

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РЯЗАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ АКАДЕМИКА И. П. ПАВЛОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Федотов Илья Андреевич

**Психические расстройства, вызванные воздействием синтетических
катинонов (эпидемиологические показатели, клиническая типология,
вопросы патогенеза и коморбидности)**

3.1.17. Психиатрия и наркология

Диссертация
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Шустов Дмитрий Иванович

Рязань – 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	21
1.1. Актуальность изучения психических и поведенческих расстройств, связанных с употреблением синтетических наркотических веществ	21
1.2. Клинико-токсикологическая характеристика синтетических наркотических веществ.....	25
1.3. Классификация, механизмы действия и клинические эффекты психостимуляторов	26
1.4. Общая характеристика психических расстройств, которые могут быть индуцированы воздействием наркотических веществ.....	32
1.4.1. Психотические расстройства, вызванные воздействием психостимуляторов	40
1.4.2. Делирий, вызванный воздействием психостимуляторов.....	43
1.4.3. Аффективные расстройства, вызванные воздействием психостимуляторов	47
1.4.4. Тревожные расстройства, вызванные воздействием психостимуляторов	52
1.4.5. Обсессивно-компульсивное расстройство, вызванное воздействием психостимуляторов.....	59
1.4.6. Расстройства контроля побуждений, вызванные воздействием психостимуляторов.....	62
1.5. Теории патогенеза психотических расстройств, вызванных употреблением психостимуляторов, и их трансформации в психозы шизофренического спектра.....	71
1.6. Подходы к дифференциальной диагностике психотических расстройств, вызванных воздействием психостимуляторов, и психозов шизофренического спектра	80
1.7. Выявление маркеров шизофренического эндотипа как перспективный подход для дифференциальной диагностики психотических расстройств, вызванных воздействием наркотических веществ, и шизофрении	86

1.7.1. Оценка ЭЭГ покоя.....	87
1.7.2. Оценка когнитивных вызванных потенциалов ЭЭГ	92
1.7.3. Оценка нейропсихологических характеристик.....	97
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	101
2.1. Этические аспекты и база проведения работы.....	101
2.2. Дизайн исследования и представление результатов	101
2.3. Характеристика материалов и выборок	106
2.4. Характеристика используемых методов исследования	117
2.5. Статистическая обработка и визуализация результатов	127
ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКИЕ ПЕРЕМЕННЫЕ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ДИНАМИКУ ОБРАЩЕНИЙ ПАЦИЕНТОВ С ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ, ВЫЗВАННЫМИ ВОЗДЕЙСТВИЕМ СИНТЕТИЧЕСКИХ КАТИНОНОВ И ДРУГИХ НАРКОТИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ	131
3.1. Динамика обращаемости пациентов с индуцированными наркотическими веществами психическими расстройствами в период с 1992 по 2022 год.....	131
3.2. Динамика госпитализации с психотическими расстройствами, вызванными воздействием наркотических веществ, в Российской Федерации в период с 2000 по 2024 годы.....	140
3.3. Динамика случаев стационарного лечения пациентов с психотическими расстройствами, вызванными воздействием наркотических веществ, в Рязанской области	155
ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКАЯ ТИПОЛОГИЯ ПСИХОТИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ, ВЫЗВАННЫХ ВОЗДЕЙСТВИЕМ НАРКОТИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ, И КОМОРБИДНЫХ СОСТОЯНИЙ	169
4.1. Динамика выявления наркотических веществ при химико-токсикологическом исследовании, а также случаев отравлений и смертей в связи с их употреблением в Рязанской области за 2019-2025 годы.....	169
4.2. Три фенотипа клинической динамики у пациентов с синдромом зависимости от наркотических веществ и психозом: сравнение продуктивных и негативных симптомов	183

4.3. Специфика продуктивных и негативных симптомов у пациентов с психотическими расстройствами, вызванными воздействием синтетических катинонов, природных каннабиноидов и нескольких наркотических веществ ...	195
4.4. Сравнение частоты встречаемости индуцированных НВ психических расстройств непсихотического уровня у пациентов с психотическими расстройствами, вызванными воздействием синтетических катинонов, природных каннабиноидов и нескольких наркотических веществ	207
4.5. Клинические и личностно-психологические особенности наркопотребителей в зависимости от степени выраженности обсессивно-компульсивной симптоматики	210
4.6. Проспективное исследование пациентов, перенесших связанное с употреблением наркотиков психотическое расстройство и находящихся на диспансерном наблюдении.....	215
ГЛАВА 5. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДОФАМИНОВОЙ СЕНСИТИЗАЦИИ ДЛЯ ОБЪЯСНЕНИЯ ФЕНОМЕНА ТРАНСФОРМАЦИИ ИНДУЦИРОВАННЫХ СИНТЕТИЧЕСКИМИ КАТИНОНАМИ ПСИХОТИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ В ШИЗОФРЕНИЮ	226
5.1. Нейропсихологические маркеры шизофренического эндофенотипа у пациентов с синдромом зависимости от психостимуляторов, психотическими расстройствами, вызванными воздействием различных видов НВ, и шизофренией.....	226
5.2. Нейрофизиологические маркеры шизофренического эндофенотипа у пациентов с синдромом зависимости от психостимуляторов, психотическими расстройствами, вызванными воздействием различных видов НВ, и шизофренией.....	234
5.3. Доказательство способности синтетических катинонов формировать дофаминовую сенситизацию: сопоставление исследований <i>in silico</i> и <i>in vitro</i>	243
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	247
ВЫВОДЫ	253
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	257

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	260
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	264

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

По данным Управления по наркотикам и преступности ООН, количество наркопотребителей растет во всем мире, причем самыми часто употребляемыми наркотическими веществами (НВ) являются каннабиноиды, опиоиды и психостимуляторы [386]. В России, несмотря на наблюдаемое за последние десять лет улучшение показателей по наркоситуации в целом, организаторами наркологической службы подчеркивается значительное социально-экономическое бремя психических и поведенческих расстройств, вызванных употреблением НВ, а также важность разработки дифференцированных подходов к их терапии и профилактике [61, 76]. При этом в последние годы увеличивается число случаев выявления синтетических («дизайнерских») наркотических веществ, которые зачастую производятся в непосредственной близости от места распространения и имеют очень широкий диапазон химических структурных изменений, что делает актуальным изучение региональных эпидемиологических особенностей и клинических характеристик психических и поведенческих расстройств, связанных с их употреблением [8, 10, 54, 65].

Одним из лидеров в исследовании данной проблемы является НИИ психического здоровья Томского НМИЦ РАН, где под руководством академика Н.А. Бохана проводится серия исследований, в том числе и в этнокультуральном аспекте [12]. Серия значимых работ по данной тематике выполнена в Республике Башкортостан, где изучалась региональная динамика и генетические предикторы ответа на терапию синдрома зависимости от синтетических катинонов (СК) [10, 19, 29]. В исследованиях К.Н. Поплевченкова [6] также были сформированы рекомендации по персонализированному подходу к терапии пациентов с зависимостью от психостимуляторов с учетом клинических, личностных и генетических факторов. При этом исследований о других наркологических расстройствах, помимо синдрома зависимости, при употреблении СК

недостаточно.

Отдельной актуальной темой является изучение клинических особенностей и подходов к терапии психотических расстройств, вызванных воздействием НВ. Вопросам дифференциальной диагностики психотических расстройств, связанных с употреблением различных классов синтетических НВ, посвящено исследование С.А. Ракитина и Г.М. Усова из Омской области [47, 65], динамическим наблюдением за пациентами после психотических расстройств на этапе реабилитации занимались А.В. Марков и Е.С. Курасов в Санкт-Петербурге [30, 72], дифференцированные подходы к фармакотерапии психотических расстройств и способ прогнозирования возникновения психозов у наркопотребителей разработаны В.В. Северцевым и М.А. Винниковой в Москве [16, 54]. Однако, особенности других психических расстройств, которые могут быть спровоцированы употреблением СК, изучены недостаточно. Также актуальным в практическом и в теоретическом плане является вопрос о точной (прецизионной) дифференциальной диагностике психотических расстройств, вызванных воздействием СК, и шизофрении с использованием современных клинических и инструментальных методов. Недостаточно данных о сравнении психотических расстройств, вызванных воздействием синтетических и природных наркотических веществ, а также смесей наркотических веществ.

В эпидемиологических исследованиях в ряде скандинавских стран [100, 298, 331, 334], а также в мета-анализе В. Murrie et al. [371] было показано, что около 25% индуцированных СК психозов переходят в шизофрению при катамнестическом наблюдении в течение 5 лет. Это расширяет традиционные представления про экзогенный и эндогенный характер психических расстройств и требует формирования актуальной патогенетической концепции для объяснения данного феномена. Помимо того, актуальным на протяжении последних лет является проведение исследований клинико-динамических характеристик пациентов с психотическими и непсихотическими расстройствами, вызванными СК, что может быть использовано для актуализации действующих лечебно-профилактических программ.

В последние годы появляется много доступных методик объективной оценки психической деятельности с помощью инструментальных трансляционных подходов и адаптированных психометрических шкал, которые интегрируют последние достижения нейронаук в клиническую практику. Изучение возможностей внедрения таких подходов является актуальным в рамках Перечня важнейших наукоемких технологий, утвержденных Указом Президента Российской Федерации от 18 июня 2024 г. № 529.

Наиболее разработанными и широко используемыми в практике являются подходы к диагностике и терапии синдрома зависимости и абстинентного состояния, возникающих при употреблении СК. Однако, указанные выше факты делают актуальным многоуровневое исследование клинических и патогенетических особенностей психотических и непсихотических расстройств при употреблении СК, которые выходят за клинические рамки симптомов аддиктивного цикла (интоксикация, абстиненция, ремиссия). В том числе важным является применение анализа больших наборов клинических данных, использованием объективных трансляционных подходов и компьютерного моделирования.

Цель исследования

Разработка клинико-патогенетической типологии психических расстройств, вызванных воздействием синтетических катинонов, направленной на совершенствование подходов к дифференциальной диагностике, персонифицированной терапии и динамического наблюдения.

Задачи исследования

1. Выявить значимые клинические переменные, которые связаны с ростом числа обращений с психическими расстройствами, вызванными воздействием синтетических катинонов, путем анализа популяционных данных.

2. Описать ассоциированные с психотическими расстройствами, вызванными воздействием СК, отравления и смерти.

3. Описать клинические особенности трех фенотипов коморбидного сочетания синдрома зависимости от наркотических веществ и психоза для уточнения дифференциальной диагностики этих состояний.

4. Сравнить выраженность продуктивных и негативных симптомов у пациентов с психотическими расстройствами, вызванными воздействием СК, по сравнению с психотическими расстройствами, вызванными природными каннабиноидами и смесями наркотических веществ, для совершенствования подходов к дифференциальной диагностике этих состояний.

5. Сравнить частоту встречаемости индуцированных НВ расстройств непсихотического уровня у пациентов с психотическими расстройствами, вызванными воздействием СК, по сравнению с пациентами, психотические расстройства у которых вызваны природными каннабиноидами и смесями наркотических веществ, для совершенствования подходов к персонализированной терапии.

6. Выявить клинические особенности становления ремиссии у пациентов на диспансерном наблюдении после психотического расстройства, вызванного воздействием СК.

7. Продемонстрировать патогенетическое значение дофаминовой сенситизации при трансформации индуцированных СК психозов в шизофрению путем сравнительного анализа нейропсихологических и нейрофизиологических показателей, а также сопоставления способности синтетических катинонов к формированию химической связи с мембранным транспортером дофамина в экспериментах *in silico* и *in vitro*.

Научная новизна исследования

Впервые была разработана комплексная клинико-патогенетическая концепция, которая описывает феномен психотических расстройств, вызванных

воздействием синтетических катинонов, а также намечаются пути для более точной дифференциальной диагностики.

В работе было представлено три клинических фенотипа, характерных для сочетания психотического синдрома и наркопотребления, причем выявленные различия в этих фенотипах могут использоваться для дифференциальной диагностики.

В исследовании были получены новые сведения о проблеме вызванных воздействием синтетических катинонов психических расстройств на популяционном, клиническом и молекулярном уровнях. Данные сведения впервые позволяют оценить масштаб и динамику данной проблемы за последние 25 лет и выделить влияющие на нее клинические переменные.

Впервые на российской популяции была проведена оценка взаимосвязи динамики выявления различных видов наркотических веществ и динамики связанных с ними отравлений и смертей на уровне отдельного региона. Разработана модель прогнозирования смертельных случаев при отравлении наркотическими веществами, осложненном психозом.

На основании впервые валидизированных в России психометрических шкал последнего поколения (DIP, CAINS) была проведена оценка продуктивных и негативных симптомов психоза, вызванного приемом наркотических веществ, в различных клинических сочетаниях. Описаны три клинических фенотипа этих состояний, что рекомендуется использовать при дифференциальной диагностике и при прогнозировании.

Впервые было проведено изучение нейropsychологических и нейрофизиологических биомаркеров шизофренического эндофенотипа у пациентов с психотическими расстройствами, вызванными воздействием синтетических катинонов. Для их оценки применялись новые валидации и адаптации компьютеризированных методик, а также специально разработанные программы для обработки результатов ЭЭГ.

Теоретическая значимость работы

В рамках данной работы была продемонстрирована эпидемиологическая ситуация последних лет, которая описывает значимый и устойчивый рост числа психотических и непсихотических расстройств в рамках осложнений употребления современных наркотических веществ, в том числе синтетических катинонов. Это наблюдение имеет важное значение для составления общероссийских и региональных моделей наркологической профилактики, терапии и реабилитации. Также описаны основные клинические предикторы, которые влияли на эту динамику.

На основании изучения литературы и результатов собственных исследований, в том числе компьютерного моделирования, была сформулирована концепция дофаминовой (поведенческой) сенситизации для объяснения наблюдаемых в практике случаев психозов при употреблении синтетических катинонов, а также их трансформации в шизофрению. Доказательства данной концепции были описаны на популяционном, региональном, индивидуально-клиническом, нейрофизиологическом и молекулярно-генетическом уровнях.

Практическая значимость работы

Разработана и внедрена модель прогнозирования смертельных исходов при отравлениях наркотическими веществами, осложненных психозами.

Переведены, апробированы и валидизированы для использования на российской популяции психометрические шкалы DIP и CAINS, которые позволяют более точно измерять продуктивные и негативные симптомы психоза, проводить параллельную диагностику по различным исследовательским классификациям.

Переведены, апробированы и валидизированы для использования на российской популяции пациентов с шизофренией и здоровых респондентов нейропсихологические методики на компьютерной платформе Inquisit: Тест по оценке непрерывной производительности – идентичные пары (Continuous

Performance Test-Identical Pairs), Тест прокладывания пути (Trail Making Test), Тест цвето-словесной интерференции Струпа (Color-word Stroop test), Эдинбургский тест на леворукость. На основании систематических обзоров литературы было установлено, что эти методики являются наиболее доказанными при выявлении шизофренического эндофенотипа и могут быть использованы в широком спектре прикладных исследований, в том числе при дифференциальной диагностике психотических расстройств, вызванных воздействием синтетических катинонов, и шизофрении.

Разработаны специальные, адаптированные для пациентов с психозами, программы для ЭВМ, позволяющие проводить обработку и анализ записей ЭЭГ покоя и вызванных потенциалов ЭЭГ (P50, P300, MMN, N400). На основании систематических обзоров литературы было установлено, что эти показатели являются наиболее изученными для выявления шизофренического эндофенотипа и могут быть использованы в широком спектре прикладных исследований, в том числе при дифференциальной диагностике психотических расстройств, вызванных воздействием синтетических катинонов, и шизофрении.

Разработаны рекомендации для более точной дифференциальной диагностики между психотическими расстройствами, вызванными воздействием синтетических катинонов, и шизофренией. Внесены предложения для улучшения динамического наблюдения у врача психиатра-нарколога пациентов, перенесших связанное с употреблением наркотических веществ психотическое расстройство.

Сформированные предложения и практические рекомендации нашли свое отражение в опубликованном учебнике: Психиатрия и наркология: психотические расстройства, вызванные воздействием синтетических катинонов : учебник для вузов / под общей редакцией Д. И. Шустова. – Москва : Издательство Юрайт, 2026. – 168 с. – (Высшее образование). – ISBN 978-5-534-22011-7. – Текст : непосредственный.

Методология и методы исследования

Исследование состояло из нескольких этапов, каждый из которых был основан на отдельных данных и имел свой дизайн. Первые этапы имели эпидемиологический ретроспективный наблюдательный дизайн, основным объектом исследований на данном этапе являлись данные государственной статистики и открытые базы данных. Изучение региональной динамики проводилось также в ретроспективном наблюдательном кросс-секционном дизайне и главным объектом на данном этапе стали данные архивных историй болезни из шести лечебно-профилактических учреждений Рязанской области. Оценка клинических особенностей изучаемых явлений проводилась в одномоментном кросс-секционном и проспективном наблюдательном дизайне, основанном на использовании клинико-психопатологического, клинико-анамнестического, психометрического, экспериментально-психологического и нейрофизиологического методов. Проверка теоретической концепции дофаминовой (поведенческой) сенситизации для СК проводилась с использованием компьютерного моделирования. Все формулируемые гипотезы проверялись математико-статистическим методом с использованием параметрических и непараметрических подходов.

Внедрения в практику

Результаты исследования внедрены в учебный процесс кафедры психиатрии и психологического консультирования; кафедры неврологии и нейрохирургии; кафедры клинической психологии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (Рязань); кафедры психиатрии, медицинской психологии ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России (Омск); кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России (Уфа).

Практические рекомендации внедрены в работу ГБУ РО «Областная клиническая психиатрическая больница им. Н.Н. Баженова» (Рязань), ГБУ РО

«Областной клинический наркологический диспансер» (Рязань), ОГБУЗ «Тамбовская психиатрическая клиническая больница» (Тамбов), ГБУЗ КО «Калужская областная психиатрическая больница имени А.Е. Лифшица» (Калуга), ГУЗ «Тульская областная клиническая психиатрическая больница №1 им. Н.П. Каменева» (Тула).

Получен патент РФ на изобретение «Способ прогнозирования исхода отравления наркотическими веществами, осложненного интоксикационным психозом» (№2849284, дата 19.02.2025). Зарегистрированы две программы для ЭВМ: «Программа для реализации алгоритма обработки и анализа вызванных потенциалов P50, P300, N400 и MMN у больных с психозом» (№2025663860, дата регистрации 30.05.2025) и «Программа для реализации алгоритма обработки и анализа электроэнцефалографии покоя у больных с психозом» (№2025662685, дата регистрации 22.05.2025). Получила государственную регистрацию база данных «База данных случаев стационарного лечения пациентов с интоксикационными психотическими расстройствами» (№2025622034, дата регистрации 07.05.2025).

Положения, выносимые на защиту

1. За период с 1992 по 2022 гг. зафиксирован эпидемиологически значимый рост обращаемости пациентов с индуцированными наркотиками психическими расстройствами (увеличение абсолютного числа случаев в 49 раз, увеличение относительного числа случаев в 24,7 раза), при отсутствии корреляции с общим количеством обращений, что свидетельствует об истинном характере наблюдаемого роста, связанного с появлением высокопотентных синтетических наркотических веществ.

2. В период 2000-2024 гг. в Российской Федерации наблюдалась значимая динамика показателя госпитализации пациентов с психотическими расстройствами, индуцированными наркотическими веществами, характеризующаяся выделением двух статистически значимых периодов с шестикратным увеличением данного показателя во втором периоде (после 2013

года). Основным фактором данного роста стало переключение с преимущественно опиоидной на психостимуляторно-каннабиноидную модель наркопотребления.

3. В Рязанской области в период 2015-2025 гг. отмечена трансформация причин психотических расстройств – от доминирования синтетических катинонов (F15.5, максимум в 2020 году) к преобладанию наркотических смесей (F19.5, максимум в 2025 году). Это важная клиническая переменная, определяющая наблюдаемый общий рост числа госпитализаций за рассматриваемый период в 3 раза.

4. В Рязанской области в период 2019-2025 гг. статистика общей детекции НВ при химико-токсикологическом исследовании характеризуется доминированием синтетических катинонов (33-40 %) и значительным ростом метадона (десятикратное увеличение). При этом, метадон, составляя лишь 12,3 % от всех выявленных НВ, был причиной более 50 % тяжелых отравлений и 67 % летальных исходов, что указывает на его исключительную токсичность в структуре употребляемых наркотических смесей. Отсутствие корреляции между общим количеством детектируемых НВ и смертностью от отравлений демонстрирует, что соматические последствия и летальность определяются не масштабами наркопотребления, а трансформацией химического состава распространяемых веществ – в частности, добавление метадона в «дизайнерские» смеси в качестве аддиктивного и потенциально «антипсихотического» компонента.

5. У пациентов с коморбидным сочетанием симптомов психотических расстройств и психоза можно выделить три качественно различных клинических фенотипа. Психотические расстройства, вызванные воздействием НВ (F1x.5), характеризуется максимальной выраженностью галлюцинаторно-бредового синдрома с причудливостью и систематизацией бреда, минимальной семейной отягощенностью по шизофрении и минимальной преморбидной дезадаптацией. При первичной шизофрении с последующим присоединением наркопотребления отмечается преобладание негативных симптомов (в сфере мотивации и эмоциональной экспрессивности), чем в других группах. У пациентов с первичной наркоманией и последующим формированием шизофрении отмечалась

максимальная социальная дезадаптация при дебюте психоза и резкое снижение критики в ходе расстройства при более низких проявлениях других симптомов.

