нарушался сон с трудностями засыпания, навязчивыми мыслями о неизбежной смерти. Замыкалась в себе, не желала общаться с окружающими — соседями, знакомыми, оставаясь одна рыдала, жалела себя.

Психическое состояние от 05.2009года (пациентка осмотрена через 2,5 года после хирургического лечения, в настоящее время проходит регулярные обследования в поликлинике РОНЦ им. Н.Н. Блохина):

Выглядит старше своих лет, волосы седые, коротко острижены. В процессе беседы держится неуверенно, потирает руки, ерзает на стуле. Выражение лица тревожное, печальное. Речь в замедленном темпе. Как характеризует сама больная, с момента диагностики рака непрерывно живет в постоянном страхе, ощущая постоянно нависающую угрозу со стороны болезни, как «дамоклов меч».

Фон настроения снижен, испытывает постоянное чувство тревоги, «внутренней напряженности», апатии. Настроение в течение дня не меняется,

однако, иногда в кругу семьи может ненадолго отвлечься от печальных мыслей. Суточных колебаний настроения не отмечает.

Фиксирована на изменениях самочувствия. Любые даже незначительные ощущения (головные боли, ощущения стягивания в мышцах, костях) или изменения в соматическом состоянии связывает с возможным распространением метастазов, настаивает на проведении дополнительных диагностических процедур (МРТ с контрастом, сцинтиграфия костей и т.п.). При отказе в проведении исследований в РОНЦ вследствие нецелесообразности диагностического поиска, обращается в другие медицинские центры. Непосредственно после очередного обследования находится в состоянии тревоги, тяготеет к ожиданию результатов: «мне нужно все знать сразу же, неизвестность только мучает».

Большую часть времени проводит лежа, жалуется на слабость в мышцах, внутреннюю дрожь, головокружение при ходьбе, ощущает себя полностью никчемной, обузой для семьи. Вместе с тем обижена невниманием со стороны мужа, его «непониманием», равнодушием к тяжести ее болезни. Аппетит снижен. Сон поверхностный, с трудностями засыпания.

Соматическое состояние:

Диагноз при поступлении в РОНЦ от 06.02.2006: Злокачественное новообразование тела матки, шифр диагноза по МКБ-10 C54 Рак тела матки. Стадия по системе TNM: T1NxM0;

Диагноз при выписке: Злокачественное новообразование тела матки, шифр диагноза по МКБ-10 C54

Рак тела матки, состояние после хирургического лечения

Стадия по системе TNM: T3aN0M0;

Гистологическое заключение: 06/48080 - сложная атипическая гиперплазия эндометрия.

Жалобы: нет.

Анамнез: На фоне глубокой менопаузы по поводу кровянистых выделений из половых путей произведено РДВ по месту жительства. Гистология - атипическая гиперплазия эндометрия. Направлена в РОНЦ.

Соматическое состояние: Астенического телосложения. Кожные покровы и видимые слизистые обычной окраски, чистые. Подкожный жировой слой мало выражен, пониженного питания. Лимфоузлы пальпаторно не увеличены. По органам дыхания жалоб нет. Форма грудной клетки цилиндрическая, ЧД 17 в мин. Грудная клетка при пальпации безболезненная. Перкуторно ясный легочный звук. Границы легких в пределах нормы. В легких дыхание везикулярное, проводится во все отделы, хрипов нет. АД 110/60 мм.рт.ст. Осмотр области сердца без особенностей. Сердечный и верхушечный толчок в 5-м межреберье по средне-ключичной линии. Границы сердца: правая – правый край грудины, верхняя – 2-е межреберье слева по средне-ключичной линии, левая – в области верхушечного толчка. Тоны сердца ясные. ЧСС 75 в минуту. Ритм синусовый, наполнение и напряжение удовлетворительные. Язык чистый, влажный. Зев не гиперемирован. Миндалины не увеличены. Живот симметричный, не вздут, участвует в акте дыхания. Форма живота плоская. Тонус брюшных мышц сохранен. Пальпация органов брюшной полости безболезненная. Границы печени увеличены. Край печени округлый, консистенция эластичная. Функция кишечника не нарушена. Селезенка не пальпируется, границы по ср. подмышечной линии: верхняя – 9-е ребро, нижняя – 11-е ребро. Мочеиспускание свободное. Пальпация почек безболезненная. Симптом Пастернацкого отрицателен с обеих сторон. По данным осмотра уха, горла носа патологии не выявлено. Зрачки OD=OS.

Проведено лечение в соответствии со стандартами ВМП (высокотехнологичной медицинской помощи). Шифр диагноза по МКБ-10 C54, Злокачественное новообразование тела матки.

-хирургическое лечение: 14.03.2006 г. Экстирпация матки с придатками.

Нижнесрединная лапаротомия. По вскрытии брюшной полости обнаружено: (смыв из брюшной полости — материал отправлен на цитологическое исследование) тело матки неувеличено, правые придатки матки без особенностей. Отмечается спаечный процесс между левыми придатками матки, которые не изменены, задним листком широкой маточной связки и сигмовидной кишкой. Разделение спаек острым путем. Имеются очаги ретроцервикального эндометриоза. При ревизии органов брюшной полости и зон регионарного метастазирования без патологии. Матка с придатками мобилизована после пересечения и лигирования круглых и воронко-тазовых связок. Мочевой пузырь отсепарован книзу. Маточные сосуды, кардинальные, крестцово-маточные связки пересечены и лигированы с обеих сторон. Матка отсечена. Стенки влагалища прошиты отдельными кетгутовыми швам. Гемостаз. При осмотре макропрепарата верхние 2/3 полости матки представлены экзо-эндофитной опухолью, не достигающей до внутреннего зева. На втором этапе широко открыто забрюшинное пространство. Учитывая соматическую патологию больной, выполнена двусторонняя селективная подвздошная лимфаденэктомия, визуально удаленные лимфатические узлы не изменены. Гемостаз. Контроль гемостаза. Передняя брюшная стенка ушита послойно. Косметический шов.

Морфологическое исследование операционного материала: 12077/06

Текст макроописания: Тело матки с шейкой 8х6х2см, с правыми и левыми придатками. Влагалищная порция шейки матки гладкая, блестящая, белесоватого вида. Цервикальный канал длиной 1,8см, полость матки длиной 3,5см. Эндометрий полностью замещен плотноватой, бело-розовой сосочковой тканью с очагами некроза. Опухоль прорастает более половины миометрия. Маточные трубы длиной по 8,5см, тонкие, извитые. Левый яичник 1,5х1х0,5см, правый яичник 1,3х1х0,5см. 1. Шейка матки и правые придатки. 2. Внутренний зев и левые придатки. 3. Тело матки. 4. Лимфоузлы слева - фрагменты жировой

ткани без видимых изменений. 5. Лимфоузлы справа - фрагменты жировой ткани без видимых изменений.

Данные лабораторных и инструментальных исследований:

Общий анализ крови: гемоглобин 114 г/л, эритроциты $4,62 \times 10^{12}/л$, гематокрит 37,9 %, лейкоциты $2,50 \times 10^9/л$, нейтрофилы $1,34 \times 10^9/л$, лимфоциты $0,95 \times 10^9/л$, моноциты $0,15 \times 10^9/л$, тромбоциты $143 \times 10^{12}/л$, СОЭ 10 мм/ч.

Биохимический анализ крови: общ. белок - 76 г/л, глюкоза – 5,4 ммоль/л, креатинин – 60 мкмоль/л, общ. билирубин – 12,7 мкмоль/л. АЛТ — 156 Е/л.

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

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

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

Заключение: без патологии.

Неврологическое состояние:

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

Клинический разбор

*Состояние определяется как ипохондрическое (ипохондриа *symmetria* – онкологическое заболевание), протекающее с преобладанием тревожно-фобических расстройств по типу ипохондрической дистимии.*

Тревожно-фобические симптомы представлены ипохондрическими фобиями в виде постоянного страха недостаточной эффективности проведенной терапии и неизбежного прогрессирования болезни, а также образными представлениями неблагоприятного исхода онкологической патологии со стойкой фиксацией на нарушениях функций организма (головные боли, неприятные болевые ощущения в области мышц, костей и пр.), требованиями проведения дополнительных диагностических процедур и получения полной информации о заболевании. Аффективные расстройства представлены гипотимией, колеблющейся по степени выраженности, протекающей с преобладанием анергии с повышенной истощаемостью, утомляемостью, невыносимостью психических и физических нагрузок. Не отмечается суточных колебаний настроения.

Содержательный комплекс депрессии включает негативную самооценку, идеи собственной недееспособности, никчемности [319; 465] с пессимистическими представлениями ожидаемых неблагоприятных последствий прогрессирования болезни и необратимой утратой социального статуса, «жизненной ниши», в то же время жалость к себе, претензии к окружающим.

Учитывая, что ипохондрическая дистимия дебютировала в связи с манифестацией онкологического заболевания (проявления инициального этапа дистимии соответствовали картине нозогенной тревожной депрессии), а также персистирование на протяжении всей траектории аффективно-ипохондрических расстройств психогенного комплекса, психические расстройства в рассматриваемом наблюдении могут быть квалифицированы в рамках ипохондрического развития. В пользу дистимии свидетельствует также отсутствие витальности аффекта, который приобретает характер соматотимии [87]– тесная связь аффективных расстройств с соматогенным ипохондрическим комплексом, а также модус конституционального предрасположения. Дистимическое расстройство развилось у пациентки с РЛ тревожного кластера. При этом в структуре конституционального склада отмечается сочетание проявлений тревожно-мнительного характера и ананкастических черт

(скрупулезность, бережливость). Наряду с отчетливыми тревожно-ипохондрическими реакциями в анамнезе (на фоне заболевания щитовидной железы) отмечается персистирование перманентной тревоги за здоровье. В рамках семейного предрасположения – склонность к аффективным расстройствам у матери, страдавшей, по-видимому, инволюционной депрессией.

Как психопатологическая характеристика аффективно-ипохондрических расстройств, так и закономерности течения позволяют исключить эндогенную природу страдания. В статусе больной отсутствуют такой характерный для циркулярной меланхолии симптомокомплекс как тоска и патологический циркадианный ритм. Течение заболевания лишено признаков рекуррентных и аутохтонных эскалаций.

Роль личностного и соматического факторов в формировании ипохондрической дистимии неоднозначна. При определении механизмов формирования ипохондрической дистимии в группе больных РОЖРС необходимо прежде всего отметить накопление РЛ тревожного и аффективного круга, динамика которых в форме тревожно-ипохондрических и аффективных расстройств описывалась в ряде исследований²⁴. Характерная для этой категории пациентов конституционально обусловленная реактивная лабильность, которая в ситуации онкологического заболевания влечет за собой формирование стойких тревожно-аффективных расстройств. Применительно к изученному случаю (симптоматика разворачивается на фоне ремиссии РОЖРС), траектория развития во многом связана с факторами конституционального и семейного предрасположения. Лишь в трети случаев (33,3%; n=6), когда тревожно-аффективная патология персистирует в ситуации прогрессирования РОЖРС, в качестве ведущего, преципитирующего фактора патогенетических механизмов формирующегося развития может рассматриваться онкологическое заболевание.

²⁴ Динамика аномального РЛ, наиболее часто встречающегося в группе больных с ипохондрической дистимией подчеркивается в исследованиях Джангава Р. К. [43] и Гараян Н.Г., [36].

Развитие по типу аберрантной ипохондрии наблюдалось в 7 случаях у пациенток с ремиссией онкологического заболевания более 3х лет ($3,11 \pm 1,57$ лет). Средний возраст больных $49 \pm 3,85$ лет.

Проявления аберрантной ипохондрии формируются у лиц с соматоперцептивной психопатией по типу сегментарной деперсонализации. Важной характеристикой преморбидного склада пациентов, является конституционально обусловленная «устойчивость» (resilience) к проявлениям телесного неблагополучия [451] с повышенным порогом утомляемости и болевой чувствительности. В 3 случаях диагностировалось РЛ в рамках гипертимного, в 2х случаях в рамках пограничного и у двух пациенток с шизотипическим РЛ.

Клиническая картина аберрантной ипохондрии характеризуется недооценкой тяжести собственного состояния [215] (отсутствие эмоциональной реакции на угрожающий смысл диагноза) со стремлением к минимизации представлений о возможной соматической катастрофе. Больные исключают возможность прогрессирования/рецидива опухоли, демонстрируют безразличие к угрожающим аспектам соматического недуга [277]. Проявления осложнений химио-, гормонотерапии интерпретируется как лишь незначительные отклонения от нормы. Пациентки охотно эксплуатируют тему здоровья («полет в здоровье» по А.Beisser [158]). Во всех приведенных случаях аберратная ипохондрия сопровождается дезадаптивным поведением [522]. Так, пациентки, недавно перенесшие лечение по поводу рака молочной железы или гинекологических органов, уезжали на юг, принимая солнечные ванны, откладывали диагностические визиты к онкологам, с помощью нарастающих физических нагрузок на руку пытались ликвидировать лимфостаз и контрактуры плечевого сустава и т.п.

Развитие по типу маскированной ипохондрии (n=6).

Средняя длительность развития по типу маскированной ипохондрии составила $6,9 \pm 2,7$ лет (этот показатель указывает на бóльшую, по сравнению с другими ипохондрическими развитиями, продолжительность ремиссии онкологического заболевания). Средний возраст - $47 \pm 5,67$ лет. В группе больных преобладали лица с ремиссией рака шейки матки, диагностированной на 1-2 стадии заболевания ($n=4$), у 2х пациенток была диагностирована опухоль тела матки 1 стадии. Таким образом, в группе больных с ИР по типу маскированной ипохондрии онкологическая патология характеризовалась благоприятным течением с ранней диагностикой злокачественного новообразования и сравнительно высокими показателями выживаемости (при I стадии РШМ показатели 5-летней выживаемости достигают 88,8%, при II- 74%; в случае диагностики рака эндометрия на I-II стадиях аналогичный показатель достигает 78% [122]).

Маскированная ипохондрия формируется на базе гипертимного ($n=4$), истерического (истерогипертимные личности) ($n=2$) РЛ.

Признаки ипохондрического развития появляются через $\frac{1}{2}$ - 2 года после диагностики РОЖРС.

На протяжении первых нескольких месяцев с момента начала лечения персистирует тревога за здоровье, ипохондрические опасения. На первом плане мероприятия, направленные на лечение и предотвращение прогрессирования РОЖРС. Однако по мере стабилизации соматического состояния, обнаруживается тенденция к снижению аффекта тревоги до субклинического уровня, не определяющей поведения больных.

При явлениях маскированной ипохондрии пациентки устанавливают «партнерские» отношения с болезнью – живут по принципу «двойной бухгалтерии»: с одной стороны - следование врачебным рекомендациям с регулярным проведением необходимых лечебных и профилактических мероприятий (цитологическое исследование мазков, определение уровня опухолевых маркеров, , периодические проведения КТ, рентгена органов грудной

клетки и т.п.) с другой – преодолевающий стиль поведения – активный, без «скидок» на состояние здоровья, не отличающийся по нагрузкам от доболезненного, образ жизни (продолжают работать, сохраняют в большинстве случаев физическую активность). В качестве жизненного кредо выдвигается идея достижения, вопреки болезни, высокого уровня социального функционирования.

В ряде случаев (3 пациентки с РШМ) при длительной, сопровождающейся хорошим самочувствием, достижения стойкой ремиссии более 5 лет, опасения рецидива/прогрессирования заболевания, наблюдающиеся в первые годы после лечения РОЖРС, полностью редуцируются. При этом на первый план выступает «пренебрежительное» [177], подчас с оттенком бравады, отношение к проблемам профилактики РШМ (массаж, частая инсоляция, чрезмерные физические нагрузки). Вместе с этим обнаруживается тенденция переложить ответственность за свое здоровье на плечи близких, когда проведение профилактических манипуляций реализуется лишь после неоднократного напоминания родственников.

Ипохондрическое развитие по типу паранойи борьбы (Гипопараноическое²⁵ ипохондрическое развитие) (n=13)

Характеристика представленного варианта паранойяльного ипохондрического развития, сопоставимого с паранойей борьбы (Kampfparanoja) [353] не соотносится ни с одним из ранее описанных в доступной литературе характеристик ипохондрического развития. Длительность катамнеза РОЖРС составила $5,8 \pm 3,9$ лет. Средний возраст больных составил $54 \pm 7,45$ лет.

Термин «паранойя борьбы» был предложен Э. Кречмером для обозначения паранойяльного сутяжного бреда («сутяжное помешательство») возникающего по

²⁵ «Гипопаранойя» - термин введенный F.Thomsen [538] для обозначения паранойяльных состояний (мягкой паранойи), возникающих по механизмам, свойственным психогениям, и не обнаруживающим тенденцию к усложнению и проградцентному развитию

мысли автора под влиянием психотравмирующих обстоятельств и как патологическая интерпретация жизненных событий на почве особого личностного предрасположения (повышенное самомнение, эгоизм, живость воображения и интеллектуальная недостаточность). При описании данного варианта ипохондрического развития термин Э. Кречмера заимствован вследствие сопоставимой патологической активности, включая и сутяжные действия (направленные на получение медицинской помощи). Однако, ипохондрическое развитие у наблюдавшихся нами пациентов онкологического стационара определялось усилением психопатологических проявлений преимущественно гипопараноического типа [347] и ограничивалось сверхценными идеями максимально возможного преодоления болезни, не достигающими уровня бредовых феноменов и не обнаруживающих тенденции к генерализации.

Необходимо также указать и на отличие анализируемых случаев от представленных в ряде предыдущих публикаций [31; 53] наблюдений в рамках паранойи изобретательства у больных с соматическими заболеваниями, предполагающей создание новых способов избавления от болезни; в рассматриваемых случаях на первом плане борьба с болезнью, ее «превозмогание» с помощью традиционных, но максимально интенсифицированных методов терапии.

По данным оценки вклада конституционально-личностной патологии в формировании развития по типу «паранойи борьбы» с использованием традиционно выделяемых типов расстройств личности (МКБ-10) выявлены патохарактерологические свойства, встречающиеся не только у параноических личностей (n=10, 76,9%), но также в круге шизоидных (экспансивный полюс) – 25% (n=3). Подобные наблюдения сопоставимы с результатами ранних исследований конституционального склада, предрасполагающего к манифестации паранойяльных реакций (ПР). В соответствии с данными этих наблюдений ПР могут возникать не только у паранойяльных психопатов, но и у лиц с иными

патохарактерологическими чертами, в том числе, у шизоидных личностей [105; 106; 109; 353; 554], при истерических РЛ [74; 82].

В некоторых из наших наблюдений (n=3, 23%) у пациентов в анамнезе отмечались кратковременные сенситивные реакции, связанные с семейными конфликтами или со служебными неудачами. Однако, сходных по размаху и степени выраженности психопатологических расстройств с описанными параноидными реакциями, возникающими вслед за обострением онкологической патологии, среди пациентов представленной выборки в прошлой жизни не отмечалось.

С целью поиска путей установления более точных психосоматических корреляций была выбрана оценка с позиции дименсионального подхода [377], в частности, реализованного в контексте психосоматических расстройств в предложенной LemkeR. [30] модели соматоперцептивных психопатий в рамках 4 типов (невропатия, соматотония, акцентуации с явлениями проприоцептивного диатеза и сегментарной деперсонализации). В рамках такого подхода у пациентов изученной выборки можно выделить преморбидные свойства, присущие пациентам с развитием по типу «паранойи борьбы»: соматоперцептивная акцентуация по типу соматотонии.

Ипохондрическое развитие с доминирующей идеей борьбы с онкологическим заболеванием во всех представленных случаях формировалось на стадии рецидива/прогрессирования онкологического заболевания (рецидивы опухоли, метастазы в других органах, тканях и т.п.). Больные, будучи осведомлены о неблагоприятном развитии патологического процесса, сохраняют присутствие духа, не впадают в отчаянье и не обнаруживают признаков гипотимии. Напротив, становятся более стеничными, добиваясь проведения химио-/ лучевой или других видов терапии не в диспансерах по месту жительства, а в ведущих онкологических учреждениях, проявляют необычное, не свойственное ранее упорство. При отказе в одном медицинском учреждении (в связи с отсутствием показаний, технических средств или соответствующих

медикаментов), немедленно, обнаруживая сутяжную активность, обращаются в высшие инстанции, требуют консультаций авторитетных специалистов и лечебной помощи. При этом идеи преодоления болезни приобретают свойства сверхценных образований. Больные полны решимости «бороться до конца», вырабатывая план «сопротивления» болезни, целиком поглощены процессом терапии: будучи на амбулаторном лечении, месяцами, а иногда, годами, забывая о семье и домашних делах, буквально днюют и ночуют в больнице, вникают в мельчайшие детали лечебного процесса, делятся опытом с соседями по палате. При возникновении задержек в получении необходимых лекарственных средств, обращаются в вышестоящие медицинские и административные инстанции, тратят на поиски лекарств дни и недели, обзванивая все диспансеры и аптеки города, области. Ради освоения всего объема медицинской помощи отказываются от профессиональной деятельности, оставляя без внимания повседневные житейские нужды и обязанности, развивают кипучую, но одностороннюю активность, становясь при этом все менее приспособленными к практической жизни, равнодушными к родственникам.

На поздних, терминальных стадиях заболевания (3 наблюдения), несмотря на тяжелое соматическое состояние в рассматриваемых 13 наблюдениях с развитием по типу «паранойи борьбы» гипотимии не отмечалось, выявлялись лишь умеренно выраженные астенические расстройства, в то время как для большинства (45-65%) пациентов находящихся на терминальных стадиях онкологических заболеваний характерно возникновение депрессий [381]. Более того, на первый план выступает картина гипомании, значение которой для формирования паранойяльных проявлений подчеркивал в свое время SpechtG. [506] и EwaldG. [243]. В данном случае можно провести аналогию с более поздними исследованиями паранойяльных состояний у пациентов с другими соматическими заболеваниями. Так, Н. Schwarz [490] в пределах гипоманиакальной ипохондрии²⁶ описывает состояния, характеризующиеся неумеренной активностью больных с соматической патологией, придумывающих все

²⁶ позже был введен термин эйфорической ипохондрии К. Leonhard [368], но не у соматических больных

новые и новые методы наблюдения за своим состоянием и способы борьбы с недугом. При этом сами жалобы становятся и полем деятельности, и побудительным мотивом поступков. Устранение же своеобразно понимаемой причины болезни не только не представляется невозможным и бесперспективным, но, напротив, "обещает успех и приобретает большую важность, чем сам недуг". Сходные наблюдения больных с паранойяльными расстройствами, протекающими на фоне повышенного аффекта, возникающими в ряде случаев на фоне соматических заболеваний, приводит и J. Lange [361]. Автор отмечает, что в подобных случаях "представление о болезни" становится содержанием синдрома, проявляющегося попытками применить все новые и новые медицинские средства, предложить врачу эксперимент с одновременным использованием самых разных лечебных методов.

В наблюдаемых нами случаях, пациенты с злокачественными новообразованиями, будучи в тяжелом соматическом состоянии, перенесшие несколько калечащих операций, после которых вновь регистрируются многочисленные рецидивы, несмотря на медицинские противопоказания и вопреки рекомендациям врачей, добиваются повторных хирургических вмешательств. Будучи уверенными в возможности полного излечения от тяжелого соматического страдания, продолжают борьбу с «недобросовестной», как им кажется, системой здравоохранения. После получения отказа в оперативных вмешательствах (из-за высокого риска летального исхода) в одной клинике, добиваются рассмотрения вопроса о госпитализации и хирургического лечения в другом стационаре, прибегая при этом к шантажу руководства больниц (устраивают сидячие бойкоты и голодовки перед кабинетами главных врачей и т.п.). При невозможности самостоятельно добиться получения «адекватного объема медицинской помощи» из-за тяжести соматического состояния, включают в борьбу родственников, которых индуцируют, настраивая их на борьбу против препятствий в получении медицинского обслуживания.

В качестве клинического примера приводим наблюдение:

Больная Р., 59 лет

О деде и бабушке по обеим линиям сведений нет.

Отец по характеру мягкий, уступчивый, замкнутый. Умер в возрасте 59 лет от сердечно-сосудистого заболевания.

Мать отличалась упрямой принципиальностью, властностью, категоричностью, стремилась держать под контролем всех домочадцев. Бурно реагировала на незначительные признаки неуважения со стороны детей, могла серьезно их наказать: лишала обеда, прогулок с друзьями и т.п. Работала поваром, часто меняла место работы в связи с конфликтами и неуживчивым характером. Смерть мужа восприняла с позиции материального урона. Умерла в возрасте 71 года от рака молочной железы.

Брат – 61 года, по характеру упрямый, обидчивый. В детском и юношеском периодах был склонен к сенситивным реакциям: длительные обиды на родителей, сестру; конфликты, связанные с академической неуспеваемостью (вслед за провалом на экзаменах возникало убеждение, что более успешная сестра и другие родственники всячески надсмехаются над ним). С возрастом стал более уверенным в себе, создал семью, успешно работает в строительной компании.

Анамнез:

О раннем развитии сведений нет. В дошкольных учреждениях адаптировалась легко, росла шустрой, активной, предпочитала подвижные игры. С детства отмечались такие черты, как прямолинейность, убежденность в собственной правоте, обостренное чувство собственного достоинства. В классе среди сверстников слыла правдолюбом, отстаивала права «слабых», могла спровоцировать драку, чтобы защитить интересы «несправедливо обиженных».

В школу пошла с 6 лет. Училась на «5», «4». Отличалась педантичностью, усидчивостью, к заданиям относилась с ответственностью, не приходила на уроки не подготовленной. Из школьных предметов предпочитала точные науки: любила физику, химию, геометрию. По окончании школы поступила в

университет. Училась увлеченно, занималась общественной работой. С юности и на протяжении всей жизни оптимистична, никогда не унывала, большую часть времени пребывала в несколько приподнятом настроении. В компании однокурсников была лидером.

Симпатию к противоположному полу испытывала с 17 лет. Во взаимоотношениях проявляла инициативу, замуж вышла в 24 года по любви, от брака сын – 32 года. Беременность и послеродовой период протекали без изменения настроения. В браке прожила 5 лет. Развелась по собственной инициативе, причиной развода, со слов пациентки, стали частые алкоголизации супруга. После развода в течение 2-3 х месяцев была подавлена, тревожна, боялась, что не сможет самостоятельно поставить сына на ноги, эпизодически нарушался сон. В этот период продолжала работать, справлялась с обязанностями по хозяйству. В дальнейшем на работе заводила кратковременные романы без серьезных обязательств, которые воспринимала как доказательство своей женской привлекательности.

Сына воспитывала в соответствии с собственной концепцией формирования «настоящего мужчины». Считала, что ребенку с детства надо прививать такие качества, как самостоятельность, справедливость. С 6 лет оставляла его дома одного до своего прихода с работы, на которой зачастую задерживалась допоздна. Не любила проявления ласки, никогда не позволяла себе с ним «сюсюкаться», общалась наравне, как со взрослым. Позже, когда сын подрос, активно вмешивалась в его личную жизнь, старалась держать под контролем его отношения с девушками, в каждой находила негативные качества, которые считала неприемлемыми для совместного проживания.

Большую часть трудовой деятельности провела в департаменте по социальным вопросам. Всегда была увлечена работой, связанной с социально-бытовым обслуживанием пожилых граждан, инвалидов и ветеранов. Часто сама отыскивала стариков, у которых не было родственников или соматически тяжелых пациентов, нуждающихся в уходе. Пристраивала их в дома

престарелых или добивалась через государственные службы помощи ухода за ними социальных работников, сиделок. Продолжала следить за их судьбой, добивалась для них дополнительных субсидий, льгот. Участвовала в работе районных общественных организаций. За несколько лет работы заслужила имидж «неподкупного» чиновника. Так, в конце 90х отстояла здание дома престарелых, которое планировалось снести для строительства магазина и автосервиса. Угрожала владельцам проекта судом и скандалом с привлечением общественности города. Добилась переноса строительства в другое место. На работе отличалась аккуратностью, добросовестностью. Близких друзей и подруг было немного, однако, приятельские отношения поддерживала почти со всей администрацией города. Посещала собрания, торжественные открытия объектов города, активно выступала на совещаниях.

На протяжении всей жизни получала удовольствие от занятий физкультурой: с подросткового возраста занималась лыжным спортом, играла в волейбол. Нравилось чувствовать напряжение мышц, слаженность движений. С 38 лет (после просмотра телепередачи о омоложении организма) загорелась идеей оздоровления: каждое утро бегала трусцой по 3 км., исключила из рациона питания жиросодержащие продукты, старалась употреблять пищу, приготовленную на пару. Активно следила за весом, стала использовать натуральную косметику для поддержания здоровья кожи лица. Очень гордилась своей спортивной фигурой, считала себя привлекательной и молодой.

Первые признаки онкологического заболевания проявились в возрасте 55 лет (в мае 2006 года), когда стала отмечать боли и дискомфорт внизу живота. Обратилась к гинекологу, после обследований выявлено образование правого яичника и рекомендована операция. Узнав о том, что опухоль яичника злокачественна, появилось выраженное беспокойство, тревога и страх смерти. Стала раздражительной, жаловалась, что жизнь несправедлива к ней, считала, что после всех ее добрых дел она не заслужила такого наказания. В течение нескольких дней нарушился сон с трудностями засыпания, ранними

пробуждениями. Вечером перед глазами вставали тревожные картины ближайшего будущего – представляла себя глубоким инвалидом: лысой, кахектичной, неспособной себя обслуживать. Однако, со слов сына через 3-4 дня выраженная подавленность и тревога редуцировались. Занялась поиском места проведения операции. Хирургическое лечение включало гистерэктомию с двусторонней аднексэктомией и оментэктомией. Перед операцией вновь усилилась тревога, ухудшился сон: не могла уснуть в течение 2-3 часов, обдумывала возможные варианты развития заболевания. Боялась, что хирурги не смогут резецировать всю опухоль, представляла, что болезнь в ближайшие месяцы распространится на весь организм. Часто обращалась к медицинскому персоналу, старалась узнать обо всех возможных послеоперационных осложнениях и о том, как с ними «бороться». Давала сыну указания, рассказывала в подробностях, как он должен себя вести при всех возможных вариантах развития событий после операции: к кому обращаться из влиятельных людей за помощью в случае необходимости взять ее в Москву, мнению каких врачей доверять, где нанимать сиделку и т.п.

Операция прошла без осложнений. В послеоперационном периоде быстро восстановилась, через 2 дня после хирургического вмешательства смогла самостоятельно передвигаться по палате, обслуживала себя. Узнав от врачей об успешном проведении операции и хорошем прогнозе болезни «воспаряла духом». Несмотря на боли в области послеоперационной раны, старалась не фиксироваться на них, активно «расхаживалась», старалась каждый день ставить маленькие рекорды: ходила по коридору отделения, самостоятельно одевалась, бинтовала ноги и т.п. Со слов сына после операции вернулось свойственное на протяжении жизни повышенное настроение, улучшился сон.

Через 4 недели после выписки вернулась к трудовой деятельности, совмещая работу с проведением химиотерапии (химиотерапия проводилась в последующие 6 мес. амбулаторно). Перед очередным курсом химиотерапии и за 2-3 дня ухудшился сон, обострялась тревога, опасения возможного

прогрессирования заболевания, которое могут выявить при обследовании. В течение 3-4 дней после химиотерапии чувствовала слабость, тошноту, в эти дни не работала. В остальное время с работой полностью справлялась, по-прежнему посещала все мероприятия в городе, активно участвовала в собраниях и заседаниях. Несмотря на облысение старалась выглядеть естественно: подкрашивалась, носила парик с прежней длиной и цветом волос.

После проведенной адъювантной химиотерапии в течение последующих 2х лет чувствовала себя удовлетворительно. Вернулась к прежнему образу жизни, немного снизив физические нагрузки: обязанности по дому переложила на сына, сменила пробежки на 20-ти минутную утреннюю зарядку.

Через 2 года в 57 лет (в июле 2008 г.) были выявлены признаки рецидива заболевания. Восприняла сообщение об ухудшении состояния здоровья как очередной вызов судьбы. В первый момент была растеряна, подавлена «вся сжалась в комок». Однако, уже через несколько часов взяла себя в руки, почувствовала дополнительный прилив энергии, ощутила, что «голова заработала как-то особенно ясно». С первого же дня приняла для себя решение «бороться до победного конца», поняла, что дальнейшее лечение возможно только в столице или за рубежом. Возникла убежденность в том, что вероятной причиной прогрессирования заболевания стала некомпетентность врачей в родном городе. Перед приездом в Москву заранее выбрала 2х специалистов, заслуживающих, по ее мнению, доверия и пройдя многочисленные инстанции, добилась лечения у них.

Психическое состояние (первый осмотр психиатром 26.10.2008)

В начале беседы с психиатром осторожна, подозрительна, напряжена, старается скрыть некоторые детали своей жизни. В конце беседы созналась, что весь разговор записывала на прослушивающее устройство, которое висело у пациентки на шее под одеждой. В случае неудовлетворяющего ее хода беседы планировала пожаловаться руководству больницы, предоставив материалы записи.

Речь с напором, громкая, модулированная. Несмотря на внешнее спокойствие, очень озабочена прогрессированием заболевания. Тревожна, напряжена, перед сном «прокручивает» в голове мысли о болезни, фиксирована на ощущениях. Любое изменение в самочувствии связывает с течением онкологического заболевания, «прислушивается к организму».

Подробно рассказывает о том, как добивалась приема к врачам, которые, по ее мнению, заслуживают доверия. Не намерена останавливаться на достигнутых результатах лечения, настроена посвятить свою жизнь борьбе с недугом. Несмотря на то, что чувствует в себе силы продолжить профессиональную деятельность, считает более рациональным направить их на восстановление здоровья. Приняла твердое решение добиться проведения химиотерапии за границей. Показывает текст письма к президенту, где требует выделение квоты на дальнейшее лечение за рубежом. Рассказывает о том, что за период лечения в Москве успела обратиться во многие инстанции, добилась приема к высокопоставленному чиновнику для ускорения процесса выезда в Европейские страны для прохождения химиотерапии.

Соматический статус (26.10.2008):

Диагноз: Злокачественное новообразование яичника, С56, канцероматоз брюшины, плеврит слева. Стадия по системе TNM: T3cNxM0. Стадия опухолевого процесса по FIGO: III C

Цитологическое заключение: аденокарцинома

Анамнез (соматического состояния): в мае 2006 года при обследовании выявлен рак яичников, направлена онкологический диспансер по м/ж, проведено хирургическое лечение: гистерэктомия с двусторонней аднексэктомией и оментэктомией с последующим проведением адьювантной химиотерапии (линия I): паклитаксел 175 мг/м²-340 мг, карбоплатин АУК 6-745 мг. Прогрессирование через 2 года после проведения полного курса химиотерапии I линии (метастазы в паховые лимфоузлы, брюшину).

Катамнез (с октября 2008 г по сентябрь 2010г):

После получения отказа в предоставлении квоты на лечение за рубежом появилась раздражительность, гневливость, стала срывать на сына. Обвиняла власть имущих в равнодушии к «заслуженным» гражданам, писала гневные письма в высшие инстанции. Добилась выделение квоты на проведения химиотерапии и дальнейшего лечения в Москве, отказалась от предложения лечиться в родном городе. Химиотерапию (гемцитабин 650 мг/м² и липосомный доксорубицин 30 мг/м²) по поводу прогрессирования заболевания получала амбулаторно в РОНЦ им. Н.Н. Блохина с октября 2008 по май 2009г. На фоне химиотерапии отмечалась положительная динамика. После окончания курса химиотерапии, несмотря на рекомендации врачей РОНЦ продолжить наблюдение по месту жительства, пациентка отказалась уезжать из Москвы в связи с убежденностью в том, что наблюдение у московских врачей гораздо эффективнее для предотвращения возможного ухудшения соматического состояния.

Во время проживания в Москве все свои сбережения тратила на оплату квартиры в дорогостоящем, экологически благоприятном районе столицы в доме, расположенном рядом с лесопарком. Считала, что проживание рядом с лесным массивом способствует укреплению иммунитета и выведению из организма токсических веществ. Заставляла сына покупать лучшие продукты, признавала в качестве съедобной - провизию, закупленную на самых дорогих рынках столицы, а не в сетевых супермаркетах. Придерживалась особой, составленной самостоятельно на основе проработанной литературы и советов из телепередач диеты: ела преимущественно рыбу, телятину, крольчатину, приготовленные на пару овощи. Считала, что такая еда способствует «общему оздоровлению», так как содержит меньше всего генно-модифицированного содержимого и канцерогенов. Каждый день с утра выпивала по 300гр. гранатового сока, вечером - по бокалу французского красного вина, чтобы «восстановить» формулу крови. Заставляла сына доставать черную икру,

которая, по ее мнению, должна была восстанавливать иммунитет организма и бороться с опухолью. Ежедневно вне зависимости от погоды гуляла по 2 часа в лесу.

После пройденного в мае 2009 года последнего курса химиотерапии ежемесячно посещала онкологический центр, где, несмотря на отсутствие показаний, настаивала на проведении полного комплексного обследования, включая МРТ, КТ, сцинтиграфию костей и другие дорогостоящие исследования. При отказе врачей онкоцентра проводить дополнительные исследования в связи с их нецелесообразностью, обращалась в платные медицинские центры. Собирала квитанции об оплате самостоятельно инициированных исследований, пыталась получить материальную компенсацию, обращаясь во всевозможные благотворительные фонды, общественные организации.

В течение последующего года (до мая 2010 г.) соматическое состояние квалифицировалось онкологами как удовлетворительное, прогрессирования заболевания не отмечалось. В июне 2010 года на очередном обследовании в РОНЦ им. Н.Н. Блохина отмечен активный рост опухолевой ткани в малом тазу. Назначен очередной курс химиотерапии. В течение 3х месяцев на фоне проводимого лечения отмечалось стремительное распространение метастазов по брюшине, выявлены отдаленные метастазы в печени, плеврит, асцит. В сентябре 2010 года была повторно госпитализирована в РОНЦ им. Н.Н. Блохина.

Психическое состояние (повторный осмотр психиатром 11.10.2010г., возраст пациентки 59 лет)

Пациентка лежащая (в связи с выраженным асцитом, интоксикацией, болевым синдромом, распространенными метастазами по брюшине и в печени) (см. соматический статус). Пониженного питания, выражение лица, напряженное. Несмотря на тяжелое соматическое состояние храбрится перед врачами, другими пациентами, сыном. Согласилась на беседу с психиатром после

уверения лечащих врачей о необходимости психофармакотерапии для снижения болевого синдрома. Речь с напором, модулированная, громкая. Переведена в отдельную палату в связи с частыми конфликтами с другими больными: требовала от них соблюдения строгого режима в отношении часов сна-бодрствования, полной тишины и покоя. Назойлива к медицинскому персоналу: постоянно требует повышенного внимания, добилась от руководства центра индивидуального поста.

В связи с невозможностью хирургического лечения по причине распространенности опухолевого процесса, пациентке в оперативном вмешательстве отказано. Несмотря на отказ и разъяснения его причины, больная продолжает писать многочисленные жалобы и обращения к руководителям РОНЦ и вышестоящие инстанции. При этом, будучи не в состоянии самостоятельно писать, активно вовлекает сына в свою сутяжную деятельность. Заставляет его подавать жалобы на руководство центра: обвиняет хирургов в нежелании ее оперировать, уверена, что они не хотят брать на себя ответственность за проведения сложной операции, «ищут в жизни легкие пути». Убеждена, что хирургическое вмешательство с иссечением опухолевых масс из брюшины и удаление метастазов печени возможно. Требует перевода ее в другой стационар, где ей не откажут в хирургическом лечении. Вместе с тем, продолжает попытки получить квоту на лечение за границей: уверяет сына, что голодовка перед кабинетом директора центра, приведет к желаемому результату: тот «вынужден будет подключить свои связи с западными онкологами». Обвиняет врачей в недобросовестности, нежелании сделать большее, чем стандартный объем ухода за тяжело больным. Вспоминает о всех своих «заслугах перед обездоленными и ущемленными». Убеждена в возможности полного исцеления от рака. Уверяет врача, что в ее силах побороть рак, необходимо только добиться от онкологов максимума их возможностей. Приводит примеры «чудесных» исцелений. Уверена, что настоящее ухудшение временное: «как только добьется адекватной помощи,

организм подключит все свои ресурсы борьбы с раком и сам справится с опухолевыми клетками»

Соматический статус на 11.10.2010:

Диагноз: Злокачественное новообразование яичника, С56, канцероматоз по брюшине, плеврит слева. Метастатическое поражение печени. Стадия по системе TNM: T3cNxM0. Стадия опухолевого процесса (FIGO): IV.

Описание местного проявления: периферические лимфатические узлы не увеличены, ослабление дыхания в нижних отделах с двух сторон, живот вздут за счет асцита, опухолевых узлов, увеличенной вследствие поражения метастазами печени.

Маркеры: СА 125341 Е/мл.

Анализы на ВИЧ, HbS Ag, HCV, RW: отрицательные

Биохимический анализ крови: Глюкоза венозная 5,4 ммоль/л., Креатинин 72 мкмоль/л., Билирубин общий 5,2 мкмоль/л., Белок общий 64г/л., АЛТ -161 Е/л, АСТ-184Е, Щелочная фосфатаза -209Е/л, Калий - 5,05ммоль/л

Лучевая диагностика: рентгенография ОГР: в синусах левой плевральной полости - жидкость, растекающаяся в латеропозиции слоем до 2,4 см., в правой плевральной полости жидкости нет. Сердечная тень расширена до 15 см., очаговых инфильтративных изменений нет.

Описание КТ: КТ картина соответствует опухоли яичников, метастатическое поражение брюшины, печени, асцит, плеврит справа, перикардит.

Клинический разбор:

Состояние больной определяется как паранойяльное на уровне сверхценных образований с идеями борьбы с раком и достижения полного выздоровления от онкологического заболевания.

В пользу такой квалификации свидетельствуют, с одной стороны, доминирующий характер идей, их кататимная заряженность, реализующаяся сутяжной активностью (в этом плане состояние больной сопоставимо с описаниями паранойи борьбы, принадлежащими Э. Кречмеру [353]). С другой – отмечается характерная для сверхценных образований тесная связь всего контекста притязаний с реальной ситуацией соматического страдания без свойственной сверхценному бреду тенденции к усложнению, систематизации идей отношения и недобросовестного выполнения медицинского долга, без формирования идей преследования.

Формирование сверхценных идей, реализующихся в пространстве соматического заболевания, тесно связано с рецидивом злокачественного образования²⁷ 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» [35].

Дальнейшая динамика определяется персистированием на протяжении более 2х лет сверхценных идей с нарастающими по мере ухудшения соматического состояния (прогрессирование метастатического поражения) явлениями сутяжной активности. Такой траектории патохарактерологических изменений адекватна квалификация паранойяльного развития. Характеристике паранойяльного развития соответствуют следующие, наблюдающиеся в рассматриваемом случае, клинические проявления:

- 1) Поглощенность одной доминирующей идеей (борьба с онкологическим заболеванием, приобретающей характер одержимости [329])

²⁷ На этапе диагностики онкологического заболевания не отмечается задействование основной патохарактерологической дименсии – реакция на диагностику РОЖРС малоспецифична и квалифицируется в рамках тревожно-фобической нозогенной реакции, характерной для большинства пациенток вне зависимости от диагностируемого РЛ. В ходе ремиссии онкологического заболевания в течение 2х лет обнаруживается тенденция к снижению уровня тревоги, персистирующей на субклиническом уровне и не определяющей полностью поведение пациентки. Необходимо отметить лабильность эмоционального фона с отчетливыми усилением тревожно-фобической симптоматики в связи с предстоящими диагностическими обследованиями (по типу «невроза ожидания» Иванов С.В. [52]) – такая закономерность обострения тревожных расстройств является универсальным вариантом течения нозогений у онкологических больных и возникает у пациентов на базе различных конституциональных предрасположений [31; 126; 128]).

- 2) Изменения, имеющие целью реализацию сверхценной идеи, всего образа жизни (переезд в Москву, выбор для места жительства зеленой зоны, способствующей оздоровлению, диетические мероприятия и т.п.)
- 3) Индукция ближайших родственников, вовлеченных в мероприятия, связанные с паранойяльной (сутяжной) активностью (составление писем, подача жалоб и т.п.)