6. Выявлено отсутствие значимых различий продуктивных расстройств между психотическими расстройствами, вызванными природными каннабиноидами, синтетическими катинонами и употреблением нескольких наркотических веществ. При этом качественно различаются по структуре негативные симптомы: ПР, вызванные природными каннабиноидами, характеризуются наиболее выраженным дефицитом мотивации и социального функционирования, сопоставимым с уровнем дефекта при шизофрении, тогда как ПР, индуцированные синтетическими катинонами и несколькими НВ, сохраняют у пациентов более высокие уровни антиципаторного удовольствия и эмоциональной экспрессивности, что отражает различия в нейробиологических механизмах этих нарушений и обосновывает необходимость дифференциальной диагностики с учетом класса индуцирующего вещества для прогнозирования исхода и выбора тактики терапии и реабилитации.

7. Психотические расстройства, индуцированные различными классами наркотических веществ, характеризуются одинаково высокой встречаемостью индуцированных расстройств непсихотического уровня (депрессивный эпизод – около 80%, паническое расстройство – около 55%, ОКР около 38-55%) без статистически значимых межгрупповых различий. Наличие коморбидного ОКР является признаком более опасного паттерна наркопотребления.

8. Пациенты, перенесшие психотическое расстройство, индуцированное наркотическими веществами, и находящиеся на диспансерном наблюдении, составляют специфическую подгруппу (около 10%) среди всех пациентов с синдромом зависимости от НВ, характеризующуюся более частой встречаемостью коморбидной алкогольной зависимости, более высокой наследственной отягощенностью по наркологическим расстройствам, а также преобладанием употребления психостимуляторов и наркотических смесей. Динамика выбытия с диспансерного наблюдения в связи с достижением стойкой ремиссии в течение 12 месяцев у пациентов с ПР составляет 11%, причем это статистически не отличается

от пациентов без ПР (17%), что свидетельствует о сохранении у данной когорты способности к формированию ремиссии на амбулаторном этапе.

9. Пациенты с психотическими расстройствами, индуцированными синтетическими катинонами, демонстрируют нейропсихологический и нейрофизиологический профиль, качественно неотличимый от шизофрении по ключевым маркерам шизофренического эндотипа – вербальной памяти, ретроактивной интерференции, ингибиторному контролю в тесте Струпа, амплитуде вызванных потенциалов N100 и P300, при этом занимая промежуточное положение по степени их выраженности между синдромом зависимости от психостимуляторов без психоза и шизофренией, что поддерживает гипотезу о дофаминовой сенситизации мезолимбической системы как патофизиологическом механизме, объясняющем рассматриваемое явление.

10. Синтетические катиноны (мефедрон, метилендиоксипировалерон, альфа-пирролидиновалерофенон) теоретически и экспериментально обозначены как вещества, обладающие способностью к высокоаффинному связыванию с мембранным дофаминовым транспортером и ингибированию обратного захвата дофамина, что позволяет использовать для психозов, индуцированных синтетическими катинонами, модель дофаминовой (поведенческой) сенситизации.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертационное исследование соответствует паспорту научной специальности 3.1.17. Психиатрия и наркология (медицинские науки).

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность полученных результатов подтверждается достаточным количеством набранного материала и пациентов для исследования, в том числе клинических наблюдений. Для оценки изучаемых явлений использовались современные и валидизированные методики в сочетании с точными методами

статистической обработки.

Основные результаты диссертационного исследования были доложены и обсуждены на: VI Западно-Сибирском психиатрическом форуме (16 марта 2023 года, Омск, Россия); IX межрегиональной научно-практической конференции «Служба психического здоровья: достижения и перспективы», посвященной 135-летию Рязанской областной клинической психиатрической больницы им. Н.Н. Баженова (2 июня 2023 года, Рязань, Россия); XVI Всероссийской школе молодых ученых в области психического здоровья «Суздаль – 2023» (16 апреля 2023 года, Суздаль, Россия); IX Научно-практической конференции «Психотерапия и психосоциальная работа в психиатрии» (22 июня 2023 года, Санкт-Петербург, Россия); IX межрегиональной научно-практической конференции для специалистов, работающих в сфере охраны психического здоровья «Психиатрия – наука о мозге и душе» (20 сентября 2023 года, Волгоград, Россия); II Самаркандской весенней школе молодых психиатров и наркологов (24 апреля 2024 года, Самарканд, Узбекистан); Научно-практической конференции с международным участием «Интеграция нейронаук и клинической практики: современные тенденции в сфере охраны психического здоровья» (26 сентября 2024 года, Рязань, Россия); X межрегиональной научно-практической конференции для специалистов, работающих в сфере охраны психического здоровья «Психиатрия – наука о мозге и душе» (11 октября 2024 года, Волгоград, Россия); X Всероссийской научной конференции с международным участием «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста» (24 октября 2024 года, Рязань, Россия); Научно-практической конференции с международным участием, посвященной 105-летию Московского НИИ психиатрии «Наследие и будущее психиатрии и наркологии» (4 апреля 2025 года, Москва, Россия); XVII Всероссийской школе молодых ученых в области психического здоровья «Суздаль-2025» (27 апреля 2025 года, Суздаль, Россия); XI межрегиональной научно-практической конференции «Медико-психологическая и социальная реабилитация в психиатрии и наркологии», приуроченной к 75-летию РязГМУ на земле Рязанской (29 мая 2025 года, Рязань, Россия); XI Научно-практической конференции «Психотерапия и

психосоциальная работа в психиатрии» (26 июня 2025 года, Санкт-Петербург, Россия); Научно-практической конференции «Психиатрические диалоги между наукой и душой» (11 сентября 2025 года, Уфа, Россия); Городской научно-практической конференции «Коморбидность в клинической психиатрии: проблемы и варианты решения» (14 ноября 2025 года, Санкт-Петербург, Россия); VII зимней школе молодых психиатров Санкт-Петербурга (12 декабря 2025 года, Санкт-Петербург, Россия); I Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых «Психиатрия и наркология: традиции и инновации» (13 марта 2026 года, Москва, Россия); XVIII Съезде психиатров России «Психиатрия в условиях смешанной реальности: новые вызовы - новые возможности» (21 мая 2026 года, Санкт-Петербург, Россия).

Личный вклад автора

Непосредственное участие автора заключается в планировании и проведении исследования, составлении систематических обзоров литературы, формулировании цели и исследовательских задач, адаптации и валидации психометрических, нейропсихологических и нейрофизиологических методик, обследовании пациентов, статистическом анализе результатов, формулировании выводов и практических рекомендаций, а также в написании текста диссертации, публикаций, учебника и научной монографии.

Этические аспекты исследования

Исследование выполнялось в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики – Good Clinical Practices при соблюдении этических требований для медицинских исследований Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (пересмотр от 2013 года). Протокол исследований одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (протокол № 1 от 12.09.2022). Все включенные в исследование пациенты дали

добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Публикации

По материалам диссертационного исследования опубликовано 30 научных трудов, полно отражающих основные положения диссертации, в том числе 20 статей в журналах перечня ВАК при Минобрнауки России и приравненных к ним, из которых 19 – в изданиях категории К1-К2, 9 – индексируются в международной цитатно-аналитической базе данных Scopus, 1 – в международной цитатно-аналитической базе данных Chemical Abstracts, издана 1 научная монография.

Получен патент РФ на изобретение, 2 свидетельства о государственной регистрации программ для ЭВМ и свидетельство о государственной регистрации базы данных.

Структура и объем диссертации

Диссертационная работа построена по классическому принципу – включает введение, обзор литературы, описание дизайна, материалов и методов исследований, три главы с результатами и их обсуждением, а также заключение, выводы, практические рекомендации, список сокращений и список использованной литературы (80 русскоязычных источников, 307 – иностранных). Диссертация изложена на 309 страницах печатного текста, проиллюстрирована 39 рисунками и 33 таблицами.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Актуальность изучения психических и поведенческих расстройств, связанных с употреблением синтетических наркотических веществ

По данным Всемирного доклада о наркотиках (2025 год) постоянно происходит увеличение количества наркопотребителей во всем мире – за последние 10 лет их стало на 23% больше, причем это увеличение лишь частично объясняется общим ростом населения [386]. В последние годы число наркопотребителей в мире оценивалось в 296 миллионов человек в возрасте от 15 до 64 лет, что составило 5,8% населения [386]. Среди этого количества около 219 миллионов человек употребляют каннабис, 60 миллионов человек – опиоиды, 36 миллионов человек – амфетамин, 22 миллиона человек – кокаин и 20 миллионов человек – другие психостимуляторы. Опиоиды остаются самыми смертоносными наркотиками, вызывающими больше всего смертельных отравлений, также они отнимают 71% по показателю «годы здоровой жизни» [386].

В связи с доступностью прекурсоров, более удобной логистике и простоте получения необходимой для производства информации через интернет в последние годы также активно развивается синтез и распространение синтетических наркотиков [8, 92, 386]. Синтетические («дизайнерские») наркотические вещества (НВ) производятся в непосредственной близости от места распространения, а также имеют очень широкий диапазон химических структурных изменений, что делает более сложным их отслеживание, а также изучение клинических особенностей течения расстройств, связанных с их употреблением, и подбор специфических антидотов [226, 287]. В последние годы также увеличивается число выявлений употребления смесей наркотических веществ, в том числе с добавлением некоторых лекарственных препаратов с психоактивными свойствами. Такой подход приводит к стиранию понимания наркопотребителем того, какое именно вещество он употребляет. Под одним и тем же «названием» могут продаваться различные по составу комбинации НВ [59].

В последние годы в связи с ограничениями в период пандемии и других глобальных процессов усилилась тенденция к разъединению глобальных цепочек поставок НВ, что приводит к обнаружению значимых региональных отличий. Так в США главным вызовом для специалистов называют опиоидный кризис, связанный с фентаниламином, в Африке в это время также описывают опиоидный кризис, но связанный с трамадолом, в Юго-Восточной Азии наибольшие проблемы связаны с ростом употребления метамфетамина и кетамина, на Ближнем Востоке все больше обнаруживают амфетамин в виде вещества «каптагон». Россия в вопросе спектра выявляемых НС ближе всего по характеристикам к Европейскому региону [187, 386].

Наркерынок в Европейском регионе характеризуется ежегодным увеличением количества наркотических веществ, а также их более высокой токсичностью за счет доступности новых форм [187]. Такие тенденции способствуют росту числа преступлений против личности, а также количества госпитализаций с отравлениями и смертей от НВ. В Европе выявляют большое количество лабораторий по производству психостимуляторов амфетаминового ряда и синтетических катинонов (СК), причем с каждым годом выявляют все более сложные смеси наркотических веществ. Каждый год Европейский центр мониторинга выявляет около 40 новых НВ, причем в основном это каннабиноиды и синтетические катиноны [187].

В России, как и в большинстве других стран мира, в последние годы сохраняется проблема наркопотребления населением. Показатель общей заболеваемости синдромом зависимости от наркотиков (наркоманией) в 2021 году в целом в РФ составил 155,5 на 100 тыс. населения, в Центральном федеральном округе (ЦФО) – 163,3 на 100 тыс. населения, в Рязанской области – 130,6 на 100 тыс. населения [58]. При этом профиль употребляемых ПАВ постоянно меняется. Так, по данным российской статистики, заболеваемость расстройствами, связанными с употреблением каннабиноидов, в последние годы стабилизировалась (в 2021 году они составили 11,7% от общего числа наркоманий). Уменьшилась доля первичной заболеваемости каннабиноидной наркоманией (с 15,5% в 2020 г. до

13,9% в 2021 г.). При этом доля первичной заболеваемости полинаркоманией растет (с 37,0% в 2020 г. до 38,7% в 2021 г.) [76]. За последние годы выросла доля заболеваемости наркоманией вследствие употребления психостимуляторов (с 8,7 до 9,5%). Также заметно возрос показатель общей заболеваемости наркоманией, вызванной употреблением психостимуляторов (с 13,3 на 100 тыс. населения в 2020 году до 14,7 в 2021 году), причем рост заболеваемости этими видами наркоманий определил тенденцию увеличения и общей заболеваемости наркоманией в 2021 году. В этом году отмечался также рост показателя первичной заболеваемости наркоманией, вызванной употреблением психостимуляторов на 18,8% (с 1,6 до 1,9 на 100 тыс. населения) [59].

По данным Доклада о наркоситуации в Российской Федерации в 2024 году, в целом ситуация в стране оценивается как «нейтральная» (это самый низкий уровень из четырех возможных по специально разработанной Методике оценки развития наркоситуации в Российской Федерации) [20]. По сравнению с предыдущим годом, на 3,7% выросло количество наркопреступлений, при этом большинство закрытых органами правопорядка лабораторий занимались производством именно синтетических катинонов [20].

Изучению наркоситуации в регионах Российской Федерации была посвящена серия диссертационных исследований.

В 1990-х и начале 2000-х годов во всех регионах России наблюдалось увеличение показателей смертности и заболеваемости наркоманиями. Так в Краснодарском крае за период с 1990 по 2006 год отмечался рост количества наркопотребителей в 5,9 раз, причем, в основном, это были молодые люди, в том числе и школьного возраста. Злоупотребление НВ обуславливало каждую 11 смерть в этом регионе в указанный ранее период, или 10,6% от суммарных потерь потенциальных лет жизни. Синтетических наркотических средств в тот период не описано [53]. Похожая ситуация тогда же наблюдалась на Дальнем Востоке – в Амурской области в период с 1997 по 2001 год был выявлен общий уровень заболеваемости в 2 раза ниже, чем в среднем по России, при этом наркомании были больше всего связаны с опиоидами [63]. И в Уральском регионе была схожая

ситуация – так, в Свердловской области в начале 2000-х годов наблюдался рост смертности из-за наркоманий на 25%, а после 2005 года наблюдался уже положительный тренд на уменьшение этого показателя [62]. В конце 2000-х годов наметились положительные тенденции и в других регионах. Так в Кабардино-Балкарии в период с 1999 по 2009 год отмечено снижение первичной заболеваемости наркоманиями на 11%, пагубным употреблением ПАВ – на 19,6%. При этом большинство наркопотребителей того периода также употребляли опиоиды (83% пациентов) [42].

В середине 2010-х годов профиль наиболее употребляемых наркотических веществ стал значительно меняться. Например, в Республике Башкортостан с 2013 года наблюдается замещение классических наркотических веществ растительного происхождения на новые синтетические наркотики. Преобладающим наркотиком на данной территории в период с 2013 по 2016 год считается альфа-пироллидиновалерофенон (альфа-ПВФ). Наиболее часто синтетические НС употребляют молодые люди (средний возраст 28,4 лет), причем формирование зависимости и смена стадий происходит быстрее, чем при употреблении природных НВ, также характерен прием в виде отдельных периодов («марафонов») [10]. С того времени синтетические НВ являются наиболее часто выявляемыми у наркопотребителей веществами. Они требуют отдельного изучения и поиска новых подходов к диагностике и терапии связанных с ними психических и поведенческих расстройств. В последние годы было проведено несколько диссертационных исследований на тему синтетических НВ, что также подчеркивает актуальность данного направления исследований [30, 46, 54]

Рязанская область (РО) находится в Центральном Федеральном округе (ЦФО), на юго-востоке от Московской области. Через нее проходят федеральные трассы М-5 и М-6, железнодорожные ветки в южном и юго-восточном направлениях. Психиатрическая и наркологическая службы в Рязанской области разделены. Психиатрическая помощь оказывается в двух областных психиатрических больницах, наркологическая – в одном областном наркологическом диспансере со стационарным и реабилитационным отделениями.

Общая заболеваемость наркологическими расстройствами (без никотиновых расстройств) в РО составляет на 2021 год 1447,1 на 100 тыс. населения, что выше, чем в среднем в ЦФО (1248,1 на 100 тыс. населения) и в России в целом (1213,8 на 100 тыс. населения). При этом показатель общей заболеваемости синдромом зависимости от наркотиков в РО составляет за 2021 год 130,6 на 100 тыс. населения, в ЦФО в среднем – 163,5 на 100 тыс. населения, в РФ в целом – 163,3 на 100 тыс. населения. Общая заболеваемость опиоидной наркоманией в РО составляет 21,4 на 100 тыс. населения, что ниже, чем в ЦФО (92,3 на 100 тыс. населения) и в РФ в целом (79,1 на 100 тыс. населения). А по каннабиноидной и по психостимуляторной наркомании общая заболеваемость выше, чем в ЦФО и в РФ в целом. Показатели госпитализации пациентов с психозами, связанными с наркотическими веществами в РО составляет за 2021 год 6,8 на 100 тыс. населения, что выше чем в среднем по ЦФО (4,8 на 100 тыс. населения) и почти в 2 раза выше, чем в России в целом (3,8 на 100 тыс. населения).

Показатель амбулаторной летальности у больных с синдромом зависимости в Рязанской области в 2021 году составляет 4,0 на 100 больных, что выше, чем в среднем в ЦФО (2,8 на 100 больных в 2021 году) и в РФ в целом (3,3 на 100 больных в 2021 году). При это процент пациентов с наркоманией с повторными госпитализациями в течение года в РО составляет 20,8%, что ниже, чем в ЦФО (28,7%) и России в целом (30,4%) [59].

1.2. Клинико-токсикологическая характеристика синтетических наркотических веществ

За последние 10 лет синтетические НВ стали широко распространены во всех регионах России [8, 12, 65]. Экономическая выгода их незаконного оборота, упрощение логистики за счет возможности их синтеза непосредственно рядом с регионом распространения, а также выраженные психоактивные свойства данных веществ обусловили данный тренд развития наркоситуации. Для клинической наркологии данное обстоятельство означает важность изучения клинических,

токсикологических, соматических и прочих проявлений интоксикации и последствий употребления данных НВ. Причем важно отметить, что по химической структуре они схожи с природными аналогами, но по клиническим свойствам далеко от них отстоят. Это связано с повышенной аффинностью синтетических НВ к нейромедиаторным рецепторам, более высокой степенью очистки их от других примесей. Многие синтетические НВ были изобретены и исследовались как потенциальные лекарственные средства, но не вышли на фармрынок из-за высокой опасности и аддиктогенности [8].

Единой общепринятой классификации синтетических НС не существует. Во многом это связано с постоянно меняющимся рынком, а также с ежегодным появлением все новых групп данных веществ. В МКБ-11 отдельно предлагается выделять следующие психические и поведенческие расстройства, связанные с употреблением новых НВ: расстройства вследствие употребления синтетических каннабиноидов (6C42), расстройства вследствие употребления синтетических катинонов (6C47), расстройства вследствие употребления метилдиоксиметафетамина (МДМА) или сходных наркотических веществ (6C4C), расстройства вследствие употребления диссоциативных наркотических веществ, включая кетамин и фенциклидин (6C4D) [33]. В DSM-V-TR, которая содержит пересмотр от 2022 года, отдельные группы нозологий для новых синтетических НВ не выделяется [167].

В рамках изучения вызванных употреблением наркотиков психотических расстройств в текущей ситуации интерес представляет рассмотрение особенностей клиники и токсикологии психостимуляторов (амфетаминового ряда и синтетических катинонов).

1.3. Классификация, механизмы действия и клинические эффекты психостимуляторов

Психостимуляторы амфетаминового ряда и синтетические катиноны относятся к производным фенилэтиламина и обладают схожими психоактивными

свойствами.

Амфетамин – это устоявшееся название для альфа-метилфенилэтиламина, который известен уже более 140 лет и изначально применялся как противоотечное средство [207]. Также более 100 лет назад были открыты его стимулирующие эффекты. Главным механизмом токсического действия амфетамина является увеличение высвобождения катехоламиновых нейромедиаторов из пресинаптической терминали: серотонина, дофамина и норадреналина [93, 98, 287]. Хранение указанных нейромедиаторов обеспечивается поддержанием кислой среды в пресинаптическом расширении аксона за счет работы аденозинтрифосфат (АТФ)-зависимой протонной помпы. Амфетамины попадают в нервные клетки либо путем пассивной диффузии, либо путем обменной диффузии через транспортер обратного захвата, который частично зависит от дозы [287, 357]. В низких концентрациях амфетамины высвобождают дофамин из цитоплазматического пула путем обменной диффузии в месте переносчика обратного захвата дофамина в мембране. В умеренных концентрациях амфетамины диффундируют через пресинаптическую терминальную мембрану и взаимодействуют с переносчиком нейромедиатора на везикулярной мембране, вызывая обменное высвобождение дофамина в цитоплазму. В дальнейшем дофамин высвобождается в синапс путем обратного транспорта в месте захвата дофамина. При высоких концентрациях запускается дополнительный механизм: амфетамины диффундируют через клеточные и везикулярные мембраны. Поскольку амфетамины являются основаниями, они подщелачивают везикулы, позволяя дофамину высвободиться из везикул и доставляться в синапс путем обратного транспорта. Амфетамины также могут блокировать обратный захват катехоламинов путем конкурентного ингибирования [207].