В пользу квалификации паранойяльных расстройств в рамках патологического развития личности свидетельствует как структура конституционального предрасположения, так и семейной отягощенности.

В структуре наследственного отягощения необходимо подчеркнуть значительное конституционально-генетическое предрасположение, проявляющееся у членов семьи в виде гомономных симптоматики и преморбидному складу пробанда расстройств параноического круга у матери и брата.

Преморбид пациентки определяется в рамках паранойяльного РЛ: в характере больной до манифестации онкологического заболевания проявлялись ригидность, настойчивость и упорство, стойкость аффекта, обостренное чувство собственного достоинства, настороженность, обидчивость, стремление быть лидером во всем, доказать свое превосходство – качества, характерные для личностей параноического склада [35; 100; 136]. Позже, в профессиональной деятельности эти черты проявлялись в убежденности в своей правоте и непогрешимости. При этом необходимо отметить одну из дименсий паранойяльного склада пациентки, которая в плане дальнейшей спровоцированной соматическим заболеванием динамики, приобретает первостепенное значение, внося существенный вклад в клиническую структуру сверхценных комплексов. Речь идет о преморбидно свойственной склонности 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.). Можно предположить, что именно эта

дименсия является в рассматриваемом наблюдении основным предрасполагающим к паранойяльному развитию фактором. В пользу правомерности такого предположения свидетельствуют наблюдающиеся в процессе динамики паранойяльной психопатии изменения вектора сутяжной активности с условно альтруистического на сугубо эгоцентрический (направленный на борьбу за сохранение здоровья). Именно такие переакцентуации личности и являются клиническим маркером патологического развития личности.

Необходимо подчеркнуть наличие еще одной предрасполагающей к патологическому развитию личности в условиях жизнеугрожающего соматического заболевания дименсии. Отношение пациентки к своему здоровью на протяжении жизни можно расценивать как конституционально обусловленную соматопсихическую акцентуацию по типу соматотонии [497], роль которой в формировании ипохондрических развитий при соматическом страдании подчеркивается в ряде исследований [97]. Определяющей особенностью соматоперцептивной психопатии в представленном случае является «спортивная аддикция», реализующаяся потребностью в регулярных спортивных нагрузках, а также тенденция к соблюдению «здорового» образа жизни (потребление «здоровых» продуктов, омолаживающей косметики и пр.). Такого рода патохарактерологические особенности рассматриваются некоторыми исследователями в рамках понятия «скрытой ипохондрии» [178].

В связи со сходством клинических проявлений паранойяльных состояний с преобладанием сверхценных идей у психопатов с бредовыми феноменами, в частности, сверхценным бредом, в рамках вялотекущей паранойяльной шизофрении, возникает необходимость в дифференциальной диагностике этих расстройств. В пользу квалификации психопатологических расстройств в рамках патологической динамики РЛ в представленном наблюдении можно привести следующие аргументы:

- 1) психопатологические расстройства в наблюдаемых случаях паранойи борьбы носят ограниченный, монотематичный характер, не отмечается тенденции к генерализации, не происходит расширение паранойяльных расстройств за пределы сверхценного образования. Несмотря на продолжающуюся годами «борьбу» с болезнью, дальнейшей трансформации клинических проявлений не наблюдается, не возникает идей иного, не связанного с ситуацией онкологического заболевания, характера (бред преследования и т.п.).
- 2) отмечается тесная связь психопатологических расстройств с ритмом течения онкологического заболевания (тенденция к обострению или, наоборот, некоторому послаблению паранойяльных расстройств, носит четкую зависимость от улучшения или ухудшения соматического статуса)
- 3) отсутствие в анамнезе указаний на наличие каких-либо аутохтонных, в том числе паранойяльных сдвигов
- 4) отсутствие характерных для эндогенного процесса когнитивных нарушений и дефицитарных изменений личности в анамнезе

Таким образом, описанный вариант развития паранойяльных расстройств позволяет квалифицировать их в рамках спровоцированных онкологическим заболеванием динамики расстройств личности с формированием и последующим усилением психопатологических проявлений паранойяльного круга.

Соматореактивная циклотимия (n=12) [88]

История изучения циклотимии, сопряженной с соматической патологией, насчитывает не одно десятилетие. Особое внимание привлекает монография Pierre-Kahn «Циклотимия» («LaCyclothymie») [450]. Обращаясь к проблеме формирования аффективных расстройств у пациентов с соматическими

заболеваниями автор не ограничивается простой констатацией перекрывания симптомокомплексов, относящихся к гетерогенным формам патологии, а предпринимает попытку патогенетического анализа рассматриваемых психосоматических соотношений. По мнению Pierre-Kahn соматическая патология (сахарный диабет, ревматоидный артрит, дерматозы, болезни печени и почек и т.д.) может приводить к стойким изменениям в соматопсихической сфере, которые, интегрируясь с конституциональными факторами предрасположения к аффективным расстройствам (биполярным аффективным фазам), формируют «соматический диатез».

В работе Д.Д. Плетнева «К вопросу о «соматической» циклотимии» [83] на примере 2-х клинических наблюдений описываются соматизированные биполярные фазы у пациенток с нейроэндокринными нарушениями при заболеваниях органов женской репродуктивной системы (в одном случае - хирургическое удаление кисты яичника, в другом – аменорея с последующей успешной терапией женскими половыми гормонами).

В последующих более поздних исследованиях получены дополнительные доказательства соучастия соматической патологии в манифестации/экзацербации и клинической картине аффективных/биполярных расстройств [394]. Г.Н. Миронычев [72], анализируя случаи одновременной манифестации биполярного аффективного расстройства и язвы 12-перстной кишки, указывает на прямую зависимость выраженности аффективных нарушений от динамики соматической патологии. По данным В. Вауне [157] ишемическая болезнь сердца и цереброваскулярная патология сопряжены с повышением частоты как униполярной депрессии и дистимии, так и биполярного расстройства (БАР). При этом автор указывает на увеличение частоты униполярных депрессий и БАР I типа у пациентов, страдающих цереброваскулярной патологией.

В контексте анализа психосоматических соотношений связь аффективной и соматической патологии рассматривается в психопатологическом пространстве ритмологической модели депрессий [99]. Анализируя закономерности

формирования и течения депрессивных состояний у пациентов с атопическим дерматитом (АД, n=92), гипертонической болезнью (ГБ, n=115) и ишемической болезнью сердца (ИБС, n=56) авторы приходят к выводу, что рецидивирование депрессивных фаз находится в прямой зависимости от стереотипа течения соматического заболевания: соматическая патология таким образом выступает в качестве самостоятельного фактора, задающего ритм аффективных расстройств. Сходные данные о подчиненности динамики депрессивных расстройств закономерностям течения сердечно-сосудистой патологии получены в исследовании Степановой Е.А. [107]. Обследование 106 пациентов с ИБС и коморбидными депрессивными состояниями показало, что в большинстве случаев (86,8%) аффективные расстройств развиваются под влиянием соматогенных и нозогенных преципитирующих факторов, манифестация депрессивных фаз в этих случаях определяется заимствованным ритмом, осциллятором которого является сердечно-сосудистое заболевание.

Во всех представленных 12 случаях психопатологические расстройства манифестировали после диагностики онкологического заболевания в рамках депрессивного эпизода. Длительность первой депрессивной фазы варьировала от 3 до 14 месяцев (среднем $8,64 \pm 2,39$ мес.). Во всех случаях вслед за манифестным депрессивным эпизодом следовала гипомания, в 3-х наблюдениях - без ремиссии (сдвоенная фаза), в 9 случаях – после ремиссии средней длительности $3,25 \pm 2,06$ месяцев. Средняя длительность гипоманиакальной фазы составила $5,27 \pm 3,6$ мес. За период обследования во всех изученных случаях альтернирующее течение БАР реализуется как минимум 1 ремиссией.

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. Всего в изученной выборке за период катамнестического наблюдения зафиксировано 36 повторных аффективных эпизодов, по 1-3 эпизода у каждого

пациента. Среди последних преобладали депрессивные фазы – 21 эпизод, из них спровоцированные обострением соматической патологии - 15 против 6 аутохтонных. Из 16 повторных гипоманиакальных эпизодов 9 развивались аутохтонно, 7 были связаны с формированием стойкой ремиссии онкологического заболевания и значительным улучшением соматического состояния пациенток. 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 (высокие шансы на выживание), нивелирование признаков болезни (редукция соматических симптомов, в первую очередь - болей, явлений астении) с улучшением общего самочувствия.

Клиническая картина полярных эпизодов аффективного расстройства представлена психопатологическими проявлениями патологии эндогенного круга, перекрывающимися с психогенно/нозогенными симптомокомплексами.

В ряду признаков циркулярной меланхолии в структуре депрессивного эпизода на первый план выступает витальная тоска, тревога с апатией и ангедонией, с отчетливым суточным ритмом (усилением тоски в утренние часы), нарушением витальных функций (нарушение сна, снижение аппетита). В рамках гипоманиакального эпизода выявляется относительно равномерное, стабильное ускорение ассоциативных и моторных процессов с явлениями сенсорной гиперестезии, общим повышением витального тонуса, гиперактивностью, не ограничивающуюся только необходимыми в ситуации онкологической болезни мероприятиями, и пр. Наблюдается витализация аффекта с ощущением прилива сил, энергии, чувством омоложения, ощущением «сверхздоровья». Отмечается сокращение потребности во сне (до 5-6 часов в сутки), повышенная работоспособность, расширение сферы деятельности, но в пределах конвенциональных норм.

Стойкий психогенный комплекс, связанный с ситуацией онкологического заболевания, в пределах описанных эпизодов реализуется следующим образом. В рамках депрессивных состояний в сознании пациентов стойко доминирует ситуация онкологической болезни, наблюдается персистирование тревожно-фобической симптоматики – стойкие опасения неблагоприятного исхода заболевания с соматизированными расстройствами (вегетативная лабильность с преимущественно ваготоническими проявлениями), танатофобия. Обострения тревоги и углубление аффективных расстройств провоцируются обстоятельствами онкологического заболевания - ожидание операции, результатов очередных обследований, сосредоточенность стремлений и действий на организации максимально эффективного лечения и пр.

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»).

Ремиссии, разделяющие аффективные фазы, носят характер симптоматических [96; 250; 425] несмотря на редукцию аффективных нарушений и восстановление свойственной пациенту активности (в отсутствие ограничений, накладываемых соматическим состоянием), полного выздоровления не отмечается. Во всех наблюдениях в периоде между аффективными фазами сохраняются явления латентной тревоги с явлениями аффективной неустойчивости, обостряющимися перед очередными обследованиями и редуцирующейся при благоприятных результатах диагностических тестов.

В плане коморбидности с соматической патологией могут быть рассмотрены и признаки атипичности течения аффективного заболевания. Даже учитывая ограниченный интервал психопатологической оценки (средняя длительность катамнеза онкологического заболевания 9,6 лет) следует отметить, что у пациенток представленной выборки в рассматриваемом временном континууме не наблюдается свойственных биполярному расстройству закономерностей динамики. Не выявляется с течением времени учащения рецидивирования, т.е. тенденции к континуальному или быстроциклическому течению («rapidcycling» [229]). Наряду с этим не отмечается ни сокращения длительности ремиссий, ни признаков утяжеления психопатологической симптоматики в структуре последующих депрессивных и гипоманиакальных фаз.

Выявленные в представленных случаях периодические аффективные расстройства соотносятся с накоплением характерологических аномалий с акцентуациями по аффективному (гипертимическому) типу – 10 из 12 (83,3%) наблюдений. Патохарактерологические дименсии в форме гипертимии выступают в рамках гистрионного (n=5), тревожного (n=3), гипопаранояльного (n=1) и шизотипического (n=1; гипертимные, стеничные чудаки с монотонно приподнятым аффектом по Е. Kahn, 1928) расстройства личности. В 2 случаях выявлены личностные расстройства шизоидного спектра (сенситивные шизоиды по Е. Kretschmer [352]). Среди 12 пациенток наследственная отягощенность по аффективным заболеваниям у родственников I степени родства составляет 33,3%.

В качестве иллюстрации циклотимии, заимствующего ритм соматического заболевания, приводим клиническое наблюдение больной раком молочной железы с манифестацией аффективной патологии вслед за диагностикой злокачественного новообразования.

Клиническое наблюдение

Больная Б., 47 лет

Наследственность:

Мать – умерла в возрасте 71 года. По характеру энергичная, общительная. В возрасте 52-53 лет на фоне климакса отмечались явления гипотимии. В клинической картине депрессии преобладала, подавленность, плаксивость с раздражительностью, снижение активности. Состояние редуцировалось самостоятельно через несколько лет.

Отец – умер в возрасте 68 лет от острого нарушения мозгового кровообращения. По характеру требовательный, неуравновешенный, конфликтный, злоупотреблял алкоголем.

Пробанд:

Больная родилась в срок. С детства была открытой, общительной, любознательной, легко сходилась со сверстниками. Уже в юношеском возрасте благодаря такому качеству как оптимистичность, способность вселять в окружающих уверенность в успехе и благополучии приобрела множество друзей. В школьные и студенческие годы (экономист по образованию) отличалась усидчивостью и исполнительностью. Уже в этот период обнаруживалась повышенная тревожность, испытывала внутреннее напряжение перед экзаменами или общественными мероприятиями, беспокоилась по поводу возможностей реализации взятых на себя обязательств, стремилась все выполнить идеально и в срок.

Замуж вышла по любви в 24 года, от брака 3 детей. Всегда тревожилась за детей и мужа. «Близко к сердцу» принимала служебные проблемы супруга, пыталась улаживать его просчеты в бизнесе, могла не спать ночами, обдумывая сложившуюся ситуацию, опасаясь за финансовое благополучие семьи. Как дома, так и на работе (сотрудник отдела кадров НИИ) была неизменно активной, деятельной, без труда справлялась с воспитанием детей, ведением хозяйства. Обладая хорошими организаторскими способностями по службе выполняла ответственные поручения, однако карьерного роста избегала, объясняя свой

отказ заботами о семье, опасалась перепоручить кому-либо свои обязанности по уходу и воспитанию детей.

Впервые стойкое снижение настроения возникло в послеродовом периоде (36 лет). На первый план в клинической картине депрессии наряду с подавленностью, чувством тоски и безнадежности выступала тревога. Нарушился сон, снизился аппетит (похудела после родов за 3 месяца на 8 кг). Испытывала чувство «обиды на судьбу» за болезнь детей, свое состояние связывала с установленным детям диагнозом ДЦП, часто плакала. Рисовала в своем воображении картины возможного отрицательного сценария развития болезни детей: представляла их тяжелыми инвалидами, неспособными самостоятельно обслужить себя. Тревожилась, паниковала, постоянно обсуждала с мужем будущее детей, старалась убедить его в необходимости уже сейчас задумываться о накоплениях для безбедного существования близнецов, искала возможных опекунов, которые в случае «непредвиденной смерти родителей» будут достойными воспитателями. Спустя 5-6 месяцев настроение выровнялось, однако тревога за здоровье детей сохранялась, беспокоилась при малейших изменениях в их самочувствии. При поступлении детей в школу почти ежедневно посещала образовательное учреждение – знала всех учителей, при незначительных проблемах с успеваемостью вновь обострялась тревога, сразу же принимала необходимые меры: нанимала педагогов, которые индивидуально корректировали процесс обучения.

До 43 лет серьезной соматической патологии не обнаруживалось. Редко болела, простуды, как правило, переносила на ногах, собственное здоровье никогда не было предметом повышенного внимания.

Объемное образование в молочной железе обнаружила самостоятельно в возрасте 43 лет и незамедлительно обратилась к врачу. В результате маммографии была диагностирована злокачественная опухоль. Восприняла диагноз как «смертный приговор», сразу же возникла паника с безотчетным страхом; осознавала себя беспомощной, неспособной справиться с создавшейся

ситуацией. Любое напоминание о болезни вызывало «непереносимую душевную боль», ощущение катастрофы, в связи с чем старалась избегать любой медицинской информации, делегировала мужу решение проблем по поиску специалистов, оформлению документов для госпитализации. Доминировала тревога, беспокойство за будущее детей, которых не успела «поставить на ноги». Часами плакала, ухудшился сон и аппетит.

После госпитализации в РОНЦ им. Н.Н. Блохина состояние растерянности редуцировалось, «включилась» в лечебный процесс. Узнав, что есть реальный шанс на выздоровление, без колебаний согласилась на рекомендованные лечебные мероприятия – химио-, лучевую, гормонотерапию. Перенесла радикальную мастэктомию с удалением матки с придатками. Возникшая с первых же дней гипотимия стойко персистировала, сопровождаясь чувством отчаянья, тоски, сдавления грудной клетки - «как будто на грудь плиту положили».

В течение первых сеансов химиотерапии по мере ухудшения соматического состояния вследствие побочных эффектов - изменение вкуса пищи, слабость, тошнота, диарея – утяжелялись и явления гипотимии. При этом отмечалась подчиненность депрессивной симптоматики суточному ритму - к вечеру состояние усугублялось, нарастала тревога, доминировали мысли о безысходности, неизбежности скорой смерти, нарастала апатия. Не могла уснуть в течение 1,5-2 часов, снизился аппетит, за период комбинированной терапии (7 месяцев) похудела на 7 кг.

Длительность депрессивного эпизода составила 14 месяцев. После окончания лечения и сообщения врачей об успешности проведенного курса терапии произошла резкая смена аффекта: буквально в течение 1 дня гипотимия сменилась отчетливым подъемом настроения.

Получив от врачей заверения в том, что болезнь «отступила» почувствовала, будто «все вокруг выкрасили в яркие краски», появилась надежда на благополучный исход болезни. Испытывала прилив энергии, восстановилась активность. При этом значительно редуцировалась свойственная ранее

тревожность, легко справлялась с рутинными бытовыми и семейными проблемами. Изменила обстановку в доме: перекрасила стены квартиры в пастельные тона – розовый, голубой. Старалась, чтобы в квартире каждый день были свежие цветы. По истечении месяца после завершения терапии возникло стойкое ощущение, что болезнь окончательно излечена, чувствовала себя полностью здоровой. При этом испытывала не свойственный в доболезненный период прилив сил, значительно расширила сферу деятельности: начала заниматься спортом - посещала фитнес-клуб 3 раза в неделю, где прибегала к значительным нагрузкам, ежедневно делала утреннюю зарядку, после которой занималась бегом, преодолевая за одну пробежку не менее 5 км. Чувствовала себя помолодевшей, вернувшей себе «былую юношескую форму», появился интерес к разнообразным косметическим процедурам, которым посвятила значительную часть свободного времени.

Состояние подъема длилось в течение 5-6 месяцев. Однако при относительной стабильности гипертимии эпизодически, перед каждым плановым обследованием (с интервалом 3 месяца), отмечались рецидивы тревоги - возникало беспокойство, обострялось ощущение возможной угрозы прогрессирования болезни, ухудшалось настроение, нарушался сон. По завершении обследования и известия о положительных результатах указанные явления тревоги полностью редуцировались.

Повторное депрессивное состояние развилось в возрасте 46 лет вне видимой связи с онкологическим заболеванием или какими либо другими обстоятельствами. Явления гипертимии с ощущением полного соматического благополучия внезапно (в течение 1-2 дней) сменились гипотимией. Появилась апатия, плаксивость, эпизодически испытывала подавленность, чувство тоски по утрам, жаловалась на слабость, вялость, повышенную утомляемость. Спустя 3 месяца после ухудшения психического состояния на очередном обследовании были выявлены признаки прогрессирования онкологического заболевания. После известия о метастазах в печени явления гипотимии

обострились – сформировалось стойкое, непреходящее в течение дня чувство тоски, безысходности, нарушился сон, снизился аппетит, возникла выраженная тревога. После завершения эффективного курса химиотерапии и улучшения соматического состояния проявления депрессии редуцировались (длительность эпизода составила 5 месяцев). Однако полностью здоровой себя не чувствовала, сохранялась нерезко выраженная, но стойкая подавленность, чувство тревоги, опасения о судьбе детей после ее смерти.

Психическое состояние

Выглядит моложе своего возраста, умеренно пользуется косметикой, одета модно, со вкусом. Во время беседы держится напряженно. Стремится обойти вопросы о подробностях лечения онкологического заболевания, объясняя свой отказ от детального изложения всех этапов терапии и реакций на болезнь опасением усиления тревоги. Считает, что обязана быть «мобилизированной», не «транслировать» свои проблемы близким, которые, по ее мнению, и так переживают больше, чем она. Не скрывает того факта, что занимается «приготовлениями к возможно близкой смерти»: всех пристроила – дети гарантированно поступят в институт, мужу подыскала помощницу для воспитания детей. Отмечает, что после уменьшения в размерах метастаза печени на фоне терапии почувствовала надежду на выздоровление, старается вернуться к прежним обязанностям: ведению домашнего хозяйства, занятиям с детьми. Сон с трудностями засыпания, перед сном отмечается «наплыв» тревожных мыслей, аппетит не снижен.

Соматический статус:

Диагноз: Рак левой молочной железы T2 N2 M0 от 23.08.2004 г. Вторично отечно-инфильтративная форма. Мтс в печень, над- и подключичные л/у слева. Стадия IV от 6.11.2007г. Состояние после ПХТ от 15.04.2008 г. Шифр по МКБ С 50.8

Statuslocalis: Левая молочная железа увеличена, отечна. Сосок и ареола втянуты. В верхнее- наружном квадранте определяется плотное образование с нечеткими контурами до 6 см. Пальпируются увеличенные надключичные слева до 1.0 см.

Результаты клинико-диагностического обследования:

Общий анализ крови от 12.04.2008: эритроц. $4,88 \times 10^{12}/л$, гем. 13.5 г/л, лейкоц. $5,76 \times 10^9/л$, тромбоц. $363 \times 10^9/л$.

Сцинтиграфия костей скелета от 23.02.2008: признаков очагового поражения скелета не выявлено, имеются признаки дегенеративно-дистрофических изменений в позвоночнике и суставах ног.

Разбор и обсуждение

Однозначная характеристика аффективной патологии, представленной в настоящем наблюдении, затруднена и является предметом дискуссии. Переходя к обсуждению изученного материала, следует подчеркнуть тот факт, что в этом наблюдении как и во всех представленных случаях выявляется наличие двух перекрывающихся психопатологических осей.

1. Первая ось соответствует проявлениям нозогений, что подтверждается несколькими фактами:
2. Дебют аффективного заболевания, принимающий форму реакции деморализации, клиническая картина которой складывается из тревожных расстройств с явлениями гипотимии;
3. Связь большей части аффективных фаз с эксацербацией онкологической патологии (ключевые факторы манифестации: семантика диагноза, субъективно тяжелые проявления онкологического заболевания, неблагоприятный прогноз, преобладание нерадикальных методов терапии (частые повторные курсы химио- и лучевой терапии и т.д.);

4. Соответствие денотата депрессивных и гипоманиакальных фаз с содержательной характеристикой реактивных образований: наличие «психогенного комплекса» [37] (доминирование в денотате ситуации онкологической болезни, провокация тревожно-фобической симптоматики, обстоятельствами онкологического заболевания – ожидание операции, очередных неблагоприятных результатов обследований, сосредоточенность стремлений и действий на организации максимально эффективного лечения и пр.);
5. Наличие реактивной лабильности в анамнезе (в представленном наблюдении – депрессия, возникшая после родов в связи болезнью новорожденных).
6. Вторая психопатологическая ось соответствует проявлениям аффективного заболевания:
7. Сопоставимость психопатологических проявлений депрессий с картиной циркулярной меланхолии: витализация аффекта (тоска с типичной предсердной локализацией), тревога, апатия, гиперестетический соматовегетативный симптомокомплекс [49] с парциальными расстройствами сна (нарушение ритма, сокращение длительности), редукцией аппетита, патологическим циркадианным ритмом;
8. Витальный характер гипоманиакального аффекта («витальная эйфория» по К. Leonhard [368]) – прилив сил, ощущение омоложения, значительное расширение сферы деятельности и пр.;
9. Наличие не только нозогенно и соматогенно спровоцированных, но и аутохтонных фаз;
10. Биполярный характер течения аффективной патологии - манифестация депрессивной фазой, гипоманиакальные состояния, а также сдвоенные фазы без ремиссий в 3-х наблюдениях;

11. Преморбид – аффективное (гипертимическое) РЛ/акцентуации с тревожным радикалом.

При решении нозологической парадигмы в рассматриваемом наблюдении (как и в остальных случаях нашей казуистики) при учёте клинических характеристик (см. ниже), данных о структуре конституционального предрасположения и наследственной отягощённости, представляется обоснованным остановиться на диагностике биполярного аффективного расстройства. Преморбид в представленном наблюдении относится к спектру аффективных РЛ с тревожным радикалом, наследственность отягощена аффективными расстройствами по материнской линии. В клиническом плане квалификации аффективных симптомокомплексов в представленном наблюдении (как и в остальных 11 случаях нашей казуистики) наиболее адекватна модель **соматореактивной циклотимии**, рассматриваемой в рамках особого варианта аффективного расстройства.

Введенное нами определение «Соматореактивная циклотимия» - производное от термина «Эндоактивная дистимия» (Weitbrecht H. [566]), подчеркивает соучастие психогенного воздействия в манифестации эндогенного аффективного заболевания.

В наших наблюдениях в качестве механизма, способствующего манифестации биполярного расстройства, также выступают явления реактивной лабильности. Однако, при этом необходимо подчеркнуть и существенные отличия от аффективных расстройств, определяемых в рамках эндоактивной дистимии.

Соматореактивная циклотимия манифестирует при воздействии более сложного патогенного комплекса, включающего не только психогенные/нозогенные, но и соматогенные воздействия, и подчиняется в своём развитии не аутохтонным механизмам, но ритму соматического (онкологического) заболевания. Если в наблюдениях H. Weitbrecht [566] функции провоцирующих (психогенных) воздействий ограничены рамками запускающего фактора, с последующим развитием, соответствующим ритму эндогенного

заболевания, то влияние соматической патологии (нозогенное/ соматогенное) при соматореактивной циклотимии реализуется не только в дебюте, но и в динамике – определяя траекторию аффективного расстройства на всём его протяжении. При этом аффективная патология, в отличие от описанных Н. Weitbrecht состояний, не ограничивается развитием депрессивной симптоматики при обострении течения соматического заболевания, но и расширяется за счет формирования гипоманиакальных фаз на фоне стойких ремиссий онкологической болезни.

Как видно из приводимой выше истории болезни, проявления онкологической патологии выступают в качестве триггеров аффективных фаз, как на этапе начальных проявлений, так и эксацербации рака молочной железы.

При этом клинические эффекты онкологического заболевания не только соучаствуют в манифестации фаз, но и провоцируют на разных этапах динамики соматического заболевания манифестацию полярных по знаку аффекта психопатологических проявлений (установление диагноза, обследование, метастазирование - депрессии; благоприятный исход оперативного вмешательства, становление ремиссии - гипомании).

Рассматриваемый здесь вариант аффективного расстройства протекает фазами, сопоставимыми с выделяемыми в современной литературе т.н. эндоформными аффективными состояниями, манифестирующими в контексте соматического заболевания и не укладывающихся вместе с тем в концепцию рационально объяснимых нозогенных реакций и ипохондрических развитий. Эндоформные расстройства по оценкам современных исследований представляют нозологическую дилемму [172]. Эти психопатологические образования по целому ряду клинических параметров занимают промежуточное положение между обусловленными соматической патологией аффективными симптомокомплексами с одной стороны и эндогенными аффективными фазами - с другой. Речь идет об аффективных расстройствах, манифестирующих по механизму нозогенных реакций, но в процессе динамики, не утрачивая полностью связи с соматической патологией (денотат, колебания выраженности психопатологических проявлений

в зависимости от тяжести патологии внутренних органов), приобретают клинические свойства эндогенных аффективных фаз [91]. Как следует из опубликованных в доступной литературе данных, эндоформные депрессии не относятся к казуистике и сравнительно часто встречаются при разных соматических заболеваниях. Так, в работе А.Б. Смулевича с соавт. [99] доля эндоформных депрессий от всех подчиненных ритму соматической патологии депрессивных состояний составляет 15,6%, 16,2% и 8,9% при АД, ИБС и ГБ соответственно. По данным Е.А. Степановой [107] эндоформные депрессии встречаются у 17,9% пациентов с ИБС, обнаруживающих депрессивные состояния с заимствованным ритмом. Что касается эпизодов противоположного полюса, то в исследованиях Д.С. Скрябина [91] и М.А. Самушия, И.В. Зубовой [87] представлены клинические характеристики эндоформной гипомании у пациентов с раком поджелудочной и молочной железы, рассматриваемых в рамках единичных эпизодов в контексте нозогенных реакций на начальном (диагностическом) этапе злокачественных новообразований.

Выделив соматореактивную циклотимию как особый вариант аффективного расстройства, мы тем самым констатируем факт зависимости динамики – смены аффективных фаз, выступающих в рамках аффективного заболевания – от коморбидной соматической/онкологической патологии.

Однако при этом остаётся открытым вопрос о путях реализации психосоматических соотношений, в рамках которых аффективное заболевание выступает в роли акцептора ритма соматического заболевания

Сразу же подчеркнём, что наиболее известная в рассматриваемом аспекте концепция соматически изменённой почвы [47], предполагающая патопластическое воздействие соматической вредности (ревматизм, туберкулез, сепсис, заболевания печени, почек и пр.), сказывающееся видоизменением психопатологических характеристик аффективных фаз, но не течения заболевания в целом, применительно к нашей казуистике не представляется валидной. В отличие от аффективных расстройств, атипия которых обусловлена соматически

изменённой почвой, проявления аффективных фаз, в случаях, квалифицируемых в рамках соматореактивной циклотимии, лишены клинических атрибутов, связанных с соматической патологией²⁸. В наших случаях не наблюдалось ни выраженной астенической симптоматики с явлениями физического недомогания, ни отчетливых когнитивных нарушений, свойственных соматогенным расстройствам. Не обнаруживалось также прямой связи с тяжестью соматической патологии (как первичной – онкологической, так и связанных с ней осложнений) – дебют аффективного расстройства соотносится по времени с выявлением (диагностикой) злокачественного новообразования, когда у большинства пациентов не выявляется ни отдельных соматических симптомов, ни каких-либо изменений общего самочувствия, ни аномальных изменений объективных показателей (включая неврологические, ЭЭГ, КТ, ЯМР).

Вместе с тем динамика аффективных фаз, манифестирующих на соматически изменённой почве (в соответствии с концепцией С.Г. Жислина [47] речь идёт об особой форме МДП), несмотря на некоторую атипичность (большая частота приступов, тенденция к затяжному течению), в отличие от соматореактивной циклотимии, соответствует закономерностям течения эндогенного заболевания.

Представленные в настоящем сообщении фазные расстройства, определяющиеся симптоматикой циркулярного круга, дифференцируются и от клинических проявлений циклосомии [83]. Циклосомия - особый вариант циклотимии, характеризующийся доминированием соматизированных расстройств над собственно аффективной симптоматикой. Циклосомия также концептуализируется автором в рамках патопластической модели, отражающей прямые зависимости клинической картины (но не течения, сохраняющего аутохтонный характер) от соматической (эндокринной) патологии²⁹.

²⁸

Исключение составляют клинические проявления депрессивных фаз (4 из 15 депрессивных эпизодов, спровоцированных обострением онкологической патологии), совпавших во времени с проведением курса химиотерапии и протекавших с выраженными астеническими симптомами, функциональными гастроинтестинальными расстройствами (изменение вкуса пищи, тошнота, диарея), проявлениями паранеопластического синдрома (сенсомоторная периферическая нейропатия, васкулиты, эритема и т.п.).

²⁹

Marcus [388] также отмечает в наблюдавшихся им случаях последующее, вслед за соматогенной провокацией, аутохтонное (возникающее без внешних провокаций), фазное течение неврастенической дистимии.

Приведенные данные свидетельствуют о сложной структуре психосоматических соотношений, формирующихся в рамках соматореактивной циклотимии, не позволяющих рассматривать феномен акцепции ритма соматического заболевания в прямой связи с воздействием соматически изменённой почвы.

Попытаемся представить возможные клинические механизмы коморбидных связей рассматриваемого варианта биполярного расстройства (соматореактивная циклотимия) и соматического заболевания. Учитывая приведенные выше данные (об отсутствии в случаях нашей казуистики прямых зависимостей между аффективной и соматической патологией), можно предположить, в порядке рабочей гипотезы, наличие связующего звена – третьей составляющей, опосредующей взаимодействие между осью психопатологических симптомокомплексов и патологией внутренних органов. Предположения о возможности выделения промежуточного звена - «соматического диатеза» - опосредующего перекрывание соматических и аффективных расстройств, выдвигались ещё в начале XX века в цитированной выше работе Pierre-Kahn [450]. Проявления соматического диатеза, в соответствии с представлениями автора, опосредуют воздействие соматической вредности на психическую сферу, способствуя активизации (манифестация, эскалация) аффективных расстройств. При этом Pierre-Kahn подчеркивает сопоставимость клинической картины формирующихся на базе соматического диатеза аффективных фаз с проявлениями циклотимии, реализующимися в рамках патологии эндогенного круга.

В качестве связующего звена в наблюдениях, рассматриваемых в рамках соматореактивной циклотимии, выступает психопатологический ряд тревожных расстройств. Как это отчётливо представлено в приведенной выше клинической иллюстрации, тревога, первоначально реализующаяся в качестве дименсии/акцентуации РЛ (конституциональная тревожность по типу тревожно-

мнительного характера (Суханов С.А., 1905), склонность к ситуационным тревожным реакциям) приобретает в процессе онкологического заболевания форму стойкого психопатологического образования (health anxiety). При этом клинические эффекты тревожных расстройств, будучи тесно взаимосвязаны с проявлениями как соматической³⁰, так и аффективной (тревога относится к психопатологическим расстройствам, чаще всего перекрывающимся с БАП – от 16% до 53% [156]) патологии, несут двойную функциональную нагрузку.

С одной стороны, тревожные расстройства, их выраженность и динамика, отражают в психической сфере показатели активности соматического заболевания (прогрессирование, метастазирование, либо ремиссия, затухание онкологического процесса), с другой – транслируют эту информацию в пространстве конституциональных аномалий аффективного спектра, выступая в качестве запускающего механизм депрессивных и гипоманиакальных фаз.

Подобный механизм «раскачивания» аффективного расстройства соответствует положениям концепции «киндлинга» (kindling – разжигание [302; 395; 461]. Один из основных постулатов этой концепции – ведущая роль триггеров (стрессорные воздействия - в том числе резкие физиологические и патологические сдвиги в соматической сфере, – в рамках соматореактивной циклотимии представлены нарушениями функции внутренних органов, опосредованными тревожными расстройствами), которые, при наличии определённого предрасположения, выступают в качестве фактора, инициирующего формирование аффективной патологии [60].

В заключении главы необходимо отметить типологическое многообразие нозогений, диагностированных у пациенток с РОЖРС с выделением большой группы аффективных расстройств (тревожно-депрессивные реакции, эндоформные депрессии/гипомании, эндореактивная циклотимия, ипохондрическая дистимия), составляющих более 2/3 всей нозогенной патологии;

³⁰ Формирование когнитивной тревоги в тесной связи с манифестацией расстройства соматической сферы, причём относящихся не только к соматоформным симптомокомплексам (т.е. к телесным ощущениям, не имеющим связи с патологией внутренних органов), но и к симптомам соматического заболевания, верифицировано в целом ряде исследований [335].

расстройств самосознания (диссоциативные реакции, абберантная ипохондрия), ипохондрических симптомокомплексов (ипохондрическое развитие по типу «паранойи борьбы») и других психогенных феноменов (реакции избегания/откладывания). Распределение нозогений, ранжированных по выделенным типам, реализуется в соответствии с этапами развития РОЖРС: на этапе диагностики отмечается накопление диссоциативных расстройств и реакций избегания/откладывания; на этапе прогрессирования/рецидива – аффективных реакций; в период ремиссии – ипохондрических развитий.

ГЛАВА 5

ПАТОХАРАКТЕРОЛОГИЧЕСКОЕ ПРЕДРАСПОЛОЖЕНИЕ И ФОРМИРОВАНИЕ НОЗОГЕННЫХ (ПРОВОЦИРОВАННЫХ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ОРГАНОВ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ) ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ

Исследования психических расстройств, манифестирующих в связи с соматическим заболеванием в историческом аспекте выполнялись в пределах двух, принципиально различных парадигм, основные положения которых сформулированы ещё в период античной медицины (школа Гиппократов, анатомов Книда): соматоцентрической (причинно-следственный вектор направлен от «соматической составляющей заболевания к «психической»), которая и привлекает, в плане задач настоящего исследования наибольшее внимание, и психоцентрической³¹ (причинно-следственный вектор направлен от «психической» составляющей к «соматической»).

Воздействие соматической вредности (соматического заболевания), рассматриваемое в аспекте соматоцентрической парадигмы, отчётливо выступающее на стадии развёрнутого патологического процесса, являлось предметом многочисленных, проводившихся на протяжении XX века исследований в области психосоматической медицины³². При этом надо сразу же

³¹ К психоцентрическим концепциям относится, теория "экспериментального невроза" Павлова И.П., предусматривающая возможность возникновения соматического заболевания (СЗ) в результате сверхсильной и/или длительной стимуляции нервной системы. Такая возможность опосредована психофизиологическими механизмами формирования патологического условного рефлекса, основой для которого является зона предельного торможения/застойного возбуждения, образующаяся в ЦНС. В основе других психоцентрических концепций - теории острого и хронического стресса - воздействие стресса интерпретируется в качестве причины как возникновения (концепция психосоциального стресса), так и экзacerbации СЗ (концепция триггеров). Так, в исследованиях психоаналитического направления FreudZ. [121; 258] выдвигается базисный постулат формирования "невроза органа", представляющего собой реальное соматическое заболевание, за счет смещения энергии интрапсихического конфликта на сферу функционально-анатомических образований ("конверсии на орган"). При этом постулируется, что психическая энергия («libido»), отделенная от вытесненного представления, ассоциирующегося с конфликтом (например, недопустимого желания) преобразуется в энергию иннервации и порождает телесные (соматические) симптомы.

³² Большой вклад в развитие соматоцентрического направления в психосоматике принадлежит и отечественным авторам. Так, благодаря исследованиям Гиляровского В.А. (1954) [37], уточнена роль патологии вегетативной

подчеркнуть, что речь в большинстве этих исследований идёт лишь о биологическом (а не о психогенном – проблема психогенного стресса, связанного с соматическим заболеванием рассматривается ниже) воздействии соматического заболевания.

Выдвинуто несколько концепций, дающих на разном уровне знаний удовлетворительную интерпретацию механизмам, опосредующим трансформацию соматической вредности в психопатологические симптомокомплексы. В первую очередь, необходимо указать на принадлежащую Бонгефферу К. [173] концепцию реакций экзогенного типа, основанную на представлениях Гохе А. [303] о синдромах как преформированных, не связанных линейно с воздействием патологического процесса психопатологических образованиях. В соответствии с моделью, предложенной Бонгеффером К., реакции на воздействие соматической вредности носят опосредованный характер и сводятся к ограниченному числу «предуготованных» психопатологических синдромов. В качестве интерпретации механизмов, опосредующих экзогенные воздействия, Бонгеффером К. была выдвинута гипотеза «промежуточного яда», получившая на современном уровне знаний обоснование в рамках концепции общего адаптационного синдрома Н. Selye (1936)[493; 494]. В соответствии с теорией Н. Selye, воздействие стресса (температурное, химическое, повреждение тканей и др.) сказывается, в первую очередь, на изменениях в эндокринной системе (увеличение надпочечников, гиперплазия щитовидной железы, атрофия гонад), которые независимо от природы повреждающего агента приводят к формированию нарушений, определяемых в рамках адаптационного синдрома.

На современном уровне знаний концепции стресса Селье Г. и «промежуточного яда» Бонгеффера К. находят свое выражение в контексте нейроэндокринных, нейротрофических, аутоиммунных и других

нервной системы и нарушений интроцепции, участвующих в формировании психопатологических образований ипохондрического круга (катестезический бред). В основе современных представлений о специфике психических расстройств, провоцируемых соматической патологией, лежит концепция соматически измененной почвы Жислина С.Г. (1956г.) [46; 47]. Отечественные исследователи Анохин П.К. (1975г.); Ю.М. Губачев (1981,1989гг.), К.В. Судаков (1987), И.Т. Курицин (1973г.) развивали нейрофизиологическое направление, в котором основная роль в формировании психосоматических расстройств отводится нарушениям кортико-висцеральных взаимоотношений. Н.И. Косенков (1997, 2000гг.) в качестве причины психосоматической патологии рассматривает нарушение функциональной асимметрии мозга.

теорий, предполагающих механизмы реализации собственно стрессовых воздействий (психосоциальных, биологических) в генез психопатологических расстройств. Так, в ряду потенциальных опосредующих психическую патологию патогенетических факторов рассматриваются гиперактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и, соответственно, гиперактивность кортикотропин-рилизинг фактора (КТРФ), адренкортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола, дефицит/подавление функции нейротрофических факторов (NGF, BDNF, NT-3 и др.), секреции провоспалительных цитокинов (интерлейкинов 1 и 6, фактора некроза опухолей ФНО-α) и пр.

В исследованиях, проводимых на уровне теоретической психопатологии, механизмы, опосредующие соматически спровоцированное воздействие, завершающиеся формированием симптомов-копий³³, концептуализируются в пространстве модели «первичного бульона» (primordial soup) [161].

Не останавливаясь подробно на путях формирования соматогенно спровоцированных психических расстройств (эта проблема решается в контексте биологических исследований и не является предметом настоящей публикации), отметим лишь, в общем виде, что речь идёт о патофизиологических процессах, активизирующих определённые «предуготованные» психические механизмы, реализующиеся в форме реакций экзогенного типа. Число таких реакций ограничено, что находит подтверждение на представленном материале. В соответствии с исследованиями К. Бонгеффера клиническое пространство экзогенно спровоцированных симптоматических психозов исчерпывается пятью синдромами – оглушение, делирий, аменция, сумеречное помрачение сознания или эпилептиформный синдром, острый галлюциноз.

Вместе с тем, проблема механизмов формирования психических нарушений, спровоцированных психогенным стрессом /нозогений/, анализ которой

³³ Соматогенно спровоцированные поведенческие фенокопии, сопоставимые с «симптомами-оригиналами», отражающими эндогенно-процессуальную природу страдания.

лежит в пространстве клинических исследований, судя по материалам доступных публикаций, не получила достаточного освещения и далека от разрешения.

По данным доступных публикаций и материалам исследований, проведенных в нашей клинике [8; 30; 31] психогенные реакции на соматическое заболевание представлены широким спектром психопатологических синдромов (их число значительно превышает число реакций экзогенного типа)³⁴ – от невротических и аффективных до сверхценных и бредовых. При этом не существует клинической концепции, позволяющей аргументированно интерпретировать не только отмеченное выше типологическое многообразие нозогений, но также различия в закономерностях их динамики (реакции, развития, эндореактивные, -эндоформные расстройства). Не выступает в качестве предмета целенаправленных исследований и проблема вклада в формирование нозогений расстройств личности (РЛ) и акцентуаций характера (в первую очередь роль патологически изменённой конституциональной почвы - РЛ шизофренического спектра, конституциональные аномалии с явлениями аффективного психопатологического диатеза)³⁵.

Проведенное исследование психических расстройств среди пациенток РОЖРС в контексте клинического генеза нозогений позволяют выдвинуть предположение (в порядке рабочей гипотезы) о роли РЛ и акцентуаций характера, как опосредующего механизма трансформации психогенного/нозогенного (обусловленного соматическим заболеванием) стресса, в психические расстройства.

В соответствии с тестируемой гипотезой конституциональное предрасположение (наряду с психогенными влияниями), соучаствует как в

³⁴ По данным эпидемиологического исследования «Синтез» Смулевич А.Б., Андрищенко А.В. соотношение нозогений и соматогений составляет 57% к 4,8% (2009) [95].

³⁵ Большинство современных исследований, рассматривающих вклад конституциональных патохарактерологических аномалий в формирование психосоматических расстройств, имеет иное направление. Цель анализа - линейные связи между теми или иными категориальными/дизименциональными структурами личности (конституциональным предрасположением) и формированием соматического заболевания: концепция соматотипов Sheldon W.H. (1942), личностных профилей Dunbar F.H. (1943), работы Friedman M., Rosenman R. (1960), Weiner H. (1971) и др.

формировании манифестных расстройств, так и дальнейшей динамике психических нарушений на всех этапах болезненного процесса³⁶.

Верификации выдвинутой гипотезы в пространстве одной формы соматической патологии - злокачественных образований органов женской репродуктивной системы (РОЖС), позволяет исключить влияние гетерогенных факторов, связанных с интенсивностью психотравмирующего воздействия при поражении внутренних органов иной нозологии.

РОЖС – 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 [40; 80; 122]. Лица этого возраста, как правило, обнаруживают уже сформировавшуюся патохарактерологическую структуру, не подверженную затрудняющим квалификацию изменениям, свойственным возрасту обратного развития. РОЖС 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 особенностей личности на структуру и траекторию нозогений.

В результате анализа 427 наблюдений (эпидемиологической (n=248) и клинической выборок (n=179) диагноз нозогений/соматогений верифицирован у 340 больных РОЖС, диагноз соматогений в 87 (20,3%) случаев (лишь у 14

³⁶ Более того, РЛ опосредованно, путём воздействия (патогенетического, патопластического) на психопатологические характеристики нозогенных реакций, оказывают влияние на течение соматического патологического процесса [30; 92; 97; 117].

(16,1%) пациентов соматогении диагностировались как единственный симптомокомплекс, в большинстве наблюдений - 83,9% (n=73) диагностировалась сочетанная соматогенная и нозогенная патология).

Так, по результатам проведенного исследования в группе больных с РОЖРС соматогенные расстройства представлены:

1. Посткастрационным синдромом (n=68)
2. Послеоперационным делирием (n=5)
3. Соматогенной астенией (n=5)
4. Ятрогенными депрессиями³⁷ (n=9)

Выделены следующие варианты нозогений (N=326):

1. Нозогенные реакции (НР) в рамках диссоциативных расстройств (n=72, с формированием синдрома «прекрасного равнодушия» и «множественной личности»), реакции избегания/откладывания (n=23), реакции по типу абберантной ипохондрии (n=12)
2. Ипохондрические развития (ИР) представлены гипопараноическим развитием по типу паранойи борьбы (n=19) и развитием по типу маскированной ипохондрии (n=12)
3. Расстройства аффективного ряда представлены тревожно-депрессивными НР (n=100), эндоформными аффективными эпизодами, депрессивными (n=12) или гипоманиакальными (n=4), ипохондрической дистимией (n=49) и соматореактивной циклотимией (n=23)

В группе больных с диагностированными нозогениями (N=326) расстройства личности (РЛ) установлены в 18,3% (n=63), в остальных случаях (n=263) определялась ведущая патохарактерологическая акцентуация (определяющая на протяжении жизни основной модус поведения и реагирования пациента на психотравмирующее воздействие) (см. таблицу 5.1).

³⁷ На фоне приема противоопухолевой терапии (кортикостероиды n=4, гормонотерапия (тамоксифен, ингибиторы ароматазы) (n=5).

Таблица 5. 1. РЛ и соматопсихические акцентуации в группе больных РОЖРС с диагностированными нозогениями (N=326)

Кластеры РЛ/ акцентуации характера	НОЗОГЕНИИ								
	Нозогенные реакции (n=195)			Ипохондрические развития (n=43)			Аффективные расстройства (n=88)		
	Диссоциатив- ный (n=72)	Избегания/откла- вания (n=23)	Тревожно- депрессивные (n=100)	По типу параной борьбы (n=19)	Маскированная ипохондрия (n=12)	Аберрантная ипохондрия (n=12)	Ипохондрическ ая дистимия (n=49)	Соматореактивн ая циклотимия (n=23)	Эндоформная депрессия/ гипомания (n=16)
КЛАСТЕР А									
Шизоидное (n=20)	4 5,6%	-	5 5%	3 15,8%	-	-	9 18,3%	-	-
Шизотипическое (n=42)	25 34,7%	3 13,0%	2 2%	3 15,8%	-	5 41,7%	-	3 13,0%	4 25%
Параноидное (n=13)	-	-	-	13 68,4%	-	-	-	-	-
Сумма кластера А (n=80)	29 40,2%	3 13,0%	7 7%	19 100%	0	5 41,7%	9 18,3%	3 13,0%	4 25%
КЛАСТЕР В									
Истерическое (47)	33 45,8%	6 26,1%	4 4%	-	2 16,7%	5 41,7%	1 2%	-	-
Нарциссическое (2)	-	-	2 2%	-	-	-	-	-	-
Пограничное (15)	2 2,8%	3 13%	6 6%	-	-	1 8,3%	-	2 8,7%	2 12,5%
Антисоциальное (0)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Сумма кластера В(n=69)	35 48,6%	9 39,1%	12 12%	0	2 16,7%	6 50%	1 2%	2 8,7%	2 12,5%

Таблица 5.1. РЛ и соматопсихические акцентуации в группе больных РОЖРС с диагностированными нозогениями (N=326) (продолжение).

	НОЗОГЕНИИ								
	Нозогенные реакции (n=195)			Ипохондрические развития (n=43)			Аффективные расстройства (n=88)		
Кластеры РЛ	Диссоциатив- ный (n=72)	Избегания/откла- вания (n=23)	Тревожно- депрессивные (n=100)	По типу паранойи борьбы (n=19)	Маскированная ипохондрия (n=12)	Аберрантная ипохондрия (n=12)	Ипохондричес- кая дистимия (n=49)	Соматореактив- ная циклотимия (n=23)	Эндоформная депрессия/ гипомания (n=16)
КЛАСТЕР С									
Ананкастическое (38)	-	-	15 15%	-	6 50%	1 8,3%	6 12,2%	-	1 6,3%
Избегающее (57)	4 5,5%	6 26,1%	34 34%	-	-	-	2 4,1%	-	2 12,5%
Зависимое (30)	3 4,2%	5 21,7%	20 20%	-	-	-	2 4,1%	-	-
Сумма кластера С (n=107)	7 9,7%	11 47,8%	69 69%	0	6 50%	1 8,3%	10 20,4%	0	3 18,8%
АФФЕКТИВНОЕ РЛ									
Аффективное РЛ (71)	1 1,4%	0	12 12%	0	4 33,3%	0	29 59,2%	18 78,3%	7 43,8%

Таблица 5.1. РЛ и соматопсихические акцентуации в группе больных РОЖРС с диагностированными нозогениями (N=326) (окончание).

Кластеры РЛ	НОЗОГЕНИИ									
	Нозогенные реакции (n=195)				Ипохондрические развития (n=43)			Аффективные расстройства (n=88)		
	Диссоциативные (n=72)	Избегания/отклонения (n=23)	Тревожно-депрессивные (n=100)	С формированием сверхцен. идей (n=10)	По типу паранойи борьбы (n=19)	Маскированная ипохондрия (n=12)	Аберрантная ипохондрия (n=12)	Ипохондрическая дистимия (n=49)	Соматореактивная циклотимия (n=23)	Эндоформная депрессия/гипомания (n=16)
СОМАТОПСИХИЧЕСКАЯ АКЦЕНТУАЦИЯ										
Невропатическая конституция (58)	2 2,8%	8 34,8%	39 39%	0	0	3 25%	0	4 8,2%	0	2 12,5%
Соматотония (20)	-	1 4,3%	7 7%	1 10%	4 21,1%	1 8,3%	3 25%	1 2%	1 4,3%	1 6,25%
Проприоцептивный диатез (8)	1 1,4%	0	3 3%	0	1 5,2%	0	0	1 2%	0	2 12,5%
Соматодисгнозия с отчуждением образа тела (40)	28 38,9%	0	0	2 20%	4 21,1%	0	6 50%	0	0	0

Таблица 5.2. Распределение нозогений в соответствии с различиями модуса взаимодействия РЛ/патохарактерологических девиаций со стрессорным/психогенным воздействием РОЖРС

	Патохарактерологическое предрасположение и механизмы формирования нозогений								
	ФИЛЬТР				КОННЕКТОР			БЛОКАТОР	
Кластеры РЛ/ акцентуации характера	Тревожно-депрессивные НР (100)	Маскированная ипохондрия (n=12)	ИР по типу паранойи борьбы (n=19)	НР избегания/откладывающаяся (n=23)	Соматореактивная циклотимия (n=23)	Эндоформная депрессия/ гипомания (n=16)	Ипохондрическая дистимия (n=49)	Диссоциативные НР (n=72)	НР по типу аберрантной ипохондрии (n=12)
КЛАСТЕР А	7% (n=7)	0	100% (n=19)	13% (n=3)	13% (n=3)	25% (n=4)	18,3% (n=9)	40,3% (n=29)	16,6% (n=2)
КЛАСТЕР В	12% (n=12)	16,7% (n=2)	0	39,1% (n=9)	8,7% (n=2)	12,5% (n=2)	2% (n=1)	48,6% (n=35)	75% (n=9)
КЛАСТЕР С	69% (n=69)	50% (n=6)	0	47,8% (n=11)	0	18,8% (n=3)	20,4% (n=10)	9,7% (n=7)	8,3% (n=1)
Аффективные	12% (n=12)	33,3% (n=4)	0	0	78,3% (n=18)	43,8% (n=7)	59,2% (n=29)	1,4% (n=1)	0
СОМАТОПСИХИЧЕСКАЯ АКЦЕНТУАЦИЯ									
Невропатическая конституция	39% (n=39)	25% (n=3)	0	34,8% (n=8)	0	12,5% (n=2)	8,2% (n=4)	2,8% (n=2)	0
Соматотония	7% (n=7)	8,3% (n=1)	21,1% (n=4)	4,3% (n=1)	4,3% (n=1)	6,25% (n=1)	2% (n=1)	0	25% (n=3)
Проприоцептивный диатез	3% (n=3)	0	5,2% (n=1)	0	0	12,5% (n=2)	2% (n=1)	1,4% (n=1)	0
Соматодисгнозия с отчуждением образа тела	0	0	21,1% (n=4)	0	0	0	0	38,9% (n=28)	50% (n=6)

При обработке данных были выявлены статистически значимые закономерности распределения РЛ и акцентуаций относительно определенных вариантов нозогений (с помощью попарных сравнений значимости различий U-критерием Манна-Уитни) (см. таблицу 5.2).

При диссоциативных НР и абберантной 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 варьируют 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 ИР по типу паранойи борьбы выявляется достоверных 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 НР 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) ($U=147$; $U=64$; $U=1128$, $p \leq 0,05$).

Таким образом, статистически выявляется накопление определенных видов РЛ/патохарактерологических девиаций и соматопсихических акцентуаций при различных нозогениях. При этом в ряду приведенных выше данных необходим анализ по крайней мере 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 заболеваний у лиц с конституциональными аномалиями аффективного круга;

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

Выявленная дифференциация в накоплении нозогений может быть интерпретирована в плане различий модуса взаимодействия РЛ со стрессорным/психогенным воздействием. В аспекте такого взаимодействия с триггерными механизмами функции РЛ могут быть определены (в соответствии с выделенными выше тремя группами нозогений), как роль «фильтра», «коннектора», «блокатора».

При РЛ/патохарактерологических девиациях, выполняющих роль «фильтра», психогенные/нозогенные реакции, развития формируются по механизму ключевого переживания (E.Kretschmer 1922[353]): «фильтруются» только стрессогенные воздействия, конгруэнтные кататимным/сверхценным образованиям, а также тревожным и ананкастическим патохарактерологическим аномалиям (РЛ кластера «С») с соматопсихической акцентуацией по типу невропатической конституции, преморбидно свойственной структуре личности.

К группе нозогений формирующихся по механизму «фильтра» можно отнести паранойяльные/сутяжные реакции и развития, тревожно-депрессивные реакции и реакции избегания/откладывания.

Патохарактерологические аномалии с функциями «коннектора» (РЛ/акцентуации аффективного спектра – гипертимическое, депрессивное, пограничное РЛ) выступают в качестве продромальных проявлений аффективной патологии³⁸, приобретающей при определённых условиях форму циркулярной меланхолии. Соответственно психогенно спровоцированная траектория развития этой группы РЛ/акцентуаций предусматривает трансформацию аффективных нозогений в эндономорфные психопатологические образования (соматореактивная дистимия, циклотимия, эндоформная депрессия/гипомания).

РЛ с функциями «блокатора» включают группу, образованную шизотипическим и истерическим РЛ. В размерной структуре части этих случаев наблюдается значимое накопление соматопсихической акцентуации по типу соматодисгнозии с отчуждением образа тела [188]³⁹. Соответственно, на протяжении длительного времени, несмотря на дебют соматического заболевания, лица с рассматриваемыми конституциональными аномалиями, перекрывающимися с соматопсихическими акцентуациями, вообще не обнаруживают чувствительности к триггерным психогенным воздействиям (реакции с картиной аберрантной ипохондрии).

Накопление нозогенно спровоцированных диссоциативных расстройств, реализующихся реакциями отрицания болезни, тесно связано с характеристиками реактивной лабильности (перитравматическая диссоциация с сепарацией /«отщеплением»/ из поля сознания представлений, спровоцированных психогенной травмой), связанными со свойственному

³⁸Подобная интерпретация соучастия личностной predisposition в формировании широкого круга аффективной патологии заложена в основных положениях концепции расстройств биполярного спектра [60; 352].

³⁹Аффинитет определенного круга РЛ, включая шизотипическое и истерическое, к явлениям соматодисгнозии отмечался ранее в исследованиях нозогенных реакций при различных соматических заболеваниях (кардиологических, пульмонологических, дерматологических и др.) [92].

шизотипическому РЛ дефициту чувства реальности, и неустойчивостью самосознания, характерного для истерических патохарактерологических девиаций⁴⁰.

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 (делирий, астенический, посткастрационный синдромы, ятрогенные депрессии). Вторая группа – нозогении /реакции, развития/, также формирующиеся в связи с онкологическим заболеванием, но с его психогенным воздействием, опосредованным категориальными /дименсиональными структурами РЛ. Соучастие РЛ в механизмах трансформации психогенного / нозогенного стресса в психические расстройства обуславливает типологическое многообразие нозогений и траектории их динамики на всех этапах болезненного процесса.

⁴⁰ Диссоциативные расстройства, манифестирующие в рамках динамики шизотипического и истерического РЛ, психопатологически неоднородны (их дифференциация соответствуют двум типам диссоциации- «detachment», «compartmentalization» [310]) и различаются как по глубине расстройств самосознания, так и по длительности реакции.

ГЛАВА 6

ТЕРАПИЯ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ СО ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫМИ НОВООБРАЗОВАНИЯМИ ОРГАНОВ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ

За последние десятилетия картина потребности в психотропных средствах в онкологической практике значимо выросла, что подтверждает факт увеличения частоты выявляемости психических расстройств у онкологических больных и выбора психофармакотерапии в качестве основной стратегии купирования психопатологических нарушений.

Однако, не вызывает сомнений актуальность методов психотерапевтической коррекции. Психотерапия активно внедряется в онкологическую практику и является важной составляющей комплексной реабилитации больных злокачественными новообразованиями с 70-х годов XX столетия [135; 307; 552].

На основании данных многочисленных исследований можно говорить о широком спектре психотерапевтических методов, успешно применяющихся в онкологии. В клинической практике преобладает эклектический подход к психотерапии с комбинированием таких методик как элементы поддерживающей экспрессивной терапии [198; 344], терапии горя [574], экзистенциальной терапии [341; 575], психодинамической, когнитивно-бихевиоральной [414] и межличностной психотерапии [224], а также семейно-центрированные подходы [340; 346] и групповая психотерапия [304].

Современная когнитивно-поведенческая психотерапия, как известно, основывается на моделях поведения и когнитивном научении. Это парадигма классического, инструментального или оперантного кондиционирования

(«учиться на успехах» и «обучение моделям») [63; 143; 549]. Некоторые поведенческие техники нацелены лишь на снятие побочных эффектов, вызванных проведением конвенциональной терапии онкологическим больным. Другие - имеют более широкую направленность и включают когнитивно-поведенческие и проблемно-ориентированные элементы. В качестве примера можно привести структурированное тематическое консультирование, построенное по типу образования больных [183]. В рекомендациях всемирно известного американского тома-конспекта по психиатрии Каплана и Сэдока – «Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry» [332] для паллиативной помощи онкологическим больным в первую очередь рекомендуются когнитивные методики: «предварительное информирование-разъяснение, когнитивное реструктурирование, фокусирование (контролируемое ментальное воображение), увлечённость (управляемое внимание-отвлечение, умственное и биологическая обратная связь («biofeedback»)) [181]. Во вторую очередь - поведенческие: «самомониторинг, систематическая десенситизация, моделирование, поведенческое повторение, релаксация пассивная и прогрессирующая» [150; 332]. У больных, которые фиксированы на соматических симптомах и плохо поддаются убеждениям в возможности улучшения клинического прогноза, получены успешные результаты применения аутогенной тренировки и суггестивной терапии с модификацией гипнотических воздействий [68]. В исследованиях Chertok L.(1989) [191] также доказана эффективность применения гипноза с целью ослабления боли в терминальных стадиях болезни. Levitan A.A. (1992) [371] описывает ряд гипнотехник, которые включают установление раппорта: контроль за болью с саморегуляцией болевого восприятия, контролированием таких симптомов как тошнота, рвота. В работе японских исследователей Michiyo Ando и Tatsuya Morita (2009) [144] предлагается суггестивно-экзистенциальный метод «краткосрочного пересмотра жизни» («Short-Term Life Review»).

При лечении диссоциативных реакций продемонстрирована эффективность метода нейролингвистического программирования (НЛП), основной задачей которого является воссоздание оптимально репертуара защитных механизмов с восстановлением приемлемого уровня комплаентности. Поставленные задачи достигаются посредством использования элементов визуально-кинестетической диссоциации и рефрейминга. Коррекция диссоциативных расстройств возможна также при использовании метода терапевтических метафор [68].

Результаты исследований последних десятилетий показывают, что групповая психотерапия у онкологических больных является одной из наиболее эффективных методик, позволяющих влиять на широкий спектр проблем с учетом большей экономии времени и экономических затрат [273; 367]. Применительно к онкологическому контингенту больных обращаются к различным моделям групповой психотерапии 1) поддерживающая групповая терапия; 2) альтернативная групповая терапия; 3) поведенческие групповые техники [307]. Наиболее широкое применение имеет поддерживающая групповая терапия [199; 428], проводимая с амбулаторными и стационарными больными и их родственниками.

Таким образом, опыт применения психотерапевтического лечения онкологических больных свидетельствует об эффективности различных психотерапевтических интервенций в зависимости от определенных задач, целей, этапов лечения онкологических пациентов (паллиатив, начало лечения, локальная проблема – боль, рвота ожидания, страхи, или дисфункция семейной системы в связи с болезнью – изменение ролей и т.д.).

По мнению исследователей в результате применения различных психотерапевтических техник удастся помочь пациентам более адекватно оценить значение психотравмирующих событий, преодолеть боль, пессимистическое восприятие сложившейся ситуации, связанной с болезнью, скорректировать иррациональные установки, выделить адекватные цели, мобилизовать усилия, редуцировать страх рецидива и смерти, сформировать новые перспективы вне

болезни. Однако, столь широкий спектр рекомендованных для использования методов затрудняет как обоснование выбора модели при психотерапии различных психопатологических реакций, так и клиническую оценку эффективности ее применения из-за отсутствия общих критериев.

В ходе проведенного на базе РОНЦ им. Н.Н. Блохина коллективом отдела по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств НЦПЗ РАМН [19] исследования были получены доказательства значительной клинической гетерогенности нозогений, реализующихся в дифференциации как психопатологических и поведенческих расстройств, так и психометрических показателях, что свидетельствует о целесообразности рационального подхода к выбору психотерапевтических методик. В отличие от подавляющего большинства исследований, предусматривающих использование одного из методов психотерапии, в выполненной исследователями работе впервые был использован дифференцированный подход с применением разных моделей психотерапии в зависимости от основных клинических и клинико-психологических мишеней воздействия и особенностей личности пациента. Адекватность такого метода подтверждается высокими результатами эффективности проведенного лечения, даже несмотря на относительную кратковременность курсов психотерапии. В частности, при диссоциативных реакциях на первый план выходит задача повышения комплаентности через осознание и принятие значимости заболевания и формирование отчетливого образа болезни, что реализовано с использованием когнитивно-поведенческой терапии. Тревожно-ипохондрические реакции, напротив, требовали вмешательства, направленного на снижение интенсивности собственно тревоги и формирование менее катастрофического образа болезни, что решалось посредством терапии нейролингвистическим программированием. Одним из наиболее перспективных путей формирования такого подхода представляется дифференцированный выбор психотерапевтической модели, основанный на ключевых симптоматических мишенях психотерапии. Выделение симптомов-

мишеней психотерапевтического воздействия с учетом особенностей личности пациента позволит клинически обосновать реализацию конкретного психотерапевтического метода и оценить клиническую эффективность его применения по общим критериям. При этом необходимо добиваться соответствия психотерапии «субъективной адекватности», особенностям внутренней картины болезни, ожиданиям больного, его возможностям осмысления, соматическому состоянию, интеллектуальному и образовательному уровню.

Проведенные за последние десятилетия исследования подтверждают эффективность и значение биологических методов терапии в онкологической практике, в частности, психофармакотерапии. Картина потребности в психотропных средствах в онкологической практике значимо выросла, что, в первую очередь, связано с увеличением частоты выбора психофармакотерапии в качестве основной стратегии купирования психопатологических нарушений у онкологических больных[307]. Психофармакотерапия многообразных, ассоциированных с коморбидной онкологической патологией психосоматических расстройств, требует строго индивидуального, нешаблонного подхода. При выборе психотропных средств необходимо учитывать клиническую характеристику психического расстройства и соматического состояния пациента онкологического стационара, а также принимать во внимание возможность отрицательного влияния психотропных средств или их побочных эффектов на проявление основного заболевания. Существенное влияние на выбор терапии должны оказывать показатели, связанные с вероятностью взаимодействия средств психофармакотерапии с многочисленными препаратами соматотропной терапии, активно применяемой в онкологии и, в частности, при лечении РОЖРС. Необходимо учитывать также сниженную толерантность у онкологических больных к психофармакологическим препаратам.

В связи с малоразработанными рекомендациями, имеющими целью обеспечить безопасность терапии психотропными средствами в группе больных

РОЖРС, настоящая глава будет посвящена основным аспектам психофармакотерапии у данного контингента больных.

6.1 Взаимодействие основных групп противоопухолевых и психотропных препаратов, применяющихся у пациенток со злокачественными опухолями женской репродуктивной системы

При выборе средств психофармакотерапии для лечения психопатологических расстройств у пациенток с злокачественными новообразованиями органов женской репродуктивной системы (РОЖРС) необходимо учитывать вероятность интеракции этой группы препаратов со средствами химиотерапии и гормонотерапии. В настоящей работе проведен анализ рисков взаимодействия основных групп противоопухолевых средств⁴¹, активно используемых в схемах адьювантой и неадьювантой терапии РОЖРС, а также вспомогательных медикаментов⁴² со средствами психофармакотерапии. Полученные результаты, содержащие информацию по потенциальному лекарственному взаимодействию лекарственных средств, построены по принципу прогнозирования риска развития неблагоприятных последствий для пациента в результате сочетания пары конкретных противоопухолевого препарата и средства психофармакотерпии. В работе использовались электронные ресурсы http://www.drugs.com/interactions-check.php.drug_list и <http://www.uptodate.com>, представляющие собой регулярно обновляемые рецензируемые и редактируемые медицинские англоязычные электронные порталы, содержащие достоверную информацию, касающуюся лекарственных препаратов, полученную в соответствии с требованиями доказательной медицины.

⁴¹ В группу противоопухолевых средств, применяемых для лечения РОЖРС, были включены основные классы цитостатиков, таргетные средства, препараты гормонотерапии.

⁴² В группу вспомогательных препаратов, широко применяемых при лечении РОЖРС, вошли анальгетики (в том числе наркотические) и антиэметики.

Одними из наиболее серьезных осложнений с **высоким уровнем риска нежелательного взаимодействия** химиотерапевтических/гормональных препаратов со средствами психотерапии являются:

1) *Нарушение метаболизма тамоксифена*, что связано с ухудшением прогноза онкологического заболевания. Учитывая тот факт, что ряд антидепрессантов из группы СИОЗС являются ингибиторами изофермента CYP450 2D6, процесс превращения тамоксифена в его активный метаболит эндоксифен замедляется или полностью прекращается. Результаты ряда клинических исследований подтверждают ухудшение прогноза онкологического заболевания при назначении некоторых антидепрессантов из группы СИОЗС (флуоксетина, пароксетина, сертралина), а также дулоксетина пациенткам, принимающим тамоксифен, что связано с увеличением рецидивов рака молочной железы, укорочением периодов ремиссий, а также с более низкими показателями выживаемости. Так, двухлетняя частота рецидивов рака молочной железы у пациенток, получавших тамоксифен совместно с СИОЗС составила 13.9%, по сравнению с 7.5% у пациенток, получавших только тамоксифен (n=353), при средней продолжительности приема препаратов 340 дней. В то же время, в группе сравнения (пациентки, получавшие с тамоксифеном циталопрам, эсциталопрам или флувоксамин) частота рецидивов рака молочной железы статистически не отличалась от такового показателя у пациенток, получавших только тамоксифен и составляла 8.8% (n=137). Таким образом, если у пациенток, получающих тамоксифен, возникает потребность в терапии антидепрессантами, предпочтительными вариантами являются циталопрам, эсциталопрам, флувоксамин, венлафаксин или мirtазапин [205; 211; 270; 489] (см. таблицу 6.2).

2) *Кардиотоксические эффекты*, связанные с развитием дозозависимого удлинения интервала QT и возникновением опасных желудочковых аритмий,

включая желудочковую тахикардию и «пируэт»(torsade de pointes)⁴³, вплоть до внезапной сердечной смерти у пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией при совместном назначении ингибиторов ароматазы (метрозола) и торемифена из группы антиэстрогеновых агентов с антидепрессантами из ряда СИОЗС (циталопрам, эсциталопрам). Механизм подобного нежелательного взаимодействия связан со значительным увеличением концентрации циталопрама и эсциталопрама в крови путем ингибирования изофермента CYP450 2C19 вышеуказанными средствами гормонотерапии РОЖРС. Риск аналогичных осложнений имеется при совместном назначении торемифена с ТЦА (имипрамин, кломипрамин, амитриптилин), мапротилином, циталопрамом и эсциталопрамом [315; 436; 268]. Является крайне нежелательным в плане развития кардиотоксического эффекта у пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями назначение антипсихотиков (за исключением арипипразола и оланзапина) пациенткам, принимающим в качестве гормонотерапии препарат антиэстрогенового ряда – торемифен [572]. А также назначение бутирофенонов и бициклических нейролептиков (зипразидон) при наличии в схеме терапии РОЖРС тамоксифена и цитостатика доксирубицина [268](см. таблицу 6.1).

3) *Гематотоксические эффекты* в виде риска развития агранулоцитоза, относящиеся к **нежелательным лекарственным взаимодействиям высокого уровня риска**, развиваются при совместном назначении клозапина со всеми группами цитостатиков и ингибитора рецепторов эпидермального фактора роста трастузумаба(см. таблицу 6.1).

⁴³ Особая форма пароксизмальной желудочковой тахикардии (ЖТ), так называемая полиморфная (двунаправленная) веретенообразная ЖТ (“пируэт”, torsadedepointes), которая характеризуется нестабильной, постоянно меняющейся формой комплекса QRS и развивается на фоне удлинённого интервала Q–T. Полагают, что в основе двунаправленной веретенообразной ЖТ лежит значительное удлинение интервала Q–T, которое сопровождается замедлением и асинхронизмом процесса реполяризации в миокарде желудочков, что и создает условия для возникновения повторного входа волны возбуждения (re-entry) или появления очагов триггерной активности.

4) *Риск развития серотонинового синдрома* – потенциально летального осложнения фармакотерапии, которое связано с гиперстимуляцией рецепторов 5-НТ типа 1А и 2А, располагающихся в стволе головного мозга. Клиническими проявлениями этого состояния могут быть: раздражительность, измененное состояние сознания, спутанность, галлюцинации и кома, также могут развиваться тахикардия, гипертермия, дрожание, неустойчивость артериального давления и мидриаз, гиперрефлексия, миоклонус, атаксия, абдоминальные судороги, тошнота, рвота и диарея. **Высокий уровень риска подобного осложнения** наблюдается при совместном назначении часто используемых в онкологической практике анальгетиков, в частности морфина и фентанила с целым рядом антидепрессантов: вся группа СИОЗС, а также венлафлаксин, милнаципран, дулоксетин и миртазапин(см. таблицу 6.2).

5) *Высокая вероятность развития судорог и угнетения дыхательного центра*, особенно у пожилых больных и пациентов с черепно-мозговой травмой или алкоголизмом в анамнезе, метаболическими, инфекционными расстройствами, а также при опухолях головного мозга наблюдается при интеракции наркотического анальгетика трамадола с ТЦА (имипрамин, кломипрамин, амитриптилин) и ИОЗНАН (мапротилин) [264; 453].

Выявлены также интеракции со **средним уровнем риска нежелательного взаимодействия**. При назначении психотропных средств совместно с препаратами, используемыми в схеме лечения РОЖРС, желательно избегать нижеследующих сочетаний, если есть возможность заменить один из препаратов. Так, при совместном назначении антипсихотиков из группы фенотиазинов, а также галоперидола, кветиапина и рисперидона с препаратом платины - цисплатином и антрациклином - доксорубицином повышается риск развития желудочковых аритмий за счет удлинения интервала QT преимущественно у больных с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией. Аналогичный уровень риска нежелательного взаимодействия вышеуказанных антипсихотиков,

ТЦА и мапротилина отмечается в результате интеракции с тамоксифеном и ондансетроном, использующийся в качестве антиэметика⁴⁴. В случае необходимости такого сочетания препаратов необходим регулярный контроль уровня электролитов крови во избежание нарастания гипокалиемии или гипомагниемии. Следует опасаться возникновения головокружения, предобморочных или синкопальных состояний, ортостатических явлений или тахикардии. Указанные явления могут быть минимизированы при назначении более низких стартовых доз и более медленной титрации, особенно у пожилых пациентов [268; 572].

Данные ряда исследований подтверждают увеличение риска *гепатотоксичности* (включая острый гепатит, хронический фиброз, некроз, цирроз печени и повышение активности ферментов печени) при интеракции карбамазепина с антиметаболитами (метотрексат), винкаалкалоидами (винкристин) и антиэстрогенами (тамоксифен).

Комбинация алкилирующего агента ифосфамида со всеми группами антипсихотиков и антидепрессантами (исключение составляют из группы СИОЗС циталопрам, эсциталопрам, флувоксамин, а также мirtазапин и агомелатин) может усиливать *нейротоксические эффекты* изофосфамида, проявляющиеся сонливостью, спутанностью, галлюцинациями, психотическим возбуждением, экстрапирамидной симптоматикой, недержанием мочи, судорогами, в некоторых случаях развитием комы. Также имеются единичные сообщения о периферической невропатии. Указанные явления могут развиваться от нескольких часов до нескольких суток, что, как правило, приводит к отмене препаратов через 48 - 72 часов после начала их применения.

Множество нежелательных эффектов интеракции препаратов, использующихся для лечения РОЖРС, со средствами психотерапии связаны с нарушением обмена одного из агентов. В ходе ряда исследований

⁴⁴ Антиэметики - лекарственные средства, подавляющие или снижающие рвотный рефлекс

установлен риск лекарственных взаимодействий, объясняющийся особенностями метаболизма препаратов из основных групп психофармакотерапии и использующихся при лечении РОЖРС противоопухолевых средств. Данные результаты представлены в таблицах, к которым прилагаются пояснения для удобства использования.

Условные обозначения, принятые в таблицах:

- ☞ – Минимальный риск нежелательного взаимодействия.
- – Данных о нежелательном взаимодействии этой пары препаратов не обнаружено.
- ◇ – Средний уровень риска нежелательного взаимодействия. Желательно избегать такое сочетание, если есть возможность заменить один из препаратов.
- – Высокий уровень риска нежелательного взаимодействия. Избегать такой комбинации.

Каждый значок условного обозначения в таблице снабжен также цифрой, которая ниже дается в виде сноски, расшифровывающей, как именно может проявиться нежелательное взаимодействие этих препаратов. Обращаем внимание, что нумерация сквозная (единая для всех таблиц).

Таблица 6.1. Взаимодействие основных химиотерапевтических препаратов, используемых в терапии злокачественных опухолей женской репродуктивной системы с антипсихотиками.

ПРЕПАРАТЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РОЖРС			АНТИПСИХОТИКИ												
			Фенотиазины и другие трициклические производные					Бутирофеноны	Производные дибензотиазепина			Дифенил- бутилпипе- ридины	Бициклики	Производные бензизо- ксазола	
			Хлорпромазин	Перициазин	Тиоридазин	Перфеназин	Трифлуоперазин	Галоперидол	Клозапин	Оланзапин	Кветиапин	Арипипразол	Зипразидон	Рисперидон	
Цитостатики	Препараты платины	Цисплатин	◇ ⁸	◇ ¹	◇ ¹	◇ ¹	◇ ¹	◇ ¹	● ²	○	○	○	● ³	◇ ¹	
		Карбоплатин	○	○	○	○	○	○	○	● ²	○	○	○	○	○
		Оксалиплатин	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	Алкилирующие агенты	Циклофосфамид	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
		Ифосфамид	◇ ⁴	◇ ⁴	◇ ⁴	◇ ⁴	◇ ⁴	◇ ⁵	○	● ²	◇ ⁴	◇ ⁴	◇ ⁴	◇ ⁴	◇ ⁴
	Антиметаболиты	Гемцитабин (Гемзар)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
		Капецитабин (Кселода)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
		Метотрексат	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	Таксаны	Паклитаксел (Таксол)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
		Доцетаксел (Таксотер)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Антрациклины	Доксорубин	◇ ¹	◇ ¹	◇ ¹	◇ ¹	◇ ¹	○	● ³	○	◇ ¹	?	● ³	◇ ¹		
Винкаалкалоиды	Винкрестин	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	

Таблица 6.1. Взаимодействие основных химиотерапевтических препаратов, используемых в терапии злокачественных опухолей женской репродуктивной системы с антипсихотиками (продолжение).

ПРЕПАРАТЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РОЖРС			АНТИПСИХОТИКИ												
			Фенотиазины и другие трициклические производные					Бутирофеноны	Производные дибензотиазепина			Дифенил- бутилпипе- ридины	Бициклики	Производные бензизо- ксазола	
			Хлорпромазин	Перициазин	Тиоридазин	Перфеназин	Трифлуоперазин	Галоперидол	Клозапин	Оланзапин	Кветиапин	Арипипразол	Зипразидон	Рисперидон	
Гормональные	Антиэстрогены	Тамоксифен	◇ ¹	◇ ¹	◇ ¹	◇ ¹	◇ ¹	● ³	● ³	○	◇ ¹	○	● ³	◇ ¹	
		Торемифен	● ³	● ³	● ³	● ³	● ³	● ³	● ³	○	● ³	○	● ³	● ³	
		Фулвестрант (Фазлодекс)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	Ингибиторы ароматазы	Летрозол (Фемара)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
		Анастрозол (Аримидекс)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
		Аромазин	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	Прогестагены	Мегестрол (Мегейс)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Медроксипрогестерон (Провера)		○	○	○	○	○	○	○	◇ ⁵	○	○	○	○	○	
Таргетные	Ингибиторы: – ангиогенеза	Бевацумаб (Авастин)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
	– рецепторов эпидермального фактора роста	Трастузумаб(Герцептин)	○	○	○	○	○	○	○	● ²	○	○	○	○	

Таблица 6.1. Взаимодействие основных химиотерапевтических препаратов, используемых в терапии злокачественных опухолей женской репродуктивной системы с антипсихотиками (окончание).

ПРЕПАРАТЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РОЖРС			АНТИПСИХОТИКИ											
			Фенотиазины и другие трициклические производные					Бутиро- феноны	Производные дибензотиазепина			Дифенил- бутилипе- ридины	Бициклики	Производные бензизо- ксазола
			Хлорпромазин	Перициазин	Тиоридазин	Перфеназин	Трифлуоперазин	Галоперидол	Клозапин	Оланзапин	Кветиапин	Арипипразол	Зипразидон	Рisperидон
Антиэметики	Ондансетрон (зофран)	◇ ¹	◇ ¹	◇ ¹	◇ ¹	◇ ¹	● ³	● ³	○	◇ ¹	○	● ³	◇ ¹	
	Дексаметазон	○	○	○	○	○	○	○	○	◇ ⁵	◇ ⁶	○	⊗ ⁷	
	Апрепитант (Эменд)	○	○	○	○	○	◇ ⁵	○	○	◇ ⁵	◇ ⁵	○	⊗ ¹¹	
Анальгетики	Морфин	◇ ⁵	◇ ¹²	◇ ¹²	◇ ¹²	◇ ¹²	◇ ¹²	◇ ¹²	◇ ¹²	◇ ¹²	◇ ¹²	◇ ¹²	◇ ¹²	
	Фентанил (Дюрогезик)	◇ ¹²	◇ ¹²	◇ ¹²	◇ ¹²	◇ ¹²	◇ ¹²	◇ ¹²	◇ ¹²	◇ ¹²	◇ ¹²	◇ ¹²	◇ ¹²	
	Трамадол (Трамал)	● ¹³	● ¹³	● ¹³	● ¹³	● ¹³	● ¹³	● ¹³	● ¹³	● ¹³	◇ ¹³	● ¹³	● ¹³	
	Диклофенак	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
	Парацетамол	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	

Таблица 6.2. Взаимодействие основных химиотерапевтических препаратов, используемых в терапии злокачественных опухолей женской репродуктивной системы с антидепрессантами.

ПРЕПАРАТЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РОЖРС			АНТИДЕПРЕССАНТЫ														
			ТЦА			ИОЗСН			СИОЗС						ИОЗНАН	ААСР	АМПАСР
			Имипрамин	Кломипрамин	Амитриптилин	Венлафаксин	Милнаципран	Дулоксетин	Флуоксетин	Пароксетин	Сертралин	Флувоксамин	Циталопрам	Эсциталопрам	Мапротилин	Миртазапин	Агомелатин
Цитостатические препараты	Препараты платины	Цисплатин	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
		Карбоплатин	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
		Оксалиплатин	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	Алкилирующие агенты	Циклофосфамид	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
		Ифосфамид	◇ ⁴	◇ ⁴	◇ ⁴	◇ ⁴	◇ ⁴	◇ ⁴	◇ ⁴	◇ ⁴	◇ ⁴	◇ ⁵	◇ ¹⁴	◇ ¹⁴	◇ ¹²	◇ ¹²	⊗
	Антиметаболиты	Гемцитабин(Гемзар)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
		Капецитабин (Кселода)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
		Метотрексат	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	Таксаны	Паклитаксел (Таксол)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
		Доцетаксел (Таксотер)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Антрациклины	Доксорубицин	◇ ¹	◇ ¹	◇ ¹	○	○	○	○	○	○	○	○	○	◇ ¹	○	○	
Винкаалкалоиды	Винкрестин	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	

Таблица 6.2. Взаимодействие основных химиотерапевтических препаратов, используемых в терапии злокачественных опухолей женской репродуктивной системы с антидепрессантами (продолжение).

ПРЕПАРАТЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РОЖРС			АНТИДЕПРЕССАНТЫ																
			ТЦА			ИОЗСН			СИОЗС						ИОЗНАН	ААСР	АМПАСР		
			Имипрамин	Кломипрамин	Амитриптилин	Венлафаксин	Милнаципран	Дулоксетин	Флуоксетин	Пароксетин	Сертралин	Флувоксамин	Циталопрам	Эсциталопрам	Мапротилин	Миртазапин	Агомелатин		
Гормональные препараты	Антиэстрогены	Тамоксифен	◇ ¹	◇ ¹	◇ ¹	○	○	○	● ¹⁶	● ¹⁶	● ¹⁶	◇ ¹⁵	○	○	◇ ¹	○	○		
		Торемифен	● ³	● ³	● ³	● ³	○	○	○	● ¹⁶	○	○	◇ ¹	● ³	● ³	● ³	○	○	
		Фульвестрант (Фазлодекс)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	Ингибиторы ароматазы	Летрозол (Фемара)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	● ¹⁷	● ¹⁷	○	○	○	
		Анастрозол(Аримидекс)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
		Аромазин	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	Прогестагены	Мегестрол(Мегейс)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Медроксипрогестерон (Провера)		○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
Таргетные препараты	Ингибиторы: – ангиогенеза	Бевацумаб (Авастин)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
	– рецепторов эпидермального фактора роста	Трастузумаб(Герцептин)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	

Таблица 6. 2. Взаимодействие основных химиотерапевтических препаратов, используемых в терапии злокачественных опухолей женской репродуктивной системы с антидепрессантами (окончание).

ПРЕПАРАТЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РОЖРС			АНТИДЕПРЕССАНТЫ																
			ТЦА			ИОЗСН			СИОЗС						ИОЗНАН	ААСР	АМПАСР		
			Имипрамин	Кломипрамин	Амитриптилин	Венлафаксин	Милнаципран	Дулоксетин	Флуоксетин	Пароксетин	Сертралин	Флувоксамин	Циталопрам	Эсциталопрам	Мапротилин	Миртазапин	Агомелатин		
Вспомогательные препараты	Антиэметики	Ондансетрон(Зофран)	◇ ¹	◇ ¹	◇ ¹	○	○	○	○	○	○	○	○	● ³	● ³	◇ ¹	○	○	
		Дексаметазон	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
		Апрепитант(Эменд)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	?	◇ ¹⁵	§ ¹⁹	§ ¹⁹	○	○	○	○
	Анальгетики	Морфин	◇ ¹²	◇ ¹²	◇ ¹²	◇ ¹²	◇ ¹²	◇ ¹²	◇ ¹²	◇ ¹²	◇ ¹²	◇ ¹²	◇ ¹²	◇ ¹²	◇ ¹²	◇ ¹²	◇ ¹²	○	○
		Фентанил (Дюрозегик)	◇ ¹²	◇ ¹²	◇ ¹²	● ²⁰	● ²⁰	● ²⁰	● ²⁰	● ²⁰	● ²⁰	● ²⁰	● ²⁰	● ²⁰	● ²⁰	◇ ¹²	● ²⁰	○	○
		Трамадол(Трамал)	● ¹³	● ¹³	● ¹³	● ¹³	● ²⁰	● ²⁰	● ²⁰	● ²⁰	● ²⁰	● ²⁰	● ²⁰	● ²⁰	● ²⁰	● ¹³	● ²⁰	○	○
		Диклофенак	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Парацетамол	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	

Таблица 6.3. Взаимодействие основных химиотерапевтических препаратов, используемых в терапии злокачественных опухолей женской репродуктивной системы с анксиолитиками/гипнотиками.

ПРЕПАРАТЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РОЖРС			АНКСИОЛИТИКИ/ ГИПНОТИКИ								
			Бензодиазепины				Триазоло- бензодиазепины		Произ- водные дифе- нил- метана	Гетероцикли- ческие производные	
			Диазепам	Феназепам	Клоназепам	Лоразепам	Альпразолам	Мидазолам	Гидроксизин	Зопиклон	Золпидем
Цитостатические препараты	Препараты платины	Цисплатин	○	○	○	○	○	○	○	○	○
		Карбоплатин	○	○	○	○	○	○	○	○	○
		Оксалиплатин	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	Алкилирующие агенты	Циклофосфамид	○	○	○	○	○	○	○	○	○
		Ифосфамид	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	Антиметаболиты	Гемцитабин(Гемзар)	○	○	○	○	○	○	○	○	○
		Кселода	○	○	○	○	○	○	○	○	○
		Метотрексат	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	Таксаны	Паклитаксел (Таксол)	○	○	○	○	○	○	○	○	○
		Доцетаксел (Таксотер)	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	Антрациклины	Доксорубицин	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Фарморубицин		○	○	○	○	○	○	○	○	○	
Винкаалкалоиды	Винкрестин	○	○	○	○	○	○	○	○	○	

Таблица 6.3. Взаимодействие основных химиотерапевтических препаратов, используемых в терапии злокачественных опухолей женской репродуктивной системы с анксиолитиками/гипнотиками (продолжение).

ПРЕПАРАТЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РОЖРС			АНКСИОЛИТИКИ/ ГИПНОТИКИ								
			Бензодиазепины				Триазоло- бензодиазепины		Произ- водные дифе- нил- метана	Гетероцикли- ческие производные	
			Диазепам	Феназепам	Клоназепам	Лоразепам	Альпразолам	Мидазолам	Гидроксизин	Зопиклон	Золпидем
Гормональные препараты	Антиэстрогены	Тамоксифен	○	○	○	○	○	○	○	○	○
		Торемифен	○	○	○	○	○	○	○	○	○
		Фульвестрант(Фазлодекс)	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	Ингибиторы ароматазы	Летрозол (Фемара)	○	○	○	○	○	○	○	○	○
		Анастрозол(Аримидекс)	○	○	○	○	○	○	○	○	○
		Аромазин	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Прогестагены	Мегестрол(Мегейс)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
	Медроксипрогестерон (Провера)	○	○	○	○	○	○	○	○	○	
Таргетные препара- ты	Ингибиторы: – ангиогенеза	Бевацумаб (Авастин)	○	○	○	○	○	○	○	○	○
	– рецепторов эпидер-мального фактора роста	Трастузумаб(Герцептин)	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Таблица 6.3. Взаимодействие основных химиотерапевтических препаратов, используемых в терапии злокачественных опухолей женской репродуктивной системы с анксиолитиками/гипнотиками (окончание).

ПРЕПАРАТЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РОЖРС			АНКСИОЛИТИКИ/ ГИПНОТИКИ								
			Бензодиазепины				Триазоло- бензодиазепины		Произ- водные дифе- нил- метана	Гетероцикли- ческие производные	
			Диазепам	Феназепам	Клоназепам	Лоразепам	Альпразолам	Мидазолам	Гидроксизин	Зопиклон	Золпидем
Вспомога- тельные препараты	Антиэметики	Ондансетрон(Зофран)	○	○	○	○	○	○	○	○	○
		Дексаметазон	○	○	○	○	○	○	○	○	○
		Апрепитант(Эменд)	◇ ²¹	◇ ²¹	◇ ²¹	○	◇ ²¹	◇ ²¹	○	◇ ²¹	◇ ²¹
	Анальгетики	Морфин	◇ ¹²	◇ ¹²	◇ ¹²	◇ ¹²	◇ ¹²	◇ ¹²	◇ ¹²	◇ ¹²	◇ ¹²
		Фентанил (Дюрозегик)	◇ ¹²	◇ ¹²	◇ ¹²	◇ ¹²	◇ ¹²	◇ ¹²	◇ ¹²	◇ ¹²	◇ ¹²
		Трамадол(Трамал)	◇ ¹²	◇ ¹²	◇ ¹²	◇ ¹²	◇ ¹²	◇ ¹²	◇ ¹²	◇ ¹²	◇ ¹²
		Диклофенак	○	○	○	○	○	○	○	○	○
		Парацетамол	○	○	○	○	○	○	○	○	○

Таблица 6.4. Взаимодействие основных химиотерапевтических препаратов, используемых в терапии злокачественных опухолей женской репродуктивной системы с нормотимиками и антипаркинсоническими средствами (корректорами).

ПРЕПАРАТЫ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РОЖРС			ПСИХОТРОПНЫЕ ПРЕПАРАТЫ			
			Антиконвульсанты/ Нормотимики		Антипаркинсонические средства (корректоры)	
			Карбамазепин	Ламотриджин	Бипериден	Тригексифенидил
Цито-статические препараты	Препараты платины	Цисплатин	◇ ²²	○	○	○
		Карбоплатин	◇ ²²	○	○	○
		Оксалиплатин	◇ ²²	○	○	○
	Алкилирующие агенты	Циклофосфамид	◇ ²²	○	○	○
		Ифосфамид	○	○	○	○
	Антиметаболиты	Гемцитабин(Гемзар)	○	○	○	○
		Кселода	○	○	○	○
		Метотрексат	◇ ²²	○	○	○
	Таксаны	Паклитаксел (Таксол)	◇ ²²	○	○	○
		Доцетаксел (Таксотер)	◇ ²⁵	○	○	○
	Антрациклины	Доксорубицин	◇ ²⁵	○	○	○
		Фарморубицин	◇ ²⁵	○	○	○
Винкаалкалоиды	Винкристин	◇ ²³	○	○	○	
Гормальные препараты	Антиэстрогены	Тамоксифен	◇ ²³	○	○	○
		Торемифен	◇ ²⁵	○	○	○
		Фульвестрант	○	○	○	○
	Ингибиторы ароматазы	Летрозол (Фемара)	○	○	○	○
		Анастрозол(Аримидекс)	○	○	○	○
		Аромазин	◇ ²⁵	○	○	○
	Прогестагены	Мегестрол(Мегейс)	◇ ²⁵	◇ ²⁶	○	○
		Медроксипрогестерон (Провера)	◇ ²⁵	◇ ²⁶	○	○

Таблица 6.4. Взаимодействие основных химиотерапевтических препаратов, используемых в терапии злокачественных опухолей женской репродуктивной системы с нормотимиками и антипаркинсоническими средствами (корректорами) (окончание).

Таргетные препараты	Ингибиторы: – ангиогенеза	Бевацумаб (Авастин)	○	○	○	○
	– рецепторов эпидермального фактора роста	Трастузумаб(Герцептин)	○	○	○	○
Вспомогательные препараты	Антиэметики	Ондансетрон(Зофран)	◇ ²⁵	○	○	○
		Дексаметазон	◇ ⁵	○	○	○
		Апрепитант(Эменд)	◇ ²⁵	○	○	○
	Анальгетики	Морфин	◇ ¹²	◇ ¹²	◇ ¹²	◇ ¹²
		Фентанил (Дюразегик)	◇ ¹²	◇ ¹²	◇ ¹²	◇ ¹²
		Грамадол(Грамал)	◇ ²⁵	○	◇ ¹²	◇ ¹²
		Диклофенак	○	○	○	○
Парацетамол	◇ ²⁵	○	⊗ ²⁸	⊗ ²⁸		

Пояснения к условным обозначениям в таблицах.

- ◇¹ Кардиотоксический эффект, связанный с риском развития желудочковых аритмий за счет удлинения интервала QT. В случае необходимости такого сочетания препаратов необходим регулярный контроль уровня электролитов крови во избежание нарастания гипокалиемии или гипомагниемии.
- ² Высокий риск гематологической токсичности, особенно агранулоцитоза.
- ³ При сочетании этих препаратов высок риск развития дозозависимого удлинения интервала QT и возникновение опасных желудочковых аритмий, включая желудочковую тахикардию и torsadedepointes, вплоть до внезапной сердечной смерти [268; 315;436].
- ◇⁴ Усиление нейротоксических эффектов изофосфамида.
- ◇⁵ Увеличение концентрации клозапина в крови. Точный механизм взаимодействия неизвестен, но, вероятно, связан со снижением метаболизма клозапина, осуществляющегося через CYP450 1A2, 2C19 и/или 3A4 [261]. Во избежание этих эффектов следует начинать с очень низких доз клозапина, если все же избежать такой комбинации лекарственных средств не удастся.
- ◇⁶ За счет выраженной индукции изофермента CYP450 3A4 может снижаться концентрация антипсихотиков в крови. Во избежание снижения эффекта антипсихотиков, необходимо более тщательно мониторировать психический статус пациента, что позволит своевременно увеличить дозу антипсихотика при необходимости [573].
- ⊗⁷ Умеренная индукция изофермента CYP450 3A4, что незначительно повышает дозу антипсихотиков в крови. В доступной печати не сообщается о каких-либо серьезных последствиях такой комбинации препаратов[403; 462].
- ◇⁸ Увеличение концентрации антипсихотиков в крови за счет изофермента CYP450 3A4. Сочетание этих лекарственных средств возможно, однако влечет за собой необходимость более тщательной титрации доз антипсихотиков (следует учитывать тот аспект, что препарат не назначается на длительное время).

- ◇⁹ Сочетание кветиапина с мощным ингибитора изофермента CYP450 3A4 может приводить накоплению препарата в крови и проявляться, в частности, угнетением дыхания и потерей сознания. Кроме этого имеются единичные публикации, описывающую существенное увеличения аппетита и глюкозы сыворотки (прибавка в весе более чем на 22 кг за шесть месяцев – вес пациента вернулся к прежнему спустя пять месяцев после отмены обоих препаратов) [511].
- ◇¹⁰ Увеличение концентрации арипипразола в крови за счет ингибиторования изоферментов CYP450 3A4 и/или 2D6, однако к серьезным нежелательным последствиям, это, как правило, не ведет.
- ⌘¹¹ Незначительное повышение концентрации антипсихотиков в крови за счет ингибиторования изофермента CYP450 3A4 [403].
- ◇¹² Риск угнетения центральной нервной системы и дыхательного центра, особенно у пожилых или истощенных пациентов. Рекомендуется избегать управления транспортными средствами и механизмами во время приема комбинации указанных препаратов [222; 366].
- ¹³ Высокий риск развития судорог и угнетения дыхательного центра, особенно у пожилых больных, пациентов с черепно-мозговой травмой или алкоголизмом в анамнезе, метаболическими, инфекционными расстройствами или при опухоли головного мозга [264; 453].
- ◇¹⁴ Увеличение концентрации в крови препаратов, метаболизм которых осуществляется изоферментом CYP450 3A4 за счет ингибирования этого фермента антидепрессантами, что требует дополнительной коррекции дозы противоопухолевых препаратов каждый раз, когда антидепрессант был добавлен в схему лечения или отменен.
- ◇¹⁵ За счет выраженной индукции изофермента CYP450 3A4 может снижаться концентрация антидепрессанта в крови. Во избежание снижения эффекта антидепрессантов, необходимо более тщательно мониторировать психический статус пациента, что позволит своевременно увеличить дозу антидепрессанта при необходимости [211].
- ¹⁶ Представленный ряд препаратов из группы СИОЗС являются ингибиторами изофермента CYP450 2D6, процесс превращения тамоксифена в его активный метаболит эндоксифен замедляется или даже прекращается, что ухудшает клинический прогноз онкологического заболевания.

- ¹⁷ Значительное увеличение концентрации циталопрама и эсциталопрама в крови за счет ингибирования изофермента CYP450 2C19, что клинически может проявляться удлинением интервала QT с увеличением риска развития опасных аритмий, в частности, torsadepointes (риск возрастает при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и нарушениях электролитного баланса – например, гипокалиемии, гипомагниемии).
- ⌘¹⁸ Опубликованы единичные клинические случаи, сообщающие об успешном применении флуоксетина при депрессивно-дисфорической симптоматике, развившейся на фоне приема ондансетрона [440].
- ⌘¹⁹ Такое сочетание препаратов относительно безопасно, если не превышает дозировка: 40 мг/сут для циталопрама и 20 мг/сут для эсциталопрама. Несмотря на то, что происходит ингибирование изофермента CYP450 3A4, это значительно не затрагивает фармакокинетику антидепрессантов, поскольку они частично перерабатываются другими изоферментами (CYP450 2C19, 3A4, и 2D6).
- ²⁰ Высокий риск развития серотонинового синдрома.
- ◇²¹ Увеличение концентрации бензодиазепинов в крови за счет угнетения изофермента CYP450 3A4 апрепитантом. Клиническими проявлениями могут стать угнетение дыхательного центра и центральной нервной системы [225; 295].
- ◇²² Ограниченные данные клинических наблюдений свидетельствуют о том, что параллельное применение этих препаратов может уменьшить концентрации карбамазепина в крови и его и фармакологические эффекты. Точный механизм взаимодействия неизвестен. В одном клиническом случае у молодой женщины с эпилепсией в анамнезе развился тонико-клонический припадок на фоне приема карбамазепина и противоопухолевой терапии цисплатином и доксорубицином. Рекомендовано тщательное наблюдение и своевременная коррекция доз противосудорожных препаратов в случае необходимости такого сочетания лекарственных средств [430].
- ◇²³ Увеличение гепатотоксичности.
- ⌘²⁴ Ламотриджин является слабым ингибитором дигидрофолатредуктазы. Теоретически, одновременное назначение с другими ингибиторами этого же фермента, может иметь негативные последствия для костного мозга, возможно увеличивая риск мегалобластной анемии и других гематологических заболеваний.

- ◇
25 Теоретически, параллельное назначение этих препаратов может приводить к снижению концентрации противоопухолевых средств в крови за счет того, что карбамазепин является индуктором изоферментов СYP450 3A4 и/или 2C8. Если все же такая комбинация необходима, рекомендован тщательный контроль содержания противоопухолевых средств в крови и увеличение дозы при необходимости [151; 322; 507].
- ◇
26 Снижение концентрации ламотриджина в крови и его фармакологических эффектов, что может потребовать коррекции дозы ламотриджина [305; 437].
- ◇
27 Карбамазепин может приводить к снижению концентрации в крови кортикостероидов за счет индукции изофермента СYP450 3A4, поэтому доза дексаметазона должна контролироваться каждый раз, когда карбамазепин был добавлен в схему лечения или отменен [334; 372; 463].
- §28 Такое сочетание препаратов теоретически может привести к снижению подвижности желудка и задержке его освобождения, однако вероятность этого слишком мала [197; 433].

На основании анализа полученных данных об интеракции можно выделить ряд препаратов из каждой группы психотропных средств, имеющих наименьший риск взаимодействия и нежелательных эффектов, для лечения психических расстройств у женщин РОЖРС.

Среди антипсихотиков наиболее благоприятным профилем обладают производное дибензотиазеина – оланзапин и арипипразол; при назначении в качестве антипсихотической терапии производных фенотиазинов, а также кветиапина и рисперидона необходимо помнить о вероятности высокого риска взаимодействия этих антипсихотиков с антиэстрогенами (тамоксифеном и торемифеном), использующимися в схеме гормонотерапии РМЖ.

Предпочтительными в группе антидепрессантов являются агомелатин, милнаципран, флувоксамин и мirtазапин, не имеющие высоких рисков взаимодействия с препаратами противоопухолевой терапии РОЖРС.

Не выявлены выраженные нежелательные взаимодействия всех представителей группы анксиолитиков/гипнотиков с противоопухолевыми средствами, применяемыми при РОЖРС.

Среди группы антиконвульсантов/нормотимиков наиболее безопасным профилем для больных РОЖРС обладает ламотриджин.

Признано, что онкология - область медицины, которая наиболее широко использует самые разнообразные методы лечения: кроме широкого арсенала соматотропных средств, применяются методы физического воздействия (радиотерапевтические технологии), хирургическое лечение. Онкологические заболевания являются причиной декомпенсации или возникновения заболеваний других систем органов, психических нарушений, что приводит к необходимости назначения дополнительных соматотропных и психотропных средств. Последствия политерапевтического воздействия на организм непредсказуемы и требуют дальнейших исследований в направлении изучения возможных

взаимодействий с соматотропными средствами, применяемыми в онкологической практике в связи с риском развития нежелательных эффектов, негативно сказывающихся на течение онкологического заболевания. Несмотря на уже имеющиеся данные, информация о транзакции препаратов требует постоянного обновления и дополнения.

7.2 Результаты сравнительного исследования пипофезина, агомелатина, сертралина и флувоксамина при лечении депрессивных состояний у больных с злокачественными новообразованиями органов женской репродуктивной системы

По мнению современных исследователей выраженность депрессии и эффективность ее коррекции относятся к важным факторам повышения качества реабилитационных и лечебных мероприятий у пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями [241; 253]. В многочисленных проспективных плацебо-контролируемых исследованиях выявлено, что после применения антидепрессантов различных химических групп у пациентов значительно снижается выраженность тревожных и депрессивных симптомов, а также отмечается тенденция к повышению оценок индекса жизненных функций. Антидепрессанты вызывают статистически значимое улучшение по шкалам эмоциональных расстройств и достоверно улучшают качество жизни данной категории пациентов (по данным опросника SF-36) [307; 446].

С целью сравнения эффективности антидепрессантов различных химических групп при депрессивных состояниях различной психопатологической структуры у больных с онкологическими заболеваниями органов женской репродуктивной системы было проведено открытое сравнительное исследование 4 антидепрессантов из группы ТЦА, АМПАСР и СИОЗС, которые по данным исследования рисков транзакции с препаратами химио- и гормонотерапии обладают благоприятным профилем переносимости.

Пипофезин, являясь представителем ТЦА и неселективных ингибиторов моноаминов (серотонина и норадреналина), оказывает антидепрессивное и анксиолитическое действие. Вместе с тем, препарат практически не обладает М-холиноблокирующей активностью и не влияет на активность моноаминоксидазы, не оказывая воздействия на сердечно-сосудистую систему, что открывает возможности его использования у соматически больных [7; 114]. Хороший профиль переносимости позволяет назначать пипофезин пациентам РОЖРС, которым противопоказаны препараты, обладающие холинолитической активностью, в том числе имипрамин и amitриптилин.

Агомелатин является новейшим антидепрессантом с инновационным фармакологическим профилем. Агомелатин действует как агонист мелатонинергических МТ1 и МТ2 рецепторов и антагонист серотонинергических 5-НТ2С рецепторов, не обнаруживает значимого аффинитета к другим центральным рецепторам или переносчикам моноаминов и не влияет на уровни серотонина [148; 360; 407]. Благодаря уникальному фармакологическому профилю агомелатин не вызывает значимых побочных эффектов и значительно превосходит по переносимости и безопасности большинство современных антидепрессантов [275]. Благоприятный профиль переносимости и безопасности агомелатина подтвержден в исследованиях с участием пациентов с депрессиями, страдающих сопутствующими соматическими заболеваниями, включая масштабные натуралистические исследования [51] и специальные исследования в общей медицине у больных с ишемической болезнью сердца, а также в постинсультном периоде [10; 22]. По выше представленным данным изучения вероятности риска взаимодействия антидепрессантов с препаратами, используемыми в схеме химиотерапии и гормонотерапии РОЖРС, агомелатин обладает уникальным профилем, не вступая в негативные интеракции ни с одним из представленных соматотропных средств. Такое сочетание эффективности и безопасности определяет целесообразность изучения агомелатина, как средства терапии депрессивных расстройств при онкологических заболеваниях.

Сертралин – антидепрессант группы СИОЗС за счет минимального влияния на холинергические, α -адренергические и гистаминовые рецепторы мозга обладает незначительными нежелательными явлениями. В отличие от других препаратов данной группы, он также оказывает ингибирующее воздействие на обратный захват допамина, увеличивая его освобождение из стриатума и обеспечивая определенный активирующий эффект. Еще одним важнейшим преимуществом сертралина является его слабое блокирующее действие на изоферменты печени (цитохромы P450IID6, P450IA2 и P450IIA4), участвующие в биотрансформации препаратов, входящих в схему терапии РОЖРС, что снижает риск нежелательного лекарственного взаимодействия [129]. По немногочисленным публикациям [338; 477] можно судить об эффективности сертралина в онкологической практике, как в отношении редукции аффективных расстройств, так и проявлений вегето-эндокринных нарушений при терапии антиэстрогенами (тамоксифеном). Так, по данным рандомизированного, двойного слепого плацебо-контролируемого исследования длительностью 6 недель с использованием сертралина в дозе 50 мг, выявлена эффективность сертралина в отношении уменьшения частоты и выраженности вегето-сосудистых «приливов», часто сопровождающих лечение тамоксифеном у пациенток с РМЖ и депрессивными расстройствами. По истечению 6 недельного курса терапии антидепрессантом частота приливов у пациенток, получавших сертралин, снизилась с 50% до 36%, показатели депрессии и качества жизни варьировали в пределах нормы.

Флувоксамин - антидепрессант, который избирательно ингибирует обратный захват серотонина нейронами коры головного мозга и по своему клиническому эффекту относится к антидепрессантам-седатикам. Он обладает умеренно выраженным тимоаналептическим, выраженными анксиолитическим и вегетостабилизирующим эффектами; по скорости наступления эффекта (первые 14 дней терапии) не уступает альпразоламу и миансерину. Флувоксамин не только быстро и эффективно купирует как гипотимию, так и тревожно-

фобические расстройства, но и обладает сравнительно с другими СИОЗС рядом преимуществ. Самый короткий (15 часов) период полувыведения и относительно небольшой объем распределения ускоряет процесс отмены и снижает риск побочных эффектов (особенно при сопутствующей терапии препаратами с таким же высоким уровнем связывания с протеинами плазмы), связанных с применением флувоксамина. Биодоступность препарата (в отличие от сертралина) не зависит от приема пищи, что упрощает схему лечения. Назначение флувоксамина даже больным пожилого возраста не требует снижения суточной дозы [203; 405]. Опыт применения флувоксамина в онкологической практике ограничивается единичными работами. Одно из них открытое проспективное 8-недельное исследование, проведенное у 50 пациентов педиатрического гематологического онкологического центра [276]. Выраженность клинических симптомов тревоги и депрессии оценивалась по шкалам общего клинического впечатления (CGI) для оценки тяжести заболевания (CGI-S - тяжесть) и улучшения (CGI-I - улучшение). По данным результатов исследования выявлена хорошая переносимость флувоксамина в дозе 100мг/сут. и значительная редукция тревожных и депрессивных симптомов у пациентов подросткового возраста. По данным Ballin A. с соавт. (1997) среди респондеров, получавших флувоксамин, в конце лечения наблюдалось увеличение числа НК-клеток (Natural Killer (NK)), являющихся первой линией защиты против раковых клеток.

Выборку исследования составили 120 больных (средний возраст $46,87 \pm 8,83$ лет). Из них с верифицированным диагнозом рака шейки матки 34 пациентки (28,3%), раком тела матки – 33 (27,5%) с злокачественным заболеванием яичника и молочной железы 32 (26,7%) и 21 (17,5%) соответственно. **Критерии включения** в выборку исследования: верифицированный диагноз злокачественного новообразования органов женской репродуктивной системы (заболевания молочной железы, яичника, тела и шейки матки); пациентки с выявленным на момент обследования депрессивным эпизодом, манифестирующим в связи с диагностикой или течением онкологического заболевания, давшие

информированное согласие на участие. Для оценки эффективности терапии использовались следующие инструменты: Шкала депрессии Монтгомери-Асберг (MADRS) и 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, принятых в отделениях РОНЦ. Дополнительно предусматривалась оценка вероятных лекарственных взаимодействий между антидепрессантами и средствами лечения онкологической патологии (признаки повышения токсических эффектов/ редуции терапевтического эффекта).

Как видно из таблицы 6.5, группы больных, получающих разные антидепрессанты, достоверно не отличались ни по возрасту, ни по длительности онкологического заболевания, ни по степени выраженности депрессивной симптоматики, оцененной при помощи шкал депрессии Монтгомери-Асберг и Шкалы общего клинического впечатления.

Таблица 6.5. Характеристика выборки фармакотерапии депрессий у пациенток с РОЖРС (120 набл.)

	Пипофезин (n=30)			Агомелатин (n=30)			Сертралин (n=30)			Флувоксами н (n=30)			Общая выборка (N=120)			Н- критерий Круска- Уолли са	P
	М	σ	m	М	σ	m	М	σ	m	М	σ	m	М	σ	М		
Возраст пациента (годы)	45,07	8,80	1, 61	48, 7	8, 63	1, 58	48, 52	7, 9	1, 38	46, 8	8, 23	1, 47	46, 87	8,8 3	1,1 4	1.9	0,76

Длительность РОЖРС (годы)	4,48	3,05	0, 56	4, 77	3, 00	0, 55	4,3 3	3, 2 1	0, 71	5, 01	3, 67	0, 67	4,6 3	3,0 1	0,3 9	2,5	0,64
Баллы по шкале Общего клинического впечатления: тяжесть заболевания	3,90	0,66	0, 12	3, 67	0, 48	0, 09	3,7 1	0, 7 1	0, 19	3, 69	0, 70	0, 13	3,7 8	0,5 8	0,0 8	3,1	0,59
Баллы по шкале депрессии Монтгомери- Асберг	28,10	7,64	4, 03	26 ,6 0	4, 46	0,8 1	27 ,8 9	5, 5 6	3, 60	27 ,4 3	7, 71	2, 78	27, 35	5,1 0	0,6 6	3,4	0,56

Методы лечения злокачественных новообразований у пациенток, получавших антидепрессанты, включали хирургическое вмешательство на пораженных органах, химиотерапию и лучевую терапию; в ряде случаев использовались различные сочетания указанных методов (таблица 6.6).

Таблица 6.6. Виды противоопухолевой терапии, проводимой в период приема антидепрессантов (120 набл.)

Виды противоопухолевой терапии			РТМ (n=33)	РШМ (n=34)	РЯ (n=32)	РМЖ (n=21)
Цито- статиче- ские препар- аты	Препараты платины	Цисплатин	4	6	12	-
		Карбоплатин	-	3	-	-
	Алкилирующие агенты	Циклофосфамид	-	-	16	2
		Ифосфамид	-	5	3	-
	Таксаны	Паклитаксел (Таксол)	6	-	3	3
		Доцетаксел (Таксотер)	-	-	-	1
		Антрациклины	10	-	-	-
Винкаалкалоиды	Винкристин	-	-	8	-	
Гормал- ьные препар	Антиэстрогены	Тамоксифен	-	-	-	7
	Ингибиторы ароматазы	Летрозол (Фемара)	-	-	-	5

аты		Анастрозол(Ари мидекс)	-	-	-	1
	Прогестагены	Мегестрол(Мегейс)	2	-	-	-
		Медроксипрогестерон (Провера)	3	-	-	-
Вспомогательные препараты	Антиэметики	Ондансетрон(Зофран)	-	-	6	2
		Дексаметазон	-	-	-	1
		Трамадол(Грамал)	-	-	-	1
		Диклофенак	-	-	2	-
		Парацетамол	2	-	1	1
Хирургическое лечение			27	24	15	17
Лучевая терапия			6	4	4	6

В соответствии с критериями МКБ-10 аффективные нарушения в изученной группе больных были квалифицированы в рамках депрессивного эпизода (F.32) (эндоформные депрессии) 12 (10%) и нозогенных тревожно-депрессивных состояний (F.43) – 108 (90%).

Клиническая картина эндоформных депрессий и тревожно-депрессивной нозогенной реакции не отличалась от ее описания в главе, посвященной клинической характеристике психических расстройств у пациенток с РОЖРС.

В группе пациенток с раком органов репродуктивной системы выделяется подгруппа (n=41, 34,2%), в которой у пациенток в структуре нозогений выступали расстройства в рамках «посткастрационного» синдрома. У 6 (5%) пациенток тревожно-депрессивная реакция протекала на фоне соматогенной астении.

Результаты:

В группе пациенток (30 набл.), получавших пипофезин, его начальная доза составила 50 мг в сутки (однократный прием). На 2 неделе суточная доза пипофезина была повышена до 75 мг/сут. (двукратный прием) 10 пациенткам и до 100 мг 5 пациенткам в связи с неудовлетворительным терапевтическим эффектом; до 150 мг/сут (трехкратный прием) на 3 неделе приема доза пипофезина была повышена только у одной пациентки в связи со стойкостью депрессивной симптоматики.

У пациенток (30 набл.), находящихся на лечении агомелатином, начальная доза препарата составила 25 мг в сутки (однократный прием). На 2 неделе суточная доза агомелатина была повышена до 50 мг/сут. 8 пациенткам в связи с неудовлетворительным терапевтическим эффектом.

В группе больных (30 набл.), получавших сертралин, его начальная доза составляла в среднем 25 мг/сут. (однократный прием). В связи с неудовлетворительным терапевтическим эффектом суточная доза сертралина была повышена до 100 мг, начиная с 14 дня терапии у 6 больных.

Начальная доза флувоксамина составляла в среднем 25 мг/сут (однократный прием). На второй неделе терапии суточная доза флувоксамина была повышена у 12 больных, из них у 6 пациенток до 100мг на 4 неделе терапии в связи с неполной редукцией тревожно-депрессивной симптоматики.

Результаты терапии по данным формализованной оценки по Шкалам депрессии Монтгомери-Асберг, и Шкале общего клинического впечатления приведены в таблицах 6.7; 6.8; 6.9 и рисунках 6.1; 6.2; 6.3.

Таблица 6.7. Динамика по Шкале депрессии Монтгомери-Асберг

ВИЗИТ №	Пипофезин (n=30)			Агомелатин (n=30)			Сертралин (n=30)			Флувоксамин (n=30)			Н- критерий Крускала- Уоллиса	Р
	М	σ	М	М	σ	m	М	σ	m	М	σ	m		
1 (неделя 0)	28,10	7,64	1,03	26,60	4,46	1,01	27,89	5,56	1,06	27,43	7,71	1,08	2,21	0,31
2 (неделя 1)	26,00	5,34	0,98	25,10	4,37	0,96	22,27	4,43	0,92	22,11	5,21	0,95	1,81	0,23
3 (неделя 2)	22,83	4,71	0,86	22,78	4,23	0,82	19,34	3,67	0,85	20,78	4,76	0,83	2,01	0,28
4 (неделя 4)	21,40	4,33	0,79	21,56	4,06	0,79	19,19	3,01	0,78	19,21	4,03	0,73	0,67	0,048
5 (неделя 6)	18,60	3,25	0,65	17,23	3,78	0,67	16,56	2,97	0,71	16,53	3,24	0,69	2,83	0,4

6 (неделя 7)	16,91	3,05	0,61	16,45	3,11	0,59	14,32	2,96	0,66	13,91	3,01	0,57	1,37	0,17
--------------	-------	------	------	-------	------	------	-------	------	------	-------	------	------	------	------

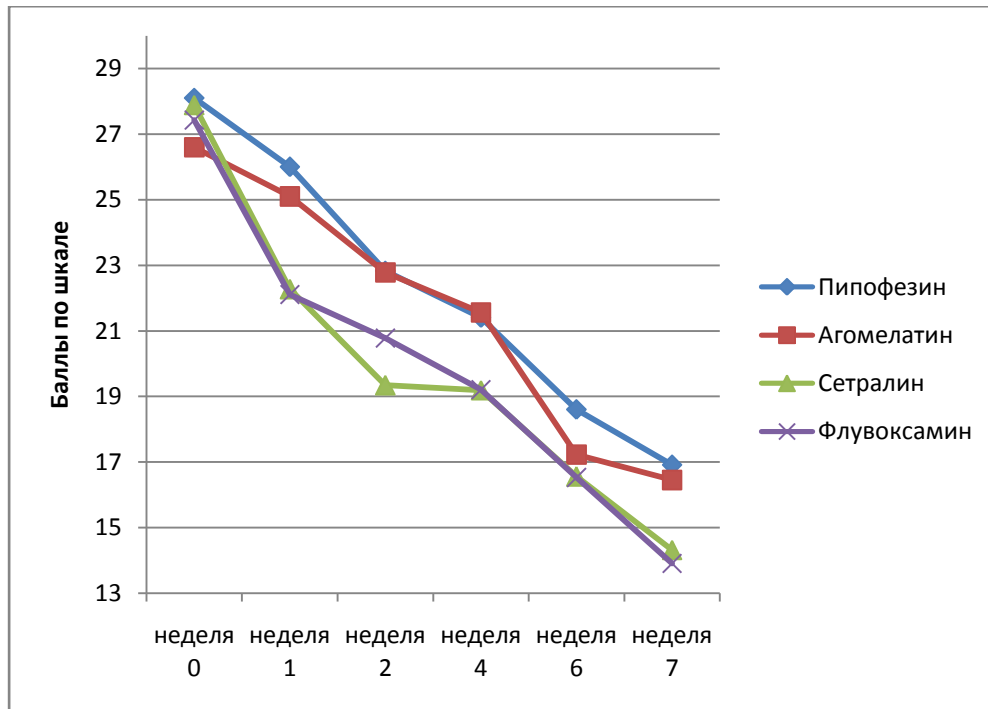


Рисунок 6.1. Динамика по Шкале депрессии Монтгомери-Асберг

Таблица 6.8. Динамика по Шкале общего клинического впечатления: Тяжесть заболевания (CGI-S)

ВИЗИТ №	Пипофезин (n=30)			Агомелатин (n=30)			Сертралин (n=30)			Флувоксамин (n=30)			Н- критерий Крускала- Уоллиса	Р
	М	σ	m	М	σ	m	М	σ	М	М	σ	m		
1 (неделя 0)	3,90	0,66	0,12	3,43	0,61	0,10	3,76	0,63	0,12	3,49	0,66	0,11	4,46	0,37
2 (неделя 1)	3,57	0,50	0,09	3,33	0,48	0,08	3,41	0,50	0,09	3,32	0,47	0,09	3,51	0,49
3 (неделя 2)	3,10	0,40	0,07	3,16	0,41	0,08	3,03	0,41	0,08	2,98	0,43	0,08	2,7	0,53

2 (неделя 1)	2,63	0,56	0,10	2,66	0,57	0,10	2,53	0,51	0,11	2,51	0,55	0,11	3,01	0,54
3 (неделя 2)	2,30	0,47	0,09	2,30	0,47	0,09	2,24	0,38	0,10	2,47	0,43	0,09	3,9	0,34
4 (неделя 4)	2,27	0,52	0,10	2,21	0,56	0,11	2,21	0,41	0,12	2,24	0,51	0,12	2,34	0,57
5 (неделя 6)	2,25	0,79	0,16	2,21	0,72	0,17	2,00	0,53	0,14	2,00	0,69	0,15	3,41	0,46
6 (неделя 7)	2,25	0,81	0,16	2,19	0,78	0,15	2,00	0,62	0,14	2,00	0,72	0,16	5,38	0,25

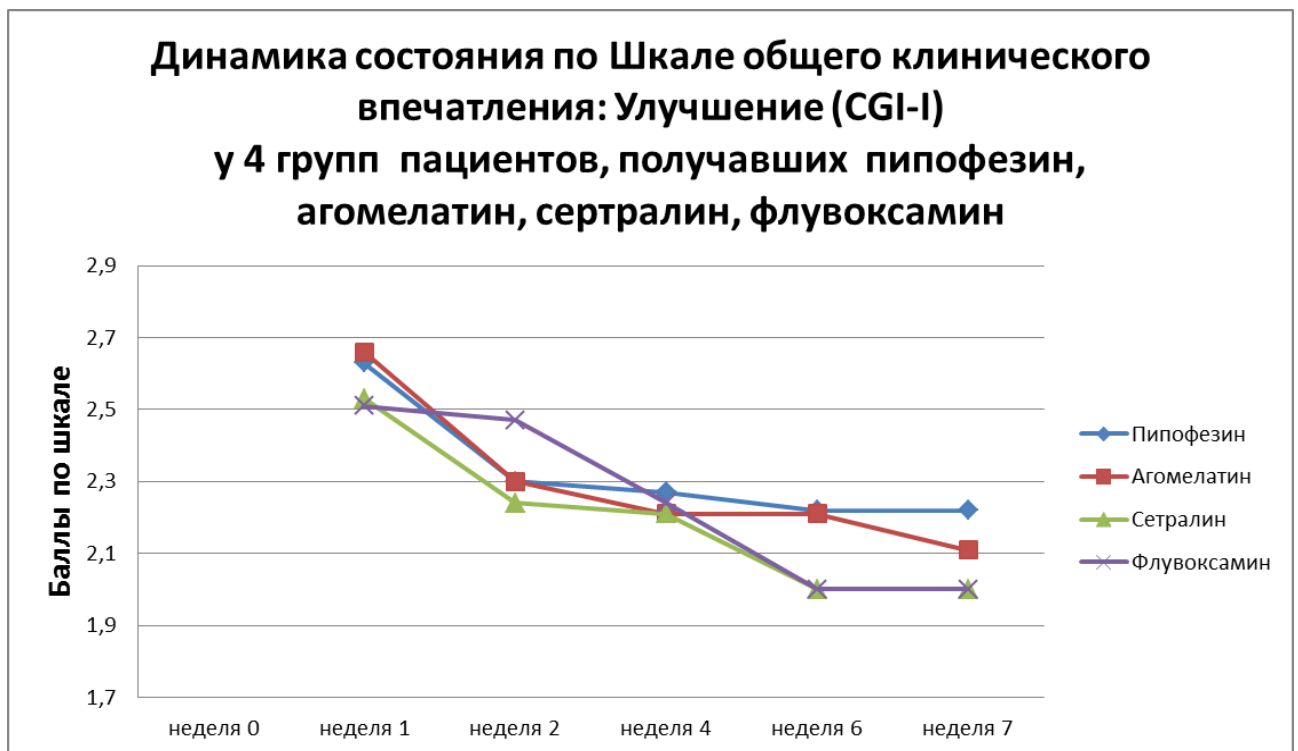


Рисунок 6.3. Динамика по CGI-I

Полный курс терапии был завершен у 101 из 120 больных (84,16%). В остальных наблюдениях (19 больных) лечение было прервано. Из этого числа в 9 случаях пациенты выбыли досрочно из исследования в связи с потерей контакта исследователя с больным. В 4-х случаях курс терапии антидепрессантами был

прерван из-за возникновения нежелательных явлений (НЯ): у 2-х пациенток, принимавших флувоксамин в минимальной дозе (25 мг/сут.) и у одной больной, принимавшей антидепрессант сертралин в дозе 25мг/сут. У пациентки с РЯ, получавшей терапию флувоксamiном, (на момент приема антидепрессанта пациентка не принимала противоопухолевую терапию) – на 2 день приема отмечалось появление выраженных геморрагических высыпаний на теле в области шеи, груди, нижней поверхности живота. Вторым случаем отмены флувоксamiна связан с выраженной сонливостью и головокружением, появившимися после первого приема антидепрессанта в дозе 25 мг/сут у пациентки, страдающей раком тела матки. Преждевременное выбывание пациентки, принимавшей сертралин, связано с обострением тошноты, выраженной дневной сонливостью и ощущением головокружения в первые дни приема препарата. Однако вышеуказанные симптомы возникли на фоне лучевой терапии, что не позволило оценить первостепенное значение сертралина в развитии нежелательных явлений.

В 6 случаях курс терапии антидепрессантами был прерван в связи с отсутствием эффекта терапии (снижение баллов по Шкале депрессии Монтгомери-Асберг менее, чем на 25%): к концу 4 недели терапии пипофезином (150мг/сут.) выбыло из исследования две пациентки и агомелатином (50мг/сут) - 4 пациентки.

Таким образом, завершили терапию флувоксamiном 26 пациенток, сертралином – 26, пипофезином -25 и агомелатином 24 пациентки. По завершении терапии доля респондеров в соответствии с редукцией исходного суммарного балла по шкале депрессии Монтгомери-Асберг более 50% составила 70,3% (71 из 101 больных) от числа пациенток, завершивших курс терапии, что свидетельствовало о значительном клиническом эффекте проводимой терапии.

По окончании терапии антидепрессантами отмечались статистически значимые ($p < 0,05$) различия в достижении редукции психопатологической симптоматики. У пациенток, получавших флувоксамин и сертралин, тенденция к

уменьшению показателей достигла достоверных различий к исходу 2-й и 3-й недель лечения по шкале Монтгомери-Асберг ($U=5,7$, $U=5,8$, $p<0,05$, соответственно), CGI-S ($U=6,5$, $U=6,3$, $p<0,05$ соответственно), CGI-I ($U=4$, $U=3,5$, $p<0,05$, соответственно). У пациенток, принимающих агомелатин и пипофезин, максимальное снижение по шкалам произошло на 5 неделе. Максимальная доля респондеров отмечалась при лечении флувоксамином 73,2% ($n=19$ из 26) и сертралином 73,2% ($n=19$ из 26). При лечении агомелатином доля респондеров составила 67,8% ($n=19$ из 28), пипофезином 51,8% ($n=14$ из 27).

Антидепрессанты удовлетворительно переносились пациентами. Побочные эффекты при приеме флувоксамина зафиксированы лишь в 4 случаях (сухость во рту – 1; дневная сонливость - 4); при использовании в схеме терапии сертралина побочные эффекты зафиксированы в 15 случаях (сухость во рту – 8; дневная сонливость -7; тошнота – 6; запоры – 3; повышенное потоотделение – 2); при приеме агомелатина у 3 больных возникли жалобы на головную боль, у 2-х – на головокружение и у 1 пациента отмечалось транзиторное усиление тревоги, потребовавшее назначения бензодиазепинов короткого действия (лоразепам) в низких дозах продолжительностью ежедневного приема не более 7 дней. Пипофезин отличался хорошей переносимостью, однако у 5 больных возникли жалобы на чувство тяжести в правом подреберье и у 4 пациентов (6,7%) отмечалось транзиторное усиление тревоги – в двух случаях редуцировавшееся самостоятельно, в двух случаях потребовавшее назначения бензодиазепинов короткого действия (лоразепам) в низких дозах продолжительностью ежедневного приема не более 7 дней.

В ходе исследования эффективности антидепрессантов при лечении пациенток с РОЖРС соблюдались рекомендации по интеракции со средствами противоопухолевой терапии, что позволило максимально снизить риск нежелательных взаимодействий. При совместном назначении пипофезина, агомелатина, флувоксамина и сертралина с противоопухолевыми средствами не

отмечалось ни ослабления действия используемых препаратов, ни неблагоприятных взаимодействий (см. таблицу 6.10)⁴⁵.

Таблица 6.10. Возможные риски взаимодействия исследуемых антидепрессантов с основными группами противоопухолевых препаратов, получаемых пациентками данной выборки

		Противоопухолевая терапия		Пипофезин	Агомелатин
Цито-статические препараты	Препараты платины	Цисплатин	○(n=4)	○(n=11)	
		Карбоплатин	○	○(n=2)	
	Алкилирующие агенты	Циклофосфамид	○	○(n=9)	
		Ифосфамид	◇4	○(n=8)	
	Таксаны	Паклитаксел (Таксол)	○ (n=8)	○(n=2)	
		Доцетаксел (Таксотер)	○	○	
	Антрациклины	Доксорубицин	◇1	○(n=8)	
	Винкаалкалоиды	Винкристин	○(n=2)	○	
Гормональные препараты	Антиэстрогены	Тамоксифен	◇1	○(n=3)	
	Ингибиторы ароматазы	Летрозол (Фемара)	○(n=2)	○(n=1)	
		Анастрозол(Аримидекс)	○	○	
	Прогестагены	Мегестрол(Мегейс)	○ (n=2)	○	
		Медроксипрогестерон (Провера)	○ (n=3)	○	
Вспомогательные препараты	Антиэметики	Ондансетрон(Зофран)	◇1	○	
	Анальгетики	Дексаметазон	○	○	
		Трамадол(Трамал)	●13	○(n=1)	
		Диклофенак	○(n=1)	○	
		Парацетамол	○ (n=2)	○	

⁴⁵ Пояснения к условным обозначениям в таблице даны в приложении к подразделу «Взаимодействие основных групп противоопухолевых и психотропных препаратов, применяющихся у пациенток с РОЖРС»

Полученные в ходе исследования данные свидетельствуют о высокой антидепрессивной активности представителей СИОЗС при лечении спровоцированных РОЖРС эндоформных аффективных состояний и наиболее выраженных и тяжелых по психопатологическим проявлениям нозогенных депрессивных реакций, протекающих с преобладанием астенических и соматовегетативных нарушений. Однако, необходимо отметить, что побочные эффекты, свойственные большинству современных антидепрессантов с серотонинергическим механизмом действия (в частности, тошнота) приобретает особое значение в онкологической клинике, поскольку относится к числу наиболее субъективно тягостных и стойких побочных эффектов химиотерапии. Соответственно при первых признаках тошноты, сопровождающей прием антидепрессанта, негативная реакция пациенток с РОЖРС представлена наиболее отчетливо и реализуется в категорическом отказе от дальнейшего лечения этим препаратом, независимо от медицинского заключения о более вероятной причине связи тошноты с другими факторами.

Низкая вероятность взаимодействия агомелатина со всеми группами противоопухолевых средств значительно расширяет возможности применения этого антидепрессанта при лечении легких и умеренно выраженных нозогенных реакций, протекающих с инсомническими расстройствами.