Стимуляция альфа- и бета-адренорецепторов за счет увеличения количества норадреналина приводит к появлению острых эффектов симпатомиметического токсидрома – повышению общей бдительности, появлению параноидности, иногда острого параноидного бреда и угрожающих галлюцинаций, повышению температуры тела и артериального давления, а также повышенной потливости и

расширению зрачков [369]. Серотониновые рецепторы расположены главным образом в ядрах шва и отвечают за регуляцию настроения, памяти, температуры тела, цикла сон-бодрствование. Серотониновые эффекты амфетаминов ответственны за появление галлюцинаций (в особенности за счет его влияния на 5HT-2a рецепторы), нарушения вегетативной регуляции и водно-электролитного баланса [98, 116]. Появление психотических симптомов связано в первую очередь с повышением релиза дофамина. Увеличение активности дофаминовых рецепторов в неостриатуме вызывает стереотипное поведение, а при нарушении в работе глутаматной регуляции может возникать и острая психотическая симптоматика [207].

Амфетамины представляют собой липофильные соединения, потому хорошо проникают через гематоэнцефалический барьер. Это свойство приводит к быстрому наступлению эффекта при инъекции, вдыхании или инсуффляции. При пероральном приеме достигается максимальная концентрация примерно через два часа. Амфетамины распределяются в больших объемах (примерно 3-6 литров/килограмм). Период полувыведения составляет 8-30 часов, выведение с мочой сильно зависит от pH мочи [116]. Метаболизм амфетаминов происходит несколькими печеночными путями с участием CYP1A2, CYP2D6, CYP3A4, а выведение происходит в основном почками [207].

Клиника острой интоксикации амфетамином связана с активацией симпатoadреналовой вегетативной нервной системы и может отягощаться патологией центральной нервной системы (тревога, агитация, галлюцинации, острый чувственный бред) и сердечно-сосудистой системы (тахикардия, аритмия вплоть до фатальной фибрилляции желудочков, инфаркт миокарда и другие сосудистые катастрофы) [109].

При длительном злоупотреблении амфетамином возникает рост толерантности, что определяет ежедневное употребление по типу «марафонов». Во время них нередко возникает острое психотическое шизофреноподобное состояние, которое повышает риск ауто- или гетероагрессивного поведения, причем регресс бредовых идей и общей настороженности происходит лишь в

течение нескольких дней после прекращения употребления [207]. Кроме того, есть сообщения, что после возникновения психоза на фоне интоксикации амфетамином повышается риск его повторения при следующем употреблении даже после длительного воздержания, за счет эффекта повышенной сенситизации рецепторов (киндлинга) [97, 120]. Также нередко в последствии употребления амфетаминов возникают нарушения импульсивного контроля, обсессивно-компульсивные нарушения и хронические заболевания сердечно-сосудистой системы (некротизирующие артерииты, кардиомиопатии, легочная гипертензия, пороки клапанного аппарата сердца и другие) [128, 207, 287, 357].

Метамфетамин был синтезирован из эфедрина также около 100 лет назад. За психоактивные свойства отвечает только правовращающий стереоизомер – декстрометамфетамин. Механизм данных свойств аналогичен амфетамину и связан с тем, что метамфетамин легко преодолевает гематоэнцефалический барьер, накапливается в пресинаптических терминалях аксонов и вытесняет из цитоплазматических везикул накопленные там катехоламиновые нейромедиаторы, что при нарастании их концентрации приводит к диффузированию в синаптическую щель и активации постсинаптических рецепторов. Также данное вещество может ингибировать обратный захват нейромедиаторов, тем самым потенцируя их накопление в синаптической щели [195, 217].

Известно о пероральном, ингаляционном, интраназальном, внутримышечном и внутривенном пути введения метамфетамина. Пиковые концентрации достигаются через 300 минут, затем он так же, как и амфетамин, претерпевает метаболизм в печени, выводится с мочой, причем период его полувыведения составляет 19-34 часа [207, 356].

Клиника интоксикации метамфетамином аналогична амфетамину и представляет собой симпатомиметический токсидром с выраженным психомоторным возбуждением и возможным наличием психоза с острым чувственным бредом и галлюцинациями. При объективном обследовании выявляются гипертермия, тахикардия, гипертензия, повышения трансаминаз печени и креатинфосфокиназы в биохимическом анализе крови. У 6,5%

наркопотребителей, поступающих в отделение неотложной помощи, обнаруживаются кардиальные осложнения [128].

3,4-метилendioксиметамфетамин (МДМА) – производное метамфетамина, который вместе с другими схожими по эффектам веществами получил распространенное название «экстази». По силе психотропного эффекта МДМА примерно в 10 раз слабее амфетамина, при этом наибольший эффект данное вещество оказывает на релиз серотонина, т.к. минимальная концентрация данного вещества для повышения активности серотонина в 10 раз меньше, чем доза для повышения активности норадреналина и дофамина [207, 271, 330].

По психоактивным эффектам эти вещества также называют энтактогенами (можно перевести как «вызывающие ощущение внутреннего прикосновения»), т.к. они, кроме эйфорического, вызывают также ощущение «внутреннего покоя», повышение сексуального влечения и желание общаться. Симпатомиметический и пропсихотические эффекты появляются только при высоких дозах. Однако, соматическая токсичность и смертельные случаи могут быть и при употреблении средних доз, и они связаны с фатальными аритмиями, гипертермией, рабдомиолизом, диссеминированным внутрисосудистым свертыванием [204].

Катиноны (5-2-амино-1-фенил-1-пропаноны) – это вещества природного происхождения, содержащиеся в листьях растения *Catha edulis* (кат). Данное растение употреблялось в странах Ближнего Востока с целью достижения состояния повышенной бдительности, эйфории, снижения потребности во сне, возбуждения. В начале XX века были синтезированы первые синтетические катиноны – меткатинон и мефедрон. Их пробовали использовать для терапии депрессии, но они не стали антидепрессантами. В начале XXI века вернулся интерес к данной группе НВ, стали появляться новые производные, которые распространялись под видом непищевых субстанций и потому получили распространенное сленговое наименование «соли для ванн». В настоящее время выделяют следующую химико-токсикологическую классификацию синтетических катинонов [92, 283, 375]:

1. Замещенные катиноны (катинон, меткатинон, этилкатинон и другие)

2. 3,4 – метилendioкси – производные (3,4-метилendioкси-N-метилкатинон и другие)

3. Пирролидинофеноны (альфа-пирролидинофенон, альфа-пирролидиновалерофенон (альфа-ПВФ), пировалерон, нафтилпировалерон и другие)

4. 3,4-метилendioксипировалероны (3,4-метилendioкси-пировалерон (МДПВ) и другие)

С целью получения психостимулирующего эффекта синтетические катиноны могут употребляться интраназально, ингаляционно, парентерально, интравaginaльно, в виде глазных капель, внутривенно [9]. Механизм их действия связан с повышением релиза катехоламинов (амфетаминo-подобный эффект) и ингибированием их обратного захвата (кокаино-подобный эффект). Причем мефедрон, метилон и меткатинон влияют на оба эти процесса, а производные пировалерона и МДПВ – только ингибируют обратный захват [250, 292].

Клинические проявления интоксикации всеми синтетическими катинонами состоят из характерного для всех психостимуляторов симпатомиметического токсикологического синдрома с психическими явлениями эйфории, повышения чувства удовольствия, повышения стремления общаться и ускорения мышления и речи. Порою эти состояния достигают степени психомоторного возбуждения, ажитации, может возникать гиперактивный делирий с галлюцинаторно-бредовыми переживаниями [375].

Мефедрон оказывает чрезвычайно мощное воздействие на трансмембранные переносчики серотонина и дофамина, в несколько раз превышая природные аналоги. Пиковые эффекты интоксикации наблюдаются примерно через два часа после приема препарата, действие длится 2-3 часа и проявляется эйфорией, психомоторным и когнитивным ускорением, повышением сексуального влечения и т.п. [233, 256, 349].

МДПВ является высокоселективным и мощным блокатором обратного захвата моноаминов (дофамина и норадреналина). По сравнению с кокаином, МДПВ в 50 раз более сильно повышает количество дофамина и в 10 раз –

количество норадреналина. МДПВ также подавляет транспортер глутамата подтипа I, за счет чего растормаживает двигательную активность. Эффект интоксикации МДПВ длится 2-3,5 часа и проявляется клинической картиной психомоторного возбуждения, эйфории, растормаживания инстинктов на фоне симпатикотонии [252].

Альфа-ПВФ по механизму действия также представляет собой блокатор транспортера моноаминов и, частично, агонист D1- и D2-дофаминовых рецепторов. Данное вещество считается СК второго поколения, хотя по эффектам полностью повторяет ранее известные психостимуляторы [252]. Часто более дешевый альфа-ПВФ продают под видом более дорогостоящих аналогов.

1.4. Общая характеристика психических расстройств, которые могут быть индуцированы воздействием наркотических веществ

Наркотические вещества могут вызывать различные осложнения в исходе их употребления. Они представлены различными соматическими заболеваниями и психическими расстройствами. Наиболее изученными и давно описанными из них являются синдром отмены с делирием, амнестический синдром, деменция. Появление новых высокопотентных НВ расширяет перечень этих осложнений, позволяет в клинике видеть широкий спектр различных психических нарушений [32, 33, 167]. Патогенез этих нарушений можно теоретически «вывести» из известных механизмов действия наркотических средств, что вкуче с исследованием действия наркотических веществ на животных значительно расширяет наше понимание о патогенезе аддикций, и индуцированных ими психических расстройствах. Причем использование термина «индуцированный» именно в данном контексте заменяет в последние годы ранее более распространенное обозначение данным названием спектра психических расстройств, связанных с психогенной «индукцией».

МКБ-10 была принята в 1994 году, потому в главе про психические нарушения, связанные с употреблением ПАВ, она скорее отражает реалии того

периода [45]. Перечень групп психоактивных веществ в ней ограничен, синтетические аналоги природных НВ не представлены. Среди возможных индуцированных психических расстройств выделяется синдром отмены с делирием – F1x.4 (возникновение делирия на фоне интоксикации предполагает отнесение состояния к группе Психотических расстройств), Психотическое расстройство – F1x.5, Амнестический синдром – F1x.6, Резидуальные и отсроченные психические расстройства – F1x.7 (куда входит расстройство личности, аффективное расстройство, деменция и др.).

Критерии диагностики индуцированных расстройств в МКБ-10 дают достаточно подробное качественное и количественное описание возможной вариации симптомов. Например, для Психотического расстройства вводятся следующие критерии диагностики [45]:

А. Психотические симптомы характеризуются яркими галлюцинациями (обычно слуховыми, но часто затрагивающими более одной сферы чувств), ложными узнаваниями, бредом и/или идеями отношения (часто параноидного характера), психомоторными расстройствами (возбуждение или ступор), аномальным аффектом, который варьирует от сильного страха до экстаза, сознание обычно ясное, хотя возможна некоторая степень его помрачения и развиваются на фоне употребления вещества или в пределах 2 недель после приема ПАВ.

Б. Психотические симптомы сохраняются не менее 10 дней, к концу 1 месяца должны ослабнуть.

В. Расстройства сохраняются не более 6 месяцев.

Уточняющим знаком может быть характер преобладающих симптомов: F1x.50 шизофреноподобное, F1x.51 преимущественно бредовое, F1x.52 преимущественно галлюцинаторное, F1x.53 преимущественно полиморфное, F1x.54 преимущественно депрессивное, F1x.55 преимущественно маниакальное, F1x.56 смешанное.

Таким образом, МКБ-10 определяет четкие временные границы начала симптомов (до 2 недель), длительность от 10 дней до 6 месяцев, при этом к концу

первого месяца должна быть динамика на уменьшение выраженности симптомов. Также есть описание клиники психоза с преобладанием ярких галлюцинаций, острого бреда, ложного узнавания и т.д. Другие возможные виды индуцированных психических расстройств сведены в одну группу (F1x.7).

МКБ-11 обновляет некоторые положения МКБ-10 в связи с новыми вызовами в области наркологии. Так, вводятся новые классы наркотических веществ, которые предлагается дифференцировать от природных аналогов: синтетические каннабиноиды, синтетические катиноны, МДМА и связанные вещества. Также предлагается целый спектр психических расстройств, которые могут быть связаны с употреблением НВ (Таблица 1) [33].

Таблица 1 – Психические расстройства, которые могут быть индуцированы приемом НВ

Класс наркотических веществ	Индуцированные психические расстройства					
	Делирий	Психотическое расстройство	Аффективное расстройство	Тревожное расстройство	Обсессивно-компульсивное расстройство	Нарушения импульсного контроля
Каннабиноиды	да	да	да	да	нет	нет
Синтетические каннабиноиды	да	да	да	да	нет	нет
Стимуляторы, включая амфетамины, метамфетамины и меткатионы	да	да	да	да	да	да
Синтетические катиноны	да	да	да	да	да	да

Для диагностики каждого расстройства из приведенного перечня МКБ-11 предлагает однотипный набор критериев, определяющих причинно-следственную связь возникновения психического расстройства с употреблением НВ (на примере Психотического расстройства) [33]:

1. Расстройство характеризуется психотическими симптомами (например,

бредом, галлюцинациями или дезорганизованным мышлением или поведением), которые развиваются во время или вскоре после интоксикации или синдрома отмены (не позднее чем 1 месяц).

2. Интенсивность или продолжительность психотических симптомов существенно превышает проявления психотических нарушений восприятия, когнитивных функций или поведения, которые характерны для интоксикации или синдрома отмены.

3. Симптомы не объясняются лучше другим психическим расстройством, таким как шизофрения или расстройство настроения с психотическими симптомами, при которых симптомы предшествуют употреблению ПАВ, симптомы уменьшаются при воздержании от повторного употребления.

4. Симптомы не являются проявлением другого медицинского состояния.

5. Симптомы вызывают значительный стресс или значительные нарушения в личной, семейной, социальной, образовательной, профессиональной или других важных сферах функционирования пациента.

Таким образом, в критериях МКБ-11 отсутствует отметка о максимальной возможной длительности симптомов, временная «рамка» для начала проявления симптомов продлена до 1 месяца после последнего употребления, добавлены указания на важность исключения других причин и доказательства субъективного дистресса и объективного снижения функционирования.

DSM-V-TR предлагает все психические и поведенческие расстройства, связанные с употреблением ПАВ (substance-related disorders) подразделять на расстройства связанные с употреблением ПАВ (substance use disorders) и расстройства, индуцированные употреблением ПАВ (substance-induced disorders) [167]. Причем ко второй группе относится синдром интоксикации, синдром отмены и индуцированные психические расстройства (психоз, биполярное расстройство, депрессивное расстройство, тревожное расстройство и др.), и под этими расстройствами подразумевается симптоматическая презентация физиологического эффекта воздействия ПАВ на центральную нервную систему. Для индуцированных ПАВ психических расстройств не предполагается отдельных

категорий, а классификатор отправляет в главы про соответствующие нозологии. В DSM-V-TR приведен следующий перечень индуцированных ПАВ психических расстройств [167] (Таблица 2).

Таблица 2 – Диагнозы психических расстройств в DSM-V-TR, ассоциированные с употреблением ПАВ

Диагноз \ НВ	Психоз	Делирий	Биполярное расстройство	Депрессия
Каннабиноиды	И	И	-	-
Психостимуляторы	И	И	И/О	И/О
Диагноз \ НВ	Тревожное расстройство	Обсессивно-компульсивное расстройство	Расстройства сна	Сексуальные расстройства
Каннабиноиды	И	-	И/О	-
Психостимуляторы	И/О	И/О	И/О	И/О
Примечание – И – возникает на фоне интоксикации, О – возникает на фоне синдрома отмены, И/О – возникает на фоне интоксикации или синдрома отмены				

Таким образом, рассматриваемая классификация представляет возможность наиболее широкой диагностики индуцированных психических расстройств для группы психостимуляторов (куда входит кокаин, препараты группы амфетамина и синтетические катиноны), но для делирия и психотических нарушений предполагается возможность начала на фоне интоксикации. Для каннабиноидов допускается возможность появления психотических расстройств, делирия или тревожных расстройств, начиная с момента интоксикации, а расстройств сна на фоне интоксикации или на фоне синдрома отмены. Появление депрессивных индуцированных нарушений, индуцированных биполярного аффективного расстройства (БАР), обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР) или сексуальных расстройств при употреблении каннабиноидов не предполагается [167].

Общим подходом DSM-V-TR для дифференциации первичных психических расстройств и вторичных, которые возникают с связи с употреблением ПАВ, является клинико-катамнестический – т.е. для индуцированных ПАВ расстройств должна быть четкая причинно-следственная связь с синдромом интоксикации ПАВ

или синдромом отмены, или расстройство не должно в дальнейшем давать обострения без связи с употреблением. В каждом случае врачу предлагается выносить клиническое суждение о том, что лучше объясняет данное состояние пациента – факт употребления или первичное психическое расстройство [167].

Например, для Индуцированного ПАВ психотического расстройства предлагаются следующие диагностические критерии:

А. Наличие одного или обоих симптомов: 1) Бред, 2) Галлюцинации.

В. Есть доказательства в анамнезе, результатах физикального осмотра или лабораторных тестах, что симптомы появились непосредственно после употребления ПАВ, и что причинное вещество может вызвать такие индуцированные симптомы.

С. Имеющиеся симптомы нельзя лучше объяснить первичным психотическим расстройством (например, когда симптомы психоза предшествовали началу употребления ПАВ, симптомы присутствовали более 1 месяца после появления и т.д.).

Д. Нарушения возникают не только в момент делириозного помрачения сознания.

Е. Нарушения вызывают клинически значимый дистресс и нарушения в социальной, профессиональной или других важных областях жизни пациента.

Таким образом, можно сделать вывод, что DSM-V-TR дает очень мало количественных параметров и мало описания клинических особенностей таких психозов, опираясь только на выявление непосредственной причинно-следственной связи и клиническое суждение врача.

В Таблице 3 приведено сравнение диагностических подходов к верификации диагноза Индуцированного ПАВ психического расстройства в различных современных классификациях.

Таблица 3 – Сравнение подходов к диагностике индуцированных ПАВ психических расстройств в различных диагностических системах

Параметр	МКБ-10	МКБ-11	DSM-V-TR
Группы психоактивных веществ	9 групп НВ	14 групп НВ (добавлены синтетические каннабиноиды, синтетические катиноны, МДМА-подобные вещества, диссоциативные препараты, кофеин отделен от других психостимуляторов)	10 групп НВ, синтетические НВ не отделены от природных
Временной критерий появления симптомов индуцированного психического расстройства	До 2 недель для психотического расстройства. Не определено для других индуцированных расстройств	До 1 месяца для всех индуцированных расстройств	Не определено
Максимальная длительность симптомов	10-180 дней для психотического расстройства, со снижением симптомов к концу первого месяца. Не определено для других индуцированных расстройств	Не определено	Не определено
Описание клиники расстройств	Подробное	Краткое	Краткое
Перечень допустимых для диагностики индуцированных расстройств	Делирий, психотическое расстройство, отсроченные и резидуальные расстройства	По сравнению с МКБ-10 добавлены: аффективное расстройство, тревожное расстройство,	По сравнению с МКБ-10 добавлены: биполярное и связанные с ним расстройства, депрессивное расстройство,

		обсессивно-компульсивное расстройство, нарушения импульсного контроля, амнестическое расстройство, деменция	тревожное расстройство, обсессивно-компульсивное расстройство и связанные с ним расстройства, расстройства сна, сексуальные дисфункции
--	--	---	--

Помимо общепринятых диагностических систем, для определения наличия причинно-следственной связи между употреблением ПАВ и психозами широкое обсуждение в клинической литературе получили критерия Хилла, которые были сформулированы для доказательства причинной связи между факторами внешней среды и возникновением болезни [322]. Они включают следующие показатели: высокая сила связи по данным регрессионного анализа, согласованность результатов (по данным различных исследований), специфичность (определенная причина приводит к определенному результату), биологическая правдоподобность (наличие доказанного патогенетического механизма, объясняющего эту связь), когерентность (согласованность с общими знаниями о болезни), биологический градиент (увеличение дозы или экспозиции причинного фактора приводит к усилению проявлений болезни), экспериментальные доказательства (из опытов на клетках или животных моделях заболеваний), временная последовательность (воздействию причинного фактора всегда предшествует появление нарушений) [220]. Причем наиболее важным считается фактор временной последовательности, потому именно он нашел отражение в используемых классификациях.

Наиболее исследованным являются критерии Хилла для доказательства связи употребления каннабиса и возникновения психозов: риск иметь психоз у потребителей каннабиса, в среднем в 3 раза выше, чем у не употребляющих, есть зависимость симптомов психоза от дозы и частоты употребления НВ, возможность каннабиноидов вызывать психоз доказана на животных [172, 202]. Для

психостимуляторов таких исследований меньше и доказательство их возможности вызывать психоз и другие непсихотические осложнения является предметом дискуссий [301].

Далее будут представлены актуальные сведения про индуцированные психостимуляторами психические расстройства на основании проведенных систематических обзоров литературы.

1.4.1. Психотические расстройства, вызванные воздействием психостимуляторов

Под психотическим расстройством (F1x.5) в МКБ-10 подразумевается осложнение употребления НВ, которое возникает непосредственно в момент интоксикации или на фоне синдрома абстиненции и проявляется яркими галлюцинациями (слуховыми или полимодальными), ложными узнаваниями, бредом и/или идеями отношения, психомоторными расстройствами (возбуждение или ступор), аномальным аффектом. Сознание пациентов при этом обычно ясное, хотя иногда возможна некоторая степень его помрачения. Для данного расстройства характерно снижение проявлений к концу 1 месяца и полная редукция в период до 6 месяцев [45].