Пациентам с противопоказаниями к холинолитическим средствам возможно назначение пипофезина.

7.3 Терапия психических расстройств у больных со злокачественными новообразованиями органов женской репродуктивной системы (натуралистическое исследование)

В ходе настоящего исследования получены данные, подтверждающие эффективность дифференцированного подхода к назначению психофармако- и психотерапии в зависимости от клинической типологии нозогений. Об этом

свидетельствуют хорошие результаты лечения нозогенных/соматогенных расстройств на различных этапах течения онкологического заболевания, связанные с формированием у больных адекватной комплаентности с помощью психотерапии, купированием тревожной, аффективной, диссоциативной, паранойяльной и психотической симптоматики средствами психофармакотерапии. Однако, полная редукция тревожной симптоматики, связанной с ситуацией онкологического заболевания, в подобных условиях представляется маловероятной, что связано, в первую очередь, с непрерывным и сравнительно сильным стрессовым фактором – собственно онкологическим заболеванием и вытекающими обстоятельствами лечения (диагностические процедуры, лечение, симптоматические осложнения, побочные эффекты лечения и пр.).

Одна из проблем оптимизации терапии психических расстройств в онкологической практике связана с фактором комплаентности. При выборе лечебных мероприятий, направленных на коррекцию психопатологических нарушений, должны приниматься во внимание не только диагностические характеристики этих состояний, но и готовность пациента к сотрудничеству и достаточно продолжительному терапевтическому альянсу. По данным проведенного эпидемиологического исследования (см. Главу 3) в группе больных с впервые диагностированными опухолями органов женской репродуктивной системы статистически значимо ($N=7,91$ $p \leq 0,05$) выявлялись лица со сниженной комплаентностью, что вероятно связано с большим числом диссоциативных реакций в выборке. В третьей эпидемиологической группе (пациентки с прогрессированием/рецидивом РОЖРС) статистически значимо наблюдалось повышение показателей потребления медицинских ресурсов в отличие от первой и второй эпидемиологической групп ($N=8,23$ $p \leq 0,05$).

В этой связи среди контингента онкологических больных следует, как указывает Magarinos M. (2002) [384] выделять «приверженцев» и «сопротивляющихся» терапии. При этом первые нередко обнаруживают

склонность к потреблению бóльшего объема медицинских ресурсов (необоснованно длительных курсов психофармакотерапии), тогда как больные с низким уровнем терапевтического сотрудничества (диссоциативные расстройства, паранойяльные нозогенные реакции) - наоборот, проявляют осторожность в использовании психотропных средств, а иногда вообще отказываются от необходимой им врачебной помощи.

Для повышения комплаентности эффективно используются методы психотерапевтического воздействия. Средством достижения психотерапевтического эффекта в группе больных со сниженной комплаентностью становится реструктуризация ведущей составляющей диссоциации - отрицания значимости болезни, неосознавания угрожающих последствий некомплаентного поведения и защитной редукции тревожных переживаний. Эта задача осуществляется с помощью элементов когнитивно-поведенческой терапии бихевиорального направления. Психотерапия предусматривает формирование адекватной медицинской позиции пациента, ориентированной на принятие врачебных рекомендаций и выработку самостоятельных решений в психотравмирующих ситуациях, связанных с онкологическим заболеванием, и повышение комплаентности к психофармакотерапии.

Если обратиться к результатам проведенного эпидемиологического исследования, подробно представленного в главе 3, потребность в психофармакотерапии на момент обследования с помощью комплексной экспертной оценки (с учетом клиники и динамики психопатологических расстройств, комплаентности пациентов, индивидуального опыта лечения, касающегося эффективности, переносимости и безопасности использованных психотропных препаратов) составляет 67,7%. Согласно экспертной оценке выявлена наибольшая потребность в назначении антидепрессантов и анксиолитиков (43,1% и 30,6%, соответственно), в 29,4% рекомендована терапия антипсихотиками, наименьшая потребность в назначении нормотимиков и

ноотропных средств (4,8% и 2%, соответственно) Среди 3-х выборок (пациенты с впервые установленным диагнозом онкологического заболевания, пациенты с ремиссией РОЖРС и больные с прогрессированием/рецидивом злокачественной опухоли) 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%).

В рамках настоящего раздела работы предпринято натуралистическое исследование, направленное на определение частоты использования психотропных средств и соответственно анализ эффективности (и безопасности) психофармакотерапии у больных с РОЖРС, которые составили клиническую выборку (N=179)⁴⁶. За нижнее граничное значение, позволявшее исключить препарат из дальнейших расчетов, принята доля, равная 10%. Соответственно ряд средств психофармакотерапии, назначаемых с частотой ниже этой «границы», был исключен из дальнейшего анализа.

Дозы анксиолитиков, антидепрессантов, нейролептиков и нормотимиков при лечении психических расстройств чаще соответствовали нижним границам стандартных рекомендованных средних суточных доз. Выбор психотропных средств, назначавшихся как в виде монотерапии, так и комбинированной терапии, во многом определялся структурой психопатологических проявлений.

Таблица 6.11. Дозы (максимальные, минимальные, средние) психотропных средств, использовавшихся в фармакотерапии психических расстройств у больных РОЖРС

Название препарата		Дозировка (сут)		
		min (мг)	mid (мг)	max (мг)
Нейролептики	Кветиапин	12,5	50-75	150-200

⁴⁶ Подробная социо-демографическая и соматическая характеристика клинической выборки представлена в главе 2, подробный психопатологический анализ психических расстройств - в главе 4.

	Оланзапин	2,5	5	10
	Галоперидол	1,5	2,5	10
	Арипипразол	5	10	15
Антидепрессанты ТЦА	Амитриптилин	25	50	100
	Пипофезин	50	100	150
СИОЗС	Сертралин	25	150	50
	Флувоксамин	25	100	50
	Пароксетин	10	20	15
	Эсциталопрам	10	-	20
АМПАСР	Агомелатин	25	-	50
Анксиолитики/ Гипнотики Гетероциклические производные Бензодиазепины Триазолобензо- дiazепины Производные дифенилметана	Зопиклон	3,75	7,5	15
	Золпидем	5	10	20
	Диазепам	5	-	10
	Фенозепам	0,5	-	1
	Клоназепам	1	-	2
	Алпразолам	0,25	0,5	1
	Гидроксизин	25	75	100
Антиконвульсанты/ Нормотимики	Карбамазепин	25	100	200
Анти- паркинсонические средства (корректоры)	Бипериден	2	4	6
	Тригексифенидил	2	4	6

Психофармакотерапия была проведена 179 больным клинической выборки с различными видами психопатологических расстройств, формирующимися в условиях РОЖРС.

Выбор психотропных средств проводился по тому же принципу, что и терапия сходных по синдромальной структуре, но формирующихся вне рамок соматических расстройств состояний.

Прежде чем перейти непосредственно к результатам психофармакотерапии у пациентов с психическими расстройствами, манифестирующими в связи с РОЖРС, необходимо отметить, что выделение психотропных средств, предпочтительных для применения в онкологической практике, в отдельную группу объясняется несколькими аргументами. Во-первых, структура психопатологических нарушений, подлежащих терапии в условиях хронического соматического заболевания, существенно отличается от болезненных проявлений у пациентов, получающих специализированную помощь в психиатрических диспансерах и стационарах. Во-вторых, лечение психических расстройств в общемедицинской сети проводят врачи общей практики (либо самостоятельно, либо при консультативной помощи психиатра), не обладающие достаточными навыками применения психотропных средств.

В число средств психофармакотерапии, используемых при лечении психических расстройств у пациенток с РОЖРС, включены медикаменты с минимальной выраженностью признаков поведенческой токсичности; нежелательных нейротропных и соматотропных эффектов, которые не могли бы нарушить функции внутренних органов, а также центральной нервной системы и/или привести к усугублению соматической и психической патологии; с низкой вероятностью неблагоприятных взаимодействий с противоопухолевыми препаратами. Особое значение приобретает простота использования - возможность назначения фиксированной дозы препарата или минимальная потребность в ее титрации.

Эффективность лекарственного воздействия оценивалась еженедельно клинически и с помощью психометрической Шкалы общего клинического впечатления. Критериями положительного ответа на проводимую терапию являлся показатель «улучшение»/«выраженное улучшение» по Шкале общего клинического впечатления (CGI-I).

Лечение пациентов продолжалось вплоть до выписки из онкологического стационара. В дальнейшем больные получали терапию и еженедельно

осматривались психиатром и интернистами. Общая продолжительность лечения нозогенных реакций в среднем составила 8 недель. Пациенты с эндоформной аффективной патологией и ипохондрической дистимией получали терапию от 3 мес. до 1,5 года.

Результаты:

Терапия нозогенных реакций

У пациентов с тревожно-депрессивными реакциями (n=58) эффективность купирующей психофармакотерапии – доля респондеров (пациентов с редукцией более 50% психопатологической симптоматики) составила 79,3 % (n=46). Достижение терапевтического эффекта было связано с применением комбинированной психофармакотерапии препаратами указанных групп и методов психотерапии (метод нейролингвистического программирования).

В 82,6% (n=38) клинически значимое улучшение достигалось применением антидепрессантов: СИОЗС (сертралин, флувоксамин, эсциталопрам) и высокопотенциальных бензодиазепинов: алпразолам или лоразепам. При наличии в структуре нозогений посткастрационных расстройств (n=3) наибольший эффект достигался при назначении флувоксамина и сертралина, при астенической симптоматики (n=1) – сертралина в сочетании с бензодиазепинами.

В 17,4 % (n=8) клинически значимая редукция психопатологических нарушений регистрировалась в результате назначения антидепрессантов, высокопотенциальных бензодиазепинов и антипсихотиков: ТЦА (амитриптилин), СИОЗС (флувоксамин, сертралин) + алпразолам, клоназепам или лоразепам (0,5-1 мг/сут) + кветиапин (25-50 мг/сут). В этих случаях клиническую картину тревожно-депрессивных расстройств утяжеляли выраженные сопутствующие соматоформные (постмастэктомический синдром с фантомными болями, n=4) и посткастрационные расстройства (n=7).

У пациентов с диссоциативными расстройствами эффективность купирующей психофармакотерапии – доля пациентов с 50% редукцией

синдромально завершенных психопатологических симптомокомплексов – составила 80 % (n=20). Достижение терапевтического эффекта было связано с применением комбинированной психофармакотерапии препаратами указанных групп и методов психотерапии (когнитивно-бихевиоральная психотерапия).

В 70 % (n=14) клинически значимая редукция психопатологических нарушений (нарушения сна) достигалась монотерапией анксиолитиками различных химических групп: лоразепам (ативан) (0,5-1 мг/сут), алпразолам (0,5-1 мг/сут) + зопиклон (имован) (7,5 мг/сут) флунитразепам (рогипонол) (1,5 мг/сут) или в сочетании с АМПАСР (агомелатин 25-50 мг/сут) при нарушениях сна в сочетании с методами психотерапевтической коррекции.

В 30 % (n=6) клинически значимая редукция конверсионных и соматизированных расстройств достигалась путем назначения высокопотенциальных бензодиазепинов с антипсихотиками: алпразолам, клоназепам или лоразепам (0,5-1 мг/сут) + кветиапин (100-150 мг/сут), оланзапин (2,5-5 мг/сут)

У пациентов с реакциями избегания/откладывания эффективность психофармакотерапии отмечалась в 64,3% (n=9). Достижение терапевтического эффекта было связано с применением комбинированной психофармакотерапии препаратами указанных групп и методов психотерапии (комбинация методов НЛП с когнитивно-бихевиоральной психотерапией).

Во всех случаях клинически значимая редукция психопатологических нарушений регистрировалась в результате назначения 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).

Терапия эндоформных расстройств

Основным методом терапии эндоформных расстройств является психофармакотерапия.

У пациентов с эндоформными депрессиями (n=5) эффективность купирующей психофармакотерапии – доля пациентов с 50% редукцией синдромально завершенных психопатологических симптомокомплексов – составила 40 % (n=2). Достижение терапевтического эффекта было связано с применением комбинированной психофармакотерапии: антидепрессанты ТЦА (амитриптилин 50-75 мг/сут), СИОЗС (флувоксамин 100 мг/сут)+ антипсихотики (кветиапин 100 мг/сут).

При терапии эндоформных гипоманий (n=4) доля респондеров составила 50%. Проводилась монотерапия антипсихотиками (оланзапин (5-10мг/сут.)

У пациентов с соматореактивной циклотимией (n=12) эффективность купирующей психофармакотерапии – доля пациентов с 50% редукцией синдромально завершенных психопатологических симптомокомплексов – составила 58,3 % (n=7). Достижение терапевтического эффекта было связано с применением комбинированной психофармакотерапии в зависимости от аффективной фазы антидепрессантами (ТЦА (амитриптилин 75-100 мг/сут, СИОЗС (сертралин 150 мг/сут, флувоксамин 150-200мг/сут)/нейролептиками (кветиапин 100-150мг/сут, оланзапин 5-10мг/сут, арипипразол 10-15мг/сут) в сочетании с тимостабилизаторами (карбамазепин 100-200 мг/сут).

При терапии ипохондрической дистимии (n=24) доля респондеров составила (n=14) 58,3%. Значимая редукция психопатологических нарушений регистрировалась в результате назначения антидепрессантов, высокопотенциальных бензодиазепинов и тимостабилизаторов: ТЦА (амитриптилин до 150 мг/сут), СИОЗС (флувоксамин до 200мг/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, определяющееся в том числе низкой комплаентностью в этой группе пациентов,

что значительно сужало круг психотропных средств для эффективной коррекции указанных нарушений. Терапия ограничивалась гипнотиками короткого действия с минимальными явлениями поведенческой токсичности, преимущественно не бензодиазепинового ряда (золпидема тартрат, зопиклон) и атипичными нейролептиками (оланзапин, кветиапин). В этой группе больных большая роль отводилась психотерапевтическому воздействию с целью повышения приверженности к фармакотерапии.

Переходя к обсуждению аспектов безопасности проводимого лечения, остановимся на показателях частоты побочных эффектов⁴⁷, сопровождавших психофармакотерапию у изученных больных (см. табл.6.12).

Таблица 6.12. Частота побочных эффектов средств психофармакотерапии

Средства психофармакотерапии по классам	Побочные эффекты	%
Антипсихотики(N=41)		
Традиционные (n=18)	Нарушение концентрации, мышечная ригидность, тремор, сонливость, головная боль, гипотензия	22,2%
Атипичные(n=23)	Сонливость, головная боль, нечеткость зрения, кошмарные сновидения, прибавка в весе	21,7%
Антидепрессанты (N=86)		
ТЦА (n=15)	Ортостатизм, тахикардия, нарушения аккомодации, сухость во рту, запоры, задержка мочеиспускания, нарушение концентрации	40%
СИОЗС (59)	Тошнота/рвота, головные боли, сонливость в течение дня, потливость, нарушение концентрации	23,7%
АМПАСР (12)		-
Транквилизаторы/гипнотики (N=51)	Вялость, сонливость, слабость в мышцах	11,8%
Нормотимики(N=9)	Сонливость	22,2%

⁴⁷Побочные эффекты регистрировались по Шкале оценки побочных эффектов – UKU [373].

Представленные в этой таблице расчеты отчасти сопоставимы с данными других исследователей о характере и частоте побочных эффектов на терапии антипсихотиками и тимоаналептиками. Так, при использовании традиционных антипсихотиков в психиатрической практике частота экстрапирамидных расстройств превышает 30% [206], у пациенток с РОЖРС – значительно ниже – 22,2%, что возможно связано с применением сравнительно низких доз указанных медикаментозных средств короткими курсами. Предпочтительные для атипичных антипсихотиков нежелательные явления (метаболические, седация и др.) регистрируются в среднем у 15–25% больных [492]. В изученных наблюдениях этот показатель составляет 21,7%, что в целом сопоставимо с результатами предыдущих исследований. Для трициклических антидепрессантов (ТЦА) соответствующий показатель также обнаруживает достаточно широкий разброс и колеблется в пределах 21–33% [468; 544], а тем самым приведенное в таблице его значение – 40,0% превышает верхние границы указанного диапазона. Несмотря на использование преимущественно субтерапевтических доз ТЦА, этот факт, вероятно, связан со сниженной толерантностью у больных представленной выборки. Аналогичным образом объясняются приведенные в таблице доли побочных эффектов при лечении СИОЗС – 23,7%, превышающие верхние границы средних расчетов для антидепрессантов этой группы – 18% [513]. Отсутствие нежелательных явлений, зарегистрированное в группе агомелатина, сопоставимо с данными других исследователей для этого тимоаналептика [413].

Обращает на себя внимание высокая частота таких зарегистрированных на терапии всеми препаратами жалоб, как нарушения концентрации, слабость, сонливость в течение дня. Такие жалобы можно расценивать как фактор, соучаствующий в феномене низкой комплаентности у больных с РОЖРС к психофармакотерапии в целом. Зачастую онкологические больные настаивают на изменении схемы лечения, манипулируют дозами препаратов, самостоятельно прекращают их прием.

Таким образом, разработанные терапевтические мероприятия, направленные на купирование психопатологической симптоматики у больных с РОЖРС, включают применение средств психофармакотерапии, назначаемых в зависимости от типа нозогений с учетом возможного возникновения побочных эффектов и нежелательного взаимодействия с противоопухолевыми средствами, применяемыми для лечения злокачественных опухолей женских репродуктивных органов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Достижения в области современной психонкологии весьма значительны. Благодаря работам зарубежных и отечественных исследователей [15; 20; 23; 31; 33; 39; 45; 61; 76; 75; 95; 307; 332; 517] отмечается прогресс в разработке клинической систематики и закономерностей течения психогенных и соматогенных расстройств, провоцированных/обусловленных онкологической патологией, а также в методике их терапии. Существенный вклад в изучение распространенности психических нарушений у больных злокачественными новообразованиями внесли эпидемиологические исследования Derogatis L.R., с соавт. (1983г.) [216], работы Akazuki N., (2003г.) [133], Смулевич А.Б., Андриющенко А.В., (2011г.) [95] и др.

Тем не менее, исследования целого ряда проблем психонкологии, связанных с клиникой, эпидемиологией и терапией психических расстройств не представляется завершенным. Это, в первую очередь, относится к опухолям органов женской репродуктивной системы. За последние десятилетия отмечается тенденция к увеличению числа больных с диагностированными опухолями данной локализации, а также значительное омоложение этого контингента⁴⁸. Распространенность РОЖРС по данным многочисленных

⁴⁸ За период с 1999 по 2008 в РФ показатели заболеваемости РОЖРС значительно выросли: прирост заболеваемости раком молочной железы (С50) составил 18,5%, злокачественными новообразованиями шейки матки (С53) - 12,1%, тела матки (С54) - 28,3%, злокачественными новообразованиями яичника (С56) - 11,5%.

исследований превышает аналогичные показатели при опухолях иной локализации⁴⁹. Одним из приоритетных направлений реабилитации этой категории больных признано своевременное выявление и лечение манифестирующих вследствие диагностики РОЖРС клинически гетерогенной группы психических нарушений, значимо ухудшающих качество жизни и прогнозы выживаемости этой категории больных.

Формирование психопатологических расстройств у пациентов РОЖРС, будучи обусловлено как психогенными, так и соматогенными влияниями онкологической патологии, реализуется с соучастием конституциональных/нажитых патохарактерологических аномалий.

Исследователями подчеркивается многочисленность соматогенных факторов, способствующих манифестации психической патологии у больных РОЖРС. К соматогенным влияниям при РОЖРС относят: эндокринные и метаболические нарушения, возникающие в ходе течения и терапии онкологического заболевания [480]; использование лекарственных препаратов (L-аспарагиназа, натулан, циклофосфамид, интерлейкин-2, интерферон), провоцирующих психические расстройства [59; 408; 438; 467]; применение методов гормонотерапии у женщин с сохраненной менструальной функцией, хирургическое вмешательство (расширенная гистерэктомия с билатеральной сальпингоовариэктомией); лучевую и химическую терапию (с помощью антагонистов LH-RH); кастрацию с применением антиэстрогенов, ингибиторов ароматазы, прогестинов, андрогенов, глюкокортикоидов [192; 434].

Несмотря на обозначенное множество соматогенных влияний, результаты исследований соматогений при РОЖРС, рассматриваемых в рамках реакций экзогенного типа, демонстрируют достаточно ограниченный спектр психических нарушений, возникающих при непосредственном воздействии соматической

⁴⁹ Так, распространенность психических расстройств при злокачественных новообразованиях шеи и головы оценивается в пределах 16-20%, гепатобилиарной системы до 32%, опухолях легкого до 33-35% [134; 313]. При этом по разным оценкам средняя распространенность психических нарушений при новообразованиях молочной железы оценивается в пределах 30-45%, а опухолей гинекологической области – 17-25% [233].

вредности на ЦНС. Среди соматогений, манифестирующим при РОЖРС, выделяются послеоперационный делирий, астенические нарушения, посткастрационные расстройства и когнитивная дисфункция, возникающая как следствие воздействия полихимио- и гормональной терапии [173; 200; 464].

Врядупсихогеннопровоцированныхрасстройствуказаныпсихопатологически еобразования, квалифицируемые в пределах ПТСР: “инвазивные переживания” (flashback), “вторгающиеся мысли”, связанные с онкологическим заболеванием; воспоминания о хирургическом и консервативном (химио/лучевая терапия) лечении[145]. В отдельную группу объединены расстройства, связанные с формированием сенситивных идей отношения (комплекс утраты женственности, сексуальной неполноценности и ущербности, страх распада семьи), характерные для группы больных РОЖРС, перенесших радикальные хирургические вмешательства, относимые к категории «калечащих» (мастэктомия, гистерэктомия, цистэктомия)[71; 125; 317]. Среди психогений, выявляемых у пациентов с РОЖРС, как высокочастотные, определены расстройства депрессивного и тревожногоспектра, которые составляют 20-30% от общего числа психических расстройств у этого контингента больных. Данные о повышенной распространенности тревожных и депрессивных расстройств в группе больных злокачественными новообразованиями женской репродуктивной системы отчасти объясняются гендерными особенностями этой категории больных (распространенность депрессивных и тревожных расстройств у женщин, страдающих онкологическими заболеваниями, в 2-3 раза превышает аналогичные показатели у мужчин) [378; 333]. В спектре аффективных расстройств, коморбидных РМЖ, наиболее частотой являются относительно легкие и непродолжительные (не более 2-4 месяцев) депрессивные состояния, формирующиеся по механизму реактивной лабильности и квалифицируемые в рамках расстройства адаптации [438; 441], реже - затяжные (более 4 месяцев) эндоформные

депрессивные расстройства.⁵⁰ Информация по нозогениям, протекающим с гипоманиакальными расстройствами, в онкологии ограничена и представлена в отдельных публикациях [91; 128].

Результаты множества исследований, посвященных изучению психогений, манифестирующих вслед за диагностикой злокачественных новообразований, подтверждают многообразие диагностируемых психопатологических синдромов: от невротических и аффективных до сверхценных и бредовых, что значительно превышает число реакций экзогенного типа⁵¹. Клинический анализ психогений в онкологии, судя по данным литературы, свидетельствует об отсутствии валидной клинической концепции, позволяющей аргументированно интерпретировать не только отмеченное выше типологическое многообразие нозогений, включая особенности психопатологических форм, обнаруживающих тропизм к эндогенному полюсу аффективных расстройств, но также различия в закономерностях динамики.

Среди публикаций, трактующих роль расстройств личности (РЛ) в онкологии, преобладают работы [470; 473; 529], отражающие концепцию «личностных профилей» F.Danbar (1943). Предпринимаемые при этом попытки установить линейные связи между преморбидом (конституциональными аномалиями) и манифестацией злокачественных опухолей той или иной локализации не получили до настоящего времени убедительного подтверждения.

Вместе с тем, исследования, в большей мере отражающие актуальные потребности клинической практики, направленные на изучение вклада конституциональных/патохарактерологических аномалий в формирование психопатологических расстройств у пациентов с онкологическими

⁵⁰ Эта группа гипотимических состояний включает тревожно-фобические и витальные расстройства (изменение суточного ритма, отчуждение соматочувственных влечений с нарушениями сна и аппетита, астеническими расстройствами) и рассматривается в рамках дистимии или большой депрессии [272; 233].

⁵¹ Если обратиться к исследованиям проблем психогений в общей онкологии, отмечается значительное расширение спектра психопатологических синдромов: ипохондрические развития [18], диссоциативные реакции [100; 126], эндоформные депрессивные и гипоманиакальные нозогенные реакции [91; 128], паранойяльные нозогении [32; 76; 127] и др.

заболеваниями, далеки от завершения: нет достоверно полных данных дифференциации нозогений в зависимости от конституциональной размерной структуры РЛ, не разработана модель, концептуализирующая реакции личностей с патохарактерологическими девиациями различных кластеров на воздействие нозогенного (онкологическое заболевание) стресса.

Анализ многочисленных исследований, связанных с изучением психических расстройств у пациенток РОЖРС, подтверждает многогранность проблемы и необходимость системного анализа эпидемиологических и клинических данных для разработки таксономии, уточняющей оценку наблюдаемых состояний, построения клинической концепции, позволяющей аргументированно интерпретировать не только типологическое многообразие психопатологических феноменов в ряду нозогений, а также различия в закономерностях их динамики, связь с конституциональным предрасположением к эндогенным психическим заболеваниям. В качестве предмета целенаправленного исследования должна рассматриваться и проблема терапии этих расстройств с учетом политерапевтического воздействия при лечении злокачественных новообразований.

В рамках настоящего исследования проведено изучение психических расстройств, произведен анализ данных, относящихся к частоте, распространенности, распределению и структуре психопатологических нарушений, выявленных на различных этапах течения РОЖРС, с учетом роли конституционального предрасположения. В рамках отдельного раздела исследования рассмотрен вклад конституционального предрасположения в формировании нозогенных расстройств.

В исследование включены больные (N=547) с установленным диагнозом онкологического заболевания органов женской репродуктивной системы (злокачественные новообразования молочной железы (МКБ-10C50); опухоли шейки матки (МКБ-10 C-53); злокачественные новообразования тела матки (МКБ-

10 С54); злокачественные новообразования яичника (МКБ-10 С56), 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 (директор акад. РАН М.И. Давыдов) за период с сентября 2010 по апрель 2011 года. 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 новообразований органов женской репродуктивной системы (n=100).

Выборка клинического исследования сформирована из числа больных с выявленными психическими 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 этапа лечения 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 «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); выявленный на момент обследования депрессивный эпизод, манифестирующий в связи с диагностикой или течением онкологического заболевания; подписанное пациенткой информированное согласие на участие.

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)⁵².

Необходимо отметить, что 2 и более 2-х диагнозов по МКБ-10 было установлено большей части пациенток во всех исследуемых эпидемиологических группах (первая эпидемиологическая группа - впервые диагностированный РОЖРС - в 45,2% (n=42) случаев, вторая эпидемиологическая группа – ремиссия РОЖРС - 41,8%(n=23), третья группа (прогрессирование/рецидив РОЖРС) – в 70% (n=70).

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

⁵² 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).

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% случаях (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, проведенных ранее [8; 30; 31] (см. таблицу 7.1). При сопоставлении показателей распространенности нозогений, с данными других эпидемиологических исследований можно констатировать сопоставимость результатов⁵³.

Таблица 7.1. 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			

⁵³ Так, по данным зарубежных исследований распространённость нозогений, рассматриваемых в рамках расстройств адаптации, оценивается в пределах 16-42% [133; 217; 339], по данным отечественных эпидемиологических исследований распространённость нозогений в онкологической практике достигает 52%-55% [8].

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 диагностированными опухолями 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.

Полученные результаты распределения диссоциативных расстройств в зависимости от стадии онкологического процесса сопоставимы с данными других исследований: по данным Терентьева И.Г., с соавт. (2004) [113], обследовавших больных РМЖ, признаки анозогнозии, сопоставимые с клиническими проявлениями диссоциативных расстройств, выявлены в 46,1% случаев, при этом установлено значительное снижение доли этой группы психопатологических нарушений при утяжелении соматического состояния: 8,5% - при IV стадии, 56,1% - у пациентов III стадии, 74,4% - у пациентов I-II стадии заболевания.

При анализе распространенности и распределения длительных нозогенных расстройств (ипохондрических развитий (ИпР), аффективной патологии)

выявляется статистически достоверное нарастание доли затяжных состояний у пациентов третьей эпидемиологической группы (см. таблицу 7.1).

В отличие от типологического многообразия нозогений, спектр диагностированных в 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 спровоцированной психической патологии (двойной диагноз), соматогенные расстройства как единственный психопатологический синдром был установлен лишь в 11 случаях (16,2%), что подтверждает результаты многочисленных исследований в онкологии, указывающих на увеличение риска соматогенно спровоцированных психических нарушений на фоне синдромально завершенных психогенных расстройств у данного контингента больных [378; 410; 534].

При психологическом исследовании пациенток с диагностированными новообразованиями молочной железы (n=65) выявлены различия в показателях нарушения восприятия образа тела на различных этапах заболевания. В первой эпидемиологической группе были обследованы 13 больных с впервые диагностированным РМЖ 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 между 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 РМЖ. 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, диагностированной 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 РМЖ. Все пациентки из этой группы перенесли радикальную мастэктомию при первичной диагностике РМЖ. 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, 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 3х выборок максимальное значение рекомендуемой психофармакотерапии (69%) отмечено в группе пациентов с прогрессирующим/рецидивом онкологического заболевания, высокие значения выявлены и в двух других эпидемиологических группах (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% по данным Смулевича А.Б. (2012) [94]).⁵⁴

При обработке данных *клинической и эпидемиологической выборок* (N=427) были выявлены статистически значимые закономерности распределения РЛ, которые будут представлены ниже (анализ проводился с помощью попарных сравнений значимости различий U-критерием Манна-Уитни).

Результаты эпидемиологического исследования свидетельствуют о высокой распространенности и широком спектре психогенных реакций, возникающих в

⁵⁴ Значимо чаще РЛ диагностировались у пациенток с заболеваниями яичника (25,5%), на втором месте по частоте диагностирования РЛ – пациентки с РМЖ (19,7%). Выявлены некоторые корреляции между отдельными онкологическими заболеваниями органов женской репродуктивной системы и расстройствами личности определенного типа. Так, при новообразованиях яичника значимо преобладали РЛ кластера А – шизотипическое, параноидное (r=359 при p<0,05; r =377 при p<0,025 и r=428 при p<0,025, соответственно), при РМЖ – кластера С (r=399 при p<0,05).

связи сонкологическим 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 группа** - 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 выборки* (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: РЯ (МКБ-10 С56) в 19 случаях (27,9%), у 31 (45,6%) пациентки диагностирован РМЖ (МКБ-10 С50), в 18 случаях (26,5%) – РТМ (МКБ-10 С54).

Наибольшая выраженность симптомов и их длительное персистирование наблюдается в группе больных с гормонзависимым РМЖ ($3,3 \pm 1,29$ лет, против $1,52 \pm 1,07$ лет у пациенток с РЯ с проведенной хирургической кастрацией), 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 вегето-сосудистыми 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 – выступал 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 этапах течения РОЖРС, либо в рамках осложнений полихимиотерапии. Средний возраст больных составил $56,81 \pm 2,63$ лет. Онкологические диагнозы: РЯ (МКБ-10 C56) в 4 случаях, у 1 пациентки диагностирован РМЖ (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 и прогрессирования опухолевого процесса; обратное развитие симптоматики астенических расстройств при компенсации патологических изменений. На поздних этапах течения РОЖРС астенические расстройства персистируют на протяжении всего этапа лечения онкологического заболевания.

В случаях с возникновением 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: РЯ (МКБ-10 C56) в 5 случаях (55,5 %), у 2 (22,2%) пациенток диагностирован РМЖ (МКБ-10 C50), РТМ (МКБ-10 C54)- 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) включают 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 РЯ (МКБ-10 C56) в 4-х случаях, РТМ (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/, также формирующиеся в связи с онкологическим заболеванием, но с его психогенным воздействием,

опосредованным категориальными/дименсиональными структурами РЛ. Соучастие РЛ в механизмах трансформации психогенного/нозогенного стресса в психические расстройства обуславливает типологическое многообразие нозогений и траектории их динамики на всех этапах болезненного процесса.

При этом не существует клинической концепции, позволяющей аргументированно интерпретировать не только отмеченное выше типологическое многообразие нозогений, но также различия в закономерностях их динамики (реакции, развития, эндореактивные, -эндоформные расстройства). 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 позволяют 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 нозологии⁵⁵.

При диссоциативных НР и абберантной 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 распространенности других РЛ и акцентуаций, которая варьирует 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 ИР 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 НР 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

⁵⁵ Выбор пациенток с РОЖРС в качестве материала 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, формирующихся при соучастии как психогенных, так 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.

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 спровоцированных 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 РЛ 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 (Kretschmer E., 1922) [353]): «фильтруются» только стрессогенные воздействия, конгруэнтные конституционально свойственным кататимным/сверхценным образованиям, а также тревожным и ананкастическим патохарактерологическим аномалиям (РЛ 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 [538]; Kretschmer E. 1927 [353]) (n=19)

По клинической характеристике представленный вариант паранойяльного ипохондрического развития сопоставим с паранойей борьбы (Kampfparanoja) (Kretschmer E. 1927) [353]. В ряду психопатологических проявлений доминируют расстройства гипопараноического типа [347; 538], ограниченные регистромсверхценных 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: РЯ (МКБ-10С56) в 8 (61,5%) случаях, РМЖ (МКБ-10С50) в 4 (30,8%) наблюдениях, в 1 (7,7%) случае – РТМ (МКБ-10С54).

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 Ганнушкину П.Б., 1933 [35]). 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, приобретающей характер одержимости: 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, 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) [506] и Г. Эвальд (1924) [243].

2.1.2 Тревожно-депрессивная нозогенная реакция (Смулевич А.Б., 1992 [103]) (n=100)

Длительность реакции составила $4 \pm 2,82$ мес. Средний возраст больных $46 \pm 3,53$ лет. Онкологические диагнозы: РШМ (МКБ-10C53) в 31 случаях (31%), РТМ (МКБ-10C54) - в 32 наблюдениях (32%), РМЖ (МКБ-10 C50) в 31 (31%) и РЯ (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 достоверно более высоких показателях распространенности невропатической конституции - 39% ($U=125, p \leq 0,05$), чем в других группах нозогений.

На этапе диагностики опухоли ТДР манифестирует по механизму реакции деморализации [195; 378;545]. На первом плане в ряду явлений деморализации острое осознание неожиданного и кардинального изменения жизненной ситуации. В когнитивном комплексе депрессии доминируют идеи малоценности и самоуничужения с негативным (пессимистическим) пересмотром перспектив дальнейшей жизни. На госпитальном этапе клиническая картина реакции приобретает все признаки тревожной депрессии: преобладают явления антиципирующей тревоги с полиморфными тревожными опасениями, формирующимися на фоне стойкой гипотимии. Аффективные расстройства лишены «собственного» суточного ритма, а 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 [443]) (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: РШМ (МКБ-10 C53) в 6 случаях (26,1%), РТМ (МКБ-10 C54) - в 12 наблюдениях (52,2%), РМЖ (МКБ-10 C50) в 5 (21,7%).

Реакция формируется после первичного выявления объемного образования, подозрительного 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, манифестирующей вслед за первичной диагностикой опухоли. По мере ухудшения состояния тревожные опасения достигают уровня амбивалентности с невозможностью принятия решения 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 прогредиентного развития онкологического заболевания, сопровождающегося редукцией тревожных опасений с последующим обращением за специализированной помощью. Однако, перенос сроков обращения к специалистам приводит к позднему началу лечения РОЖРС и, соответственно, 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 [353] 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 эндоформные психопатологические образования (соматореактивная дистимия, циклотимия, эндоформная депрессия/гипомания).

2.2.1 Эндоформные депрессивные/гипоманиакальные нозогенные реакции (Смулевич А.Б., Дубницкая Э.Б. 1999 [98]; Скрябин Д.С. 2009 [91] (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: РМЖ (МКБ-10 C50) в 9 (56,2%), РЯ (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 самоуничужения 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 прогрессирувания 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, 2003 [368]), гиперактивностью, не ограничивающуюся 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 прогрессирувания 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 НР 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»), 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 [566]) (n=49) во всех случаях формируется на отдаленном - катамнестическом этапе РОЖРС в части случаев (75,5%, n=37) в условиях благоприятного течения РОЖРС (стойкая ремиссия более 2х 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 РЯ (МКБ-10C56), у 21 (42,9%) пациентки - РМЖ (МКБ-10C50), в 10 случаях (20,4%) – РТМ (МКБ-10C54), РШМ (МКБ-10C53) у 1 пациентки (2%).

У пациентов с диагностированной ипохондрической дистимией достоверно накапливаются аффективные РЛ/акцентуации (59,2%, n=29 из них гипертимическое РЛ – 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 [66]), 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 [83])

При соматореактивной циклотимии (n=23) 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: РМЖ (ICD-O C50) в 20 (56,2%), РЯ (ICD-O C56) в 2х (43,8%) и РТМ (ICD-OC54) – в 1 случае.

Психопатологические расстройства манифестируют после диагностики онкологического заболевания в рамках депрессивного эпизода. При этом клиническая картина эпизодов биполярного расстройства представлена перекрытием 2-х психопатологических осей: комбинация типичных психопатологических проявлений аффективной патологии эндогенного круга и отчетливого психогенного (нозогенного) комплекса.

В последующем у всех пациенток 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, которая не ограничивается 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 эксацербацией онкологической патологии; соответствие денотата депрессивных и гипоманиакальных фаз с содержательной характеристикой реактивных образований: наличие «психогенного комплекса» (Гиляровский В.А., 1954 [37]) - 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 свойственных биполярному расстройству закономерностей динамики. Не выявляется с течением времени учащения рецидивирования, т.е. тенденции к континуальному или быстроциклическому течению («rapid cycling» [229]). 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 димENSIONальной структуре части этих случаев наблюдается значимое накопление соматопсихической акцентуации по типу соматодисгнозии с отчуждением образа тела [188].

2.3.1 Диссоциативные нозогенные реакции (n=72) (Смулевич А.Б., Иванов С.В., Шафигуллин М.Р., 2007 [100])

При диссоциативных НР достоверно накапливаются пациенты с шизотипическим ($n=25$, 34,7%, $U=937,5$ $p \leq 0,05$) и истерическим РЛ ($n=33$, 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: РЯ (МКБ-10 С56) в 4 случаях (5,5%), у 21 (29,2%) пациенток диагностирован РМЖ (МКБ-10 С50), в 26 случаях (36,1%) – РТМ (МКБ-10 С54), РШМ (МКБ-10 С53) у 21 пациентки (29,2%).

В феноменологическом плане легкая диссоциативная нозогенная реакция формируется по механизму компарментализации (изолирующая - compartmentalization (англ. – инкапсуляция, изоляция) диссоциация), при котором 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 сознания 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 [138; 310]. Отчуждение проявлений онкологического заболевания сопряжено с выраженными деперсонализационными и дереализационными расстройствами. Происходящие в онкологической клинике события, связанные с диагностикой и лечением рака, воспринимаются как бы со стороны или «как во сне». 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» [420]), критической оценки создавшейся ситуации. В развёртывающихся процессах диссоциации/сепарации выделяется две фазы: аберрантной ипохондрии [215] и сверхценных образований.

2.3.2 Развитие по типу аберрантной ипохондрии (LadeeG.,1966 [359]; Волель Б.А., 2008 [30]) (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 катмнеза $2,98 \pm 1,06$ лет. Онкологические диагнозы: РШМ (МКБ-10 C53) в 4 (33,3%) наблюдениях, РМЖ (МКБ-10 C50) в 8 (66,7%) случаях.

Проявления развития по типу аберрантной ипохондрии сопряжены с недооценкой тяжести собственного состояния [215]. 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. Проявления осложнений химио-, гормонотерапии интерпретируется, как лишь незначительные отклонения от нормы. Пациентки охотно эксплуатируют тему здоровья («полет в здоровье» по Weisser A. (1979) [158]). 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 адьювантой и неоадьювантой терапии РОЖРС, 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.

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 психотерапии: высокий, средний и низкий.

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

1) *нарушения метаболизма тамоксифена*⁵⁶ при совместном назначении:

-тамоксифена и антидепрессантов из группы СИОЗС (флуоксетина, пароксетина);

-тамоксифена и дулоксетина.

2) *кардиотоксических эффектов* - дозозависимое удлинения интервала QT и возникновение 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 нейрорептиками (зипразидон).

⁵⁶ Ряд антидепрессантов из группы СИОЗС являются ингибиторами изофермента CYP450 2D6, их назначение замедляет или полностью прекращает процесс превращения тамоксифена в его активный метаболит эндоксифен, что приводит к ухудшению прогноза онкологического заболевания.

3) *гематотоксических эффектов* в виде риска развития агранулоцитоза при совместном назначении:

-всех групп цитостатиков и ингибитора рецепторов эпидермального фактора роста трастузумаба склозапином, 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) *риск развития желудочковых аритмий за счет удлинения интервала QT у пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией* при совместном назначении:

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

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

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

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

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

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 миртазаин и агомелатин).

Наиболее благоприятным профилем с *низким риском взаимодействия и нежелательных эффектов* при взаимодействии с противоопухолевыми средствами, используемыми при лечении РОЖРС, среди антипсихотиков обладают: производное дибензотиазепина – оланзапин и кветиапин; дифенилбутилпиперидины (арипипразол). Предпочтительными в группе антидепрессантов являются агонист мелатонина – агомелатин, СИОЗС (флувоксамин), комбинированный норадренергический-дофаминергический антидепрессант 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.

В результате сравнительного исследования 4 антидепрессантов (пипофезина, агомелатина, сертралина и флувоксамина) при лечении аффективных расстройств у 120 пациенток РОЖРС с использованием шкал депрессии Монтомери-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 отмечена 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: назначение агомелатина возможно при лечении легких и умеренно выраженных нозогенных реакций, протекающих с инсомническими расстройствами; при наличии в структуре депрессий посткастрационных расстройств наиболее эффективно назначение флувоксамина и сертралина, для купирования астенической симптоматики – сертралина; пациентам с противопоказаниями к холинолитическим средствам с легкими и умеренно выраженными тревожно-депрессивными нозогенными реакциями возможно назначение пипофезина.

Эффективность психотерапии всех типов нозогений, манифестировавших в связи с РОЖРС, исследовалась в ходе натуралистического исследования (179 пациенток из клинической выборки). Выбор психотропных средств определялся эмпирическим путем: лечение аффективных, тревожно-фобических, соматоформных и других проявлений, определяющих клиническую картину патологических реакций и развитий, проводилась по тому же принципу, что и терапия сходных по синдромальной структуре, но формирующихся вне рамок сопутствующей онкологической патологии состояний с учетом рисков интеракций средств психофармако – и противоопухолевой терапии.

Терапия нозогенных реакций

У пациентов с тревожно-депрессивными реакциями (n=58) доля респондеров (пациентов с редукцией более 50% психопатологической симптоматики) составила 79,3 % (n=46). Достижение терапевтического эффекта было связано с применением комбинированной психофармакотерапии

препаратами указанных групп и методов психотерапии (метод нейролингвистического программирования).

В 82,6% (n=38) клинически значимое улучшение достигалось применением антидепрессантов: СИОЗС (сертралин, флувоксамин, эсциталопрам) и высокопотенциальных бензодиазепинов: алпразолам или лоразепам. При наличии в структуре нозогений посткастрационных расстройств (n=3) наибольший эффект достигался при назначении флувоксамина и сертралина, при астенической симптоматики (n=1) – сертралина в сочетании с бензодиазепинами.

В 17,4 % (n=8) клинически значимая редукция психопатологических нарушений регистрировалась в результате назначения антидепрессантов, высокопотенциальных бензодиазепинов и антипсихотиков: ТЦА (амитриптилин), СИОЗС (флувоксамин, сертралин) + алпразолам, клоназепам или лоразепам (0,5-1 мг/сут.) + кветиапин (25-50 мг/сут.). В этих случаях клиническую картину тревожно-депрессивных расстройств утяжеляли выраженные сопутствующие соматоформные (постмастэктомический синдром с фантомными болями, n=4) и посткастрационные расстройства (n=7).

У пациентов с диссоциативными расстройствами эффективность купирующей психофармакотерапии – доля пациентов с 50% редукцией синдромально завершенных психопатологических симптомокомплексов – составила 80 % (n=20). Достижение терапевтического эффекта было связано с применением комбинированной психофармакотерапии препаратами указанных групп и методов психотерапии (когнитивно-бихевиоральная психотерапия).

В 70 % (n=14) клинически значимая редукция психопатологических нарушений, в частности, нарушений сна, достигалась монотерапией анксиолитиками различных химических групп: лоразепам (ативан) (0,5-1 мг/сут.), алпразолам (ксанакс) (0,5-1 мг/сут.) + зопиклон (имован) (7,5 мг/сут.) флунитразепам (рогипонол) (1,5 мг/сут.) или в сочетании с антидепрессантами агонистами мелатонина (MT1 и MT2 рецепторов) и антагонистами 5 HT_{2c}.

(агомелатин 25-50 мг/сут.), а также в сочетании с методами психотерапевтической коррекции.

В 30 % (n=6) клинически значимая редукция конверсионных и соматизированных расстройств достигалась путем назначения высокопотенциальных бензодиазепинов с антипсихотиками: алпразолам, клоназепам или лоразепам (0,5-1 мг/сут.) + кветиапин (100-150 мг/сут.), оланзапин (2,5-5мг/сут.).

У пациентов с реакциями избегания/откладывания эффективность психофармакотерапии отмечалась в 64,3% (n=9). Достижение терапевтического эффекта было связано с применением комбинированной психофармакотерапии препаратами указанных групп и методов психотерапии (комбинация методов НЛП с когнитивно-бихевиоральной психотерапией).

Во всех случаях клинически значимая редукция психопатологических нарушений регистрировалась в результате назначения 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 (2,5-5мг/сут.).

Терапия эндоформных расстройств

Основным методом терапии эндоформных расстройств является психофармакотерапия.

У пациентов с эндоформными депрессиями (n=5) эффективность купирующей психофармакотерапии – доля пациентов с 50% редукцией синдромально завершенных психопатологических симптомокомплексов – составила 40 % (n=2). Достижение терапевтического эффекта было связано с применением комбинированной психофармакотерапии: антидепрессанты ТЦА (амитриптилин 50-75 мг/сут.), СИОЗС (флувоксамин 100 мг/сут.)+ антипсихотики (кветиапин 100 мг/сут.).

При терапии эндоформных гипоманий (n=4) доля респондеров составила 50%. Проводилась монотерапия антипсихотиками (оланзапин 5-10мг/сут.).

У пациентов с соматореактивной циклотимией (n=12) эффективность купирующей психофармакотерапии – доля пациентов с 50% редукцией синдромально завершенных психопатологических симптомокомплексов – составила 58,3 % (n=7). Достижение терапевтического эффекта было связано с применением комбинированной психофармакотерапии в зависимости от аффективной фазы антидерессантами (ТЦА амитриптилин 75-100 мг/сут., СИОЗС - сертралин 150 мг/сут., флувоксамин 150-200мг/сут.) /нейролептиками (кветиапин 100-150мг/сут., оланзапин 5-10мг/сут., арипипразол 10-15мг/сут.) в сочетании с тимостабилизаторами (карбамазепин 100-200 мг/сут.).

При терапии ипохондрической дистимии (n=24) доля респондеров составила (n=14) 58,3%. Значимая редукция психопатологических нарушений регистрировалась в результате назначения антидепрессантов, высокопотенциальных бензодиазепинов и тимостабилизаторов: ТЦА (амитриптилин до 150 мг/сут.), СИОЗС (флувоксамин до 200мг/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, определяющееся, в том числе, низкой комплаентностью в этой группе пациентов, что значительно сужало круг психотропных средств для эффективной коррекции указанных нарушений. Терапия ограничивалась гипнотиками короткого действия с минимальными явлениями поведенческой токсичности, преимущественно, не бензодиазепинового ряда (золпидема тартрат, зопиклон) и атипичными нейролептиками (оланзапин, кветиапин). В этой группе больных большая роль

отводилась психотерапевтическому воздействию с целью повышения приверженности к фармакотерапии.

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.

ВЫВОДЫ

1. Психические расстройства, манифестирующие с высокой частотой (67,7%) у контингента больных РОЖРС, 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 РОЖРС 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* – спровоцированное 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 дименсиональной 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, перекрывающийся (в большинстве случаев - 68,4%) с аффективными и диссоциативными расстройствами.

4. Типологическое многообразие нозогений определяется размерной структурой патохарактерологических аномалий/акцентуаций, функции которых («фильтр», «коннектор», «блокатор») дифференцируется 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/compartment 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 определяется 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 1/2 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 с средствами терапии РОЖРС:

- 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 ипохондрии и ипохондрическом развитии по типу «паранойи борьбы» заключается в формировании адекватной ВКБ, коррекции комплаентности и медицинского поведения (когнитивно-бихевиоральная психотерапия); при тревожно-депрессивных расстройствах роль ПТ - формирование адаптивной копинг-стратегии (метод нейролингвистического программирования).

Теоретическая и практическая значимость исследования

Теоретическая значимость исследования заключается в установлении психопатологических закономерностей, обусловленных вкладом конституционально-патохарактерологических особенностей в механизмы

формирования нозогений, которые лежат в основе клинической гетерогенности этих расстройств, реализующихся в клиническом пространстве онкологической патологии органов женской репродуктивной системы. Представленная в исследовании систематика психических расстройств у пациенток с злокачественными новообразованиями органов женской репродуктивной системы открывает новые возможности для дальнейших фундаментальных и прикладных исследований в области психоонкологии.

Полученные данные способствуют решению сложных диагностических проблем, возникающих при клинической квалификации психических расстройств, манифестирующих вслед за диагностикой РОЖРС.

Выявленные закономерности формирования и данные распространенности психических нарушений на различных этапах течения РОЖРС могут быть использованы для оптимизации терапии и организации специализированной помощи рассматриваемому контингенту пациентов в повседневной деятельности не только психиатров-консультантов, работающих в онкологической сети, но и врачей-онкологов.

Разработанные рекомендации по терапии психических расстройств с учетом вероятных нежелательных интеракций, содержащие информацию по потенциальному лекарственному взаимодействию лекарственных средств, построены по принципу прогнозирования риска развития неблагоприятных последствий для пациента в результате сочетания пары конкретных противоопухолевого препарата и средства психофармакотерапии, что значительно облегчает возможность подбора терапевтических схем не только для психиатров, но и врачей других специальностей, работающих в онкологических учреждениях.

Список сокращений, используемых в диссертации

БДР- большое депрессивное расстройство

ГБ – гипертоническая болезнь

ГТР – генерализованное тревожное расстройство

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИМ – инфаркт миокарда

ИОЗСН - ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина

ИпР –ипохондрическое развитие личности

НАССА - норадренергические селективные серотонинергические антидепрессанты

НР – нозогенная реакция

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

ПР – психические расстройства

ПТСР – посттравматическое стрессовое расстройство

ПТ - психотерапия

РЛ – расстройство личности

РМЖ – злокачественное новообразование молочной железы

РОЖРС – злокачественные новообразования органов женской репродуктивной системы

РТМ – злокачественные новообразования тела матки

РШМ – злокачественные новообразования шейки матки

РЯ – злокачественные новообразования яичника

СЗ – соматическое заболевание

СИОЗС – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

ТФР – тревожно-фобические расстройства

ТЦА – трициклические антидепрессанты

ХТ– химиотерапия

ЦНС – центральная нервная система

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абузарова, Г.Р. Нейропатическая боль в онкологии: механизмы возникновения и современные подходы к лечению / Г.Р. Абузарова, Г.Р. Осипова // Анес. и реаниматол. - 2005. - №5. - С.33-39.
2. Аверьянова, С.В. Психосоматические аспекты лечения больных раком молочной железы: дисс. ... кан. м. наук: Аверьянова Светлана Владимировна. – Саратов, 2001. –175 с.
3. Агарков В.А., Тарабрина Н.В. Диссоциация и посттравматический стресс. / Агарков В.А., Калмыкова Е.С., Макарчук А.В. и др. "Практикум по психологии посттравматического стресса" под ред. Тарабриной Н.В. Спб.: Питер, С. 76-94, 2001.
4. Аксель, Е.М. Состояние онкологической помощи населению России и стран СНГ в 2007г. / Е.М. Аксель // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН - Т.20 - №3 (прил.1) – 2009.
5. Аксель, Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2007 г. / Е.М. Аксель, М. И Давыдов // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. - Т. 20 - №3 (прил. 1) – 2009 - С. 55-56.
6. Алясова, А.В. Особенности нервно-психических расстройств у больных раком молочной железы / / А.В Алясова, А.В. Лаптев // Нейронауки и здоровье человека. Новые технологии: Сб. трудов 1-го конгресса невропатологов, психиатров и нейрохирургов Приволжского федерального округа. Под редакцией Трошина В.Д.– Н. Новгород: Изд-во ВОН – 2002 - С.231-233.
7. Андреева, Н.И. Отечественные антидепрессанты. Азафен / Н.И. Андреева, В.В. Асина, С.С. Либерман // Химико-фармацевтический. - 2000.- Т.34. - № 5. - С.16-20.
8. Андриющенко, А.В. Психические и психосоматические расстройства в учреждениях общесоматической сети (клинико-эпидемиологические аспекты, психосоматические соотношения, терапия): дис. ... докт. мед. наук: Андриющенко Алиса Владимировна. - М. 2011. - 338 с.

9. Аносов, Н.Н. Клиническая медицина / Н. Н. Аносов. – М.: Медицина, 1956. - 175 с.
10. Артемов, А.Н. Опыт применения Вальдоксана при лечении тревожно-депрессивных расстройств у постинсультных больных в раннем восстановительном периоде./ А.Н. Артемов, И.В. Василенко, Ю.В. Триф, В.А. Маркина // Психические расстройства в общей медицине. – 2011. - №1. – С. 42-45.
11. Асеев А.В. Опыт изучения качества жизни больных раком молочной железы (в условиях областного онкологического диспансера) / А.В. Асеев, В.Я. Васютков, З.М. Мурашова // Маммология. – 1995. - №3.- С.40-45.
12. Асеев, А.В. Психологические изменения у женщин, больных раком молочной железы./ А.В. Асеев, В.Я. Васютков, Э.М. Мурашева // Маммология.- 1994.- №3.- С.14-16.
13. Ахматнуров, С.С. Нервно-психические расстройства у больных злокачественными новообразованиями в отдаленном периоде после радикальной мастэктомии: автор. дисс. ... к.м.н: Ахматнуров Сабит Садыкович. – Томск. – 1992. - 16 с.
14. Ахматнуров С.С. Социологическое исследование в оценке преморбидных психосоциальных особенностей личности онкологических больных. / С. С. Ахматнуров // Медико-биологические проблемы Восточной Сибири: сб. статей. –Красноярск, 1988. – С. 109-110.
15. Бажин, Е.Ф. Психофармакологические и психокоррекционные аспекты реабилитации онкологических больных. / Е.Ф. Бажин, А.В. Гнездилов // Реабилитация онкологических больных. – М., 1988. – С. 46-65.
16. Баканова, А.А. Отношение к жизни и смерти в критических жизненных ситуациях: дис. ... канд. псих. наук: Баканова Анастасия Александровна. – Спб. 2000. – 203 с.
17. Баранская, Л.Т. Адаптация методики исследования образа тела в клинической психологии / Л.Т. Баранская, А.Е. Ткаченко, С.С. Татаурова // Образование и наука. - 2008. - №3. - С. 63-69.

18. Бескова, Д.А. Клинико-психологическая характеристика ипохондрических развитий у больных с кардиологической и онкологической патологией. / Д.А. Бескова, Б.А. Волель // Психические расстройства в общей медицине (под редакцией А.Б. Смулевича) - №2. - 2008. - С. 26- 33.
19. Бескова, Д.А. Дифференцированный подход к выбору метода психотерапии нозогенных реакций на госпитальном этапе лечения онкологических заболеваний. / Д.А. Бескова, О.А. Сиранчиева // Психические расстройства в общей медицине - 2009.- №1. - С.46-52.
20. Блинов, Н.Н. Роль в психоонкологии в лечении онкологических больных / Н.Н. Блинов, В.А. Чулкова // Вопр. Онкол. – 1996.- №5.- С.86-89.
21. Бобров, А.С. Затяжная непсихотическая ипохондрия в практике врачебно-трудовой экспертизы.- М. – Медицина, 1984. – 142 с.
22. Боголепова, А.Н. Опыт применения вальдоксана в терапии постинсультной депрессии. / А.Н. Боголепова, Е.И. Чуканова, М.Ю. Смирнова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2011. - Т. 111.- № 4. - С. 42-46.
23. Болдова, Е.Г. Психиатрические исследования в онкологии / Е. Г. Болдова // Российский психиатрический журнал. - 2006. - № 1. - С. 76-82
24. Бохман, Я.В. Лекции по онкогинекологии /Я.В. Бохман – М.: МИА, 2007. – 130 с.
25. Бохман, Я.В. Гормонотерапия рака эндометрия. / Я.В. Бохман, Я. Бонте, А.С. Вишневский и др.– СПб., 1992. – 175 с.
26. Бохман, Я.В. Системный подход к скринингу опухолей репродуктивной системы. / Я.В. Бохман, Г.П. Лоскутова, Н.Р. Сафронникова и др. // Тезисы Всесоюзного симпозиума «Скрининг в раннем выявлении опухолей репродуктивной системы и проведение органосохраняющего лечения», Кострома, 5-6 июня 1991. – Л., 1991. – С.7-8.

27. Будникова, Л.А. Исследование содержания понятия «здоровье» у онкологических больных, признанных инвалидами / Л. А. Будникова // Бюро медико-социальной экспертизы. Самара. – 2000. – 6.

28. Былкина, Н.Д. Развитие зарубежных психосоматических теорий / Н.Д. Былкина // Психологический Журнал. – 1997. - №2. – С.149-160.

29. Васиянова, В.В. Особенности психических нарушений у онкологических больных после гинекологических, урологических и проктологических операций: дисс. ... канд.мед.наук: Васиянова Венера Васияновна. – Казань, 1996. – 178 с.

30. Волель, Б.А. Небредовая ипохондрия при соматических, психических заболеваниях и расстройствах личности (психосоматические соотношения, психопатология, терапия): Автореф. дис. ... докт. мед. наук: Волель Беатриса Альбертовна. - М., 2009. - 448 с.

31. Выборных, Д.Э. Нозогенные паранойяльные реакции (клиника, эпидемиология, терапия): Дисс. ... к.м.н.: Выборных Дмитрий Эдуардович. – М., 2000. – 185 с.

32. Выборных, Д.Э. Нозогенные паранойяльные реакции (клиника, эпидемиология, терапия): автореферат дис. ... канд. мед. наук: Дмитрий Эдуардович Выборных. - М. - 1999. – 22с.

33. Галиуллина, С.Д. Нервно-психические нарушения у больных раком молочной железы: автореф. дисс. ... канд.мед.наук: Галиуллина С.Д. - Уфа. – 2000. – 125 с.

34. Галиуллина, С.Д. Особенности психоэмоционального статуса и самооценки у больных раком молочной железы. / С.Д. Галиуллина, В.Л. Юлдашев, Ш.Х. Ганцев, А.М. Ханов, Э.Т. Зуль-Карнаева // Тюменский мед. журнал. - №1. - 2000. -С. 23-24.

35. Ганнушкин, П. Б. Клиника психопатий, их статика, динамика, систематика / П.Б. Ганнушкин. — М.: Медицинская книга, 2010 – 124 с.

36. Гаранян, Н.Г. Перфекционизм и психические расстройства (обзор зарубежных эмперических исследований). / Н.Г. Гаранян // Терапия психических расстройств. – 2006. - №1. – С.31-40.
37. Гиляровский, В.А. Психиатрия. / В.А. Гиляровский. М.: Медгиз.- 1954. – С.519.
38. Горобец, Л.Н. Особенности структуры и формирования нейроэндокринных дисфункций в процессе терапии атипичными нейролептиками (фармако-эпидемиологическое исследование) / Л.Н. Горобец // Соц. и клин, психиатрия. 2005. 15, № 4. с. 49-53. рус
39. Гунько, А.А. Психические расстройства у больных, перенесших радикальное лечение по поводу рака молочной железы: Автореф. Дисс. ... канд.мед.наук.: Гунько Анна Андреевна. - М. 1985. – 21 с.
40. Давыдов, М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г./ под редакцией академика РАН и РАМН М.И. Давыдова и доктора биологических наук Е.М. Аксель. // Москва. – 2014.- С. 58
41. Данилов, А.Б. Нейропатическая боль. / А.Б. Данилов. - М. Нейромедия. - 2003. - 56с.
42. Демин, Е.В. Качество жизни онкологических больных: методика изучения физической, социальной и психологической адаптации женщин при раке молочной железы и тела матки / Демин Е. В., Чулкова В. А., Блинов Н. Н. // Вопр. онкологии. - 1990. - 36, N3 - С. 360-364.
43. Джангава, Р.К. О динамике невротической депрессии. / Р.К. Джангава. // Материалы 1-ой республиканской научной конференции невропатологов и психиатров. - Тбилиси, 1975. — С. 124-127.
44. Дыхно, Ю.А. Социально-психологические аспекты жизни больных, перенесших операцию на молочной железе / Дыхно Ю.А., Денисов И.Н., Мусаева Н.Э.// Избранные вопросы онкологии: матер. Межд. Научно-практической конф. - Барнаул. – 1999. - С.386-387.

45. Евтягин, В.В. Проблемы реабилитации больных раком молочной железы. / В.В. Евтягин, А.М. Сдвижков, В.И. Борисов, И.Д. Васильева // Вестник Московского Онкологического Общества. - 2006. - №4. - С.3.
46. Жислин С.Г. Роль возрастного и соматогенного фактора в возникновении и течении некоторых форм психозов. / С.Г. Жислин М.: Медицина. - 1956. – 226 с.
47. Жислин, С.Г. Очерки клинической психиатрии. Клинико-патогенетические зависимости. / С.Г. Жислин. - М.: Медицина. - 1965. – 319с.
48. Завизон, В.Ф. Оценка уровня тревожности онкологических больных в предоперационном периоде и его коррекция / В.Ф. Завизон, О.Г. Ольхов, В.А. Коссэ. // Обзорение психиатр. и мед. психолог. им. В.М. Бехтерева. – 1995. - №3. – С.87-91.
49. Зеленина, Е.В. К типологии депрессивного соматовегетативного симптомокомплекса. / Е.В. Зеленина. // Депрессии и коморбидные расстройства. – М., 1997. – С. 72-78.
50. Зотина, Н.Н. К клинике соматогенного параноида. / Н.Н. Зотина. // В кн.: Труды Черновицкой областной больницы. -Черновцы. - 1958.- Т1.- С.104-120.
51. Иванов, С.В. Вальдоксан (агомелатин) при терапии умеренных и тяжелых депрессий непсихотического уровня в амбулаторной и госпитальной практике (результаты Российского мультицентрового исследования «Хронос»). / С.В. Иванов. // Психиат и психофармакотер. - 2009. - №6. – С.14—17.
52. Иванов, С.В. Соматоформные расстройства (органные неврозы): эпидемиология, коморбидные психосоматические соотношения, терапия: Дисс. ...д-ра мед. наук: Станислав Викторович Иванов. - Москва. - 2002. – 306 с.
53. Ильина, Н. А. Шизофренические нозогенные реакции у пациентов с сердечно-сосудистой патологией / Н.А. Ильина, А.В. Бурлаков // Психиатрия и психофармакотерапия. - 2005. - Т7. - №3. - С.128-132.

54. Канарейкин, К. Ф. Клиника и диагностика начальных проявлений недостаточности кровоснабжения мозга Текст. / К. Ф. Канарейкин, Л. С. Манвелов, В. Т. Бахур // Клиническая медицина. - 1991. — № 2. - С.64-66
55. Карселадзе, А.И. Вопросы эпидемиологии и диагностики рака яичников. / А.И. Карселадзе. // Ж. Практическая онкология. – 2000. - №4. – С. 7-13.
56. Касимова, Л.Н. Результаты психопатологического и психологического исследования онкологических больных / Л. Н. Касимова, Т. В. Илюхина // Психические расстройства в общей медицине. – 2007. - №3. – С. 21-25.
57. Кербиков, О.В. Избранные труды. /О.В. Кербиков, М.: Медицина - 1971. – 312 с.
58. Киндрас, Г.П. Критерии врачебно-трудовой экспертизы и экспертная тактика при сутяжно-паранойяльных состояниях. / Г.П. Киндрас, О.А. Миронова, Т.Г. Дробашенко, О.И. Петрова. // Методические рекомендации. - М. - 1989. - 20 с.
59. Крант, М. Дж. Неотложная психиатрическая помощь онкологическим больным / М. Дж. Крант, Ф.Ф. Рой. // Срочная медицинская помощь в онкологии: Пер. с англ. Б.М.Газетова (под ред. Дж. У. Ярбро, Р.С. Борнстейна). - М.:Медицина. – 1985. - С.383-396.
60. Краснов, В.Н. Расстройства аффективного спектра. / В.Н. Краснов. – М.: Практическая медицина, 2011. – 432 с.
61. Лапицкий, М.А. Об аффективных расстройствах у женщин, страдающих раком молочной железы. / М.А. Лапицкий, С.В. Коренев, А.А. Тугай // Вестник Смоленской медицинской академии. – 2001.- №3. - С.92.
62. Латыпов А.С. Результаты многомерных исследований индивидуально-психологических особенностей у женщин, перенесших гистерэктомию при тяжелой акушерской патологии / А. С. Латыпов // Актуальные проблемы современной психиатрии и наркологии. – 1994. – С. 109-112.
63. Лаукс, Г. Психиатрия и психотерапия: справочник: пер. с нем. / Г. Лаукс, Х. Меллер, М. Фрик. – М.: МЕДпресс-информ. - 2010. – 512 с.

64. Леонгард К. (Leonhard K.). Систематика эндогенных психозов и их дифференцированная этиология (пер. с немецкого). / К.Леонгард. - Практическая медицина, - 2010. – С. 454.
65. Литвицкий, П.Ф. Психиатрия чрезвычайных ситуаций. Руководство / под ред. Т. Б. Дмитриевой Т.Б. – М.: Практическая медицина, 2004. – 478 с.
66. Личко, А.Е. Психопатии и акцентуации характера у подростков. / А.Е. Личко. - Л.: Медицина. - 1977. – 208 с.
67. Мак-Вильямс, Нэнси. Защитные механизмы. Психоаналитическая диагностика: Понимание структуры личности в клиническом процессе (Psychoanalytic diagnosis: Understanding personality structure in the clinical process). — М.: Класс. 1998. — 480 с.
68. Малкина-Пых, И.Г. Психосоматика. Справочник практического психолога. / И.Г. Малкина-Пых. - М.: «Эксмо», 2005. – 892с.
69. Матвеев, В. Ф. Некоторые вопросы динамики патологического (сутяжно-кверулянтского) развития личности у стоматологических больных. / В.Ф. Матвеев, Б.Р. Климов, Б.П. Марков В кн.: Аномалии и деформации зубочелюстной системы. - М. - 1992. - С.37-39.
70. Медведев, В.Э. Перспективы использования мелатонинергических препаратов в терапии депрессий у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. / В.Э. Медведев. // Психиатр. и психофармакотер. - 2010. - №3. 19-23.
71. Менделевич, В.Д. Клиническая и медицинская психология: Практическое руководство. / В.Д. Менделевич. - М. – 1999. – 587с.
72. Миронычев, Г.Н. Психосоматические аспекты язвенной болезни. / Г.Н. Миронычев, А.Ф. Логинов, А.В. Калинин // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1996. – № 3. – С. 35-40.
73. Мищук, Ю.Е. Особенности клиники и подходов к лечению тревожно-депрессивных расстройств у женщин больных раком молочной железы и

перенесших мастэктомию: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: Мишук Юлия Евгеньевна. – М., 2008. – 24 с.

74. Молохов, А.Н. Об истерическом развитии личности. / А.Н. Молохов. // Сов. неврол. и психиат. - 1932. - Т1. - Вып. 12. - с.829.

75. Монасыпова, Л. И. Психические расстройства у женщин с онкологической патологией репродуктивной системы: дисс. ... канд. Мед. наук: Монасыпова Лилия Ильгизовна. – М., 2012. – 149 с.

76. Мясникова, Л.К. Паранойяльные нозогенные реакции при онкологических заболеваниях: клиника, влияние на лечебный процесс и прогноз выживаемости (клиническое наблюдение). / Л.К. Мясникова, С.В. Иванов, Г.А. Ткаченко, А.Д. Панахов, А.В. Климов // Психические расстройства в общей медицине (под ред. А.Б. Смулевича). – 2011.-№3-4. – С. 20-25.

77. Непомнящая, Н.И. О психологическом аспекте онкологических заболеваний. / Н.И. Непомнящая // Психологический Ж. – 1998. - №4. – С. 132-144.

78. Николаев, В.М. Психопатология и клиника шизофрении с преобладанием интерпретативного бреда в приступах: дисс. ... канд. мед. наук: Николаев Виктор Михайлович - М., - 1984. - 161 с.

79. Николаева, В. В. Влияние хронической болезни на психику. Психологическое исследование / В. В. Николаева. – М.: Издательство Московского университета, 1987. – 168 с.

80. Новикова, Е.Г. Заболеваемость злокачественными образованиями женских половых органов в Российской Федерации и ряде ее территорий и состояние специализированной онкологической помощи. / Е.Г. Новикова, В.И. Чиссов, О.В. Чулкова и др. // Сборник статистических материалов. - М. - 1995. – С. 102-118.

81. Олийниченко П.И. Справочник по полихимиотерапии опухолей / П. И. Олийниченко, З. П. Булкина, Т. И. Синиборова. – К.: Здоров'я, 2000. – 302 с.

82. Печерникова, Т.П. Паранойяльные состояния при истерических развитиях личности. / Т.П. Печерникова, В.А. Гурьева // Практика судебно-психиатрической экспертизы. - М. - 1967. - №12. – 77с.
83. Плетнев, Д.Д. К вопросу о соматической циклотимии. / Д.Д. Плетнев. // Русская клиника.- 1927. – Т.7. – № 36 – С. 496-500.
84. Поляченко, А.Б. О клинических особенностях соматогенных аффективных психозов. / А.Б. Поляченко // Журн. Врачебное дело. – 1981. – № 7. – С. 83-85.
85. Русина Н.А. Эмоции и стресс при онкологических заболеваниях//Мир психологии. 2002. №4. С. 152-160.
86. Саймонтон, К. Психотерапия рака. // К. Саймонтон. - СПб: Питер. - 2001. — 288 с.
87. Самушия, М.А. Нозогении (психогенные реакции) при раке молочной железы. / М.А. Самушия, И.В. Зубова // Психические расстройства в общей медицине (под ред. А.Б. Смулевича). – 2009. - №1. - С. 24-29.
88. 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 (под ред. А.Б. Смулевича). – 2007.- №3. – С.11-16.
89. Семке В.Я. Истерические состояния / В.Я. Семке. - М.: Медицина, 1988. - 224 с.
90. Сидоров, П.И. «Психосоматическая медицина». / П.И. Сидоров, А.Г. Соловьев, И.А. Новикова. - М.- 2006.- С.430-434.
91. Скрябин, Д.С. Нозогенные реакции при раке поджелудочной железы. / Д.С. Скрябин. // Психические расстройства в общей медицине (под ред. А.Б. Смулевича). - 2009.- №4.- С.9-16.
92. Смулевич А.Б. Расстройства личности и соматическая болезнь (к проблеме нажитых ипохондрических состояний). /А.Б. Смулевич. // Психиатрия. - 2005. - №5(17). - С.13-21.

93. Смулевич А.Б. Расстройства личности. М.:МИА. - 2007. - 189с.
94. Смулевич, А.Б. Расстройства личности. /А.Б. Смулевич. //М.:МИА. – 2012. – 336 с.
95. Смулевич, А.Б. Проблема психических и психосоматических расстройств в онкологии (эпидемиология, систематика, принципы терапии, результаты мультицентровой программы «СИНТЕЗ»). / А.Б. Смулевич, А.В. Андрющенко, Д.А. Бескова. // Психические расстройства в общей медицине (под ред. А.Б. Смулевича). - 2009. - №1. – С.4-11.
96. Смулевич, А.Б. Ремиссии при аффективных заболеваниях (эпидемиология, психопатология, клинический и социальный прогноз, вторичная профилактика). / А.Б. Смулевич, А.В. Андрющенко, Д.В. Романов, Н.В. Захарова // Ж. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - Том. 114. - №3. - 2014. - С.4-14.
97. Смулевич, А. Б. Расстройства личности и соматическая болезнь (проблема ипохондрического развития личности) / А. Б. Смулевич, Б. А. Волель. // Журнал неврологии и психиатрии имени С. С. Корсакова. - 2008. - Т. 108. - №5. - С. 4-12.
98. Смулевич, А.Б. Аффективные заболевания непсихотического уровня — циклотимия, дистимия. / А.Б. Смулевич, Э.Б. Дубницкая. // В. Кн.: Руководство по психиатрии (под ред. академика РАМН А. С. Тиганова). – М. 1999. – С.28-53.
99. Смулевич, А.Б. Ритмы депрессии при соматических (дермато- и кардиологических) заболеваниях. / А.Б. Смулевич, В.Э. Медведев, В.И. Фролова // Психические расстройства в общей медицине. 2008. – № 1. – С. 22-25.
100. Смулевич, А.Б. Нозогенные реакции у больных раком желудка. / А.Б. Смулевич, С.В. Иванов, Д.В. Бескова, М.Р. Шафигуллин. // Психические расстройства в общей медицине (под ред. А.Б. Смулевича). – 2007. Т.2 - №3. - С.16-20.

101. Смулевич, А.Б. Психические расстройства и сердечно-сосудистая патология (под ред. А.Б. Смулевича и А.Л. Сыркина). - М.:Либрис.- 1994. - С.12-19.
102. Смулевич, А.Б. Психокardiология. / А.Б. Смулевич, А.Л. Сыркин, М.Ю. Дробижев, С.В. Иванов. – М. - 2005. - 778с.
103. Смулевич, А.Б. Ипохондрия и соматоформные расстройства (под ред. А.Б. Смулевича). / А.Б. Смулевич, А.О. Фильц, И. Г. Гусейнов, Д.В. Дроздов. - М. - 1992. - С.111-123.
104. Снежневский, А.В. Общая психопатология. / А.В. Снежневский. – Валдай. – 1970. - 114с.
105. Сологуб, Ю.Л. Паранойяльный синдром в течении шизофрении (в судебно-психиатрической клинике): Дисс. ... канд. мед. наук: Сологуб Юрий Леонидович. - М.- 1959.- 272с.
106. Соцевич, Г.Н. Паранойяльная шизофрения: Дисс. ... канд. мед. наук: Сологуб Геннадий Николаевич. - М. - 1955. - 257с.
107. Степанова, Е.А. Депрессии при ишемической болезни сердца: Автореф. ... канд. мед. наук: Степанова Екатерина Алексеевна. – М., 2011. – 22 с.
108. Столбов, Д.Д. Опыт работы отделения инвалидов Отечественной войны психиатрической больницы им. П.П. Кащенко /Д.Д. Столбов. // Доклад на Всероссийской конференции психиатров, апрель, 1944). – М. - 1944.
109. Суховский, А.А. Паранойяльные расстройства при психических заболеваниях позднего возраста: Дисс. ... канд. мед. наук: Суховский Алексей Александрович. - М. - 1971. - 394с.
110. Таллер, М.Б. Психофармакотерапия и морфо конституциональная предрасположенность в генезе эндокринных расстройств больных шизофренией: Дисс. ... канд. мед. наук: Таллер Михаил Борисович. – М., 1986. – 168 с.
111. Тарабрина Н.В. Основные итоги и перспективные направления исследований посттравматического стресса // Психологический журнал. – 2003. - том 24, № 4. - С.5-18;

112. Тарабрина, Н.В. Стресс и его последствия у больных раком молочной железы. / Н.В. Тарабрина, Г.П. Генс, Л.И. Коробкова, О.А. Ворона, М.А. Падун // Вестник РФФИ. - №6. (ноябрь-декабрь). - 2005. – С. 10-14

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

114. Топчий, Н.В. Депрессивные расстройства в практике поликлинического врача. / Н.В. Топчий. // Фарматека. - 2005. - №10. - С.36-41.

115. Трапезников, Н.Н. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них населения стран СНГ в 1998 г./ Н.Н. Трапезников, Е.М. Аксель. -2000.- 270 с.

116. Тугай, А.А. Психолого-психопатологические реакции на впервые установленный диагноз рака молочной железы. / А.А. Тугай // Вестник Смоленской медицинской академии. - 2001. -№3. - С.104.

117. Тхостов, А.Ш. Психологический анализ изменений личности при некоторых онкологических заболеваниях: Дис. ... канд. психол. Наук: Тхостов Александр Шамильевич. - М., 1980. – 215 с.

118. Тхостов, А.Ш. Психология телесности. / А.Ш. Тхостов. - М.: Смысл – 2002. - 287с.

119. Тхостов, А.Ш. Нарушения мышления при истерическом расстройстве личности. / А.Ш. Тхостов, М.Г. Виноградова. // Психологические исследования. – 2010. -№2(10). – С. 3-4.

120. Тювина, Н.А., Клиника и принципы терапии психических расстройств у женщин с послеоперационным климактерием. /Н.А. Тювина, В.В. Балабанова. // Журн. неврол. и психиатр. им. Корсакова – 1997. - №2. – С.19–24.

121. Фрейд, А. Психология Я и защитные механизмы (DasIchunddieAbwehrmechanismen). / А.Фрейд. — М.:Педагогика-Пресс. - 1993. — 68с.

122. Чиссов, В.И., Онкология (клинические рекомендации). / В.И. Чиссов, С.Л. Дарьялова. // М. – 2006. – 638 с.
123. Чуркин, А.А. Распространенность психических расстройств в России в 2009 году. / А.А.Чуркин, Н.А. Творогова. // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2011. - №1. – С. 35-40
124. Шакирова, И.Н. Паранеопластические синдромы. / И.Н. Шакирова. // Ж. неврологии и психиатрии. – 1999. - №10. - С.55-62.
125. Шарова, О.Н. Особенности психических расстройств у женщин после радикального лечения рака молочной железы и формирование при них механизмов психологической защиты: Дисс. ... канд. мед. наук: Шарова Ольга Николаевна. – Челябинск, 2000. – 152 с.
126. Шафигуллин, М.Р. Нозогенные реакции у больных злокачественными новообразованиями желудка: дисс. ... канд. мед. наук: ШафигуллинМарат Рифкатович. - М. 2008. – 160 с.
127. Шафигуллин, М.Р. Паранояльные нозогенные реакции у больных с злокачественными образованиями желудка. / М.Р. Шафигуллин. // Психические расстройства в общей медицине (под редакцией А.Б.Смулевича). - №3 – 2007. - С.16-20.
128. Шушпанова, О.В. Гипоманиакальные расстройства при раке молочной железы. /О.В. Шушпанова. // Психические расстройства в общей медицине (под ред. А.Б. Смулевича). -2013. -№1. – С. 21-24
129. Яковлева, О.Б. Вопросы эффективности и безопасности антидепрессантов при лечении депрессий позднего возраста. /О.Б. Яковлева. // Клиническая психофармакология.1998. - Т.1. - №4. – С. 125-130
130. Ясперс К. Общая психопатология. Пер с нем. /Карл Ясперс. – М.: Практика. – 1997. – 1056 с.
131. Aaltomaa, S. Hormone receptors as prognostic factors in female breast cancer. / S. Aaltomaa, P. Lipponen, M. Eskelien et al. // Ann. Med. – 1991 - Vol.23. - №6. – P.643-648.

132. Adler N.E., Page A.E.K. Cancer care for the Whole patient: Meeting Psychosocial Health needs, National Insisute of Medicine Committee on Psychosocial Services to Cancer Patients/Famlies in a Community Setting. / N.E. Adler, A.E.K. Page.// Washington, D.C., National Academies Press/ - 2008.

133. Akazuki, N. Development of a brief screening interview for adjustment disorders and major depression in patients with cancer. / N. Akazuki, T. Akechi, T. Nkanishi et al. // Cancer. – 2003. - 97(10). –P. 2605-2613.

134. Akechi, T. Somatic symptoms for diagnosing major depression in cancer patients. / T. Akechi, T. Nakano, N. Akizuki, M. Okamura, K. Sakuma, T. Nakanishi, E. Yoshikawa, Y. Uchitomi. // Psychosomatics. – 2003. - Vol.44. - P.244–248.

135. Akechi, T., Psychotherapy for depression among incurable cancer patients (Review). / T. Akechi, T. Okuyama, J. Onishi et al. // Cochrane Collab. – 2008.

136. Akhtar, S. Paranoid personality disorder: A synthesis of developmental, dynamic and descriptive features / S. Akthar // American journal of psychiatry. – 1990. – №44 – P. 5-25

137. Alcalar, N., Ozkan S., Kucucuk S., et al. Association of Coping Style, Cognitive Errors and Cancer-related Variables with Depression in Women Treated for Breast Cancer. / N. Alcalar, S. Ozkan, S. Kucucuk et al. // Jpn. J. Clin. Oncol. -2012. – №42. – P. 940 – 947.

138. Allen, J.G. Dissociative detachment and memory impairment: reversible amnesia or encoding failure? / J. G. Allen, D. A. Console, L. Lewis // Compr. Psychiatry. – 1999. - №40(2). – P. 160-171.

139. American Cancer Society: cancer facts and figures. American Cancer Society. – Atlanta,2004. – 17 p.

140. Amserdam, A. Sexual dysfunction in patients with gynecologic neoplasms: a retrospective pilot study. / A. Amserdam, M.L. Krichman // J. Sex Med. - 2006. – №3(4) – P. 646-649.

141. Andersen, B.L. Biobehavioral outcomes following psychological interventions for cancer patients. / B.L. Andersen // *J. Consult. Clin. Psychol.* – 2002. – № 70. – P. 590–610.

142. Andersen, B.L. Psychological interventions for cancer patients to enhance the quality of life. / B.L. Andersen // *J. Consult Clin. Psychol.* – 1992. – №60. - P. 552-568.

143. Anderson, T. The use of cognitive behavioral therapy techniques for anxiety and depression in hospice patients: a feasibility study. / T. Anderson, M. Watson, R. Davidson // *Palliative Medicine.* – 2008. - №22. - P.814-821.

144. Ando, M. One-week Short-Term Life Review interview can improve spiritual well-being of terminally ill cancer patients. / M. Ando, T. Morita, T. Okamoto, Y. Ninosaka // *Psycho-Oncology.* - 2009. – №17. – P.885-890.

145. Andrykowski, M.A. Posttraumatic stress disorder after treatment for breast cancer: prevalence of diagnosis and use of the PTSD Checklist-Civilian Version as a screening instrument. /M.A. Andrykowski, M.J. Cordova, J.L. Studts, T.W. Miller // *J. Consult Clin. Psychol.* - 1998. - №66. – P.586-590.

146. Ashton, M.C. Oddity, schizotypy, dissociation, and personality / M. C. Ashton, K. Lee // *J Pers.* – 2012. - №80(1). – P. 113-134.

147. Astin, J.A. Sense of control and adjustment to breast cancer: the importance of balancing control coping styles. / J.A. Astin, H. Anton-Culver, C.E. Schwartz, D.H. Shapiro, Jr. McQuade, A.M. Breuer // *Behav. Med.* – 1999. – №25(3). – P. 101-109.

148. Audinot, V. New selective ligands of human cloned melatonin MT1 and MT2 receptors. / V. Audinot, F. Mailliet, C. Lahaye-Brasseur et al. // *Naunyn. Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* – 2003. – №367. –P. 553-561.

149. Badwe, R. A. Surgical removal of primary tumor in metastatic breast cancer: Impact on health-related quality of life (HR-QOL) in a randomized controlled trial (RCT) . R. A. Badwe, V. Parmar, R. Hawaldar et al. // *ASCO Meeting Abstracts.* – 2014. -№32. –P. 1124.

150. Baider, L. Progressive muscle relaxation and guided imagery in cancer patients. / L. Baider, B. Uziely, A.K. De Nour // *General Hospital Psychiatry*. – 1994. - №16(5). – P. 340-347.
151. Baker, S.D. Drug interactions with the taxanes. / S.D. Baker // *Pharmacotherapy*. - 1997. - №17(5) – P. 126-32.
152. Ballin, A. The antidepressant fluvoxamine increases natural killer cell counts in cancer patients. / A. Ballin, V. Gershon, A. Tanay, J. Brener, A. Weizman, D. Meytes. // *Isr. J. Med. Sci.* – 1997. - №33(11). – P. 720-723.
153. Bardwell, W.A. Objective cancer-related variables are not associated with depressive symptoms in women treated for early-stage breast cancer. / W. A. Bardwell, L. Natarajan // *J.Clin Oncol.* – 2006. - №24. – P. 2420-427
154. Barros-Fereira, M. Hysteria and psychosomatic disorders in Portuguese immigrants / M. Barros-Fereira // *Acta Psychiat. Belg.* – 1976. - №76. – P. 551-578.
155. Baruk, H. *Psychiatriemédicale, psychologiqueetexpérimentale. Sémiologie.* / H. Baruk — *Thérapeutique*. Paris, 1938. – 71 p.
156. Bauer, M.S. Prevalence and distinct correlates of anxiety, substance, and combined comorbidity in a multi-site public sector sample with bipolar disorder. / M.S. Bauer, L. Altshuler, D.R. Evans, et al. // *J Affect Disord.* – 2005. - №85. – P. 301-315.
157. Baune, B. Association between Major Depression, Bipolar Disorders, Dysthymia and Cardiovascular Diseases in the General adult population. / B. Baune, I. Adrian, V. Arolt et al. // *Psychother. Psychosom.* – 2006. - №75(5) – P. 319-326.
158. Beisser, A.R. Denial and affirmation in illness and health. / A.R. Beisser. // *Am. J. Psychiatry.* – 1979. - №8. - P. 1026 – 1030.
159. Bellizzi, K.M. Predicting posttraumatic growth in breast cancer survivors. / K.M. Bellizzi, T.O. Blank // *Health Psychology.* -2006. - №25. - P.47-56.
160. Bender, C.M. Cognitive impairment associated with adjuvant therapy in breast cancer / C. M. Bender, S.M. Sereika, S.L.Berga et. al. // *Psychooncology.* – 2006. - №15. – P. 422-430

161. Berrios, G.E. Symptoms – historical perspective and effect on diagnosis. //In: M. Blumenfield, J. Strain. Lippincott Williams &Wilkins USA. Psychosom. Med. 2006. – N3.- P.31-32.
162. Berthier, P. De la nature de l'alienation mentale, d'apres ses causes et son traitement. / P. Berthier . - Montpellier, 1857. – 75 p.
163. Billings, A.G. Coping, stress, and social resources among adults with unipolar depression / A.G. Billings, R.H. Moos // J. Pers. Soc. Psychol. — 1984. — №46. — P. 877– 891.
164. Björkman, B. Phantom breast and other syndroms after mastectomy: eight breast cancer patients describe their experiences over time: a 2-year follow-up study. / B. Björkman, S. Arnér, L. C. Hydén // J. Pain. – 2008 - №9(11). - P.1018-1025.
165. Bleiker, E.M. Personality factors and breast cancer risk: a 13-year follow-up. / E. M. Bleiker, J. H. Hendriks, J. D. Otten et al. // Journal of the National Cancer Institute. - 2008. – №100(3). - P. 213-218.
166. Bleiker, E.M. Personality Factors and Breast Cancer Development: a Prospective Longitudinal Study / E. Bleiker, M. H. van der Ploeg, J. H. Hendriks et al. // JNCI J Natl Cancer Inst. – 1996. - №88(20). – P. 1478-1482.
167. Bleuer, M. Endokrinologische Psychiatrie / M. Bleuler. - Stuttgart: Thieme, 1954. – 498 s.
168. Blevins, C.A. Dissociation and Posttraumatic Stress Disorder: A Latent Profile Analysis. / C. A. Blevins, F.W. Weathers, T.K. Witte // J Trauma Stress. – 2014. - № 28. – P. 388-396.
169. Bodurka-Bevers, D. Depression, anxiety, and quality of life in patients with epithelial ovarian cancer. / D. Bodurka-Bevers, K. Basen-Engquist, C. L. Carmack et al. // Gynecol. Oncol. - 2000. – №78 – P. 302–308.
170. Boelen, P.A. Peritraumatic dissociation after loss: latent structure and associations with psychopathology. / P. A. Bolen, L. Keijsers, M.A. van den Hout // J Nerv Ment Dis. - 2012 №200(4). – P. 362-364.