Влияние психостимуляторов на возникновение психотических симптомов привлекало внимание ученых достаточно давно. Так, в 2004 году вышел систематический обзор С. Curran et al. [158], где было показано, что у пациентов с наличием расстройств шизофренического спектра употребление психостимуляторов вызывает появление психотических расстройств в 50-70% случаев, а у людей без такой отягощенности приблизительно в 30% случаев после употребления. Для метамфетамина суммарный риск появления психотических расстройств оценивается в 40% [204], для синтетических катинонов – в 38% [92]. В одном из последних мета-анализов [92] было сделано заключение, что в настоящее время у нас недостаточно знаний об индуцированных синтетическими катинонами психозах, эта тема требует дальнейшего углубленного изучения.

По данной тематике в последние годы опубликованы результаты нескольких диссертационных исследований. Так С.А. Ракитин (2023) [46] в своей работе ставил целью описать клинико-динамические особенности психозов, развившихся на фоне употребления синтетических психоактивных веществ. Для этого на выборке в 54 мужчины, которые имеют психические и поведенческие расстройства, связанные с употреблением психостимуляторов (по критериям МКБ-10), проводилось проспективное наблюдение за клиникой индуцированных психозов и многократная психометрическая оценка. Для синтетических катинонов были описаны три клинические формы психозов: полиморфный вариант (F15.53 по МКБ-10), галлюцинаторный вариант (F15.04, F15.52), бредовой вариант (F15.51), делирий (F15.03), депрессивно-ипохондрический вариант (F15.54). При этом по времени возникновения при употреблении синтетических катинонов психозы были чаще интоксикационные, чем абстинентные (53,7% против 46,3%). Ведущим психопатологическим синдромом был бредовой и галлюцинаторно-бредовой (66,7%), причем наиболее часто встречались истинные зрительные галлюцинации угрожающего характера и бред преследования. Средняя длительность таких психозов – 3 дня. Наиболее оптимальной стратегией терапии признана дезинтоксикация с умеренной седацией бензодиазепинами.

Другое диссертационное исследование психотических расстройств, связанных с употреблением синтетических катинонов, было выполнено В.В. Северцевым (2023) [54]. Всего в исследование было включено 176 пациентов, из которых у 98 были психотические расстройства. В исследовании установлено, что психотические расстройства, вызванные воздействием синтетических катинонов, могут протекать в трех клинических формах: делириозной, бредовой (паранойяльный синдром) и полиморфной формах (галлюцинаторно-бредовой синдром). Психозы чаще развиваются в период интоксикации, чем при абстиненции. Предикторами развития психозов являются: возраст старше 30 лет, употребление веществ с альфа-ПВФ, отказ от участия в реабилитационных программах. Разработана прогностическая модель вычисления риска наступления психоза на основании логистической регрессии. Повторные психозы развиваются

в 42,8% случаев (в 23,5% они возникают на фоне продолжения употребления и являются экзогенными типами реакции, а у 19,4% – на фоне трезвости и являются проявлениями начавшейся шизофрении). Для терапии рекомендованы четыре группы препаратов: бензодиазепины (инициальный этап терапии), средства для наркоза в отделении реанимации (при выраженном психомоторном возбуждении и соматических нарушениях), типичные антипсихотики (при выраженном психомоторном возбуждении и психопатологической симптоматике), атипичные антипсихотики (при отсутствии психомоторного возбуждения).

В диссертационной работе А.В. Маркова (2024) [30] больше внимания уделялось оценке реабилитационного процесса у пациентов, перенесших индуцированный синтетическими катинонами психоз. Всего было включено в исследование 186 пациентов, находящихся в реабилитационных центрах. На основании ретроспективной оценки историй болезни были выделены следующие варианты психотических расстройств: шизофреноподобное психотическое расстройство (F15.50), преимущественно бредовое психотическое расстройство (F15.51), преимущественно галлюцинаторное психотическое расстройство (F15.52) и полиморфное психотическое расстройство (F15.53). Самым частым видом галлюцинаций были слуховые галлюцинации, самой частой фабулой бреда – идеи преследования. При шизофреноподобной форме психоза наблюдались также вербальные псевдогаллюцинации, бредовые идеи воздействия, ощущения «открытости мыслей» и «сделанности действий» – то есть психические автоматизмы. Причем у пациентов с синдромом зависимости полиморфизм симптоматики выше, чем при пагубном употреблении. При дифференциации затяжных форм шизофреноподобных психотических расстройств и шизофрении предлагалось учитывать, что при первом расстройстве нет приступообразности в динамике симптомов и нет специфического апато-абулического дефекта. На этапе реабилитации последствия перенесенного психотического эпизода могут быть представлены в виде: затяжных форм с шизофреноподобной симптоматикой, для которых рекомендуется продолжать лечение амбулаторно; резидуальных психотических расстройств с поздним (отставленным) дебютом по типу

«флешбэк»; различных аффективных нарушений. Суицидальные интенции выявлены в 26,7% случаев. Наиболее важными факторами просуицидальной активности у этих лиц являются суицидальные интенции в анамнезе, депрессивные нарушения на фоне повышенной тревоги, сформированная зависимость и галлюцинаторно-бредовая симптоматика.

В работе М.С. Хохлова (2019) [73] подробно оценивалось суицидальное поведение у больных, злоупотребляющих синтетическими психостимуляторами, причем все они были набраны в постпсихотический период стационарного лечения. В выборку из 180 человек вошли потребители синтетических катинонов: альфа-ПВФ, МДПВ, мефедрона. Суицидальное поведение было обнаружено у 16,7% респондентов (из них 85% – мужчины). Наиболее часто суицидальное поведение было представлено в виде антивитаальных переживаний и суицидальных мыслей, реже были суицидальные замыслы, намерения и попытки (самый частый способ – передозировка наркотиком). Чаще всего суицидальное поведение было связано с коморбидной аффективной патологией. Для них была предложена специальная реабилитационная программа.

В терапии данных состояний предлагалось использование бензодиазепинов и антипсихотиков, что вместе с психосоциальными интервенциями, направленными на снижение риска рецидива употребления НС повышает длительность ремиссий и психотических симптомов [204].

1.4.2. Делирий, вызванный воздействием психостимуляторов

Индукцированный воздействием ПАВ делирий характеризуется острым состоянием с нарушениями внимания и ориентировки с типичными признаками состояния помраченного сознания, которое развивается в процессе или вскоре после интоксикации, а также на фоне синдрома отмены при употреблении ПАВ [33]. При этом важно учитывать, что количество и продолжительность использования НВ должны быть способны вызвать делирий, а имеющаяся симптоматика не объясняется в большей мере другими психическими или

соматическими расстройствами. Частой ошибкой является диагностика Абстинентного состояния (синдрома отмены) с делирием (F1x.4) вместо Психотического расстройства. По логике МКБ-10 и других современных диагностических систем Абстинентное состояние с делирием обязательно должно сопровождаться выраженным помрачением сознания с нарушением ориентировки пациента (только в месте и времени при более легком состоянии, или полной дезориентировкой при тяжелом аментивном течении) и выраженным снижением когнитивных функций, чего при ПР не отмечается [384].

Если судить по количеству найденных описаний, то наиболее изученным (а, возможно, и наиболее часто встречающимся) является делирий при употреблении МДПВ. Это согласуется с исследованиями на животных, которые подтверждают кратно больший психостимулирующий эффект МДПВ по сравнению с другими катинонами и веществами амфетаминового ряда, а также его влияние на агрессивное поведение со склонностью к потенцированию при длительном применении [96].

Сложно было установить дозу синтетических катинонов, которую люди принимали перед возникновением делирия: лишь некоторые работы приводят такие сведения и обычно это были достаточно большие цифры (4000 мг [118], 750 мг [119], 2000 мг [235]). Синтетические катиноны имеют дозозависимый эффект и, видимо, для возникновения делирия необходимо быстрое поступление достаточно крупной дозы вещества. Описаны случаи различных способов введения данных веществ, после которых возник делирий – аппликационный [88, 103, 117, 235], прием *per os* [82, 118, 119, 289], курение [21, 118], внутривенное введение [21]. Можно предположить, что СК имеют достаточно хорошую всасываемость независимо от пути введения, потому при любом способе употребления возможно развитие делирия.

В некоторых случаях возникновению делирия предшествовало регулярное употребление СК – от нескольких дней до 1 месяца [104, 117, 119, 235, 266, 290], а в других – делирий возник даже после однократного употребления [83, 117]. Можно допустить, что при систематическом употреблении происходит

сенситизация мишеней действия СК и в качестве финального «спускового крючка» делирия может выступать прием даже относительно небольшой дозы, в то время как для «запуска» делирия при однократном применении должно быть быстрое поступление большой дозы вещества и, возможно, склонность психики к такого рода реакциям. В разбираемых исследованиях не были обнаружены значимые предикторы риска развития делирия.

В подавляющем большинстве случаев делирий возникал в течении нескольких часов после употребления СК и был связан с интоксикацией, а не с абстинентным синдромом [117–119, 266, 289]. Данная клиническая особенность может быть интерпретирована в связи с особенностями действия СК. В отличие от ПАВ, которые влияют на тормозные системы мозга (например, этанол, который является агонистом ГАМК-А рецепторов) и всегда вызывают делирий на фоне абстинентного синдрома и «перевозбуждения» мозга за счет «эффекта отдачи», СК являются агонистами возбуждающих систем (катехоламинов) и потому необходимое для делирия «перевозбуждение» мозга возникает непосредственно на пике интоксикации.

В клинической картине изучаемых делириев помимо триады основных симптомов (нарушения сознания, ориентировки и внимания), во всех описанных случаях у больных было психомоторное возбуждение с выраженной симпатикотонией, в подавляющем большинстве случаев были и психотические симптомы, такие как бред – обычно острый чувственный с параноидной фабулой [103, 117], галлюцинации – чаще истинные зрительные [117, 118, 235], бессонница, агрессивность, выраженная в форме гетероагрессии (что являлось поводом для вызова полиции и применения специальных техник деэскалации) или аутоагрессии (что в некоторых случаях заканчивалось суицидом) [65, 118, 119]. При сравнении индуцированных СК делириев и психозов по степени психотических симптомов по шкале BPRS выявлено, что делирии имеют больший средний балл выраженности [54]. При сравнении полученных особенностей с клиникой делирия, связанного с другими причинами (например, наиболее часто встречающегося т.н. «органического делирия» при деменциях), можно заключить, что индуцированный

СК делирий всегда гиперактивный, всегда психотический (с галлюцинаторно-параноидными проявлениями), всегда с растормаживанием инстинктов вплоть до гетеро- и аутоагрессии.

Среди используемых эмпирических методов терапии можно выделить 5 основных стратегий: 1) дезинтоксикация и общие реанимационные мероприятия; 2) применение бензодиазепинов; 3) применение антипсихотиков; 4) применение пропофола; 5) применение кетамина и налтрексона. Первые 4 стратегии показали свою эффективность, причем сравнительной разницы между ними не выявлено [16]. Это логично укладывается в патогенетическую концепцию, где делирий рассматривается как «перевозбуждение» мозга с дисбалансом возбуждающих и тормозных нейромедиаторных систем мозга со значительным перевесом в пользу первых. Потому общие реанимационные мероприятия и дезинтоксикация помогают поддерживать жизненно важные функции и дождаться момента окончания психотропного действия СК, бензодиазепины усиливают тормозные влияния за счет агонизма к ГАМК-А рецепторам, а антипсихотики убирают эффект переизбытка дофаминовой стимуляции за счет блокады постсинаптических D2 – рецепторов. Применение кетамина [300] и налтрексона [235] не имело положительного результата, т.к. опиоидная система и NMDA-рецепторы, видимо, не задействованы значительно в патогенезе данного расстройства.

В большинстве случаев индуцированные СК делирии заканчивались полным выздоровлением в течение нескольких дней, больные выписывались с полной критикой и восстановлением психического статуса [54, 88, 103, 289, 368]. Среди причин смерти выделяли серотониновый синдром, острые сосудистые катастрофы (инфаркты, аритмии и инсульты), суициды и несчастные случаи (возникающие на высоте психомоторного возбуждения) [117, 118, 257, 266]. Данных, которые позволили бы говорить о предикторах прогноза течения индуцированного СК делирия в найденных работах недостаточно. Также в связи с небольшим количеством эмпирических данных невозможно сравнивать СК между собой по изучаемым параметрам.

1.4.3. Аффективные расстройства, вызванные воздействием психостимуляторов

Психостимуляторы амфетаминового ряда и синтетические катиноны объединяют схожие механизмы действия, заключающиеся в повышении активности катехоламиновой нейротрансмиссии, что вызывает широкий спектр аффективных проявлений [235]. Также, за счет этого влияния на мозг, они могут провоцировать широкий спектр аффективных психических нарушений. Помимо известных и описанных эффектов, связанных с синдромом интоксикации (опьянения) и синдромом отмены (абстиненции), они также могут провоцировать психические расстройства, возникающие в связи с употреблением и сохраняющиеся на более длительное время, чем может проявлять себя интоксикация или опьянения. В МКБ-10 данные расстройства описаны в категории F15.72 Остаточное (резидуальное) аффективное расстройство и имеют соответствующие проявления [45].

В момент интоксикации именно позитивные аффективные реакции являются частью основного психопатологического комплекса, который и определяет выбор психостимуляторов наркопотребителями как предпочтительного употребляемого вещества. Так, в исследовании дискуссионных онлайн-форумов наркопотребителей в сети «Интернет» с целью изучения знаний о последствиях и токсичности, связанных с использованием синтетических катинонов, авторами исследования было просмотрено 303 темы с 2854 сообщениями. В результате контент-анализа было выявлено, что основным психологическим эффектом при интоксикации, о котором сообщили респонденты, была эйфория. Пользователи выделяли эйфорию в качестве основы для выбора конкретного НВ и сообщали о связанных с эйфорией субъективно переживаемых эффектах, таких как «блаженство», «тепло тела», «эмоциональность», «уверенность», «счастливые мысли» и «подъем настроения». Пользователей также интересовали эмпагогенные эффекты, связанные с данными НВ – такие как «активное слушание», «нежность», «признательность за музыку», «эмоциональная близость», «чувство опьянения»,

«ощущение счастья» и «благодарности и любовь ко всем». Некоторые люди использовали синтетические катиноны в качестве альтернативы антидепрессантам и сообщали, что они «более эффективны», но не на долгий период [345]. Некоторые авторы описывают также повышенную чувствительность половых органов и повышение либидо как часть аффективного синдрома у наркопотребителей [22, 340].

Также есть описания двухфазности аффективного синдрома после употребления психостимуляторов: первая фаза интоксикации – чувство легкости, бодрости во всем теле, подъем настроения, ускорение мыслительных процессов, появляется четкость, ясность восприятия, звуки становятся отчетливее и приятнее, вторая фаза – собственно эйфоризирующее действие. В случае внутривенного введения эйфоризирующий эффект может наступать быстрее и сильнее [52].

Среди сопутствующих соматических симптомов выделяется выраженная симпатикотония, которая обуславливает следующие проявления: психомоторное возбуждение, двигательные автоматизмы, тахикардию, паркинсонизм, тремор, гипертензию, боль в груди, гипертермию, мидриаз, а в случаях выраженной интоксикации может возникать полиорганная недостаточность [94, 286, 379].

Для сочетанного употребления психостимуляторов и алкоголя были выполнены исследования на добровольцах. Так, 12 пациентов, которые до этого длительное время употребляли психостимуляторы, в эксперименте получили однократную пероральную дозу одного из четырех типов комбинаций: мефедрона (200 мг) и алкоголя (0,8 г/кг), мефедрона-плацебо и алкоголя (0,8 г/кг), мефедрона (200 мг) и плацебо-алкоголя, а также два плацебо вещества. Дизайн исследования был двойным слепым, плацебо контролируемым, рандомизированным и перекрестным. В результате выявлено, что комбинация двух ПАВ вызывала усиление сердечно-сосудистых эффектов мефедрона и более сильное чувство эйфории и благополучия по сравнению с отдельным приемом мефедрона или алкоголя [299].

У некоторых пациентов при длительном употреблении психостимуляторов наблюдается снижение эйфоризирующего эффекта, и ожидаемые позитивные

эмоциональные эффекты сменяются на дисфорию, тревогу или депрессию [243]. В этом может проявляться эффект нейроадаптации к хроническому поступлению ПАВ.

Самым частым аффективным нарушением, связанным с употреблением психостимуляторов, является депрессия. В крупных популяционных исследованиях распространенность депрессии, индуцированной всеми классами ПАВ, оценивается в 0,26% в общей популяции, при этом подчеркивается, что такие пациенты значительно реже соглашаются принимать лекарственную терапию, чем пациенты с другими видами депрессии [168]. В США распространенность индуцированных депрессий среди потребителей всех психостимуляторов оценивают в 13-64% [147]. Также в США на выборке более 43 000 взрослых людей было выявлено, что количество ангедонии и депрессии повышено среди потребителей кокаина и метамfetамина. Причем это касается и тех, кто употреблял данные вещества однократно, и тех, кто имеет синдром зависимости [99]. Поиск нейрональных субстратов, влияющих на возникновение индуцированной ангедонии, по мнению ученых может помочь понять патогенез этого симптома в целом [176].

В исследовании депрессивных нарушений у потребителей «солей» в России, где использовалась психодиагностическая многофакторная методика «Mini-Mult», было обнаружено, что у зависимых показатели по шкале D «Депрессия» с высокой степенью статистической значимости выше, чем у здоровых лиц (соответственно 58,75 и 43,25; $t = 5,82$). Этот результат можно объяснить прежде всего «синдромом отдачи» от стимулирующего эффекта СК, также это может быть связано с нарастающим чувством страха, мыслями о смерти, низкой самооценкой, стигматизацией наркомании и формированием личности наркозависимого человека [7].

В многочисленных экспериментах на лабораторных животных было выявлено, что синтетические катиноны являются мощными ингибиторами захвата дофамина и серотонина из внеклеточного пространства обратно в цитоплазму нейронов, особенно это касается их N-этиловых аналогов, что объясняет

дозозависимое поведение, включающее эйфорию, а также некоторые побочные эффекты интоксикации синтетическим катиноном, включающими депрессию [176, 339]. Мыши, которым вводили данные вещества, демонстрировали поведение, указывающее на депрессию [166]. Также крысы, лишённые приема кокаина или метилендиоксипировалерона (МДПВ) после периода его длительного употребления (моделирование синдрома отмены), демонстрировали усиление тревожного и депрессивного поведения [160, 244, 339]. Причем наблюдалось значительно более высокое и стойкое увеличение блокады обратного захвата дофамина в случае МДПВ, чем в случае кокаина [283]. Злоупотребление метамфетамином приводит к негативным эмоциональным состояниям, включая депрессивные симптомы во время отмены наркотиков. Однократная высокая доза метамфетамина вызывает у мышей длительное депрессивно-подобное поведение, связанное с постоянным нарушением лобностриарного дофаминергического и серотонинергического гомеостаза. Воздействие метамфетамина в раннем возрасте может привести к острым эффектам, подобным антидепрессантам, сразу после хронического воздействия, тогда как долгосрочные эффекты после отмены являются депрессогенными [351]. В совокупности данные показывают, что отказ от хронического воздействия метамфетамина вызывает тревогу и депрессивное поведение, связанное с аберрантными изменениями белков в нервных путях, связанных с мозговым нейротрофическим фактором (BDNF). МДПВ вызывает чувство эйфории и повышенную возбудимость, но также может приводить к паранойе, агитации и депрессии [346]. Некоторые эксперименты связывают этот эффект с антагонизмом к N-метил-D-аспаргатным (NMDA) рецепторам [377]. В случае амфетамина также предполагается участие каналов временного потенциала рецепторов (transient receptor potential), которые регулируют приток и отток ионов кальция в клетки головного мозга, и тем самым принимают участие в генезе депрессии в последствии употребления кокаина [201].

Для метамфетамина доказана способность модулировать иммунные клетки организма, что определяет отсроченные последствия употребления препарата, которые могут проявляться в виде нервно-психических расстройств и повышать

восприимчивость к инфекционным заболеваниям. Кроме того, изменения цитокинового баланса от метамфетамина связывают с нарушением гематоэнцефалического барьера, что приводило к изменению пластичности мозга, создавая длительную нейротоксичность. Из-за этого данное ПАВ может активировать процессы преждевременного старения и усугублять нарушения, которые приводят к хроническим неинфекционным заболеваниям, включая сердечно-сосудистые заболевания, инсульт, депрессию и деменцию [262].

Были проведены и нейровизуализационные исследования для изучения индуцированных аффективных нарушений. У пациентов с синдромом зависимости от метамфетамина наблюдался значительно более высокий индекс гирификации в правой клиновой извилине, левой язычной извилине, двусторонней супрамаргинальной извилине, правой нижней теменной извилине и правой дорсальной передней поясной извилине, а также меньшим объемом левого прилежащего ядра. Авторы установили, что гирификация правой нижней теменной извилины может быть потенциальным нейронным субстратом, лежащим в основе аффективных симптомов, возникающих на фоне воздержания от употребления метамфетамина [122].