171. Boissier, F. Essai sur la neurasthenie et la melancholie depressives considerees dans leur rapports reciproques/ F. Boissier. – Paris: Steinheil, 1894. – 86 p.

172. Boland, R. Depression in Medical Illness/Secondary Depression. / R. Boland // In: Textbook of Mood Disorders. Ed. D.J. Stein, D.J. Kupfer, A.F. Schatzberg. American Psychiatric Publishing, Inc. Washington DC., 2006. - P. 639 – 652.

173. Bonhoeffer, K. Allg. Med. Centralztg. 1908; 45

174. Breitbart W. Suicide risk and pain in cancer and AIDS patients. In: Chapman C.R. Foley K.M.. Current and emerging issues in cancer pain: Research and practice. New York: Raven Press; 1993. – P. 49-65

175. Breitbart, W. The delirium experience: delirium recall and delirium-related distress in hospitalized patients with cancer, their spouses/caregivers, and their nurses. / W. Breitbart, C. Gibson, A. Tremblay // Psychosomatics. – 2002. - №43(3). – P. 183-194

176. Brintzenhofe-Szoc, K. M. Mixed anxiety/depression symptoms in a large cancer cohort: prevalence by cancer type / K. M. , T. T. Levin, Li Y. et al. // J. Psychosomatics. – 2009. - № 50. – P. 383-391

177. Brown, E.S. Comparison of the internal state scale to clinical-administered scales in asthma patients receiving corticosteroid therapy. / E.S.Brown, M.S. Bauet, T. Suppes et al. // Gen. Hosp. Psychiatry. – 2000. - №22(3) – P. 180-183

178. Brown, F. The Bodily Complaint: A Study of Hypochondriasis / F. Brown // Journal of Mental Science. – 1993. - №82. - P. 295 – 359

179. Brown, R.J. Different types of "dissociation" have different psychological mechanisms / R. J. Brown // J Trauma Dissociation. – 2006. – №7(4). – P. 7-28.

180. Bulbrook, R D. Plasma prolactin levels and age in a female population: relation to breast cancer. / R. D. Bullbrook, D. Y. Wang, J. L. Hayward et al. // Int J Cancer. – 1981. - №28. – P. 43-45

181. Burish, T.G. Effectiveness of biofeedback and relaxation training in reducing the side effects of cancer chemotherapy / T. G. Burish, R. A. Jenkins // *Health Psychol.* – 1992. - №11(1). – P. 17-23

182. Burrows J. A new practical essay on cancers / J. A. Burrows. — London: printed for the author, 1783. – 106 p.

183. Cain, E.N. Psychosocial benefits of cancer support group / E. N. Cain, E. I. Kohorn, D. M. Quinlan et al., // *Cancer.* – 1986. - №57. – P. 183-189

184. Canbay, E. Prolactin stimulates the JAK2 and focal adhesion kinase pathways in human breast carcinoma T47-D cells. / E. Canbay, M. Norman, E. Kilic et al. // *Biochem J.* – 1997. - №324. – P. 231–236

185. Cardaña, E. Dissociative reactions to the San Francisco Bay Area earthquake of 1989 / E. Cardena, D. Spiegel // *Am J Psychiatry.* – 1993. - №150(3). – P. 474-478.

186. Carpenter, J.S. Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trials of venlafaxine for hot flashes after breast cancer. / J. S. Carpenter, A. M. Storniolo, S. Johns et al. // *Oncologist.* – 2007. – №12(1). – P. 124-135

187. Cash T.F., Pruzinsky T. (Eds.). *Body images: Development, deviance and change.* New York: Guilford Press, 1990.;

188. Cash, T.F. Body image issues in oncology In: *Body Image: a handbook of science, practice and prevention.* / T. F. Cash, L. Smolack // New York, London: The Guilford Press, 2011. – 490 p.

189. Cassidy, F. Elevated frequency of diabetes mellitus in hospitalized manic-depressive patients. / F. Cassidy, E. Ahearn, B.J. Carroll // *Am. J. Psychiat.* – 1999. - №156(9). – P.1417–1420.

190. Cavanaugh, S.V. Depression in the medically ill: critical issues in diagnostic assessment. / S. V. Cavanaugh // *Psychosomatics.* – 1995. - №36. – P. 48–59

191. Chertok, L. *L'hypnose en question de Lavoisier à Lacan* / L. Chertok, I. Stengers, C. Raison – Paris: Payot, 1989. – 286 p.

192. Chlebowski, R. T. Adherence to Endocrine Therapy in Breast Cancer Adjuvant and Prevention Settings / R. T. Chlebowski, J. Kim, R. Haque // *Cancer Prevention Research*. – 2014. - №7. - P. 378 - 387.

193. Chun-Kai, F. Prevalence, Detection and Treatment of Delirium in Terminal Cancer Inpatients: A Prospective Survey / F. Chun-Kai, H. Chen, S. Liu et al. // *Jpn. J. Clin. Oncol.* – 2008. - №38. – P. 56-63.

194. Cicero, D.C. Can disorganized and positive schizotypy be discriminated from dissociation? / D. C. Cicero, J. G. Kerns // *J Pers.* – 2010. - №78(4). – P. 1239-1270.

195. Clarke, D. M. Demoralization: Its Phenomenology and Importance. / D. M. Clarke, D. W. Kissane // *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. – 2002. - №36. – P. 733 – 742

196. Clarke, D.M. An empirically derived taxonomy of common distress syndromes in the medically ill. / D. M. Clarke, G. C. Smith, D. L. Dowel et al. // *J Psychosom Res.* – 2003. - №54. – P. 323–330

197. Clark, J.M. Gastric emptying following premedication with glycopyrrolate or atropine. / J. M. Clark, S. J. Seager // *Br J Anaesth.* – 1983. - №55. - 1195-1199.

198. Classen, C. Brief supportive-expressive group therapy for women with primary breast cancer: A treatment manual. / C. Classen, S. Diamond, S. Soleman et al. - Stanford: Stanford University School of Medicine, 1993. – 275 p.

199. Collie, K. Videoconferencing for delivery of breast cancer support groups to women living in rural communities: a pilot study. / K. Collie, M. A. Kreshka, S. Ferrier et al. // *Psychooncology*. – 2000. - №16(8). – P. 778-782

200. Coolins, B. Cognitive effects of chemotherapy in post-menopausal breast cancer patients 1 year after treatment / B. Coolins, J. Mackenzie, A. Stewart et. al. // *Psychooncology*. – 2009. - №18. – P. 134-143

201. Corbacho AM, Macotela Y, Nava G, et al. Cytokine induction of prolactin receptors mediates prolactin inhibition of nitric oxide synthesis in pulmonary fibroblasts. *FEBS Lett* 2003; 544: 171–175

202. Corney, R. Psychosexual dysfunction in women with gynecological cancer following radiac pelvic surgery / R. Corney, M. Crawter // *Brit J Obstet Gyn.* – 1993. – №1100(1). – P. 73-78
203. CostadeSilvaJ.A. Депрессия и тревожные состояния.// *Медикография.* - 1994. - № 56(1). - С.3-5.
204. Couper, J. Coping patterns and psychosocial distress in female partners of prostate cancer patients / J. Couper, S. Bloch, A. Love et al. // *Psychosomatics.* – 2009. - №50. – P. 375–382.
205. Crewe, H. K. Metabolism of tamoxifen by recombinant human cytochrome P450 enzymes: formation of the 4-hydroxy, 4'-hydroxy and N-desmethyl metabolites and isomerization of trans-4-hydroxytamoxifen. / H. K. Crewe, L. M. Notley, R. M. Wunsch et al. // *Drug Metab Dispos.* – 2002. -№30. – P. 869-874.
206. Csernansky, J.G. A comparison of risperidone and haloperidol for the prevention of relapse in patients with schizophrenia. Risperidone-USA-79 Study Group / J. G. Csernansk, R. Mahmoud, R. Brenner // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – №346(1). – P. 16-22.
207. Cullivan, R. The use of psychotropic medication in patient referred to psycho-oncology service / R. Cullivan, J. Crown, N. Walsh // *Psycho-oncology.* - 1998. - №7(3). - P. 301-306
208. Curt, G.A. Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: new findings from the Fatigue Coalition. / G. A. Curt, W. Breibart, D. Cella et al., // *Oncologist.* – 2000. - №5. – P. 353-360
209. Dahl, A. A. Study of anxiety disorder and depression in long-term survivors of testicular cancer. / A.A. Dahl, C. F. Haaland, A. Mykletun et al. // *J Clin Oncol.* – 2005. - №23. – P. 2389–2395
210. Dalal, S. Pathophysiology and management of hot flashes / S. Dalal, D. S. Zhukovsky // *J Support Oncol.* – 2006. - №4. – P. 315-320

211. Damkier, P. Effect of fluvoxamine on the pharmacokinetics of quinidine. / P. Damiker, L. L. Hansen, K. Broesen // *Eur J Clin Pharmacol.* – 1999. - №55. – P. 451-456
212. Davis, H. T. Effects of biofeedback and cognitive therapy on stress in patients with breast cancer. / H. T. Davis // *Psychol Rep.* – 1986. - №59. – P. 967–74
213. Dell, P.F. Axis II Pathology in outpatients with Dissociative Identity Disorder. / P. F. Dell // *J.Nerv ment Dis.* - 1998. - №186. P. 352-356
214. Denton, A.S. Interventions for the physical aspects of sexual dysfunction in women following pelvic radiotherapy. / A. S. Denton, E. J. Maher // *Cochrane Database Syst.Rev.* – 2003. - №1. - CD003750
215. Deny, G. Sur une forme d'hypocondrie abberante due a la perte de la conscience de corps / G. Deny, P. Camus // *Rev. neurologique .* – 1905. - № 9. - P. 461-467.
216. Derogatis, L.R. A survey of psychotropic drug prescriptions in an oncology population / L. R. Derogatis, M. Feldstein, G. Morrow et al. // *Cancer.* - 1979. - №44(5). - P. 1919-1929
217. Derogatis, L.R. The prevalence of psychiatric disorders among cancer patients. / L. R. Derogatis, G. R. Morrow, J. Fetting et al. // *JAMA.* – 1983. - №249(6). – P. 751-757
218. D'Errico, G. M. Development and validation of the Cancer Worries Inventory: a measure of illness-related cognitions. / G. M. D'Errico, J. P. Galassi, R. Schanberg et al. // *J Psychosoc Oncol.* – 1999. - №17. – P. 119–137
219. Desaive, P. Stress spectrum disorders in oncology. / P. Desaive, A. Ronson // *Curr. Opin. Oncol.* – 2008. - №20(4). – P. 378-385
220. Deshaies-Gendron, M. Clinical pharmacokinetics of quetiapine - An atypical antipsychotic. // *Recherches sur la nature et la guerison des cancers.* — A Paris: De l'imprimerie d'André Cramoisy — MDCCI (1701). DeVane CL, Nemeroff CB *Clin Pharmacokinet* 40 (2001): 509-22

221. Diane, S. Mirtazapine for the Treatment of Depression and Nausea in Breast and Gynecological Oncology / S. Diane, M. D. Thompson // *Psychosomatics*. – 2000. - №41/ - P. 356-359.

222. Divoll, M. Benzodiazepine overdose: plasma concentrations and clinical outcome. / M. Divoll, D. J. Greenblatt, Y. Lacasse et al. // *Psychopharmacology (Berl)*. – 1981. - №73. – P. 381-383

223. Donnellan, C. Defining and quantifying coping strategies after stroke: a review / C. Donnellan, D. Hevey, A. Hickey et al. // *J. of Neurol., Neurosurg. and Psychiatry*. – 2006. -№77. - P. 1208-1218.

224. Donnelly, J. M. A pilot study of interpersonal psychotherapy by telephone with cancer patients and their partners. / J. M. Donnelly, A. B. Kornblith, S. Fleishman et al. // *Psychooncology* 2000. - №9. – P. 44–56

225. Dresser, G.K. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition. / G. K. Dresser, J. D. Spence, D. G. Bailey // *Clin Pharmacokinet*. – 2000. - №38. – P. 41-57

226. Druss R.G. The psychology of illness in sickness and health. – Washington DC, London, 1995. – 114 p.

227. Duijts, S.F. The association between stressful life events and breast cancer risk: a meta-analysis / S. F. Duijts, M. P. Zeegers, B. V. Borne // *Int J Cancer*. – 2003. - №107(6). – P. 1023-1029

228. Dunkel-Schetter, C. Patterns of coping with cancer. / C. Dunkel-Schetter, L. G. Feinstein, S. E. Taylor et al. // *Health Psychol*. - 1992. - №11. – P. 79–87.

229. Dunner, D.L. Clinical factors in lithium carbonate prophylaxis failure. / D.L. Dunner, R.R. Fieve // *Arch. Gen. Psychiatry* -1974. – 30. – P. 229–233.

230. Dworkin, R.H. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia:a randomized, placebo-controlled trial. / R. H. Dworkin, A. E. Corbin, J. P. Young et al. // *Neurology*. – 2003. - №60(8). – P. 1274-1283

231. Elani, H.W. Coping and psychological distress among head and neck cancer patients / H. W. Elani, P. J. Allison // *Support Care Cancer*. – 2010. - №19(11). – P. 1735-1751.

232. Elite, L. Quality of life and psychosexual adjustment after oophorectomy for a family history of ovarian cancer. /L. Elite, M. J. Esplen, K. Butler et al. // *Fam Cancer*. – 2001. -№1. – P. 149-156

233. Ell, K., Depression, Correlates of Depression, and Receipt of Depression Care Among Low-Income Women With Breast or Gynecologic Cancer / K. Eli, K. Sanchez, B. Vourlekis et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2005. - №23(13). – P. 3052-3060.

234. Ell, K. Randomized Controlled Trial of Collaborative Care Management of Depression Among Low-Income Patients With Cancer / K. Ell, B. Xie, B. Quon et al. // *J. Clin. Oncol*. – 2008. - №26. – P. 4488 - 4496

235. Endicott, J. Measurement of depression in patients with cancer. / J. Endicott // *Cancer*. – 1984. - №53. – P. 2243–2248

236. Engel, G. A psychological setting of somatic disease: «the giving up-given up» complex. / G. A. Engel // *Proc. R. Soc. Med*. – 1967. – №60. – P. 553-555

237. Epplein, M. Quality of Life After Breast Cancer Diagnosis and Survival / M. Epplein, Y. Zheng, W. Zheng et al. // *J. Clin. Oncol*. – 2011. - №29. – P. 406-412

238. Erickson, S. J. Trauma Spectrum Ad-aptation. Somatic Symptoms in Long-Term Pediatric Cancer Survivors / S. J. Erickson, H.Steiner // *Psychosomatics*. – 2000. -№41. – P. 339-346.

239. Eskelinen, M. Assessment of 'Cancer-prone Personality' Characteristics in Healthy Study Subjects and in Patients with Breast Disease and Breast Cancer Using the Commitment Questionnaire: A Prospective Case–Control Study in Finland / M. Eskelinen, P. Ollonen // *Anticancer Research*. – 2011. - №31(11). – P. 4013-4017

240. Evans, D., The psysicians guide to depression and bipolar disorders. / D. Evans, D. Charney, L. Lewis // New York:Mc Grow-Hill, 2006

241. Evans, D.L. Depression in women treated for gynecological cancer: clinical and neuroendocrine assessment. / D. L. Evans, C. F. McCartney, C. B. Nemeroff et al. // *Am J Psychiatry*. - 1986. - №143. - P. 447–451

242. Evans-Lasko, S. E. Medical comorbidity among youth diagnosed with bipolar disorder in the United States. / S.E. Evans-Lasko, J.E. Zeber, J.M. Gonzalez et al. // *J. Clin. Psychiatry*. – 2009 - 70(10) – P. 1461-1466.

243. Ewald G. Das manisch Element in der Paranoia. / G. Ewald // *Arch.Psychiat.Nervenkr.* – 1925. - №75. – S. 665

244. Facione, N.C. Delay versus help seeking for breast cancer symptoms: a critical review of the literature on patient and provider delay. / N. C. Facione // *Soc Sci Med*. – 1993. - №36(12). –P. 1521-34

245. Fafouti, M. Depression, Anxiety and General Psychopathology in Breast Cancer Patients: A Cross-sectional Control Study/ M. Fafouti, T. Paparrigopoulos, Y. Zervas, A. Rabavilas, N. Malamos, I. Liappas, and C. Tzavara. // *In Vivo*. – Sep. 2010 – 24. – P. 803 – 810.

246. Faucret M. Nuances somatiques a l'origina de l'Hysterie. / M. Faucret. - *Imp. Crt. N. Lille*, 1960. – 112 p.

247. Fava, G.A. Beyond the biopsychosocial model: psychological characterization of medical illness. / G. A. Fava // *J Psychosom Res*. – 1996. - №40. – P. 117–120

248. Fava, G.A. Diagnostic criteria for use in psychosomatic research. / G. A. Fava, H. J. Freyberger, P. Bech et al. // *Psychother Psychosom*. – 1995. - №63. – P. 1–8

249. Fava, G.A. Assessment of psychological distress in the setting of medical disease. / G. A. Fava, L. Mangelli, C. Ruini // *Psychother Psychosom*. – 2001. - №70. – P. 171–175

250. Fava, G.A. The concept of recovery in major depression. / G. A. Fava, Ch. Ruini, C. Belaise // *Psychological Medicine*. – 2007. - №37. – P. 307—317

251. Fernandez, Analgesic effect of alprazolam in patients with chronic, organic pain of malignant origin. / F. Fernandez, F. Adams, V. F. Holmes // *J. Clin Psychiatry*. – 1987. - №3. – P. 167-169

252. Fink, P. M. A New, Empirically Established Hypochondriasis Diagnosis / P. M. Fink, E. Ørnbøl, T. Toft et al. // *Am. J. Psychiatry*. – 2004. - №161. - P. 1680-1691.

253. Fisch M. Treatment of Depression in Cancer / M. Fisch // *JNCI Monographs*. – 2004. - №32. – P. 105-111

254. Fley, L.D. The effects of radiotherapy and surgery on the sexual function of women treated for cervical cancer. / L. D. Fley, J. H. Matthews // *Int. Radiat Oncol Biol Phys*. – 1995. - №31(2). – P. 399-404

255. Folkman, S. Appraisal, coping, health status, and psychological symptoms. / S. Folkman, R. S. Lazarus, R. J. Gruen et al. // *Journal of Personality and Social Psychology*. - 1986. - №50. - P. 571–579

256. Fortune, D.C. Patients' strategies for coping with psoriasis / D. C. Fortune, H. L. Richards, C. J. Main et al. // *Clin. Exp. Dermatol*. – 2002. - №27 (3). - P. 177-184.

257. Frank, J.D. Psychotherapy: the restoration of morale / J. D. Frank // *Am. J. Psychiatry*. - 1974. – №131(3). – P. 271 - 274.

258. Freud A. Ego and the Mechanism of Defense. / A. Freud. - Hogarth Press Ltd.: London, 1937. – 191 p.

259. Friedman E.A. Continuously evolving management concepts for diabetic CKD and ESRD / E. A. Friedman // *Seminars in dialysis*. – 2010. -№23(2). – P. 134-139.

260. Fullerton, C. S. Peritraumatic dissociation following motor vehicle accidents: relationship to prior trauma and prior major depression / C.S. Fullerton, R. J. Ursano, R. S. Epstein et al. // *J Nerv Ment Dis*. – 2000. - №188(5). – P. 267-272.

261. Gabbay, V. Clozapine and Oral Contraceptives: A Possible Drug Interaction. / V. Gabbay, M. A. O'Dowd, M. Mamamtavrishvili et al. // *J Clin Psychopharmacol*. – 2002. - №22. – P. 621-622

262. Galhoun, L.G., Tedeschi R.G. The handbook of posttraumatic growth: research and practice. / N. J. Mahwah, L. Erlbaum. - Associates Publishers, 2006. – 400 p.
263. Ganz, P.A. Breast cancer survivors: psychosocial concerns and quality of life. / P. A. Ganz, A. Coscarelli, C. Fred et al. // *Breast Cancer Res Treatment*. – 1996. - №38. – P. 183-199.
264. Gardiner, J.S. Tramadol and seizures: a surveillance study in a managed care population. / J. S. Gardiner, D. Blough, C. R. Drinkard et al. // *Pharmacotherapy*. – 2000. - №20. – P. 1423-1431
265. Garssen B. Psychological factors and cancer development: evidence after 30 years of research. / B. Garssen // *Clin. Psychol. Rev.* – 2004. - №24. – P. 315-338
266. Geringer, E. S. Coping with medical illness: the impact of personality types / E.S. Geringer, T. Stern // *Psychosom.* – 1986. - №27. - P. 251-261.
267. Gilchrist, N. A. Atypical Antipsychotics for the Treatment of ICU Delirium / N. A. Gilchrist, A. Ifeoma, B. Greenberg // *J Intensive Care Med*. – 2012. - №27. – P. 354 – 361
268. Glassman, A.H. Antipsychotic drugs: prolonged QTc interval, torsade de pointes, and sudden death. / A. H. Glassman, J. T. Bigger // *Jr Am J Psychiatry*. – 2001. - №158. – P. 1774-1782
269. Glatzel J. Leibgefuhsstorungen bei endogenen Psychosen. / J. Glatzel. In: “Schizophrenie und Ziclothymie”. - Stuttgart:Thieme, 1969. - 289 s.
270. Goetz, M.P. Pharmacogenetics of tamoxifen biotransformation is associated with clinical outcomes of efficacy and hot flashes. / M. P. Goetz, J. M. Rae, V. J. Suman et al. // *J Clin Oncol*. – 2005. - №23. – P. 9312-9318
271. Goldacre, M.J. Schizophrenia and cancer: an epidemiological study. / M. J. Goldacre, L. M. Kurina, C. J. Wotton et al. // *Br J. Psychiat*. – 2005. - №187. – P. 334-338

272. Golden, R.N. The detection of depression by patient self-report in women with gynecologic cancer. / R. N. Golden, C. F. McCartney, J. J. Haggerty, D. Raft et al. // *Int J Psychiatry Med.* - 1991. - №21. – P. 17–27

273. Goodwin, P.J. Support groups in breast cancer: when a negative result is positive. / P. J. Goodwin // *J. Clin Oncology.* -2004. - №22(21). – P. 4244-4246

274. Goodwin, R. D. Mental Disorders and Asthma in the Community. / R. D. Goodwin, F. Jacobi, W. Thefeld // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2003. - №60(11). - 1125-1130.

275. Goodwin, G.M. Long-term treatment with agomelatine: prevention of relapse in patients with major depressive disorder over 10 months / G. M. Goodwin, F. Rouillon, R. Emsley In: 21st European College of Neuropsychopharmacology Congress // Barcelona. Spain. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008. - №18. – P. 338-339.

276. Gothelf, D. Pilot Study: Fluvoxamine Treatment for Depression and Anxiety Disorders in Children and Adolescents with Cancer. D. Gothelf, M. Rubinstein, E. Shemesh et al. // *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry.* – 2005. - №44(12). – P. 1258

277. Grandi, S. Psychological evaluation after cardiac transplantation: the integration of different criteria. / S. Grandi, E. Fabbri, A. Tossani et al. // *Psychother Psychosom.* – 2001. - №70. – P. 176–183

278. Grassi, L. Psychiatric concomitants of cancer screening procedures, and training of health care professionals in oncology: the paradigms of psycho-oncology in the psychiatry field. / L. Grassi, J. Holland, C. Johansen // *adv Psychiatr.* – 2005. - №2. –P. 59-66

279. Grassi, L. Riba M. Clinical Psycho-oncology Chapter 16. Post-traumatic Growth in cancer patient across cultures. // 2012 John Wiley & Sons, Ltd. Published 2012 p.211-220

280. Grassi, L. Use of the Diagnostic Criteria for Psychosomatic Research (DCPR) in oncology. / L. Grassi, E. Rossi, S. Sabato et al., // *Psychother Psychosom Psychosomatics.* – 2004. - №45. – P. 483-491.

281. Grassi, L. Psychosocial morbidity and adjustment to illness among long-term cancer survivors. A six-year follow-up study / L. Grassi, G. Rosti // *Psychosomatics*. – 1996. - №37. – P. 523-532
282. Grassi, L. Depressive and anxiety disorders among cancer patients: screening methods by using the distress thermometer compared to the ICD-10. / L. Grassi, S. Sabato, L. Marmai et al. // *Abstracts of the 8th world congress of psycho-oncology*. - 2006. – 381. – P.162.
283. Greenberg, D. B. Alprazolam for phobic nausea and vomiting related to cancer chemotherapy. / D.B. Greenberg, O. S. Surman, J. Clarke et al. // *Cancer Treat Rep*. – 1989. - №71(5). – P. 549-550
284. Gruenberg, E. The social, breakdown syndrome – some origins. / E. Gruenberg // *Am. J. Psychiatry*. – 1967. - №123.- P. 1481-1489
285. Grylli, V. Disturbed eating attitudes, coping styles, and subjective quality of life in adolescents with Type 1 diabetes / V. Grylli, G. Wagner, H. Afferl-gattermayer et al. // *Journal of Psychosomatic Research*, 2005. - №59(2). – P. 65-72.
286. Grzegolowska H.J. Zaburzenia psychiczne r chorych na raka / H. J. Grzegolowska // *Przeg. Psychol*. – 1976. - №19. – P 19-23.
287. Gunin, A. G. Realization of estradiol effects in the uterus of ovariectomized rats under acute stress. / A. Gunin // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. – 1995. - №60. – P. 69–74
288. Gunin, A.G. Proliferation, mitosis orientation and morphogenetic changes in the uterus of mice following chronic treatment with both estrogen and glucocorticoid hormones. / A. G. Gunin, I. N. Mashin, D. A. Zakharov // *J Endocrinol* 2001 - №169. – P.23–31
289. Guo,J. J. Treatment Costs Related to Bipolar Disorder and Comorbid Conditions Among Medicaid Patients With Bipolar Disorder / J. J. Guo, P. E. Keck, H. Li et al.// *Psychiatr Serv*. – 2007. -№58. – P. 1073 - 1078.
290. Haan, N. *Coping and Defending* / N. Haan — New York.: Academic Press, 1977. – 74 p.

291. Hahn, R.C. Minnesota Multiphasic Personality Inventory-rated depression and incidence of breast cancer. / R. C. Hahn, D. B. Petitti // *Cancer*. – 1988. - №61. – P. 845-848
292. Hall, A. Are we using appropriate self-report questionnaires for detecting anxiety and depression in women with early breast cancer? / A. Hall, R. A'Hern, L. Fallowfield // *Eur J Cancer* 1999. - №35. – P. 79
293. Hamid, M.A. Psychiatric morbidity in cancer patients. / M. A. Hamid, A. A. Munib, S. K. Ahmed // *Bangladesh Med Res Counc Bull*. – 1993. - №19(1). – P. 15-20.
294. Hanson Frost, M. Physical, psychological and social well-being of women with breast cancer: the influence of disease phase. / M. Hanson Frost, V. J. Suman, T. A. Rimmans // *Psychooncology*. – 2000. – 9(3). – P. 221-231.
295. Hardman, J.G. Limbird LE, Gilman AG, eds. "Goodman and Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th ed." New York, NY: McGraw-Hill (2001)
296. Harrison, J. Predictors of psychiatric morbidity in cancer patients / J. Harrison, P. Maguire // *The British Journal of Psychiatry*. – 1994. - №165.- P. 593-598
297. Harrow, M. Outcome in manic disorders: a naturalistic follow-up study. / M. Harrow, J. F. Goldberg, L. S. Grossman et al. // *Archives of General Psychiatry*. – 1990. - №47. – P. 665-671.
298. Haylock, P.J. The cancer survivors Prescription for living. / P. J. Haylock, S. A. Mitchell, T. Cox, et al. // *Am.J. Nurs*. – 2007. - №107. – P. 58-68
299. Heim, E. Coping und Adaptivität: Gibt es geeignetes oder ungeeignetes Coping / E. Heim // *Psychother., Psychosom., Med. Psychol.* — 1988. — № 1. — S. 8–176
300. Heim, E.. Coping and psychological adaptation: longitudinal effects over time and stage in breast cancer / E. Heim, L. Valach, L Schaffiner // *Psychosom. Med.*- 1997. -№59. - P. 408-418.

301. Hirai, K. Discrimination between worry and anxiety among cancer patients: development of a Brief Cancer-Related Worry Inventory / K. Hirai, M. Shiozaki, H. Motooka et al // *Psychooncology*. – 2008. - №17(12). – 1172-1179.

302. Hlasta, S.A. Stressful life events, bipolar disorder, and the “kindling model”. / S. A. Hlasta, E. Frank, O Kowalski et al. // *J. Abnorm. Psychol.* 2000. - №109(4). - P. 777-786.

303. Hoche A. Ueber die leichteren Formen des periodischen Irreseins / A. Hoche. – Berlin: C. Mahrhold, 1897. –39 s.

304. Hoey, L.M. Systematic review of peer-support programs for people with cancer. / L. M. Hoey, S. C. Ieropoli, V. M. White et al. // *Patient Educ Couns.* – 2008. - №70(3). – P. 315-337

305. Holdich, T. Effect of lamotrigine on the pharmacology of the combined oral contraceptive pill. / T. Holdich, P. Whiteman, M. Orme M et al. // *Epilepsia*. – 1991. - № 32. – P. 96

306. Holland J: An algorithm for rapid assessment and referral of distressed patients, in American Society of Clinical Oncology Educational Book. Edited by Perry CM. Alexandria, Va, ASCO, 2000, pp 129–138

307. Holland J.C., Breitbart W.S. *Psycho-oncology (second edition) Chapter 51 Psychotropic Medication in Cancer Care* / J. C. Holland, W. S. Breitbart. – Oxford:Oxford University Press, 2010. - 769 p.

308. Holland, J.C. A randomized clinical trial of alprazolam versus progressive muscle relaxation in cancer patients with anxiety and depressive symptoms. / J. C. Holland, G. R. Morrow, A. Schmale et al. // *J.Clin. Oncol.* – 1991. - №9(6). – P. 1004-1011

309. Holland, J.C. A controlled trial of fluoxetine and desipramin in depressed women with advanced cancer. / J. C. Holland, S. J. Romano, J. H. Heiligenstein et al. // *Psychooncology*. – 1998. - №7(4). – P. 291-300

310. Holmes, E.A. Are there two qualitatively distinct forms of dissociation? A review and some clinical implications. / E. A. Holmes, R. J. Brown, W. Mansell et al. // *Clin Psychol Rev.* – 2005. - №25(1). - 1-23.

311. Holzner, B. Quality of life in breast cancer patients: not enough attention for long-term survivors? / B. Holzner, G. Kemmler, M. Kopp et al. // *Psychosomatics.* – 2001. - №42. – P. 117–123

312. Hopwood, P. A body image scale for use with cancer patients. / P. A. Hopwood, I.Fletcher et al. // *Eur J Cancer.* – 2001. -№37. – P. 189-97.

313. Hopwood, P. Psychiatric morbidity in patients with advanced cancer of the breast: prevalence measured by two self-rating questionnaires. / P. Hopwood, A. Howell, P. Maguire // *Br J Cancer.* – 1991. -№64. – P. 349–352

314. Hung, Yen-Ni Cancer incidence in people with affective disorder: nationwide cohort study in Taiwan, 1997-2010./Yen-Ni Hung, Shu-Yu Yang, Ming-Chyi Huang et al. // *The British journal of psychiatry: the journal of mental science.* – 2014. -№205. – P. 183 - 188.

315. Huyse, F. Haloperidol and cardiac arrest. / F. Huyse, R. S. van Schijndel // *Lancet.* – 1988. - №8610. – P. 568-569.

316. Iannini, P. B. Cardiotoxicity of macrolides, ketolides and fluoroquinolones that prolong the QTc interval. / P. B. Iannini // *Expert Opin Drug Saf.* – 2002. - №1(2). – P. 121-128.

317. Irwig, L. Quality of life after breast conservation or mastectomy: a systematic review. / L. Irwing, A. Bennetts, N. Aust // *Surg.* – 1997.-№11(67). – P.750-754.

318. Irwin, M.R. Depression and risk of cancer progression: an elusive link. / M. R. Irwin // *J. clin. Oncol.* – 2007. -№25. – P. 2343-2344.

319. Jacobsen, J.C. Depression and demoralization as distinct syndromes: Preliminary data from a cohort of advanced cancer patients / J. C. Jacobsen, L. C.Vanderwerker, S. D. Block et al. // *IJPC.* – 2006. - №12(1). - P. 8-15.

320. Jacobsen, P.B. Fatigue in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer: characteristics, course, and correlates. / P. B. Jacobsen, D. M. Hann, L. M. Azzarello et al. // *J. Pain Symptom Manage.* - 1999. - №18(4). – P. 233-242

321. Jakubik A. (Истерия (методология, теория, психопатология) (перевод польского) / A. Jakubic. - М.: Медицина, 1982. - 300 с.

322. Jamis-Dow, C. A. Metabolism of Taxol by human liver microsomes and effect of inhibitors / C. A. Jamis-Dow, R. W. Klecker, A. G. Katki // *Cancer Chemoter Pharmacol.* – 1995. – №36(2) – P. 107-114.

323. Janet P. (Жане П.) Неврозы. Пер. с фр. - М.: Космос, 1911. - 315 с.

324. Janet, P. The major symptoms of hysteria / P. Janet. - New –York: Macmillan. – 1907 p.

325. Jaspers K. Allgemeine Psychopathologie. / K. Jaspers. - Berlin : Springer, 1913. – 338 s.

326. Jenil-Perrin G. Les paranoiaques. - Paris. - 1926.

327. Jezewska E., Frackowiak T. Zespoły rzekomonerwicowe w chorobach wewnetrznych i nerwowich.-Warszawa: PZWL, 1961

328. Jores A. Klinische Endokrinologie (Berlin, 1939)

329. Kahn, E. Die Psychopathischen Persönlichkeiten. In: *Handbuch der Geisteskrankheiten* / O. Bumke. – Berlin: Spez, 1928;5. – 753 s.

330. Kalso, E. Amitriptyline effectively relieves neuropathic pain following treatment of breast cancer. / E. Kalso, T. Tasmuth, P. J. Neuvonen // *Pain.* – 1996. - №64(2). – P. 293-302.

331. Kamby, C. Estrogen receptor status of primary breast carcinomas and their metastases, relation to pattern of spread and survival after recurrence. / C. Kamby, B. Resmussen, B. Kristensen // *Brit. J. Cancer* – 1989.-№60(2). - P. 252-257.

332. Kaplan, H.I. «Kaplan and Sadock's Synopsis of Psychiatry: Behavioral Sciences, Clinical Psychiatry». 7 ed. Baltimore / H. I. Kaplan, B. J. Sadock, D. A. Grebb. – Maryland: Williams & Wilkins, 1994. - 1257 p.

333. Kathol, R.G. Diagnosis of major depression in cancer patients according to four sets of criteria. / R. G. Kathol, A. Mutgi, J. Williams et al. // *Am J Psychiatry*. – 1990. -№147. – P. 1021–1024.

334. Keitner, G.I. The effect of anticonvulsants on the dexamethasone suppression test. / G. I. Keitner, A. E. Fruzzetti, I. W. Miller et al. // *Can J Psychiatry*. – 1989. -№34. – P. 441-443.

335. Kellner, R. 1990. Somatization: the most costly comorbidity?. In *Comorbidity of mood and anxiety disorders*. Ed Jack D.Maser, C.Robert Cloninger. American Psychiatric Press, Inc. Washington DC, London 1990, P. 239 -252.

336. Kessler, R.C. The epidemiology of DSM-III-R bipolar I disorder in a general population survey / R. C. Kessler, D. R.Rubinow, C. Holmes et al. // *Psychological Medicine*. – 1997.-№27. – P. 1079–1089.

337. Khojainova, N. Olanzapine in the management of cancer pain. / N. Khojainova, J. Santiago-Palma, C. Kornick et al. // *J. Pain Symptom Manage*. – 2002. - №23(4). – P. 346-350.

338. Kimmick, G. G. Randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study of sertraline (Zoloft) for the treatment of hot flashes in women with early stage breast cancer taking tamoxifen. / G. G. Kimmick, J. Lovato, R. McQuellon et al. // *Breast J*. – 2006. - №12(2). – P. 114-122.

339. Kirsh, K. L. Difficulties in screening for adjustment disorders, Part I: use of existing screening instruments in cancer patients undergoing bone marrow transplantation / K. I. Kirsch, J. H. McGrew, M. Dugan et al. // *Palliat. Support Care*. – 2004. -№2(1). – P. 23-31.

340. Kissane DW, Bloch S. Family focused grief therapy. A model of family-centered care during palliative care and bereavement. Buckingham: Open University Press, 2002

341. Kissane, D.W. Cognitive-existential group therapy for patients with primary breast cancer – techniques and themes. / D. W. Kissane, S.Bloch, P. Miach et al. // *Psychooncology*. – 1997. - №6. – P. 25–33.

342. Kissane, D.W., Doolittle M. Demoralization and Depression in Cancer p.99-102 In: Psycho-Oncology edited by Wise T.N., Biondi M., Costantini A. American Psychiatric Association 2013

343. Kissane, D.W. Demoralization syndrome. A relevant psychiatric diagnosis for palliative care / D. W. Kissane, D. M. Clarke, A. F. Street // J. Palliat Care. – 2001. - №17. – P. 12-21.

344. Kissane, D.W. Supportive-expressive group therapy: the transformation of existential ambivalence into creative living while enhancing adherence to anti-cancer therapies. / D. W. Kissane, B. Grabsch, D. M. Clarke et al. // Psychooncology. – 2004. - №13. – P. 755–768.

345. Kissane, D.W. Psychiatric disorder in women with early stage and advanced breast cancer: a comparative analysis. / D. W. Kissane, B. Grabsch, A. Love et al. // Aust N Z J Psychiatry. – 2004. -№38(5). – P. 320-326.

346. Kissane, D. W. Family focused grief therapy: A randomized, controlled trial in palliative care and bereavement. / D. W. Kissane, M. McKenzie, S. Bloch et al. // American Journal of Psychiatry. – 2006. -№163. – P. 1208-1218.

347. Kleist K. Die Involutionenparanoia / K. Kleist // Allg.Zschr.Psychiat.- 1913. - №70(1). - S.1-13.

348. Koffel, E. Unusual sleep experiences, dissociation, and schizotypy: Evidence for a common domain / E. Koffel, D. Watson // Clin Psychol Rev. – 2009. - №29(6). – P. 548-59.

349. Kornblith, A.B. Quality of life of women with ovarian cancer. / A. B. Kornblith, H. T. Thaler, G. Wong et al. // Gynecol Oncol. -1995. -№59. – P. 231-242.

350. Kraushar M.F. Recognizing and managing the litigious patient. / M. F. Kraushar // Surv Ophthalmol.- 1992.- №37. – P. 54-56.

351. Kremer, R. The influence of stroke laterality on coping with stroke outcome / R. Kremer // Psychotherapie, Psychosomatik, Medizinische Psychologie. - 2004. - №54(7). –P. 298-302.

352. Kretschmer E. (КречмерЕ.) Строениетелаихарактер. /3-еизд. Перснем. (1 aufl. - 1921) - М.-Л.- 1930. – с.140
353. Kretschmer E. Der sensitive Beziehungswahn. Ein Beitrag zur Paranoiafrage und zur psychiatrischen Charakterlehre. Berlin, 1927
354. Krishnan, R. R. Psychiatric and Medical Comorbidities of Bipolar Disorder / R. R. Krishnan // Psychosomatic Medicine. – 2005. - №67. –P. 1-8.
355. Kroener, K. Long-term phantom breast syndrome after mastectomy / K. Kroener, U. B. Knudsen, L. Lundby et al. // Clin J Pain. –1992. - №8. – P. 346-350.
356. Krouse, H. J. Psychological factors in post-mastectomy adjustment / H. J. Krouse, J. H. Krouse // Psychol Rep. – 1981. - №48. – P. 275–282.
357. Kubler-Ross, E. On death and dying / E. Kubler-Ross. New-York: Macmillan, 1968. – 286 p.
358. Kwa, H. G. A prospective study of plasma prolactin levels and subsequent risk of breast cancer. / H. G. Kwa, F. Cleton, D. Y. Wang et al. // Int J Cancer. – 1981. - №28. – P. 673-676.
359. Ladee G. Hypochondrical syndromes. – Amsterdam, 1966. - 434p
360. Lader, M. Pharmacotherapy of mood disorders and treatment discontinuation / M. Lader // Drugs. – 2007. -№67. – P. 1657-1663.
361. Lange J. Die Endogenen und Reaktiven Gemutserkrankungen und die Manichdepressive Konstitution. // In: Handbuch der Geisteskrankheiten. — Bd. 6. / Bumke O. — Berlin, Springer, 1928. — S. 1-213.
362. Langoht, H. D. An open and double-blind crossover study on the efficacy of clomipramin (anafranil) in patients with mono and polyneuropathies. / H. D. Langoht, M. Stohr, F. Petruch // Eur Neurol. – 1982. - №21. – P. 309-315.
363. Larsson, G. Relaxation training as an integral part of caring activities for cancer patients: effects on wellbeing. / G. Larsson, B. Starrin // Scand J Caring Sci. – 1992. - №6. – P. 179–85.
364. Lazarus, R. S. Denial, its costs and benefits / In: Living and Dying with Cancer, Ahmed P (ed.). Elsevier: New York, 1981.

365. Lazarus, R. S. Psychological stress and the coping process. / R. S. Lazarus // *Journal of Health and Social Behavior*. – 1966. -№21. – P. 219–239.
366. Lemberger, L. The effect of fluoxetine on the pharmacokinetics and psychomotor responses of diazepam. / L. Lemberger, H. Rowe, J. C. Bosomworth et al. // *Clin Pharmacol Ther*. – 1988. -№43. - 412-419.
367. Lemieux, J. Economic analysis of psychosocial group therapy in women with metastatic breast cancer. / J. Lemieux, A. Topp, H. Chappell // *Breast Cancer Treat*. – 2006. - №100(2). – P. 183-190.
368. Leonhard K. Aufteilung der endogenen psychosen und ihre differenzierte aetio-logie// New York 2003
369. Lerman, C. Adverse psychologic consequences of positive cytologic cervical screening / C. Lerman, S. M. Miller, R. Scarborough // *Am. J. Obstet Gynecol*. – 1991. -№165(3). – P. 658-662.
370. Levina, V. Biological Significance of Prolactin in Gynecologic Cancers / V. Levina, B. Nolen, Y. Y. Su // *Cancer Res*. – 2009. -№69. - 5226-5233.
371. Levitan, A.A. The use of hypnosis with cancer patients. / A. A. Levitan // *Psychosomatic Medicine*. - 1992. - №10. - P.119-131.
372. Levy, R. H. Cytochrome P450 isozymes and antiepileptic drug interactions / R. H. Levy // *Epilepsia*. - 1995. -№36(5). – P. 8-13.
373. Lingjaerde, O. The UKU side effect rating scale. A new comprehensive rating scale for psychotropic drugs and a cross-sectional study of side effects in neuroleptic-treated patients / O. Lingjaerde, U. G. Ahlfors, P. Bech et al. // *Acta Psychiatr. Scand. Suppl*. – 1987. – № 334. – P. 1-100.
374. Linkins, R. W. Depressed mood and development of cancer / R. W. Linkins, G. W. Comstock // *American Journal of Epidemiology*. – 1990. - №132(5).–P. 962-972.
375. Lipsanen, T. Dissociative disorders psychiatric patients. Comparison with a nonclinical sample. / T. Lipsanen, J. Koreila, P. Peltola et al. // *European Psychiatry*. - 2004. - №19. – P. 53-55.