В систематическом обзоре с включением 47 отдельных исследований было продемонстрировано, что употребление метамфетамина повышает риск депрессии и психоза, а также повышает смертность пациентов от суицида и передозировок. Помимо того, употребление психостимуляторов – это фактор повышенного риска заболеваемости ВИЧ-инфекцией и другими инфекциями, передающимися половым путем [249]. Суицидальные попытки у пациентов могут наблюдаться как на высоте интоксикации, так и в постинтоксикационный период. Так, по данным обзора судебно-медицинских записей о смертях от самоубийств в 2021 году в США выявлено, что в случае интоксикации психостимуляторами частыми нейропсихиатрическими побочными эффектами являются ажитация, агрессивность, раздражительность, измененное сознание, кратковременный психоз с параноидальным бредом, зрительные и слуховые галлюцинации, преходящая мания, усиление сенсорных переживаний, головные боли, головокружение,

судороги, спутанность сознания и амнезия. Нередко в этом состоянии пациенты бывают ауто- и гетероагрессивны [276]. Обычно за острым периодом опьянения следует "синдром отдачи" с депрессией, тягой к наркотикам, тревогой, паникой, суицидальными мыслями и суицидальными попытками [275]. Во время теоретического анализа случаев передозировки у больных, поступивших в отделения неотложной помощи за последние годы отмечено, что у некоторых потребителей психостимуляторов наблюдаются такие осложнения как серотониновый синдром, делирий и психоз [211].

Влияние различных психостимуляторов на аффективные симптомы отличается. По анализу форума наркопотребителей установлено, что среди синтетических катинонов наибольшая эйфория возникает после употребления МДПВ и мефедрона. Альфа-ПВФ, этакатинон и метилон вызывали легкую эйфорию, 3-метилметкатинон был описан как самое мягкое из производных катинона [345]. В исследованиях специалистов-наркологов приводятся следующие описания: клиника интоксикации амфетамином – это эйфория, проявления которой имеют сходство с гипоманиакальным или смешанным состоянием, наблюдающимся при шизоаффективных психозах. Метамфетамин – злоупотребляющие выделяют две фазы действия: «приход», продолжающийся несколько минут (эта фаза наиболее приятна) и собственно эйфория, проявляющаяся стимулирующим эффектом, аналогичным амфетаминовому, но более выраженным. Экстази – способствует повышению настроения и бодрости. Мефедрон – эффект, напоминающий среднее между эффектами МДМА и метамфетамина. Метилендиоксипировалерон – обладает выраженным возбуждающим действием на центральную нервную систему. Метилон – обладает психостимулирующим действием, схожим с действием МДМА [49].

1.4.4. Тревожные расстройства, вызванные воздействием психостимуляторов

Одним из наиболее распространенных психопатологических симптомов, отмечаемых среди потребителей психостимуляторов, является тревога. Симптомы

повышенной тревожности могут возникать как во время интоксикации психостимуляторами и являться частью синдрома интоксикации, так и быть частью абстинентного синдрома. Кроме того, тревожные расстройства могут начинаться после окончания действия психоактивного вещества и являться самостоятельным психическим расстройством, которое было спровоцировано приемом данных ПАВ. Около 40% обратившихся за лечением потребителей психостимуляторов сообщили о симптомах тревоги и истории тревожных расстройств [204]. С другой стороны, было обнаружено, что от 24 до 43% пациентов с тревожными расстройствами в течение жизни употребляли психоактивные вещества с психостимулирующими свойствами, в качестве попытки самолечения [133].

Из крупного национального проспективного исследования в Австралии известно, что 28,1% больных, употреблявших психостимуляторы (чаще всего метамфетамин), в течение последующих 12 месяцев будут иметь тревожное расстройство [153]. Кроме того, распространенность коморбидного тревожного расстройства, появившегося на протяжении всей жизни, оценивается в среднем в 30,2% у людей, употребляющих метамфетамин [217]. Также риск возникновения тревожных расстройств повышен и у их потомства: у детей метамфетамин-зависимых родителей чаще встречалось генерализованное тревожное расстройство (2,5%), специфическая фобия (9,2%) и тревожное расстройство, связанное с сепарацией (4,2%) [285].

Для всех наркопотребителей веществ амфетаминоподобной структуры, по сравнению со сверстниками без такого употребления, характерна статистически значимая большая представленность панического расстройства [358]. В крупном популяционном исследовании в США выявлена положительная статистически значимая корреляция между диагностированием у пациентов тревожного расстройства и расстройств, связанных с употреблением наркотических веществ [245].

Острые эффекты интоксикации психостимуляторами включают эйфорию, ускорение мышления и речи, идеи грандиозности. Они часто сопровождаются преходящими психотическими симптомами, такими как параноидные бредовые

идеи и галлюцинации, особенно при высоких дозах или быстром способе введения (например, внутривенно или путем курения). Во время пика действия наркотика описываются повторяющиеся, стереотипные или ОКР-подобные симптомы. Через несколько часов после этого появляются такие проявления как тахикардия, бессонница, беспокойство и симптомы тревоги. Эти симптомы могут достигать порога начала панической атаки. При постоянном употреблении ПАВ преходящие панические атаки, возникающие в связи с употреблением, могут превратиться в самостоятельное паническое расстройство, которое может развиваться независимо от дальнейшего употребления наркотических веществ [105]. Часто тревожное расстройство проявляется в виде агорафобии, социофобии, панического расстройства или ОКР-синдрома [195]. Есть описания клинических случаев, где достаточно длительные тревожные расстройства были спровоцированы однократным приемом 3,4-метилендиоксиметамфетамина [232].

Тревожные расстройства характерны не только для тех, кто активно употребляет, но и для тех, кто перестал употреблять психостимуляторы – даже после прекращения риск остается повышенным. Также часто тревожному состоянию сопутствует расстройство сна [258]. Уровень тревоги при этом может быть различным: в одном из исследований выявлено, что 34,3% человека в период синдрома отмены метамфетамина испытывали симптомы тревоги, в том числе 20,0% – легкой тревоги, 11,9% – умеренной тревоги и 2,4% – тяжелой тревоги [174]. В ряде работ было обнаружено, что употребление более чем одного психостимулятора повышает вероятность развития у больных тревожного расстройства и аффективной патологии [106].

В проспективном исследовании, где изучалась связь между тревожными расстройствами, употреблением психоактивных веществ и функциональными показателями (катамнез через 3 года) у наркопотребителей с диагностированным тревожным расстройством была выявлена большая вероятность госпитализации, чем у наркопотребителей без тревожных расстройств [204]. Кроме того, наличие тревожного расстройства было связано с более частым употреблением метамфетамина, худшим соблюдением режима лечения, а также более чем в три

раза увеличивало вероятность попытки самоубийства в течение жизни по сравнению с лицами без диагноза тревожного расстройства [217].

Известно, что половые различия существуют в особенностях употребления психостимуляторов: так, частота употребления метамфетамина среди мужчин старше 18 лет составляет в среднем 8,7 на 1000 населения, в то время как среди женщин – 4,7 на 1000 человек. Женщины, по сравнению с мужчинами, начинают употреблять метамфетамин раньше, переходят к регулярному употреблению в более короткие сроки и демонстрируют признаки более сильной зависимости от метамфетамина [309]. Синдром отмены метамфетамина у женщин также сопровождался более высоким процентом связанных с прекращением приема наркотика гиперсомнии (женщины – 77,2% против мужчин – 64,8%), усталости (77,5% против 70,3%) и психомоторной заторможенности (64,5% против 57,0%) [162]. Есть различия и в терапевтических особенностях – число посещений реабилитационных учреждений мужчинами в среднем в 2,3 раза больше, чем женщинами [98]. Пациенты-женщины чаще употребляют наркотики (2-5 раз в неделю или чаще) и полинаркомания у них в анамнезе обычно связана с симптомами тревоги во время синдрома отмены при прекращении употребления метамфетамина [106].

Риск возникновения тревожного расстройства у женщин выше, чем у мужчин. Также у женщин имеется тенденция к соматизации тревожного расстройства, что наблюдается и при тревоге после отмены психостимуляторов [356].

Данные гендерные различия могут быть связаны с гормональным фоном – эстроген уменьшает нейровоспаление, вызванное метамфетамином, снижая продукцию интерлейкина-1 (IL-1) [279]. Имеются примеры положительной терапии эстрогенами, при которой уменьшается тревога, нейровоспаление и апоптоз нейронов [279]. Окситоцин оказывает положительное действие на симптомы тревоги, подавляя гиперактивность в мезолимбических, базальных отделах переднего мозга и гиппокампе, которые могут лежать в основе зависимости и толерантности к широкому спектру наркотиков. Некоторые данные

говорят о способности окситоцина ослаблять физические и поведенческие эффекты, связанные с отменой наркотиков. Этот нейропептид с анксиолитическими и антистрессовыми свойствами может быть перспективным средством терапии [191].

Главная теория о возникновении тревожных расстройств вследствие употребления психостимуляторов связана с тем, что все ПАВ с психостимулирующим эффектом повышают релиз катехоламинов (дофамина, серотонина, норадреналина), а при окончании их действия возникает «синдром отдачи», активность катехоламиновой нейротрансмиссии снижается и возникают связанные с этим симптомы тревожности [37].

Кроме того, повышение тревоги с трансформацией в тревожные расстройства может быть связано с другими системами мозга. При употреблении психостимуляторов было зафиксировано увеличение числа нейронов с эстрогеновыми рецепторами ($ER\alpha$) и дофаминергической трансмиссии, активация которых в свою очередь приводила к анксиогенному и локомоторному эффектам [326]. После отмены психостимуляторов было описано уменьшение нейропластичности мозга, нейротоксичность, связанная с увеличением синаптического окисления дофаминовых рецепторов и образование хинонов [273].

Некоторые авторы описывают роль в этом процессе гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Метафетамин повышает проницаемость ГЭБ, вызывая его повреждение за счет изменения структуры белков. Повышенная температура тела, окислительный стресс и воспаление, на которые влияет метамфетамин, также влияют на проницаемость ГЭБ. Метафетамин вызывает периферическое повреждение почек и печени, что приводит к токсическому уровню аммиака в крови и, как следствие, в мозге. Аммиак, который не выводится печенью в нормальном режиме, накапливается и вызывает окислительное повреждение эндотелиальных клеток, активацию матриксных металлопротеаз и нейровоспаление через активацию микроглии и астроцитов, что также приводит к нарушению работы ГЭБ. Эти повреждения не являются необратимыми, и потребители могут восстановиться, по крайней мере, частично, при длительном

воздержании от употребления ПАВ [287].

Некоторые данные свидетельствуют о том, что дисфункция слизистого барьера кишечника, приводящая к повышению кишечной проницаемости, играет важную роль в патофизиологии тревоги, стресса, депрессии, снижении когнитивных способностей. Нарушение целостности кишечной стенки, повреждение эпителиальных клеток кишечника и нарушение плотных соединений приводит к «утечке» макромолекул микробных продуктов и микробиоты из просвета кишечника в системную циркуляцию, брыжеечные лимфатические узлы, селезенку и печень. При одновременном повышении проницаемости ГЭБ после употребления метамфетамина эти компоненты, полученные из кишечника, способны проникать в мозг [264]. Уровень противовоспалительной бактерии *Faecalibaculum* в кишечнике также снижался под действием метамфетамина, что говорит о том, что микробный дисбиоз может усиливать воспаление в толстой кишке. Данные теории нашли подтверждение в опыте на мышах [213].

Есть работы по изучению влияния психостимуляторов на иммунную систему. При употреблении метамфетамина снижался уровень хемокина CCL3 в плазме крови. Снижение уровня CCL3 на периферии может иметь важное значение для рекрутирования иммунных клеток, особенно макрофагов и нейтрофилов, в местах травм или инфекций. Снижение инфильтрации иммунными клетками может также способствовать более медленному заживлению ран, связанному с употреблением метамфетамина, и развитию нейровоспаления [284]. При употреблении амфетамина увеличивается содержание противовоспалительных интерлейкинов (IL-1, IL-6, IL-8) в плазме крови [263].

Многочисленные поведенческие эксперименты на лабораторных животных подтверждают анксиогенный эффект, а также когнитивные нарушения, нарушения памяти и поведения животных при употреблении психостимуляторов [347].

Первая рекомендация для терапии данных пациентов может включать изменение образа жизни с увеличением количества физических упражнений. Так включение в программу реабилитации зависимых от метамфетамина 8-недельной программы физических упражнений (по 60 минут 3 раза в неделю) показало

значительное влияние на снижение симптомов депрессии и тревоги по сравнению с группой контроля [348]. Основным результатом повышения количества физической нагрузки является улучшение способности к когнитивному контролю, снижение тяги к наркотикам, улучшение физического здоровья и качества жизни [179]. Физические упражнения также показали свою преобладающую эффективность по сравнению с когнитивно-поведенческой терапией (КПТ), имея более явно выраженный эффект в снижении уровней депрессии и тревожности, вызванных употреблением метамfetамина [179].

В отношении эффективности применения КПТ мнение исследований разделилось: ряд работ свидетельствует об ее эффективности [247], а с другой стороны – в систематическом обзоре литературы, посвященном терапии расстройств, связанных с употреблением метамfetамина, авторы отмечают, что среди изученных ими работ лишь одна показала убедительные результаты [149].

В качестве фармакотерапевтического лечения повышенной тревожности в период синдрома отмены психостимуляторов рекомендуется использовать дневные транквилизаторы. Для купирования бессонницы лучше использовать антидепрессанты со снотворным эффектом или малопотентные антипсихотики-седатики и избегать гипнотиков. При выраженной тревоге с психомоторным возбуждением можно использовать транквилизаторы коротким курсом, если же они не обеспечивают адекватного успокоения или у пациента есть психотические симптомы, можно рассмотреть возможность добавления антипсихотического препарата с седативным эффектом [265]. Антидепрессанты следует применять с осторожностью из-за риска развития серотонинового синдрома.

Одним из факторов эффективности лечения индуцированного тревожного расстройства является сокращение употребления психостимуляторов и профилактика срывов [90]. Другими факторами прогноза являются: пол пациентов – у женщин тревожное расстройство протекает тяжелее, женщины чаще возвращаются к употреблению психоактивных веществ [142], и социальные условия проживания пациентов – чем они ниже, тем более неблагоприятный прогноз, приверженность терапии – больные, которые досрочно прекращают

психо- или фармакотерапию, реже избавляются от тревожного расстройства [247].

1.4.5. Обсессивно-компульсивное расстройство, вызванное воздействием психостимуляторов

Возможность индукции ОКР путем применения психостимуляторов доказана в экспериментах на животных. Так, в Институте экспериментальной медицины (Санкт-Петербург) проведена серия опытов, где доказано, что введение фенамина (либератора дофамина) вызывало у крыс появление паттернов ОКР в поведенческих экспериментах, причем степень выраженности такого поведения имела дозозависимый эффект [35]. Введение лабораторным животным трициклического антидепрессанта кломипрамина в ранний постнатальный период повышало у них тревожность, персеверации, склонность к накоплению пищи и вызывало ухудшение рабочей памяти в последующий период жизни [80]. В экспериментах D. Eilman et al. (2005) [183] показано, что введение взрослым крысам D2/D3 агониста квинпиrolа вызвало у них ОКР-подобное поведение, которое купировалось через несколько дней применения кломипрамина. Также продемонстрировано, что введение крысам кокаина вызывает у них интенсивное стереотипное поведение самоочищения (селф-груминга) и другие ОКР-подобные симптомы.

На основании анализа выбранных публикаций, где приводятся цифры распространенности ОКР у наркопотребителей, которые превышают распространенность в общей популяции (в среднем 2%), можно сделать вывод, что употребление амфетамина повышает риск возникновения ОКР приблизительно в 3 раза [357], метамфетамина – приблизительно в 4 раза [277]. Для потребителей метамфетамина, у которых есть соматическая или психиатрическая коморбидность, этот риск еще выше: для потребителей с коморбидной ВИЧ-инфекцией количество ОКР – 26,1% (выше в 13 раз) [357], для потребителей, которые переносили индуцированный психоз – 24,8% (выше в 12 раз). Также можно предположить и значительное влияние синтетических катинонов, т.к. они

показали свою высокую потентность в исследованиях индуцированных психозов и делириев [9], но пока для ОКР таких работ не выполнено и это является перспективой для продолжения исследований.

Не только употребление ПАВ может провоцировать ОКР, но и ОКР повышает риск возникновения расстройств, связанных со злоупотреблением: около 11% всех пациентов с ОКР имеют «второй» диагноз [366]. Среди наиболее часто употребляемых ПАВ выделяются алкоголь и опиаты, на амфетамин приходится 0,6% среди всех пациентов с ОКР [366].

Такая двухсторонняя взаимосвязь ОКР и аддиктивного поведения объясняется схожими нейрофункциональными и генетическими патогенетическими механизмами. Так при использовании данных из крупной популяционной выборки (более 6 млн. респондентов) с анализом степени родства братьев и сестер, а также данных по конкордантности монозиготных и дизиготных близнецов, были получены оценки вклада в ковариацию между ОКР и злоупотреблением/зависимостью от ПАВ: генетические факторы – 56%-68%, факторы окружающей среды – 32-44% [109].

При проведении функциональной магнитно-резонансной томографии у пациентов с ОКР и пациентов с зависимостью от психостимуляторов было обнаружено, что функциональная связность правой нижней и правой верхней орбитофронтальной коры (ОФК) была аномально снижена при обоих расстройствах, причем баллы по показателям тяжести компульсивных симптомов положительно коррелировали со снижением правой орбитофронтальной связности. Также в обеих группах были ослаблены функциональные связи между ОФК и дорсально-медиальной премоторной и поясной корой головного мозга, были ослаблены в обеих группах пациентов, но в группе ОКР достоверно больше [121]. На основании модели эндофенотипов ОКР данное нейрофункциональное нарушение должно вызывать преобладание таких клинических нарушений как неуправляемый страх и интолерантность к неопределенности [367].

На поведенческом уровне связь между ОКР и последствиями воздействия изучаемой группы ПАВ рассматривается в рамках парадигмы вероятностного

реверсивного обучения. Адаптивное поведение предполагает компромисс между гибким обновлением действий при изменении окружающей среды и игнорированием редких негативных событий, когда окружающая среда стабильна. Цель такой адаптации поведения – максимизировать количество подкрепления и уменьшить число негативной обратной связи. И при ОКР, и при зависимостях этот компромисс сдвинут в сторону «застревания» на старых моделях. Вероятностное реверсивное обучение моделирует этот компромисс в вычислительном измерении и позволяет оценить влияние различных ПАВ на ее отдельные параметры. Применение амфетамина и метамфетамина доказано снижает доступность D2-дофаминовых рецепторов в стриатуме, вызывая увеличение персеверативного негибкого поведения, а применение в эксперименте D2/D3 агониста прамипексола повышало активность стриатума и уменьшало данные показатели [152]. Использование фармакологических агентов, влияющих на данный нейромедиаторный домен, является перспективным направлением исследований: в одном рандомизированном двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании прамипексол доказал свою эффективность по снижению персеверативного поведения при употреблении кокаина и амфетамина [251].

Подробных исследований, которые сравнивали бы первичный и индуцированный ОКР по клиническим параметрам мало: в одном приводятся данные, что принципиальных различий не обнаружено [357], в другом – что при индуцированном ОКР более выражены контрастные навязчивости и компульсивный счет [156]. Сочетание употребления психостимуляторов и ОКР повышало риск выхода на инвалидность и снижало образовательный уровень мужчин [366], повышало степень депрессивных нарушений и рискованного поведения [325], но при этом эти пациенты имели более длительные по продолжительности воздержания от употребления при более выраженной интенсивности крейвинга [277]. Социо-демографических предикторов возникновения индуцированного ОКР обнаружено не было [357].

Наличие ОКР при зависимости от ПАВ (в том числе и психостимуляторов) требует отдельного внимания и учета при проведении терапии. Так, в

сравнительном исследовании было продемонстрировано, что пациенты, получавшие терапию, направленную на ОКР и на нарушения, связанные с приемом ПАВ, дольше оставались вовлечены в терапевтическую программу, демонстрировали большее снижение тяжести симптомов ОКР и имели более высокие показатели общего воздержания при 12-месячном наблюдении [196].

1.4.6. Расстройства контроля побуждений, вызванные воздействием психостимуляторов

Одним из новых видов индуцированных НС расстройств можно считать расстройства контроля побуждений [33]. В МКБ-11 к этой группе отнесено четыре типа нарушений: Пиромания, Клептомания, Компulsive расстройство сексуального поведения и Периодическое эксплозивное расстройство. Причем по сравнению с МКБ-10 (Глава F63 Расстройство привычек и влечений) в этом разделе были убраны две нозологии (Патологическое влечение к азартным играм – было перенесено в раздел аддикций, Трихотилломания – в ОКР-спектр расстройств) [45].