376. Littman, R. J. Galen and the Antonine Plague / R. J. Littman, M. L. Littman // *The American Journal of Philology*. – 1973. - №94(3). – P. 243-255.

377. Livesley, W. J. Handbook of personality disorders. Theory, Research, and Treatment. N-Y, 2001.

378. Lloyd-Williams, M. Antidepressant medication in patients with advanced cancer—an observational study. / M. Lloyd-Williams, S. Payne, J. Reeve et al. // *QJM*. – 2013. -№106. – P. 995 – 1000.

379. Loprinzi, C. L. Phase III comparison of depomedroxyprogesterone acetate to venlafaxine for managing hot flashes: North Central Cancer Treatment Group Trial N99C7/ C. L. Loprinzi, R. Levitt, D. Barton et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – №24(9). – P. 1409-1414.

380. Ludwig, A.M. The psychological functions of dissociation / A. M. Ludwig // *American Journal of Clinical Hypnosis*. – 1983. - №26. - P. 93—99.

381. LundhHagelin, C. Fatigue dimensions in patients with advanced cancer in relation to time of survival and quality of life / C. LundhHagelin, Y. Wengström // *Palliative Medicine*. – 2009. - №23(2). – P. 171-178.

382. MacLaughlan, S. D. Randomised controlled trial comparing hypnotherapy versus gabapentin for the treatment of hot flashes in breast cancer survivors: a pilot study / S. D. MacLaughlan, S. Salzillo, P. Bowe et al., // *BMJ*. – 2013. –10(3). – P. 1-7.

383. Maes S., Levental H., DeRidder D.T.D. Coping with chronic diseases // In M. Zeidner & N. Endler (Eds), *Handbook of coping: Theory, research, applications*. — New York, 1996. - P.221-241.

384. Magarinos, M. Epidemiology and treatment of hypochondriasis / M. Magarinos, U. Zafar, K. Nissenon et al. // *CNS drugs*. - 2002. - №16(1). - P. 9-22

385. Maguire, P. Effect of counselling on the psychiatric morbidity associated with mastectomy. / P. Maguire, A. Tait, M. Brooke et al. // *Br Med J*. - 1980. - №281. – P. 1454–1456.

386. Manna, G. Emotional expression and coping style in female breast cancer / G. Manna, E.Foddai, M. Di Maggio et al. // *Ann. Onc.* – 2007. -№18. – P. 77-80.

387. Manne, S. L. Functional impairment, marital quality, and patient psychological distress as predictors of psychological distress among cancer patients' spouses. / S. L. Manne, S. J. Pape // *Health Psychol.* – 2001. -№20. – P. 452-457.

388. Marcus, G. Ueber einige Besonderheiten in Erscheinungen und Verlauf der melancholie bei Neurasthenischen / G. Marcus // *Allg.Zeitschr. f. Psychiatrie.* – 1890. - №46. – S. 47-52

389. Marmar, C.R. Peritraumatic dissociation and posttraumatic stress in male Vietnam theater veterans / C. R. Marmar, D. S.Weiss, W. E. Schlenger et al. // *Am J Psychiatry.* – 1994. - №151(6). – P. 902-907.

390. Maunsell, E. Treatment of Depression in Cancer / E. Maunsell, J.Brisson, L. Deschenes et al. // *JNCI Monographs.* – 2004. - №32. – P. 105-111.

391. Maus, M.V. Prolactin as a chemoattractant for human breast carcinoma. / M. V. Maus, S. C.Reilly, C. V. Clevenger // *Endocrinology.* – 1999. -№140. –P. 5447–5450.

392. Mayer, L. Long-term psychological sequel of mastectomy and breast conserving treatment for breast cancer / L. Mayer, K. Aspergen // *Acta Oncol.* -1989. - №28(1). - P.13-18.

393. McElroy, S.L. Correlates of overweight and obesity in 644 patients with bipolar disorder. / S. L. McElroy, M. A. Frye, T. Suppes et al. // *Journal of Clinical Psychiatry.* – 2002. -№63. – P. 207–213.

394. McIntyre, R.S. Medical comorbidity in bipolar disorder: re-prioritizing unmet needs / R. S. McIntyre, J. K. Soczynska, J. L. Beyer et al. // *Curr Opin Psychiatry.* – 2007. - №20(4). – P. 406-416.

395. McPherson, H. Life events and relapse in established bipolar affective disorder / H. McPherson, P. Herbison, S. Romans // *Br. J. Psychiatry.* - 1993. - №163. - P. 381-385

396. Meagher, D.J. Delirium: optimising management / D. J. Meagher //BMJ.- 2001.-№322.- P. 144-149.
397. Meeting psychosocial needs of women with breast cancer. Institute of Medicine. Washington DC: National Academy Press; 2001. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK4011/>
398. Meechan, G. The relationship of symptoms and psychological factors to delay in seeking medical care for breast symptoms. / G. Meechan, J. Collins, K. J. Petrie // Prev Med. – 2003. - №36(3). – P. 374-378.
399. Mehnert, A. Prevalence of acute and post-traumatic stress disorder and comorbid mental disorders in breast cancer patients during primary cancer care: a prospective study / A. Mehnert, U. Roch // Psychooncology. – 2007. - №16(3). – P. 181-188.
400. Mendonsa, R. D. Psychiatric morbidity in outpatients of gynecological oncology clinic in a tertiary care hospital / R. D. Mendonsa, P. Appaya //Indian J Psychiatry. – 2010. - №52(4). – P. 327–332.
401. Meyerowitz, B.E. Psychosocial correlates of breast cancer and its treatments / B. E. Meyerowitz // Psychol. Bull. – 1980. - №87. – P. 108-131.
402. Miceli, J.J. The effect of carbamazepine on the steady-state pharmacokinetics of ziprasidone in healthy volunteers / J. J. Miceli, R. J. Anziano, L. Robarge // Br J Clin Pharmacol. – 2000. – №49(1). – P. 65-70.
403. Miceli, J.J. The effects of ketoconazole on ziprasidone pharmacokinetics--a placebo-controlled crossover study in healthy volunteers / J. J. Miceli, M. Smith, L. Robarge // Br J Clin Pharmacol. – 2000. - № 49(1). – P. 71-76.
404. Middleboe, T. Depressive symptoms in cancer patients undergoing chemotherapy: a psychometric analysis / T. Middleboe, L.Ovesen, E. L. Mortensen et al. // Psychother Psychosom. – 1994. - №61. – P. 171–177.
405. Middleton, W. Psychological distress and bereavement. / W. Middleton, P. Raphaels, P. Burnett et al. //J. Nerv. Ment. Dis. -1997. -№185(7). - P. 447-453.

406. Miles, A. Psychologic Predictors of Cancer Information Avoidance among Older Adults: The Role of Cancer Fear and Fatalism / A. Miles, S. Voorwinden, S. Chapman et al. // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2008. - 17(8). – P. 1872-1879.

407. Millan, M.J. The novel melatonin agonist agomelatine (S20098) is an antagonist at 5-hydro-xytryptamine 2C receptors, blockade of which enhances the activity of frontocortical dopaminergic and adrenergic pathways. / M. J. Millan, A. Gobert, F. Lejeune et al. // *J Pharmacol Exp Ther.* – 2003. -№306. – P. 954-964.

408. Miller, L.J. Treatment of delirium / L. J. Miller // *Cancer Bull.* - 1992. - №44(3). - P.254-255.

409. Millon T. Disorders of personality⁶ DSM-IV and Beyond / T. Millon. - New-York. Toronto. Singapore, 1996. - 832 p.

410. Mock, V. NCCN Practice Guidelines for Cancer-related Fatigue. / V. Mock, A. Atkinson, A. Barsevick et al. // *Oncology (Williston Park).* – 2000. -№14. – P. 151-161.

411. Mols, F. Employment Status Among Cancer Survivors / F. Mols, L. V. van de Poll-Franse // *JAMA.* – 2009. - №302(1). – P. 32-35.

412. Montazeri, A. Anxiety and depression in breast cancer patients before and after participation in a cancer support group / A. Montazeri, S. Jarvandi, S. Haghghat et al. // *Patient Educ Couns.* – 2001. - №45. – P. 195–198.

413. Montgomery, S. A. Antidepressant efficacy of agomelatin in major depressive disorder: meta-analysis of three pivotal studies / S. A. Montgomery, J. P.Oli, S. H. Kennedy // *Eur. Neuropsychopharmacol.* – 2006. - №16(4). - P. 321.

414. Moorey, S. Greer S. Oxford guide to cognitive behaviour therapy for people with cancer (2d ed.) / S. Moorey, S. Greer. Oxford: Oxford University Press, 2002. – 304 p.

415. Mor, G. Serum protein markers for early detection of ovarian cancer / G. Mor, I. Visintin, Y. Lai et al. // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 2005. -№102. –P. 7677–7682.

416. Mor, V. The psychosocial impact of cancer on older versus younger patients and their families / V. Mor, S. Allen, M. Malin // *Cancer*. – 1994. - №74(7). – P. 2118-2127.

417. Morita, T. Family-perceived distress from delirium-related symptoms of terminally ill cancer patients / T. Morita // *Psychosomatics*. – 2004. - №45(2). – P. 107-113.

418. Morris, T. Psychological response to cancer diagnosis and disease outcome in patients with breast cancer and lymphoma / T. Morris // *Psycho-oncology*. — 1992. — №2 — P. 105–114

419. Morris, T. Psychological and social adjustment to mastectomy. / T. Morris, H. S. Greer, P. White. // *Cancer*. – 1977. - №40. – P. 2381-2387.

420. Morrison, A.P. Relationships between trauma and psychosis: a review and integration / A. P. Morrison, L. Frame, W. Larkin // *Br J Clin Psychol*. – 2003. - №42(4). – P. 331-353.

421. Morrow, G.R. Differential effects of paroxetine on fatigue and depression: a randomized, double-blind trial from the University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program / G. R. Morrow, J. T. Hickok, J. A. Roscoe et al // *J. Clin Oncol*. – 2003. - №21. – P. 4635-4641.

422. Morrow, P. K. Hot Flashes: A Review of Pathophysiology and Treatment Modalities / P. K. Morrow, D. N. Mattair, G. N. Hortobagyi // *Oncologist*. – 2011. - №16. – P. 1658 - 1664.

423. Moskowitz, A. Schafer I., Dorahy M. *Psychosis, Trauma and Dissociation: Emerging Perspectives on Severe Psychopathology* / A. Moskowitz, I. Schafer, M. Dorahy. – Wiley, 2009. - 380 p.

424. Moulart, P. Treatment of acute nonspecific delirium with i.v. haloperidol in surgical intensive care patients / P. Moulart // *Acta Anaesthesiol. Belg.*-1989.- №40(3).- P.183-186.

425. Mueller, T.I. Recurrence after re-recovery from major depressive disorder during 15 Years of Observational Follow-Up / A. C. Leon, M. B. Keller, D. A. Solomon et al. // *Am J Psychiatry*. – 1999. -№156. – P. 1000-1006.

426. Mumford, E. A new look at evidence about reduced cost of medical utilization following mental health treatment / E. A. Mumford, H. J. Schlesinger, G. V. Glass et al. // *Am J Psychiatry*. – 1984. - №141. – P. 1145-1158.

427. Murru, A. Late-onset manic episode in a 91-year-old man without previous psychiatric history as a unique clinical manifestation of a pancreatic neoplasm / A. Murru, P. Castro, R. Sanchez et al. // *J Clin Psychiat*. – 2009. - 70(2). – P. 296–297.

428. Napoles-Springer, A. M. Use of cancer support groups among Latina breast cancer survivors / A. M. Napoles-Springer, C. Ortiz, H. O’Brein et al. // *J. Cancer Surviv*. – 2007. - №3. – P. 193-204.

429. Narabayashi, M. Advisory Committee for Oxycodone Study. Opioid rotation from oral morphine to oral oxycodone in cancer patients with intolerable adverse effects: an open-label trial / M. Narabayashi, Y. Saijo, S. Takenoshita et al. // *J.Clin Oncol*. - 2008. - №38. – P. 296-304.

430. Neef, C. An interaction between cytostatic and anticonvulsant drugs / C. Neef, S.de Voogd // *Clin Pharmacol Ther*. – 1988. -№43. – P. 372-375.

431. Newell, S.A. Systematic review of psychological therapies for cancer patients: overview and recommendations for future research / S. A. Newell, R. W. Sanson-Fisher, N. J. Savolainen // *J Natl Cancer Inst*. – 2002. -№94. – P. 558–584

432. Nielsen, N.R. Self-Reported Stress and Risk of Endometrial Cancer: A Prospective Cohort Study / N. R. Nielsen, K. Strandberg-Larsen, M. Gronbek et al.// *Psychosomatic Medicine*. – 2007. - №69(4). – P. 383-389.

433. Nimmo, J. Pharmacological modification of gastric emptying: effects of propantheline and metoclopramide on paracetamol absorption / J. Nimmo, R. C. Heading, P. Tothill et al. // *Br Med J*. – 1973. - №5853(1). – P. 587-589

434. Nystedt, M. Side Effects of Adjuvant Endocrine Treatment in Premenopausal Breast Cancer Patients: A Prospective Randomized Study / M. Nystedt, G. Berglund, C. Bolund et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2003. - №21. – P. 1836 - 1844.

435. O. van der Hart. History of the Concept of Dissociation. In *Dissociation and the Dissociative Disorders* / Ed. P.F. Dell, J.A. O'Neil. – New-York:Routledge, 2009. -898 p.

436. O'Brien, J. M. Haloperidol-induced torsade de pointes/ J. M. O'Brian, R. P. Rockwood, K. I. Suh. // *Ann Pharmacother.* – 1999. -№33. – P. 1046-1049.

437. Ohman, I. Lamotrigine in pregnancy: pharmacokinetics during delivery, in the neonate, and during lactation / I. Ohman, S. Vitols, T. Tomson // *Epilepsia.* – 2000. - №41. – P. 706-713.

438. Okamura, M. Psychiatric disorders following first breast cancer recurrence: prevalence, associated factors and relationship to quality of life / M. Okamura, S. Yamawaki, T. Akechi // *Jpn. J. Clin. Oncol.* – 2005. - 35(6). – P. 302-309.

439. Ollonen, P. Anxiety, Depression, and the History of Psychiatric Symptoms in Patients with Breast Disease: A Prospective Case-control Study in Kuopio, Finland / P. Ollonen, J. Lehtonen, M. Eskelinen // *Anticancer Research.* – 2005. - №25. – P. 2527-2534.

440. Oren, D. A. Dysphoria after treatment with ondansetron / D. A. Oren // *Am J Psychiatry.* – 1995. - №152. –P. 1101.

441. Ortiz-Pagan, S. Prevalence of Psychiatric Disorders at the Time of Breast Cancer Diagnosis / S. Ortiz-Paga, S. Sharenow, E. Layequr et al. // *Cancer Research 69 (Meeting Abstract Supplement).* – 2009. №1. – P. 1068.

442. Osgood, C. E. The nature and measurement of meaning / C. E. Osgood // *Psychological Bulletin.* – 1952. -№49. – P. 197—237.

443. Pack, G. T. The culpability for delay in the treatment of cancer / G. T. Pack, J. S. Gallo // *Am J Cancer.* – 1938. - №33. – P. 443–462.

444. Palesh, O. Stress history and breast cancer recurrence / O. Palesh, L. D. Butler, C. Koopman et al. // *J. Psychosom. Res.* – 2007. - №63(3). – p. 233-239.

445. Parker, P. A. Psychosocial and demographic predictors of quality of life in a large sample of cancer patients / P. A. Parker, W. F. Baile, C. De Moor et al. // *Psychooncology*. – 2003. - №12(2). – P. 183-193.

446. Passik, S. D. Integrative Psychopharmacology for symptom management. // Abstracts of the 8th world congress of psycho-oncology. - 2006.- Vol.15. - N.2. - P. 69

447. Pezzella, G. Treatment of depression in patients with breast cancer: a comparison between paroxetine and amitriptyline / G. Pezzella, R. Moslinger-Gehmayr, A. Contu // *Breast Cancer Res Treat.* – 2001. - №70(1). – P. 1-10.

448. Piaget J. L'équilibration des structures cognitives / J. Piaget. - Paris: PUF, 1975. – 275 p.

449. Pick, A. Zur Lehre von der initialen Erscheinung der Paranoia / A. Pick // *Neurol. Centralbl.* - 1902. - №1. – S. 2-5.

450. Pierre-Kahn. La Cyclothymie. De la Constitution Cyclothymique et de ses Manifestations. - Paris : Steinheil, 1909. - 252 p.

451. Pilowsky, I. Abnormal illness behavior (dysnosognosia) / I. Pilowsky // *Psychother. Psychosom.* – 1986. – №46. – P. 248-256.

452. Pinzi F. Galien. 1490 / F. Pinzi // available at <http://www.biusante.parisdescartes.fr/histmed/medica/cote>, extacadincal 1-12

453. Pisani, F. Antidepressant drugs and seizure susceptibility: from in vitro data to clinical practice / F. Pisani, E. Spina, G. Oteri // *Epilepsia*. – 1999. – 40(10). – P. 48-56.

454. Plushner, S. L. Valerian: valeriana officinalis / S. L. Plushner // *Am J Health Syst Pharm.* – 2000. - №57. – P. 328-335.

455. Plutchik, R. Measuring emotions and their derivatives, in Plutchik R, Kellerman H (eds): *The Measurement of Emotion*. - San Diego: Academic Press, 1989. - 311 p.

456. Poma, S. The phantom breast syndrome / R. Varena, G. Bordin, T. Rubino // *Rev Clin Esp.* – 1996. - №196(5). – P. 299-301.

457. Porcelli, P. Assessing somatization in functional gastrointestinal disorders: integration of different criteria / P. Porcelli, M. De Carne, G. A. Fava // *Psychother Psychosom.* – 2000. - №69. – P. 198–204.

458. Portenoy R.K. Adjuvant analgetics in pain management . In: Doyle D., Hanks G.W.C., MacDonald N. (eds). // *Oxford textbook of palliative medicine.* New York: Oxford University Press; 1993. – 1696 p.

459. Portenoy, R. K. Pain in ovarian cancer patients / R. K. Portenoy, A. B. Kornblith, G. Wong et al. // *Cancer.* – 1994. -№74. – P. 907-915.

460. Portenoy, R. K. Symptom prevalence, characteristics and distress in a cancer population / R. K. Portenoy, H. T.Thaler, A. B. Kornblith et al. // *Qual Life Res.* – 1994. - №3. – P. 183-189.

461. Post, R.M. Sensitization, kindling and anticonvulsant in mania / R. M. Post, S. R. Weiss // *J. Clin. Psychiat.* – 1989. -№50. P. 23-30.

462. Prakash, C. Identification of the major human liver cytochrome P450 isoform(s) responsible for the formation of the primary metabolites of ziprasidone and prediction of possible drug interactions / C. Prakash, A. Kamel, D. Cui et al. // *Br J Clin Pharmacol.* – 2000. – №49(1). – P. 35-42.

463. Privitera, M. R. Interference by carbamazepine with the dexamethasone suppression test / M. R. Privitera, J. F.Greden, R. W. Gardner et al. // *BJ Biol Psychiatry.* – 1982. - №17. – P. 611-620.

464. Quesnel, C. Cognitive impairments associated with breast cancer treatments: results from a longitudinal study / C. Quesnel, J.Savard, H. Ivers // *Breast Cancer Res. Treat.* – 2009. -№116 – P. 113-123.

465. Rafanelli, C. Psychological assessment in cardiac rehabilitation / C. Rafanelli, R.Roncuzzi, L. Finos et al. // *Psychother Psychosom.* – 2003. -№72. – P. 343–349.

466. Rafanelli Ch., Roncuzzi R., Milaneschi Y. et al. Stressful Life Events, Depression and Demoralization as Risk Factors for Acute Coronary Heart Disease // *Psychotherapy and Psychosomatics.* – 2005. - №74(3). - P. 179-184.

467. Raison, C. L. Depression in cancer: mechanisms and disease progression / C. L. Raison, A. H. Miller // *Biol Psychiatry*. – 2003. -№54. – P. 283–294.

468. Rakesh, J. Single-Action Versus Dual-Action Antidepressants / J. Rakesh // *J. Clin. Psychiatr.* – 2004. – №6(1) - P. 7–11.

469. Razavi, D. J. Psychological correlates of hormone receptor status in breast cancer. / D. J. Ravazi // *Letters to the Editor, Lancet*.-1990. - № 8702. - P.1408.

470. Renneker, R. E. Psychoanalytical Explorations of Emotional Correlates of Cancer of the Breast / R. E. Renneker, R. Cutler, J. Hora et. al. // *Psychosomatic Medicine*. – 1963. - №25(2). - P.106-123.

471. Reuben, S. S. Evaluation of efficacy of the perioperative administration of venlafaxine XR in the prevention of postmastectomy pain syndrome / S. S. Reuben, G. Makari-Judson, S. D. Lurie // *J. Pain Symptom. Manage.*-2004.-№27(2).- P.133-139.

472. Reynolds, P. Use of coping strategies and breast cancer survival: results from the Black/White Cancer Survival Study / P. Reynolds, S. Hurley, M. Torres et al. // *Am J Epidemiol.* – 2000. – №152(10). – P. 940-949.

473. Reznikoff, M. Psychological factors in breast cancer: a preliminary study of some personality trends in patients with cancer of the breast / M. Reznikoff // *Psychosom Med.* – 1955. -№17. – P. 96–108.

474. Roden, D. Drug therapy: drug induced prolongation of the QT interval / D. Roden // *NEJM*. – 2004. - №350(10). – P. 1013-1022.

475. Roscoe, J.A. Effect of paroxetine hydrochloride on fatigue and depression in breast cancer patients receiving chemotherapy / J. A. Roscoe, G. R. Morrow, J. T. Hickok // *Breast Cancer Res Treat.* – 2005. - №89. – P. 243-249.

476. Ross, L. Psychiatric Hospitalizations among Survivors of Cancer in Childhood or Adolescence / L. Ross, C. Johansen, S. Dalton et al. // *The new England journal of medicine* Volume. – 2003. - №349(7). – P. 650-657.

477. Roth, A. J. Sertraline relieves hot flashes secondary to medical castration as treatment of advanced prostate cancer. / A. J. Roth, H. I. Scher // *Psychooncology*. – 1998. - №7(2). – P. 129-132.

478. Rowbotham M.C. Treatment of neuropathic pain: perspective on current options. / M. C. Rowbotham // *Pain*. - 2005. - P.107-119

479. Rowlands, M.W. Psychiatric and legal aspects of persistent litigation / M. W. Rowlands // *Brit. J. Psych.* - 1988. - №153. - P. 317-323.

480. Roy-Byrne, P.P. Anxiety Disorders and Comorbid Medical Illness / P. P. Roy-Birne, K. W. Davidso, R. C. Kessler et. al. // *Focus*. – 2008. -№6. – P. 467-485.

481. Rumore, M.A. Clinical efficacy of antihistamines as analgetics / M. A. Rumore // *Pain*. – 1986. - №25. – P. 7-22.

482. Saleeba, A. Subclinical psychological distress in long-term survivors of breast cancer: a preliminary communication / A. Saleeba, M. A. Weitzner, C. A. Meyers // *J Psychosoc Oncol*. – 1996. -№14. – P. 83–93.

483. Sanger, C.K. A comparison of the psychological effects of breast saving procedures with the modified radical mastectomy / C. K. Sanger, M. Reznikoff // *Cancer*. - 1981. - №48(10). - P.2341-2346.

484. Sarhill, N. Methylphenidate for fatigue in advanced cancer: a prospective open-label pilot study / N. Sarhill, W. D. Nelson, K.A. Homsy et al. // *Am.J.Hosp. Palliate Care*. – 2001. - №18. – P. 187-192.

485. Scherer, M. Disease-specific quality of life in primary care patients with heart failure / M. Scherer, B. Stanske, D. Wetzel et al. // *Z Arztl Fortbild Qualitatssich*. – 2007. - №101(3). – S. 185-190.

486. Scherg, H. Psychosocial factors and disease bias in breast cancer patients / H. Scherg // *Psychosom Med*. – 1987. - №49. – P. 302-312.

487. Schlebusch, L. Psychological Stress, Adjustment and Cross-Cultural Considerations in Breast Cancer Patients L. Schlebusch, H. M. van Oers // *South African Journal of Psychology*. – 1999. -№29. – P. 30 – 35.

488. Schraub, S. Psychosocial aspects of cancer screening / S. Schraub, P. Arveux, M. Mercier // *Bull Cancer*. – 1995. - 82(8). – P. 607-610.

489. Schroth, W. Breast cancer treatment outcome with adjuvant tamoxifen relative to patient CYP2D6 and CYP2C19 genotypes./ W. Schroth, L. Antoniadou, P. Fritz et al. // *J Clin Oncol.* –2007. - №25. – P. 5187-5193.
490. Schwarz, H. Circumskripte Hypochondrien / H. Schwarz // *Mschr.Psychiat.Neurol.* - 1929. - №3 - S. - 150-164.
491. Sedman, G. *Brit. J. Psychiat.*, 1970, 117.1; Weckowicz T. In:C.G.Costello (ed.) *Symptoms of psychopathology.* New York: Wiley, 1970. – 694 p.
492. Seeman, M. V. Secondary Effects of Antipsychotics: Women at Greater Risk Than Men / M. V. Seeman // *Schizophr Bull.* – 2009. -№35(5). –P. 937-948.
493. Selye H. Stress and disease // *Science.* – 1955. – V.122. – P.625-637
494. Selye, H., Szabo S. *Stress without Distress.* – Toronto: Mclland and Stewart, Ltd., 1974. – 147 p.
495. Shader, R. I. Use of Benzodiazepines in Anxiety Disorders / R. I. Shader,D. J. Greenblatt // *The New England J. of Medicine.* – 1993. - №328. - P. 1398- 1405.
496. Shelby, R.A. PTSD diagnoses, subsyndromal symptoms, and comorbidities contribute to impairments for breast cancer survivors / R. A. Shelby, D. M. Golden-Kreutz, B. L.Andersen // *J. Trauma Stress.*– 2008. - №21(2). – P. 165-172.
497. Sheldon, W.H. Stevens S.S., *The varieties of temperament: a psychology of constitutional differences* / WH Sheldon, SS Stevens. – New-York: Harper, 1942 . – 535 p.
498. Silberfarb, P.M. Psychosocial aspects of neoplastic disease: II. Affective and cognitive effects of chemotherapy in cancer patients. / P. M. Silberfarb, D. Philibert, P. M. Levine // *Amer J Psychiatry.* – 1980. – №137. – P. 597-601.
499. Simonian, N. A. Ifosfamide causes a diazepam-sensitive encephalopathy. / T. Φ. Simonian, F. G. Gilliam, K. H. Chiappa // *Neurology.* – 1993. - №43. – p. 2700-2702.
500. Skapinakis, P. Temporal relation between unexplained fatigue and depression: longitudinal data from an international study in primary care / P. Skapinakis, G. Lewis, V. Mavreas // *Psychosom. Med.* – 2004, - №66(3). – P. 330-335.

501. Smith, E.M. Assessing the independent contribution to quality of life from anxiety and depression in patients with advanced cancer / E. M. Smith, S. A. Gomm, C. M. Dickens // *Palliat Med.* – 2003. -№17. – P. 509–513.

502. Sneed, N.V. Adjustment of gynecological and breast cancer patients to the cancer diagnosis: comparisons with males and females have other cancer sites / T. M. Sneed, B. Edlund, J. K. Dias // *Health Care Women Int.* – 1992. - №13. – P. 11–22.

503. Söllner, W. Interactive patterns of social support and individual coping strategies in melanoma patients and their correlations with adjustment to illness / W. Sollner // *Psychosomatics.* — 1999. — №40. — P. 239–250

504. Sonino, N. Persistent psychological distress in patients treated for endocrine disease. / N. Sonino, C. Navarrini, C. Ruini et al. // *Psychother Psychosom* 2004. - №73. – P. 78–83.

505. Soreff, S. Bipolar Affective Disorder / S. Soreff, L. A. McInnes // *Medicine Journal.* - 2002. - 3(1). - P. 7-19.

506. Specht, G. Über die klinische Kardmalfrage der Paranoia / G. Specht // *ZblNervenheil.* – 1908. -№31. – S. 817—833.

507. Spencer, C.M. Paclitaxel. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential in the treatment of cancer / C. M. Spencer, D. Faulds // *Drugs.* – 1994. - №48. – P. 794-847.

508. Spiegel, D. Pain in metastatic breast cancer / D. Spiegel, J. R. Bloom // *Cancer.* – 1983. - №52. – P. 341-345.

509. Spiegel, D. Depression and cancer: mechanisms and disease progression / D. Spiegel, J. Giese-Davis // *Biol. Psychiatry.* – 2003. - №54. – P. 269-282.

510. Spiegel, D. Dissociation and hypnotizability in posttraumatic stress disorder / D. Spiegel, T. Hunt, H. E. Dondershine // *Am J Psychiatry.* – 1988. - №145(3). – P. 301-305.

511. Spina, E. Metabolic drug interactions with newer antipsychotics: a comparative review / E. Spina, J. de Leon // *J Basic Clin Pharmacol Toxicol.* – 2007. - №100. – P. 4-22.

512. Spyropoulou, A.C. Depressive symptomatology correlates with phantom breast syndrome in mastectomized women. / A. C. Spyropoulou, C. Papageorgiou, C. Markopoulos//Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. –2007. -№258(3). – P. 165-170.

513. Stahl, S.M. SNRIs: their pharmacology, clinical efficacy, and tolerability in comparison with other classes of antidepressants / S. M. Stahl, M. M.Grady, C. Moret et al. // CNS Spectr. – 2005. – №9 – P. 732-747.

514. Standards of psychosocial health services for persons with cancer and their families. Canadian Association of Psychosocial Oncology. - 2010. Available at: www.capo.co/pdf/CAPOstandards.pdf. Accessed August 1,2012

515. Staps, T. Phantom breast sensations following mastectomy / T. Staps, J. Hoogenhout, T. Wobbes // Cancer. – 1985. - №56. – P. 2898-2901.

516. Stark, D. Anxiety disorders in cancer patients: their nature, associations, and relation to quality of life / D. Stark, M. Kiely, A. Smith // J Clin Oncol. – 2002. - №20. – P. 3137–3148.

517. Stephenson, J. H. Life stress and cancer of the cervix / J. H. Stephenson, W. J. Grace // Psychosom Med. – 1954. -№16. – P. 287–294.

518. Stevens, P.E. Prevalence, characteristics and impact of postmastectomy pain syndrome: investigation of women's experiences / P. E. Stevens, S. L. Dibble, C. Miaskowski // Pain. – 1995. - №61. – P. 61-68.

519. Stockler, M. R. Effect of sertraline on symptoms and survival in patients with advanced cancer, but without major depression: a placebo-controlled double-blind randomized trial / M. R. Stockler, R. O'Connell // Lancet Oncol. - 2007. - №8. – P. 603-612.

520. Stommel, M. The influence of cancer patients' symptoms and functional states on patients' depression and family caregivers' reaction to depression / M. Stommel, B. Given et al. // Health Psychol. – 1993. -№12. – P. 277-285.

521. Strassnig, M. Self-reported body weight perception and dieting practices in community-dwelling patients with schizophrenia / M. Strassnig, J. S. Brar, R. Ganguli // Schizophrenia Research. – 2005. -№75. – P. 425–432.

522. Strauss, D. H. Maladaptive denial of physical illness: a proposal for DSM-IV / D. Strauss, R. Spitzer, P. R. Muskin // *Am. J. Psychiatry*. – 1990. - №147. - P. 1668-1772.

523. Strong, V. Emotional distress in cancer patients: the Edinburgh cancer centersymptom study / V. Strong, R. Waters, C. Hibberd // *Br.J. Cancer*. – 2007. - №96. – P. 868-874.

524. Struman, I. Opposing actions of intact and N-terminal fragments of the human prolactin/growth hormone family members on angiogenesis: an efficient mechanism for the regulation of angiogenesis / I. Struman, F. Bentzien, H. Lee et al. // *Proc Natl Acad Sci U S A*. – 1999. -№96. – P. 1246–1251.

525. Sugawara, Y. Efficacy of methylphenidate for fatigue in advanced cancer patients: a primary study / Y. Sugarwara, T. Akechi, Y. Shima et al. // *Palliat Med*. – 2002. - №16. – P. 261-263.

526. Swerdlow, M. Anticonvulsant drugs used in the treatment of lancinating pains: a comparison / M. Swerdlow, J. G. Cundill // *Anesthesia*. – 1981. - №36. – P. 1129-1134.

527. Schneider K. *Klinische Psychopathologie* / K. Schneider. – Stuttgart:Thieme, 1967. – 467 s.

528. Tagay, S. Health-related quality of life, anxiety and depression in thyroid cancer patients under short-term hypothyroidism and TSH-suppressive levothyroxine treatment / S. Tagay, S. Herpertz, M. Langkafel et al. // *Eur J Endocrinol*. – 2005. - №153. – P. 755–763.

529. Tarlau, M. Personality Patterns in Patients with Malignant Tumors of the Breast and Cervix (An Exploratory Study) / M. Tarlau, I. Smalheiser // *Psychosomatic Medicine March*. – 1951. - №13(2). – P. 117-121.

530. Tasmuth, T. Venlafaxine in neuropathic pain following treatment of breast cancer / T. Tasmuth, B. Hartel, E. Kalso // *Eur.J.Pain*. – 2002. - №6. – P. 17-24.

531. Tasmuth, T. Pain and other symptoms after different treatment modalities of breast cancer / T. Tasmuth, K. Smitten, P. Hietanen et al. // *Br J Cancer*. – 1995. - №6. – P. 453-459.

532. Tedeschi, R.G. The posttraumatic Growth Inventory: Measuring the positive legacy of trauma / R. G. Tedeschi, L. G. Calhoun // *J. of traumatic stress*. – 1996. - №9(3). – P. 455-471.

533. Teta, M. J. Psychosocial consequences of childhood and adolescent cancer survival / M. J. Teta, M. C. Del Po, S. V. Kasl et al. // *J Chronic Dis*. – 1986. - №39. – P. 751-759.

534. Teunissen, S.C. Are anxiety and depressed mood related to physical symptom burden? A study in hospitalized advanced cancer patients / S. C. Teunissen, A. de Graeff, E. E. Voest // *Palliat. Med*. – 2007. - №21(4). – P. 341-346.

535. The radiation-induced emesis: a prospective observational multicenter Italian trial. The Italian Group for Antiemetic Research in Radiotherapy. // *Int.J.Radiat Oncol Biol.Phys*. – 1999. - №44. – P. 619-625.

536. Thompson, D. S. Psychiatric disorders and gynecological oncology: A review of the literature / D. S. Thopsen, M. K. Shear // *Gen Hosp Psychiatry*. – 1998. - №20. – P. 241–247.

537. Thompson, W.K. Prevalence and clinical correlates of medical comorbidities in patients with bipolar I disorder: analysis of acute-phase data from a randomized controlled trial / W. K. Thompson, D. J. Kupfer, A. Fagiolini et al. // *J Clin Psychiat*. – 2006. - 67(5). - P. 783-788.

538. Thomsen, F. Die akute Paranoia / F. Thomsen // *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*. – 1909. - 45(3). – S. 803-934.

539. Thornton, L.M. Delayed emotional recovery after taxane-based chemotherapy / L. M. Thornton, W. E. Carson, C. L. Shapiro // *Cancer*. -2008. - №113. – P. 638-647.

540. Tölle R. Телле Р. Психиатрия / Пер. с немецкого Г. А. Обухова – Минск: Выш. Шк. 1999. - 496 с.

541. Tölle, R. Somatopsychic aspects of paranoia / R. Tolle // *Psychopathology*.- 1993.-№26.-P.127-137.
542. Tölle R. WahnentwicklungbeikörperlichBehinderten / R. Tolle // *Nervenarzt*.- 1987.-№58.- P.759-763.
543. Tölle R. WahnentwicklungbeiorganischerHirnschadigung. Im: Schulte W., Tölle R. (eds): *Wahn*. - Stuttgart, Thieme, 1972. – 110 s.
544. Tran, P. Dual monoamine modulation for improved treatment of major depressive disorder / P. Tran, F. P. Bymaster, R. K. McNamara et al. // *J. Clin. Psychopharmacol.* – 2003. – №23. – P. 78–86.
545. Trill, M. D. Psychological aspects of depression in cancer patients: an update / M. D. Trill // *Ann. Onc.*, Sep. – 2012. -№23. – P. 302 – 305.
546. Triozzi, P.L. Contributions of benzodiazepines to cancer therapy / P. L. Triozzi, D. Goldstein, J. Laszlo // *Cancer Invest.* – 1988. -№6(1). – P. 103-111.
547. Trompa, D. M. Patient factors associated with delay in primary care among patients with head and neck carcinoma: a case-series analysis / D. M. Trompa, X. D. Brouhab, G-J. Hordijk et al. // *Family Practice*. – 2005. -№22(5). – P. 554-559.
548. Tsuchiya, K. J. Risk factors in relation to an emergence of bipolar disorder: a systematic review / K. J. Tsuchiya, M. Byrne, P. B. Mortensen // *Bipolar Disorder*. – 2003. -№5. – P. 231–242.
549. Turk, D.C. Feldman C.S. Cognitive-Behavioral Approach to Symptom Management in Palliative Care. – In: *Handbook of Psychiatry in Palliative Medicine*. Ed. by Chochinov H.M. and Breitbart W. New York: Oxford University Press, 2000. – 592 p.
550. Uchitomi, Y. Psychooncology development nationwide: a Japanese perspective / Y. Uchitomi // *Psycho-Oncology*. – 2006. - №15. – P. 17-21.
551. van der Kolk, B. A. van der Hart O, , Marmar C.R. Dissociation and information processing in Posttraumatic Stress Disorder. / Van der Kolk B.A., MsFarlane A.C. & Weisaeth L. (Eds.) *Traumatic stress: The effect of overwhelming experience on mind, body and society*. Guilford press, N.Y., London, 1996. – 476 p.

552. Vasquez, M.J. Psychotherapy termination: clinical and ethical responsibilities / M. J. Vasquez, R. P. Bingham, J. E. Barnett // *J. Clin Psychol.* – 2008. - №64(5). – P. 653-665.

553. Ventafridda, V. Antidepressants for cancer pain and other painful syndroms with deafferentation component: comparison of amitriptyline and Trazodone. / V. Ventafrida, C. Bonezzi, A. Caraceni// *Ital.J. Neurol Sci.* 1987. -№8. – P. 579-587.

554. Verbeek E. La psychopatie / E. Verbeek // *Psychiat. Neurol. Basel.* - 1960. - №3.– P. 139-140.

555. Vieweg, W. V. New generation antipsychotic drugs and QTc interval prolongation / W. V. Viewveg // *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* – 2003. - №5. – P. 205-215.

556. Vieweg, W. V. Torsade de pointes in a patient with complex medical and psychiatric conditions receiving low-dose quetiapine / W. V. Vieweg, R. K.Schneider, M. A. Wood // *Acta Psychiatr Scand.* – 2005. - №112. – P. 318-322.

557. Vos, M. S. Denial and Quality of Life in Lung Cancer Patients. / M. S. Vos. - Academisch proefschrift ter verkrijging van de graad van doctor aan de Universiteit van Amsterdam, 2009. - 181 s.

558. Walsh, T.D. Controlled study of imipramine and morphine in chronic pain due to advanced cancer / T. D. Walsh // Presented at:ASCO; May 4-6, 1986; Los Angeles

559. Wang, D. Y. The relationship between blood prolactin levels and risk of breast cancer in premenopausal women / D. Y. Wang, B. L.De Stavola, R. D. Bulbrook et al. // *Eur J Cancer Clin Oncol.* – 1987. -№23. – P. 1541-1548.

560. Wang, D. Y. The permanent effect of reproductive events on blood prolactin levels and its relation to breast cancer risk: a population study of postmenopausal women / D. Y. Wang, B. L. De Stavola, R. D. Bulbrook et al. // *Eur J Cancer Clin Oncol.* – 1988. -№24. – P. 1225-31.

561. Watson, M. The Mini-MAC: further development of the Mental Adjustment to Cancer Scale / M. Watson, M. Law, M. dos Santos et al. // J Psychosoc Oncol. – 1994. -№12. – P. 33–46.

562. Weighill, V.E. “Compensation neurosis”: a review of literature / V. E. Weighill // J. Psychosom. Res.- 1983. – 27. - P.97-104.

563. Weisman, A. D. On Dying and Denying. A Psychiatric Study of Terminality / A. D. Weissman. - Behavioral Publications. - 1972. - №4. – P. 67-72

564. Weiss, T. Posttraumatic growth in women with breast cancer and their husbands: An intersubjective validation study / T. Weiss // Journal of Social Oncology. – 2002. -№20. – P. 65-80.

565. Weitbrecht H. Psychiatrische Fehldiagnosen in der Allgemeinpraxis, Fibel der Differentialdiagnostik / H. Weitbrecht. – Stuttgart, 1966. - 251s.

566. Weitbrecht, H. Zur Typologie depressiver psychosen / H. Weitbrecht //Fortchritte der Neurologie Psychiatrie und ihren Grenzgebiete. - 1952. - №6. - S. 247-269.

567. Wenzel, L. B. Age-related differences in the quality of life of breast carcinoma patients after treatment / L. B. Wenzel, D. L. Fairclough, M. J. Brady et al. // Cancer. – 1999. - №86. – P. 1768-1774.

568. Wernicke, C. Grundriss der Psychiatrie / C. Wernicke. – Leipzig:Thieme, 1900. -576 s.

569. Wilner, K.D. The pharmacokinetics of ziprasidone in healthy volunteers treated with cimetidine or antacid / K. D. Wilner, R. A. Hansen, C. J. Folger et al. // Br J Clin Pharmacol. – 2000. - №49. – P. 57-60.

570. Wilson, M.S. Aripiprazole and bone pain / M. S. Wilson //Psychosomatics. – 2005. - №46(2). – P. 187.

571. Wise, T. N. Psycho-Oncology/ edited by T.N. Wise, M. Biondi., A. Constantini. - American Psychiatric Publishing. - 2013. - P. 100-101

572. Witchel, H. J. Psychotropic drugs, cardiac arrhythmia, and sudden death / H. J. Witchel, J. C. Hancox, Nutt DJ J Clin Psychopharmacol 23 (2003): 58-77

573. Wong, Y.W. The effects of concomitant phenytoin administration on the steady-state pharmacokinetics of quetiapine / Y. W. Wong, C. Yeh, P. T. Thyrum // *J Clin Psychopharmacol.* – 2001. - №21. – P. 89-93.

574. Worden, J. W. Grief counseling and grief therapy / J. W. Worden. - New York: Springer, 1991. – 328 p.

575. Yalom, I. D. Existential psychotherapy / I. D. Yalom. - New York, NY: Basic Books, 1980 – 524 p.

576. Yang, F. M. Measurement Differences in Depression: Chronic Health-Related and Sociodemographic Effects in Older Americans / F. M. Yang, R. Jones // *Psychosom Med.* – 2008. -№70. – P. 993 – 1004.

577. Yurkovetsky, Z. Development of multimarker panel for early detection of endometrial cancer. High diagnostic power of prolactin / Z. Yurkovetsky, S. Taasan, S. Skates et al. // *Gynecol Oncol.* – 2007. -№107. – P. 58–65.

578. Zabora, J. The prevalence of psychological distress by cancer site / J. Zabora, K. Brintzenhofesoc, B. Curbow et al. // *Psychooncology.* – 2001. - №10. – P. 19-28.

579. Zabora, J. R. An efficient method for psychosocial screening of cancer patients / J. R. Zabora, R. Smith-Wilson, J. H. Fetting et al. // *Psychosomatics.* – 1990. - №31. – P. 192–196.

580. Zenger, M. Pessimism Predicts Anxiety, Depression and Quality of Life in Female Cancer Patients. / M. Zenger, H. Glaesmer, M. Höckel et al. // *Jpn. J. Clin. Oncol.* – 2011. -№41. – P. 87 – 94.