Единственный найденный обзор литературы по этой теме был проведен в 2014 году, и в него включались работы на английском, турецком и французском языках [110]. На тот момент главной нейробиологической причиной расстройств контроля импульсов считалась нехватка ингибирующего влияния лобной доли, связанная с дисфункцией серотонинергической и норадреналинергической системы (наиболее достоверно эта дисфункция изучена для гемблинга, даже предлагалось оценивать риск "игрового срыва" по концентрации метаболитов норадреналина в ликворе), а также патология дофаминергической системы, связанной с функционированием центра подкрепления (эти нарушения преобладают при других расстройствах). В этом контексте у людей с такими личностными особенностями как импульсивность или постоянный поиск новизны была отмечена высокая активность вентрального стриатума. Дофаминергические ПАВ могут чрезмерно стимулировать мезолимбические и мезокортикальные дофаминергические пути [102]. Согласно этому мнению, дофаминовые рецепторы

в мезолимбических и мезокортикальных дофаминергических путях имеют постоянное ингибирующее влияние на контроль системы вознаграждения, а при их внешней стимуляции происходит повышение склонности к патологическому повторению поведения.

Наиболее изученной индукция импульсивных нарушений является у больных болезнью Паркинсона, которые получали терапию дофаминергическими препаратами. В начале 90-х годов XX века описано возникновение пандинга после начала терапии леводопой [200]. В дальнейшем у этих пациентов с болезнью Паркинсона, получающих терапию дофаминовыми агонистами, описали импульсивную гиперсексуальность, которая уменьшалась после снижения дозы препарата или добавления налтрексона [272]. Средняя распространенность гиперсексуальности у пациентов с диагнозом болезнь Паркинсона, получающих заместительную терапию, составляет приблизительно 2,7% и увеличивается до 7,4% у пациентов, получающих терапию прямыми агонистами дофамина [270]. Более редкими проявлениями нарушений контроля побуждений у этих пациентов были импульсивные покупки, kleптомания, агрессивность [385].

В дальнейшем индуцирование импульсивных расстройств было описано и при применении других препаратов, являющихся агонистами D2 и D3 дофаминовых рецепторов: каберголина, бромокриптина и хинаголида при гиперпролактинемии [86, 214, 360], арипипразола, прамипексола и ропинирола [315], а также луразидона и других антипсихотиков третьего поколения [225]. Также есть описания случаев возникновения kleптомании при высоких дозах венлафаксина (более 225 мг в сутки), когда по фармакодинамическому действию появляется влияние препарата на дофаминовые рецепторы. Симптомы kleптомании уменьшались после снижения дозы препарата или добавления Налтрексона [84, 269].

M. Fusaroli et al. (2023) провел анализ данных системы регистрации побочных эффектов FDA за 17 лет для выявления взаимосвязи появления импульсивности как осложнения терапии дофаминовыми агонистами и антипсихотиками. Было выявлено 19 887 случаев индуцированной импульсивности. Из них 29,7% случаев

было связано с применением антипсихотиков третьего поколения (на арипипразол пришлось 3091 случай, брекспипразол – 229, перголид – 105, прамипексол – 2009), а 15,6% – с агонистами дофамина. Авторы вычислили, что индукция импульсивных нарушений связана с агонизмом препаратов на D3-дофаминовые и 5HT1a – серотониновые рецепторы [225].

Точные механизмы, с помощью которых психостимуляторы оказывают свое психоактивное действие еще полностью не определены. Основная гипотеза в настоящее время заключается в том, что эти препараты оказывают свое действие путем усиления нейротрансмиссии дофамина в головном мозге, особенно прилежащем ядре лимбической системы, путем активации переносчика дофамина и блокирования обратного захвата дофамина [164]. Кроме дофамина, психостимуляторы влияют также и на переносчики серотонина и норадреналина, усиливая при этом все моноаминовые системы. Длительное употребление психостимуляторов повышает количество D3 и 5HT1 рецепторов, что подтверждается данными функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) [254]. Таким образом, препараты из группы психостимуляторов по профилю рецепторной активности могут вызывать нарушения контроля побуждений, по аналогии с описанными выше наблюдениями для одобренных лекарственных средств.

Кроме того, проводились различные нейрофизиологические исследования, выявляющие связь употребления психостимуляторов и показатели импульсивности по шкале Барратта на различных уровнях организации мозговой деятельности. Имеются данные, что кокаиновая зависимость приводит к изменениям в орбитофронтальном участке префронтальной коры [224]. Известно, что именно эта зона отвечает за когнитивный контроль во время выполнения задач по принятию решений, чувствительность к вознаграждению и наказанию, сенсорную интеграцию и представление аффективной ценности подкреплений, все из которых, значительно нарушены у пациентов, употребляющих кокаин и могут являться нейрофизиологическим базисом для развития расстройств контроля побуждений.

При изучении корреляции проявлений импульсивности (по шкале Барратта) и различных нейроанатомических связей было выявлено, что импульсивность связана с более высоким уровнем функциональной связи в состоянии покоя вентрального полосатого тела с левой нижней лобной корой [314], с дорсальной латеральной префронтальной корой при кокаиновой зависимости и левого вентрального полосатого тела со средним мозгом при метамфетаминовой зависимости [267]. Также выявлено снижение объема белого вещества в нижней области лобной доли и увеличение регионарных объемов переднего поясного белого вещества при кокаиновой зависимости, которое, в свою очередь, участвует в мотивационных и вознаграждающих процессах, обнаружении ошибок в предсказании вознаграждения, внимании и мониторинге внутреннего состояния [140].

Аксональные пути префронтальной коры пересекаются между полушариями в области мозолистого тела, поэтому предполагается, что целостность белого вещества мозолистого тела также может быть нарушена у пациентов с кокаиновой зависимостью, которые имели более высокие показатели импульсивности [150]. Снижение плотности серого вещества в задней поясной извилине и вентральном полосатом теле прямо пропорционально времени воздержания от приема метамфетамина, чем дольше длительность воздержания – тем выше плотность, но она все равно значительно ниже значений у контрольных групп [205]. Пациенты с кокаиновой зависимостью показали тенденцию к уменьшению левого миндалевидного тела, и эти результаты сочетались с отрицательной корреляцией баллов по шкале Барратта по сравнению с контрольными респондентами [323]. При изучении амплитуды низкочастотных колебаний и региональной однородности при длительном и кратковременном воздержании от приема метамфетамина выявили, что по сравнению с группой кратковременного воздержания, группа длительного воздержания показала только две области, где значения данных параметров увеличились и при длительном воздержании положительно коррелировали с общими показателями шкалы Барратта [130].

R.S.C. Lee et al. (2018) провел систематический мета-обзор количественных

мета-анализов, которые были посвящены изучению влияния нейropsychологических конструкторов обсессивности и импульсивности в возникновении различных аддикций. Было продемонстрировано, что с компульсивным механизмом нарушения торможения были больше ассоциированы алкогольная зависимость и патологический гемблинг, в то время как импульсные нарушения были более представлены при других видах аддикций, в особенности связанных с употреблением кокаина [241].

Обзор L. Fattore & M. Milas (2016) был посвящен описанию гендерных различий при импульсивности при аддикциях. Половые различия в торможении и саморегуляции на поведенческом уровне хорошо известны. С эволюционной точки зрения, различное давление отбора, оказываемое на самцов и самок гоминидов, привело к различиям в их поведенческих стратегиях, которые позволили нашему виду выжить в процессе естественного отбора. Эти различия отражают изменения в нервной и структурной пластичности, которые могут лежать в основе половых различий, а также восприимчивости к разным видам наркотических средств. Зависящие от пола различия в злоупотреблении наркотиками связывают с особенностями патофизиологической регуляции импульсов и мотивации с помощью нейромодуляторов (половых гормонов) и нейромедиаторов (дофамина) [198].

В исследовании H.C. Fox et al. (2007) [171] было включено 50 потребителей кокаина и 50 здоровых испытуемых, и у них измерялась степень выраженности проблем с контролем импульсов с помощью Шкалы трудностей в регуляции эмоций – на 1-й неделе абстиненции и через 4 недели. На первой неделе после прекращения употребления наркопотребители имели трудности, связанные с пониманием эмоций, управлением эмоциями и контролем импульсов, а через 4 недели трезвости оставались только нарушения импульсного контроля, которые потом самостоятельно разрешались.

Одним из наиболее частых симптомов, который большинство исследователей относят к нарушениям контроля побуждений, является пандинг. Он представляет собой принудительное выполнение повторяющихся

механических задач, таких как сборка и разборка, коллекционирование или сортировка объектов. Например, пандинг может состоять из таких действий, как сбор камешков и выстраивание их как можно более идеально; разборка и повторная сборка наручных часов; или ведение длинных монологов, лишенных контекста. Он также может применяться к цифровым объектам, таким как компьютерные файлы и данные. Пандинг – рассматривается как наиболее тяжелая форма повторяющегося поведения, направленного на поиск вознаграждения.

Пандинг описан как осложнение при употреблении кокаина, амфетамина, метамфетамина. В исследовании A. Fasano et al. (2008) выявлено, что 38% кокаиновых наркопотребителей соответствовали предложенным диагностическим критериям для повторяющегося поведения, направленного на поиск вознаграждения, а 8% имели пандинг [141]. Испытуемые с пандингом и без него не различались по соотношению полов, возрасту, образованию, роду занятий, предрасполагающим привычкам, продолжительности употребления кокаина, часам сна, сопутствующим психическим расстройствам и сопутствующему употреблению других наркотиков. В большинстве случаев повторяющееся поведение, направленное на поиск вознаграждения, начиналось вскоре после первого приема ПАВ и, скорее всего, было связано с наличием предрасположенности к этому.

Пиромания характеризуется поведением с периодически возникающей неспособностью контролировать сильные побуждения к поджиганию, что приводит к многочисленным актам или попыткам поджога имущества или других объектов при отсутствии понятного мотива. При этом пациенты описывают нарастающее чувство напряжения, которое сопровождается желанием совершить поджог и разрешается очень приятным ощущением после завершенного действия. Пиромания, в целом, является достаточно редким диагнозом в психиатрии. В крупных судебно-психических исследованиях поджигателей-рецидивистов было установлено, что большинство из них имели другие психиатрические диагнозы.

Так, в исследовании в Финляндии за 20 лет наблюдения было обследовано 90 поджигателей-рецидивистов [246]. Среди них 68% находились в состоянии

алкогольного опьянения во время преступления. Психотические, а также умственно отсталые лица с повторяющимся стремлением совершать поджоги, были в основном "чистыми поджигателями", т.е. виновными только в поджогах. Рецидивисты-поджигатели с расстройством личности, напротив, часто демонстрировали различные типы преступного поведения, и поджоги были лишь одним из проявлений широкого спектра криминальных нарушений. Обнаружено только три субъекта (3,3%), удовлетворяющих диагностическим критериям пиромании.

При проведении подобного анализа в Австралии было взято 305 судебных заключений за 25-летний период. Было выявлено, что у 37,7% обвиняемых за поджог присутствовало психическое расстройство на момент совершения преступления. Спектр диагнозов широкий: шизофрения, биполярное расстройство, депрессия, тревожные расстройства, различные расстройства личности, 41,3% находились в состоянии алкогольного или наркотического опьянения. Пациентов с одиночным диагнозом Пиромания обнаружено не было [184].

В США в начале 2000-х годов было проведено эпидемиологическое исследование людей, склонных к совершению поджогов. В выборку вошло 43093 человек, количество поджигателей оценили в 1%. Многомерный логистический регрессионный анализ выявил сильные связи между риском совершения поджога и расстройствами, связанными с употреблением ПАВ, расстройствами поведения, антисоциальными и обсессивно-компульсивными расстройствами личности и семейным анамнезом антисоциального поведения [302].

Клептомания — это расстройство контроля над побуждениями, характеризующееся неспособностью сопротивляться желанию украсть и чрезмерным напряжением, приводящим к краже, а также сильным чувством облегчения или удовлетворения после нее. Сама кража не имеет никакого прагматичного смысла, что отличает это поведение от характерного для антисоциального криминального поведения. Возникновение индукции kleptomании описано при назначении высоких доз венлафаксина (более 225 мг в сутки), когда препарат начинает воздействовать на дофаминовые рецепторы [238].

Снижение дозировки препарата приводило к быстрому исчезновению симптомов, что подтверждало индуцированный характер расстройства.

Компульсивное расстройство сексуального поведения (КРСП) характеризуется устойчивым паттерном, проявляющимся в неспособности контролировать сильные повторяющиеся сексуальные побуждения или влечения, приводящие к определенным действиям: симптомы могут включать повторяющиеся действия сексуального характера, которые занимают ключевую роль в жизни человека до такой степени, что он пренебрегает здоровьем и личной безопасностью или другими интересами, деятельностью и обязанностями, а также многочисленные безуспешные попытки существенно изменить неадекватное сексуальное поведение.

В Бразилии было проведено исследование, в котором среди всех лиц с алкогольной и наркотической зависимостью, поступивших в клинику за год, с помощью Скринингового теста на сексуальную зависимость было выявлено 133 пациента с КРСП. Все они предпочитали употреблять кокаин и/или алкоголь. Была обнаружена значимая связь между выраженностью зависимости от кокаина и уровнем сексуальной зависимости ($p=0,0012$) [324].

Среди потребителей метамfetамина были выявлены более высокие баллы по шкале сексуальной компульсивности (средний балл по Шкале сексуальной компульсивности был равен 2,4). Сексуальная компульсивность была положительно связана с сексуальным поведением высокого риска [325]. Также 84% мужчин, употребляющих метамfetамин, сообщили что имеют половую активность в виде сексуальных марафонов. Сексуальный марафон определяется как продолжительная сексуальная активность в течение нескольких часов и даже дней [327].

Все эти данные свидетельствуют о том, что стимуляторные наркотические средства повышают импульсивность сексуального поведения и могут индуцировать КРСП.

Периодическое эксплозивное расстройство (ПЭР) характеризуется повторяющимися краткими эпизодами вербальной или физической агрессии или

разрушения имущества, причем такое поведение определяется неспособностью контролировать агрессивные побуждения, интенсивность или степень выраженности вспышек агрессии несоизмерны провоцирующим или вызывающим их психосоциальным стрессовым факторам.

Гетероагрессия при ПЭР может проявляться как высокочастотная / низкоинтенсивная агрессия, которая не является разрушающей или причиняющей вред, или как низкочастотная / высокоинтенсивная агрессия, которая является разрушительной и приносит большие повреждения. При этом агрессия всегда импульсивна и основана на гневе. Считается, что около 70% лиц с ПЭР проявляют обе формы импульсивной агрессии, 20% проявляют только высокочастотную / низкоинтенсивную агрессию и 10% проявляют только низкочастотную / высокоинтенсивную агрессию. Первоначально считалось, что импульсивно-агрессивное поведение при ПЭР является только симптомом других психических расстройств, однако эпидемиологические данные указывают на то, что возраст начала ПЭР наступает раньше, чем у большинства других психических расстройств, что позволило выделить это состояние в отдельный диагноз [143].

Взаимосвязь между агрессией и расстройствами, связанными с употреблением ПАВ, обсуждалась в литературе в течение многих лет. В целом подсчитано, что употребление ПАВ увеличивает риск агрессивного поведения в 10-12 раз. В частности, было обнаружено, что алкоголь, кокаин, амфетамины и каннабис (в порядке убывания частоты встречаемости) повышают риск агрессивного поведения [294].

При изучении эффективной терапии расстройств контроля побуждений были описаны следующие подходы [294]:

1. Полный отказ или сокращение дозы провоцирующего ПАВ
2. Психотерапия
3. Налтрексон для клептомании (есть 2 исследования, демонстрирующие эффективность)
4. Окскарбазепин и флуоксетин для ИЭР (есть 3 исследований, демонстрирующих эффективность)

5. Применение антипсихотиков имеет ограниченные доказательства эффективности [204].

1.5. Теории патогенеза психотических расстройств, вызванных употреблением психостимуляторов, и их трансформации в психозы шизофренического спектра

В большом количестве исследований установлено, что шизофрения имеет тесную взаимосвязь с аддиктивными расстройствами. Среди пациентов с шизофренией около 47% имеют признаки употребления с вредными последствиями или признаки синдрома зависимости от ПАВ на протяжении жизни, при этом в общей популяции доля таких расстройств не превышает 16% [350]. Употребление психостимуляторов пациентами с шизофренией больше в 3 раза по сравнению с общей популяцией [350].

Существует несколько основных гипотез, которые объясняют высокую распространенность аддиктивных расстройств у пациентов с шизофренией [255]:

1. Теория «стресс-диатеза»: внешние факторы среды, к которым относятся и употребление ПАВ, могут провоцировать дебют психоза у людей с высокой уязвимостью.

2. Теория «социального дрейфа»: люди с наличием предрасположенности к началу шизофрении имеют когнитивные и социальные трудности, что приводит к их вытеснению в более бедные слои общества, где чаще встречается употребление ПАВ.

3. Теория «самолечения»: пациенты с симптомами шизофрении используют нелегальные психоактивные вещества для уменьшения выраженности психопатологических симптомов.

4. Теория «дисфункции системы вознаграждения» предполагает, что патогенез аддикций и шизофрении имеет общие звенья, связанные с дофаминовой нейротрансмиссией в прилежащем ядре. В попытке «исправить» нарушения в системе вознаграждения пациенты начинают употреблять ПАВ, что в итоге

приводит к еще большим нарушениям в этой области и дебюту психотических расстройств.

С другой стороны, существует также несколько возможных теоретических моделей, которые могут объяснить трансформацию первичных интоксикационных психотических расстройств в хронические психозы шизофренического спектра.

Первая теория связывает данный процесс трансформации с явлением киндлинга (от английского слова «kindling» – разжигание). Впервые данный феномен описал V. Graham (1969) [206] в экспериментах по электрической стимуляции мозга животных. Им было обнаружено, что при повторяющейся стимуляции лимбической системы мозга животного одинаковым электрическим стимулом сначала он не вызывает никаких поведенческих и электроэнцефалографических реакций. При повторении подобной стимуляции появляются фокальные эпилептические пароксизмы, поведенческие стереотипии и, в конце, генерализованные эпилептические приступы. После появления такой повышенной чувствительности, животное на любой стимул отвечало генерализованным эпилептическим приступом, причем это свойство сохранялось в течение 1 года после прекращения регулярной стимуляции. Явление киндлинга наблюдалось только при биполярной стимуляции отделов лимбической системы, и не обнаружено при стимуляции прочих регионов головного мозга. Параметрические исследования показали, что данное явление связано с электрической межсинаптической активацией мозга и не имеет в своей основе повреждения тканей, отравления, отека или глиоза. Было доказано, что данное явление связано с комплексной реорганизацией функций, а не просто снижением эпилептического порога. Сенсibilизация одного участка лимбической системы повышала скорость для сенсibilизации другого участка [206].

В дальнейшем много исследований в этой области провел японский ученый M. Sato. Он исследовал феномен киндлинга при стимуляции различных отделов лимбической системы: амигдалы, гиппокампа, височной коры. Им было установлено, что киндлинг-эффект с появлением генерализованных эпилептических приступов возможен при стимуляции всех этих трех областей, при этом быстрее всего он

возникает при активации височной доли (требуется в среднем 12 дней стимуляции), несколько медленнее при стимуляции амигдалы (25 дней) и гиппокампа (50 дней). Также им были описаны этапы развития киндлинга при стимуляции данных трех регионов [382].

В дальнейшем R.M. Post et al. (1976) описали явление дофаминового киндлинга, когда возникновение судорог и психомоторных нарушений у животных провоцировали повторным введением одинаковых доз кокаина, и выявляли при этом повышенную концентрацию метаболита дофамина – гомованиллиновой кислоты в спинномозговой жидкости [297]. В дальнейшем M. Sato более подробно исследовал в опытах на животных дофаминовый киндлинг и обнаружил отличия его от первоначального феномена киндлинга, связанного с электрической стимуляцией – при первом виде не было поэтапного прогрессирующего электрофизиологических изменений и нарастания степени сложности эпилептических приступов, но было постепенное нарастание аномальных форм поведения [320]. То есть явления «разжигания» из области усложнения эпилептических приступов были перенесены в область рассмотрения поведенческих паттернов.

В отечественной литературе изучением концепции киндлинга при аддикциях занимался профессор В.Б. Альтшуллер, профессор Л.К. Шайдукова (2006) и другие. Они дали направление для изучения эпилептогенной концепции патологического влечения к ПАВ, в рамках которой обосновывалось применение антиконвульсантов при терапии синдрома зависимости [74, 75].

Кроме того, концепцию киндлинга расширяли и на влияние социальных факторов. Например, некоторые авторы объясняют разницу в содержании вербальных галлюцинаций у больных с психозами в разных культуральных сообществах явлениями «социального киндлинга», допуская, что религиозные верования и бытовые мировоззренческие убеждения могут «разжигать» определенный вид галлюцинаторного феномена [216]. Также есть исследования, подтверждающие наличие корреляционной связи между выраженностью симптомов шизофрении и уровнем диссоциации и травматического стресса, что авторы трактуют как подтверждения схожего с киндлингом влияния стресса на

возникновение стресс-диатеза и психотических симптомов [288].

При дальнейшем изучении влияния наркотических средств на нейрофизиологию М. Sato предложил использовать термин «обратная толерантность» (OT, reverse tolerance) для явления возникновения гиперчувствительности лимбической системы под воздействие кокаина или метамфетамина. Это стало второй теоретической концепцией, которая может объяснить трансформацию индуцированных ПАВ психозов в шизофрению. Причем было обнаружено, что обратная толерантность к дофамину препятствовала возникновению киндлинга в амигдале и наоборот. Из этого был сделан вывод, что часто наблюдаемый в клинике антагонизм психотических расстройств (в основе которых лежит повышенная чувствительность к дофамину) и эпилепсии (которая формируется с участием механизма киндлинга) связан с дофаминовыми нейронами [320].

В дальнейших исследованиях М. Sato было показано при обследовании пациентов, перенесших метамфетиновый психоз, что у некоторых из них обнаруживается гиперчувствительность к дофамину, и в дальнейшем это может приводить к обострению психотических симптомов уже вне связи с употреблением [321]. Современные работы дополняют модель сенситизации к дофамину при метамфетиновых психозах описанием других последствий этого явления – гиперактивность всех трех лимбо-кортикальных дофаминовых путей, переизбыток глутамата в коре, повреждение ГАМК-интернейронов в коре, дисрегуляция глутаматной регуляции и психоз в исходе этих нарушений [222].

При разборе клинического случая пациентки, у которой употребление кокаина вызывало психотические состояния, а затем вызвало несколько эпилептических приступов, В. Rolland et al. (2011) обсуждает возможность параллельного процесса повышения восприимчивости и к эпилептическим приступам, и к психозам на фоне повышенного уровня дофамина из-за действия кокаина. Повышение эпилептической активности тут связано с воздействием на дофаминовые D1 – рецепторы, что приводит к фосфорилированию NMDA – рецепторов, а возникновение психоза – результат влияния на дофаминовые D2 – рецепторы [328].

В последние годы чаще вместо термина «обратная толерантность» используется термин «поведенческая сенситизация» (ПС, behavioral sensitization) [120]. ПС описана после выделения специфических поведенческих проявлений при повышении уровня дофамина в стриатуме из-за влияния ПАВ – увеличение локомоторной активности, появление вторичного подкрепления и связи с первично нейтральными стимулами, усиление мотивации к выбору места и контекста, где был прием ПАВ, а также самостоятельное введение ПАВ внутрь при наличии такой возможности [135]. ПС представляет собой сенситизацию к поведенческим эффектам ПАВ в результате их повторного введения. ПС – это качественное изменение реакции мозга на ПАВ, а не просто количественное изменение эффекта [135]. ПС принципиально отличается от обучения и не связано с контекстом, когда среда влияет на силу подкрепления стимула. Также есть исследования на животных, которые демонстрируют, что они могут быть фенотипически более или менее склонны к возникновению ПС, что связано с генетическими факторами и уровнем дофамина в прилежащем ядре [135]. Причем перемещение животных в новую клетку (эффект новизны) ускорял появление ПС, что показывает, что внешние факторы, которые увеличивают релиз дофамина, ускоряют появление данного феномена [120].

Возникновение ПС имеет схожий механизм с ОТ и связано с изменениями в дофаминовых структурах, вовлеченными в регулирование моторных функций и системы вознаграждения – в первую очередь, вентрального стриатума. ПС могут вызывать прямые агонисты дофаминовых D1 и D2 рецепторов, а также вещества, опосредованно повышающие релиз дофамина – кокаин и метамфетамин. Также ПС может возникать из-за косвенной модуляции дофаминовой активности в вентральном стриатуме алкоголем, никотином, опиоидами и каннабиноидами [120]. Поскольку инъекции амфетамина в области расположения терминалей дофаминовых нейронов не вызывали появления ПС в экспериментах, а введение в вентральную область покрышки, где расположены тела этих нейронов – вызывало ПС, то клеточные и молекулярные механизмы ПС располагаются, видимо, в области тел нейронов. Причем критическую роль в этом процессе имеет

доступность D1 дофаминовых рецепторов, а также структурные изменения транспортера дофамина и G-протеина D1-дофаминового рецептора [135]. Таким образом, вентральная область покрышки среднего мозга является местом появления инициации и закрепления ПС, а прилежащее ядро – местом экспрессии ПС через увеличенный релиз дофамина [120] (Рисунок 1).

Важно отметить различия в эффектах психостимуляторов, которые наблюдают в экспериментах на животных – введение малых доз ПАВ вызывает увеличение локомоторной активности за счет увеличения релиза дофамина в вентральном стриатуме, что считают аналогом эйфоризирующего эффекта у людей, а введение высоких доз вызывает стереотипное и компульсивное поведение за счет усиления релиза дофамина в дорсальном стриатуме, что считают аналогом индуцированного психотического состояния у людей [365].

Кроме того, в экспериментах на животных доказана возможность перекрестной сенситизации, т.е. когда сенситизацию проводят одним ПАВ, а повышенная чувствительность наблюдается затем к целой группе, причем вызывать ПС могут преимущественно ПАВ, вызывающие гипердофаминергию [120]. При этом агонисты ГАМК-рецепторов и блокаторы NMDA-рецепторов чаще блокируют появление ПС.

Теория, которая объясняет возникновение шизофрении в результате «эндогенной сенситизации» к избытку дофамина в стриатуме была предложена в начале XXI века М. Laurelle [240]. Эндогенная сенситизация является аналогом ПС при изучении шизофрении, которая не была связана с употреблением каких-либо ПАВ. Обращает на себя внимание, что ПС в экспериментах на лабораторных животных, психозы, вызванные наркотическими веществами, и течение рецидивирующей шизофрении демонстрируют схожую клиническую динамику: постепенное повышение восприимчивости к аномальному поведению, психотическим состояниям и рецидивам [376].

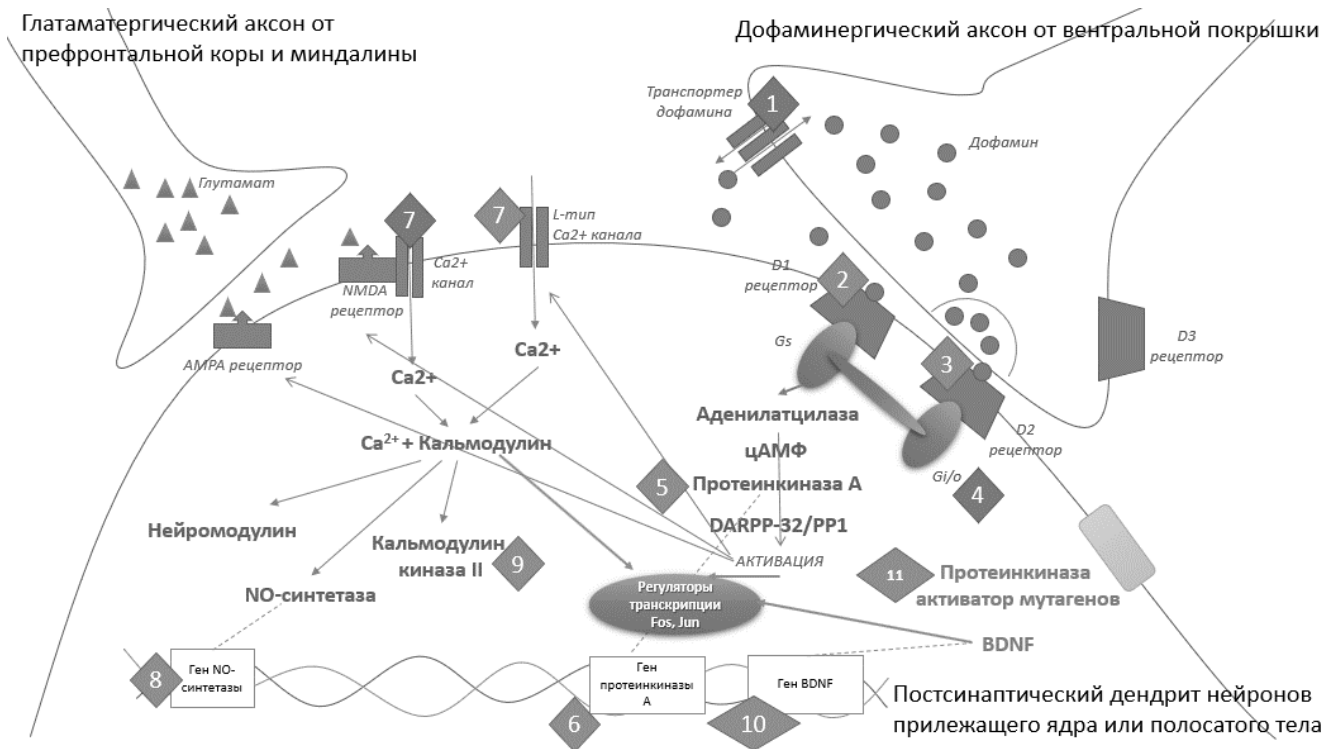


Рисунок 1 – Три внутриклеточных молекулярных каскада, участвующих в появлении ПС

Примечание – AMPA рецептор - рецептор α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты; NMDA рецептор - ионотропный рецептор глутамата, селективно связывающий N-метил-D-аспартат; DARPP-32 - фосфопротеин, регулируемый дофамином и цАМФ размером 32K [376] DARPP-32 фосфорилированный протеинфосфатазой-1 составляет каскад, который определяет функции дофамина на нервную систему. Цифрами помечены участки каскадов, на которые воздействовали при исследованиях на животных (красные ромбы – блокировали, зеленые ромбы – активировали): 1 – амфетамины влияют на транспортер дофамина, чем вызывают увеличение выделения дофамина; 2 – SCH 23390 селективный блокатор дофаминовых D1-рецепторов полностью устраняет появление ПС [181]; 3 – YM-09151-2 селективный блокатор дофаминовых D2-рецепторов, как и антипсихотики (например, сульпирид) полностью устраняет появление ПС [181]; 4 – интактивация G-белка Gi/o коклюшным токсином смещает активность в стороны Gs белка, что усиливает двигательный ответ на введение психостимуляторов. Такой же эффект вызывает введение в прилежащее ядро холерного токсина, который активирует Gs белок [157]; 5 – введение ингибитора Протеинкиназы A в область прилежащего ядра или вентральную покрышку вызывает блокаду возникновения ПС [192]; 6 – при выключении гена Протеинкиназы A ПС не возникает [163]; 7 – активаторы NMDA рецепторов, который увеличивают внутриклеточную концентрацию кальция, увеличивают эффект ПС. В то время как ингибиторы L-типа кальциевых каналов и блокаторы NMDA рецепторов препятствуют возникновению ПС [313]; 8 – блокада гена NO-синтетазы препятствует возникновению ПС [229]; 9 – блокатор кальмодулин киназы 2 препятствует возникновению ПС [312]; 10 – блокада гена BDNF препятствует возникновению ПС [185]; 11 – введение блокатора протеинкиназы активатора митогенов препятствует возникновению ПС [295].

Клинические наблюдения подтверждают связь ПС и психозов. Эффект психостимуляторов у пациентов с острым психозом делит их на 3 группы: у 40% усиливаются позитивные симптомы психоза, у других 40% – не наблюдается

изменений и у оставшихся 20% позитивные симптомы ослабевают. При том на негативные симптомы никакого влияния они не оказывают [240]. Выраженность психотических симптомов не связана с общей поведенческой активацией (эйфорией, возбуждением и пр.), потому психоз нельзя назвать результатом нарастающего возбуждения [240]. Высокая чувствительность к индуцированному психостимуляторами психозу является предиктором состояния ультравысокого риска развития психоза и высоко риска возврата симптомов после отмены антипсихотиков [240].

Опыт Японии, где во второй половине XX века был высокий уровень злоупотребления чистым метамфетамином, позволил в результате лонгитюдных исследований получить важные результаты. Повторное употребление метамфетамина вызывает у людей последовательные психические изменения, аналогичные тем, которые наблюдаются у экспериментальных животных при ПС. Первые несколько инъекций метамфетамина вызывали локомоторное возбуждение и эйфорию, но злоупотребление провоцировало психотические состояния с симптомами, которые очень напоминали параноидный тип шизофрении. Психотическое состояние обычно проходило вскоре после прекращения интоксикации, однако психоз, почти идентичный первоначальному эпизоду, часто рецидивировал после нескольких или даже однократной инъекции метамфетамина в более низких дозах, чем применялись в прошлом, и такая склонность к рецидивам сохранялась даже спустя годы и десятилетия воздержания [320]. Рецидивы могут быть вызваны не только возобновлением употребления наркотиков, но и психологическими стрессорами или употреблением алкоголя, что указывает на развитие перекрестной сенсibilизации [319]. Каждое новое обострение психоза оставляет после себя более значительные изменения личности, что может говорить о развитии эндогенной сенситизации [376]. В опытах с использованием ПЭТ было продемонстрировано, что после введения амфетамина количество дофамина в стриатуме и прилежащем ядре у больных шизофренией больше, чем у здоровых людей, что также характеризует наличие у них эндогенной сенситизации, схожей по механизму с ПС после введения психостимуляторов [376].

Дофамин является тем нейромедиатором, который определяет механизм классического обуславливания – его выделение в мезолимбическом пути опосредует процесс связи ранее индифферентного стимула и условного стимула со средой, т.е. процесс обучения. Психостимуляторы повышают количество дофамина, тем самым опосредуют «обучение наркотику». При этом в малых дозах дофамин и у людей, и у животных вызывает эйфорию, увеличение локомоторной активности, а в высоких дозах – у животных возникают стереотипии и компульсии, а у людей – психозы [248].

Одна из гипотез, объясняющих появление ПС, связана с D3-дофаминовыми рецепторами. Они являются в 70 раз более аффинными к дофамину и оказывают тормозящее влияние, в отличие от D1 и D2-рецепторов. Потому при употреблении ПАВ, приводящих к гипердофаминергии, именно D3-рецепторы первыми блокируются избытком нейромедиатора, а активирующие D1 и D2-рецепторы преобладают в своем регулирующем влиянии [161]. Антипсихотики третьего поколения, способные помимо блокады D2 рецепторов действовать также как агонисты D3-рецепторов и 5-НТ1А серотониновых рецепторов, в экспериментах на животных демонстрировали положительный эффект на снижение ПС [107].

При изучении наркозависимых, которые употребляли ПАВ со стимулирующим эффектом, обнаружено, что их показатели по шкалам импульсивности, нарушения планирования и других симптомов дефицита внимания и гиперактивности коррелируют со стажем употребления НС, и этот поведенческий паттерн авторы предлагают рассматривать как аналог ПС у людей [136]. Кроме того, ряд авторов предлагает рассматривать в патогенезе шизофрении ведущую роль не только пресинаптической дисфункции, приводящей к переизбытку дофамина в синаптической щели, но и сенситизацию постсинаптических рецепторов [248]. Косвенным доказательством наличия такого явления можно считать известное наблюдение, что у больных, которые длительное время принимают антипсихотические препараты, описаны явления сенситизации к дофамину за счет увеличения числа постсинаптических D2-рецепторов, что приводит к психозам дофаминовой гиперчувствительности [36].

1.6. Подходы к дифференциальной диагностике психотических расстройств, вызванных воздействием психостимуляторов, и психозов шизофренического спектра

Основным способом клинической дифференциальной диагностики, описываемом в МКБ и DSM, является установление причинно-временной связи между употреблением НВ и появлением психотической симптоматики. Считается, что психотические расстройства, вызванные воздействием НВ, появляются непосредственно сразу после момента интоксикации или в короткий промежуток времени после интоксикации и длятся непродолжительное время с самостоятельным разрешением. Дебют шизофрении же, по этой логике, не имеет такой четкой связи с фактом употребления. Также в некоторых классификациях есть описания различий в клинических проявлениях, но они не имеют точного дифференциального значения. Современные диагностические системы при этом несколько отлично очерчивают конкретные временные рамки данной диагностической концепции, что было подробно описано ранее.

В классическом клинико-психопатологическом подходе психотические расстройства, вызванные воздействием НВ, и шизофрения относятся к двум разным группам психических расстройств – экзогенно-органическим и эндогенным. Для первой группы Карл Бонхеффер описал ограниченный перечень неспецифических реакций мозга: оглушение, делирий, аменция, сумеречное расстройство и галлюциноз. Экзогенный психоз, по Бонхефферу, это универсальная реакция организма на экзогенную вредность, а не проявление самого эффекта повреждающего фактора. По мере развития психиатрических классификаций из списка психиатрических нозологий исчезло понятие «Органические психические расстройства», и оно было заменено на «Вторичные психические расстройства» [31].

При этом клинико-психопатологический подход продолжает развиваться. В Таблице 4 суммированы результаты современных представлений о клинической дифференциации экзогенных («синтетических») психозов и эндогенных психозов

шизофренического спектра [137, 170, 338, 343].

Причем в зависимости от влияния НВ на различные нейромедиаторные звенья патогенеза психоза можно предсказать доминирование отдельных групп симптомов в клинике психотического расстройства: при доминирующем влиянии на серотониновую нейротрансмиссию наблюдаются галлюцинаторные симптомы, при доминирующем влиянии на дофаминовую нейротрансмиссию – параноидный бред и вербальные галлюцинации, при доминирующем влиянии на норадреналиновую нейротрансмиссию – помрачения сознания [343].

Одним из новых направлений в психиатрии является прецизионная (точная) психиатрия. Она предполагает использование больших данных и машинного обучения для выявления специфических характеристик отдельного субъекта, оказывающих влияние на развитие, течение и прогноз заболевания [77]. С помощью расчета статистически значимых различий в клинических и анамнестических показателях становится возможным построить прогностические бинарные логистические регрессионные модели дифференциальной диагностики, а также сделать модели, основанные на машинном обучении.

Таблица 4 – Психопатологический и феноменологический профиль пациентов с психотическими расстройствами, вызванными воздействием НВ, и шизофренией

Психозы шизофренического спектра	Психотические расстройства, вызванные воздействием НВ
Ясное сознание	Помраченное сознание или ясное сознание
Формальные расстройства мышления	Парафрения
Потеря контакта с реальностью из-за онтологической небезопасности	Потеря контакта с реальностью из-за нестабильности объектов внешнего мира («плавающий мир»)
Первичный, метафизический, систематизированный бред	Вторичный, бытовой, несистематизированный бред
Псевдогаллюцинации	Истинные галлюцинации
Большая тяжесть позитивных и негативных симптомов по PANSS	Меньшая тяжесть позитивных и негативных симптомов по PANSS
Трансцендентальное эго («КТО я есть как мыслящий субъект, чистая функция сознания без учета опыта жизни?»)	Эмпирическое эго («ЧТО я есть как личность со своей уникальной биографией и психическим складом?»)

Слабая или полностью отсутствующая критика к состоянию, пассивность	Наличие достаточной критики к состоянию, активность
Странное и необъяснимое поведение	Агрессивность и нарушение контроля над импульсами, более высокий суицидальный риск
Апатия, ангедония, уплощенный аффект	Перевозбуждение, чрезмерная аффективность (больше симптомов депрессии и тревоги)
Больше наследственная отягощенность по психотическим расстройствам	Меньше наследственная отягощенность по психотическим расстройствам
Соматические сопутствующие заболевания: ожирение, сахарный диабет, гипертония, хроническая обструктивная болезнь легких и другие расстройства, связанные с нарушениями образа жизни	Соматические сопутствующие заболевания: кахексия, кожные высыпания, поражения слизистой ротовой полости и носа, инфекции, передающиеся половым путем, последствия множественных травм
Наблюдается снижение концентрации внимания, нарушения рабочей памяти, исполнительных функций, скорости обработки, интерпретация социальных ситуаций, которые долго сохраняются после купирования психоза	В момент психоза появляются множественные когнитивные нарушения, которые затем полностью восстанавливаются
Diagnosis ex uvantibus: Требуется долгий курс противорецидивной терапии антипсихотиками	Diagnosis ex uvantibus: Требуется только короткий курс антипсихотической и седативной терапии

В рамках данной работы было выполнено суммирование результатов отдельных исследований со сравнениями групп пациентов с шизофренией и с психотическими расстройствами, вызванными воздействием психостимуляторов, по отдельным клиническим психометрическим показателям и данным анамнеза. Результаты отдельных сравнений были пересчитаны в показатели Отношения шансов (Odds ratio) и суммированы на общих графиках (форест-диаграммах). Данные графики можно использовать для формирования клинических суждений о более вероятном диагнозе. Чем дальше от «1» находится показатель, тем более вероятным является диагноз психотического расстройства, вызванного воздействием НВ (отклонение влево) или диагноз шизофрении (отклонение вправо).

На Рисунке 2 представлены значения клинических симптомов для дифференциальной диагностики [85, 124, 127, 129, 151, 251, 296, 304, 317, 337, 363]. Большинство исследований показывают, что для пациентов с ПР, вызванными воздействием НС, характерны более низкие баллы по всем трем субшкалам PANSS (позитивные симптомы, негативные симптомы, общепсихопатологические симптомы), у них отмечается более частая и выраженная представленность слуховых, зрительных и тактильных галлюцинаций, а также психомоторное возбуждение и дезориентировка. Обонятельная модальность галлюцинаторных переживаний говорит больше о шизофрении. В активную фазу психотических переживаний данные пациенты имеют более высокие показатели по необычному содержанию мыслей (по шкале BPRS), у них более выражено активное социальное избегание (аутизм), подавление негативных автоматических мыслей, формальные нарушения мышления и грандиозные фабулы бреда

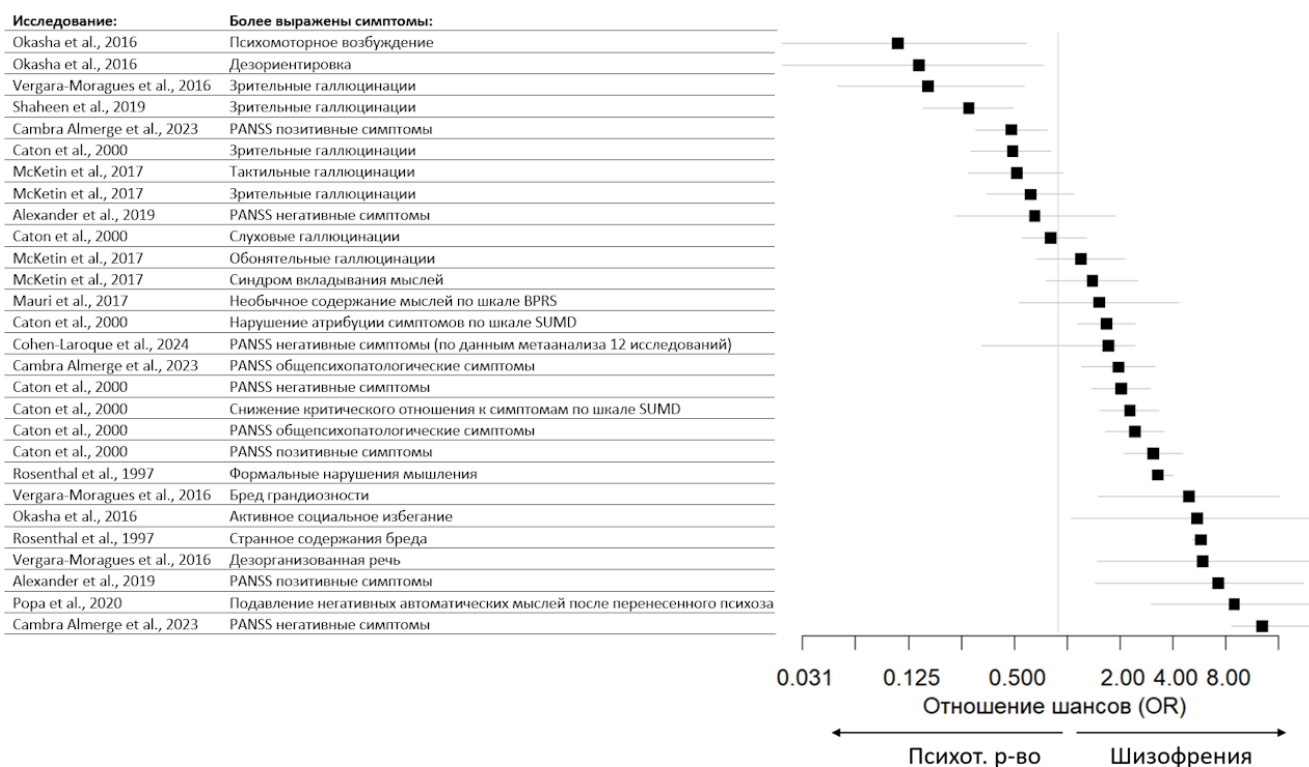


Рисунок 2 – Форест-диаграмма значения клинических симптомов для дифференциальной диагностики

Для больных с более вероятным диагнозом шизофрении также свойственно выходить из психотического состояния с более низкими показателями

критического отношения симптомов и более нарушенными значениями атрибуции симптомов (по шкале SUMD).

На Рисунке 3 представлена форест-диаграмма с дифференциально-диагностическим значением данных анамнеза [89, 127, 129, 132, 134, 138, 169, 303, 374]. Для пациентов с психотическими расстройствами, вызванным воздействием НВ, характерна более частая встречаемость в анамнезе суицидальных мыслей и суицидальных попыток, анамнеза лечения у нарколога с алкогольной или наркотической зависимостью перед данным эпизодом психоза, отягощенной наследственности по антисоциальному поведению, большее количество тюремных заключений в прошлом, а также более низкого уровня преморбидного социального функционирования и бездомности. У данных пациентов также чаще встречается психотравматический детский опыт и синдром дефицита внимания и гиперактивности в детстве.

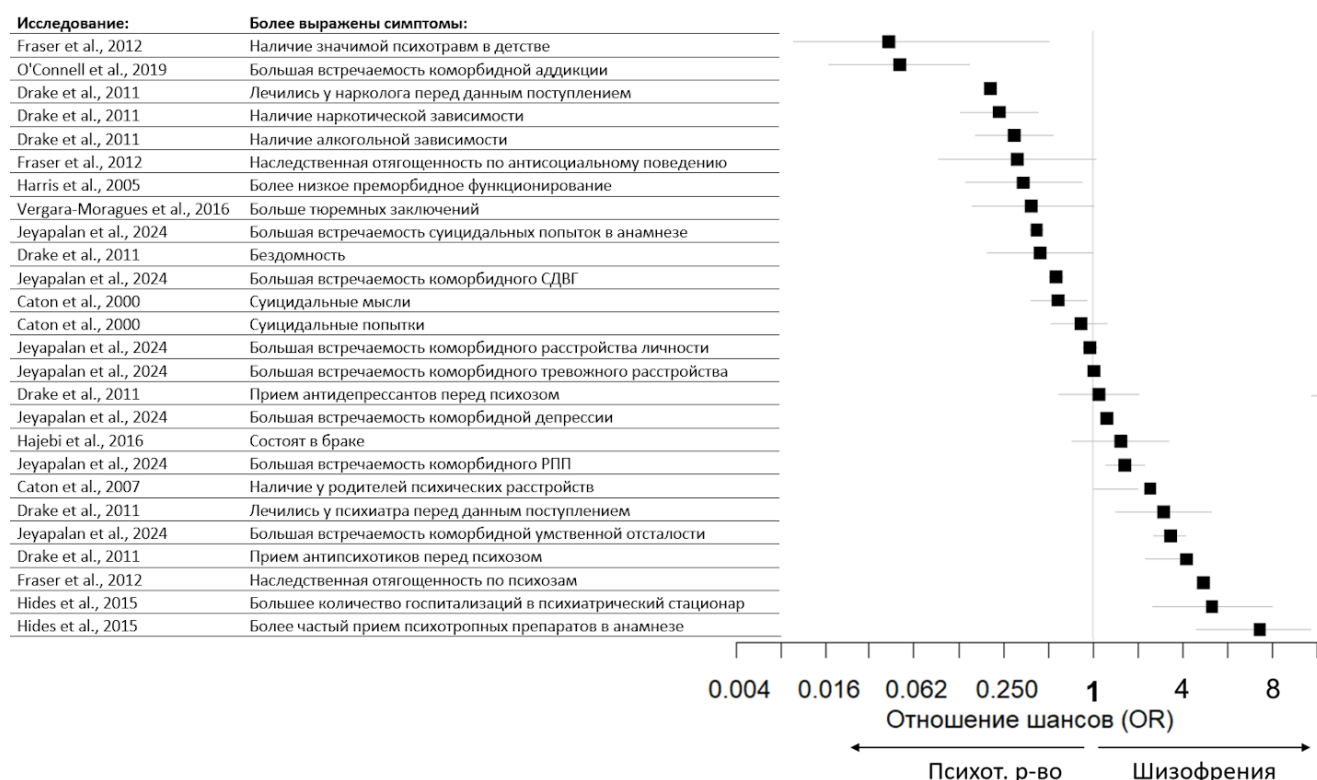


Рисунок 3 – Форест-диаграмма значения данных анамнеза для дифференциальной диагностики

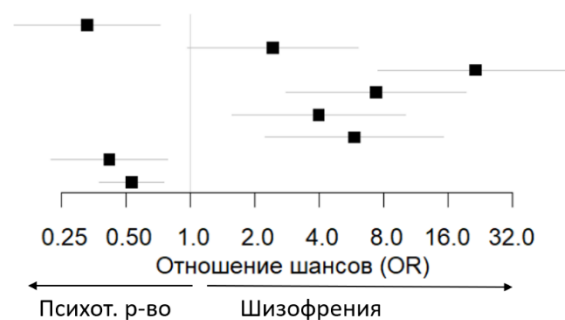
У больных с шизофренией, напротив, менее выражены суицидальные тенденции, наследственность более отягощена по психозам, они чаще имеют

коморбидные депрессии и расстройства пищевого поведения, чаще принимают антидепрессанты и антипсихотики, имеют более благополучный уровень социального функционирования и чаще состоят в браке.

Еще одним перспективным подходом является использование патопсихологических и нейропсихологических тестов (Рисунок 4) [2, 85, 228, 306, 332, 338].

Нейропсихологические данные

Исследование:	Более выражены нарушения:	
Küçük et al., 2023	Узнавание эмоций по фотографиям лиц	←
Stoychev et al., 2025	Нарушения вербальной памяти (по тесту 10 слов по Лурия)	→
Stoychev et al., 2025	Нарушения кратковременной памяти (по тесту LMT)	→
Stoychev et al., 2025	Нарушения скорости обработки заданий (по тесту TMT-A)	→
Stoychev et al., 2025	Нарушения исполнительских функций (по тесту TMT-B)	→
Stoychev et al., 2025	Нарушения визуальной памяти (в тесте BVRT)	→
Алексеев И.А. и соавт., 2025	Тест Шифровка в BACS	←
Алексеев И.А. и соавт., 2025	Тест Последовательность чисел в BACS	←



Инструментальные данные

Исследование:	Изменения на МРТ:	
Alexander et al., 2019	Большой объем темпоральной пластинки (Planum temporale) в левой гемисфере	→
Alexander et al., 2019	Большой объем теменной покрышки (Parietal operculum) в левой гемисфере	→
Blake et al., 2025	Большой объем бледного шара (globus pallidus) в правой гемисфере	→
Blake et al., 2025	Большой объем прилежащего ядра (nucleus accumbens) в левой гемисфере	→
Blake et al., 2025	Большой объем прилежащего ядра (nucleus accumbens) в правой гемисфере	→
Caldiroli et al., 2022	Более низкий уровень альбумина в крови	→

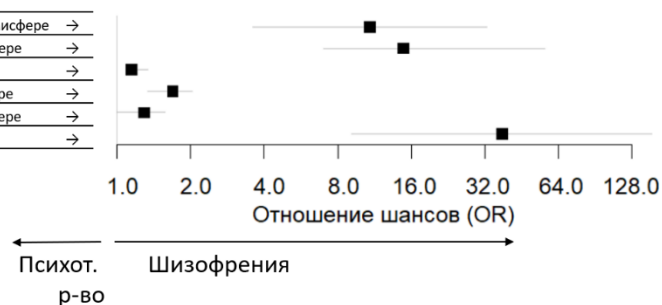


Рисунок 4 – Форест-диаграмма значения нейропсихологических и инструментальных данных

У пациентов с шизофренией наблюдаются более выраженные нарушения вербальной памяти, кратковременной памяти, скорости обработки заданий и результаты оценки исполнительских функций. А у больных с психотическими расстройствами, вызванными воздействием НВ, хуже узнавание эмоций по фотографиям лиц, а также более низкие показатели в тесте Шифровка и Последовательность чисел батареи ВАС. В целом, исследователи в этой области отмечают, что когнитивные профили при шизофрении и психотических расстройствах, вызванных воздействием НВ, различаются по степени выраженности нарушений, структуре, устойчивости и предполагаемой

обратимости. У пациентов с шизофренией обнаруживаются стабильные дефициты в области вербальной памяти, произвольного внимания и логико-семантического мышления (в основе дисфункция височно-префронтальных сетей), а у пациентов с психотическими расстройствами, вызванными воздействием НВ, профиль отличается большей вариативностью и выраженным преобладанием нарушений рабочей памяти, регуляторных функций и абстрагирования (лимбико-префронтальные сети) [2].

Было обнаружено небольшое количество работ, которые изучали инструментальные методы для проведения ранней дифференциальной диагностики (Рисунок 4) [85, 332]. При сравнении морфометрических данных было продемонстрировано, что у больных шизофренией больше объем темпоральной пластины в левой гемисфере, теменной покрывки в левой гемисфере, бледного шара в правой гемисфере, прилежащего ядра в левой гемисфере и правой гемисфере, а также более низкие показатели альбуминов в плазме крови.

1.7. Выявление маркеров шизофренического эндофенотипа как перспективный подход для дифференциальной диагностики психотических расстройств, вызванных воздействием наркотических веществ, и шизофрении

Эндофенотип – это промежуточное состояние между генотипом, т.е. набором генетической информации, и фенотипом, т.е. манифестным проявлением болезни [173]. Чаще всего, для выявления фенотипа приходится прибегать к инструментальным или лабораторным методам исследования. Выявленный с их помощью показатель может быть признан маркером фенотипа, если он встречается у большинства пациентов с изучаемым расстройством на всем протяжении манифестного течения расстройства, начиная с преморбидного периода; если он выявляется у родственников первой степени родства, которые являются носителями близкого генотипа. Изучение эндофенотипа важно для выявления клинических субтипов расстройства на основе объективных маркеров, для

объективной оценки степени тяжести болезни и для объективной оценки динамики симптомов [154].

Изучение маркеров эндофенотипа шизофрении является перспективным направлением современных исследований. Один из наиболее изученных подходов для выявления шизофренического эндофенотипа является оценка электроэнцефалограммы (ЭЭГ) [115, 234]. Это неинвазивный метод, для которого собрана достаточно серьезная доказательная база результатов. Нами была выполнена серия систематических обзоров мета-анализов для выявления ЭЭГ-маркеров эндофенотипа шизофрении, наиболее валидных для дальнейшего применения в данном исследовании.

1.7.1. Оценка ЭЭГ покоя

Одним из основателей применения ЭЭГ в медицине, психиатром Н. Berger, в 20-30-е годы XX века были даны первые описания особенностей ЭЭГ у больных шизофренией: он наблюдал у них уменьшение альфа-ритма в состоянии покоя и увеличение количества дельта-, тета- и бета-активности по сравнению со здоровыми субъектами [373]. В дальнейшем было выяснено, что альфа-ритм, который доминирует в ЭЭГ у здорового бодрствующего человека, возникает вследствие генерации сигнала в таламусе и его распространения по всем отделам коры [223]. Ретикулярное ядро таламуса через аксоны своих нейронов может гиперполяризовать клеточные мембраны таламических нейронов путем высвобождения гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), замедляя доминирующий альфа-ритм до более низкого тета-диапазона и уменьшая тем самым сенсорную передачу в кору. Медленная дельта-активность, как полагают авторы исследований в данной области, возникает в нейронах-осцилляторах в глубоких слоях коры и в таламусе, обычно подавляемых входящими импульсами от восходящей ретикулярной активирующей системы в среднем мозге – она преобладает в состоянии сна и мало выражена в состоянии бодрствования у здорового человека. Более быстрая активность в бета-диапазоне отражает активность кортико-

кортикальных и таламокортикальных нейрональных связей, которые участвуют в обработке конкретной информации. Гамма-ритм является наиболее высокочастотным и связан с решением сложных когнитивных задач [223].

В результате суммирования качественной оценки ЭЭГ покоя у больных шизофренией было выявлено, что аномальная ЭЭГ наблюдается у 20-60% пациентов, причем чаще всего она представлена снижением альфа-волновой активности и повышением доли тета-волн. Причем прием антипсихотических препаратов может повышать альфа-активность, что рассматривается как косвенное доказательство их эффективности [223]. Нарушения гамма-активности у больных шизофренией связывают с прогрессированием когнитивных расстройств [95].

N.N. Boutros et al. (2008) [361] задались целью оценить возможность использования ЭЭГ покоя как маркера наличия шизофрении. В их мета-анализ было включено 53 исследования. В них чаще использовалась количественная оценка ЭЭГ, включающая в себя математическую обработку записи. В результате было получено, что наиболее последовательные и доказательные результаты связаны с преобладанием медленных ритмов ЭЭГ у пациентов с шизофренией. Этот эффект наблюдается и у пациентов, не начинавших лечение антипсихотиками. При этом лишь в небольшом количестве исследований были представлены данные о чувствительности и специфичности полученных результатов при дифференциации шизофрении от других психических расстройств, что требует продолжения изучения данного вопроса.

В систематическом обзоре S. Galderisi et al. (2009) [193] ставилась цель оценить возможность использования ЭЭГ покоя для диагностики шизофрении с точки зрения подходов доказательной медицины. Было получено, что спектральный анализ ЭЭГ в качестве диагностического теста имеет самый низкий уровень доказательств (исследование «случай-контроль» с плохим референтным стандартом). В большинстве включенных исследований также отмечалось повышение медленной активности ЭЭГ у больных шизофренией. Что касается мета-анализа 29 исследований с 32 независимыми выборками для дельта-диапазона и 35 выборками для тета-диапазона, то был выявлен умеренный размер эффекта, и

только в одном исследовании были получены противоположные результаты для обоих показателей. Длительное течение заболевания оказало значительное влияние на дельта- и тета-диапазоны, причем у пациентов с длительным анамнезом заболевания увеличение доли медленноволновой активности было больше, чем у пациентов с первым эпизодом.

Мета-анализ S. Damiani et al. (2024) [353] был посвящен определению возможности использования ЭЭГ покоя для оценки способности к «мониторингу реальности», который представляет собой когнитивную способность различать сигналы из внешнего и субъективного пространства, которая значительно нарушается при психозах различного происхождения, вызывая характерный симптом «спутанности и внутреннего шума». В совокупности поведенческих и нейрофизиологических экспериментов было показано, что у больных с психозами снижается способность к оценке (различению) источника происхождения стимулов. Однако, для внедрения результатов в практику, по мнению авторов, требуются дополнительные исследования.

В последние годы предпринимаются попытки путем кластеризации и факторного анализа классифицировать пациентов с первичным психотическим эпизодом на основании анализа ЭЭГ покоя с выявлением скрытых факторов дифференциации. Например, в исследовании K.S. Ambrosen et al. (2023) [139] кластеризации подвергли пациентов с первым психотическим эпизодом, не получавших психофармакологического лечения. В эксперименте с помощью машинного обучения авторы поделили пациентов на четыре группы по уровню выявляемого тета- и бета-диапазона ЭЭГ: при этом было отмечено, что негативные симптомы на 69,4% связаны с изменениями тета-диапазона.

Современным подходом, использующим новые технологии для изучения ЭЭГ покоя, можно назвать машинное обучение, искусственные нейронные сети и технологии искусственного интеллекта. Так S.K. Tikka et al. (2020) [364] обрабатывал данные ЭЭГ с 256 отведениями для построения алгоритма разделения больных шизофренией и здоровых по данным такой записи. Было выделено 8 регионов для анализа и применена 6-уровневая вейвлет-декомпозиция. Точность

дифференциации больных от здоровых с помощью этого подхода составила 78,95%, а точность дифференциации пациентов с преобладанием позитивных симптомов от пациентов с доминированием негативных симптомов – 89,29%. При этом признаки, связанные с бета и гамма частотами, наиболее точно помогали различать больных от здоровых, а признаки, связанные с дельта- и тета- частотами, наиболее точно классифицировали «позитивные» и «негативные» формы болезни. Изменения в нижней лобной извилине внесли наиболее точный вклад в оба классификационных случая.

Для изучения активности крупных нейронных сетей головного мозга используют оценку микросостояний ЭЭГ. Под микросостояниями ЭЭГ понимают ограниченное число топографий (карт) потенциалов, которые остаются стабильными в течение определенного короткого периода времени (60-120 миллисекунд), после чего быстро переходят в другую топографию, которая снова остается стабильной. Это подчеркивает идею о том, что поле потенциалов ЭЭГ отражает мгновенное состояние глобальной активности нейронов, и что изменения в топографии этого поля указывают на изменения в глобальной координации активности нейронов во времени. В отличие от анализа отдельных двухмерных волн ЭЭГ, которые могут выглядеть одинаково при совершенно различных электрических процессах в трехмерном объеме мозга (это называют обратной задачей ЭЭГ), анализ микросостояний позволяет оценить состояние крупных нейронных сетей и потому частично обходит эти ограничения [159]. Впервые концепция микросостояний была описана D. Lehmann et al. в 1987 году [242]: при изучении временных рядов картографирования по поверхности головы распределения альфа-ритма с определением положений максимального и минимальных потенциалов на электродной матрице было получено, что эти крайние точки остаются в одном и том же местоположении электрода в течение определенного периода времени, а затем быстро переключаются на новое расположение электродов, при котором они снова остаются стабильными. В дальнейшем к полученным таким образом данным был применен пространственный кластерный анализ, который позволил выделить 4 основных

кластера микросостояний, которые неизменно воспроизводились в большом количестве исследований с респондентами разных возрастов и с разными клиническими состояниями (ясное сознание, состояние наркоза, гипноза и т.д.): карта микросостояния А имеет ориентацию слева направо, карта В имеет ориентацию справа налево, карта С – имеет переднезаднюю ориентацию, а карта D имеет ориентацию от задней области к передней с фронтально-центральным максимумом [159]. Считается, что микросостояния ЭЭГ являются нейрофизиологическим проявлением «атомов сознания» и их чередование и временные изменения не случайны и отражают сложные когнитивные процессы. В исследовании психотических расстройств анализ микросостояний считается методом оценки стабильных внутримозговых функциональных связей и приближает данную методику к оценке изменений в рамках теории дисконнективности [81].

В мета-анализ исследований микросостояний ЭЭГ у пациентов с шизофренией K. Rieger et al. (2016) [81] было включено 7 отдельных исследований, в которые вошло суммарно 152 пациента, как получающих лечение антипсихотиками, так и без него. Результаты показали эффекты среднего размера для двух классов микросостояний: класс микросостояний С выявлялся более часто при шизофрении, а класс микросостояний D имел меньшую продолжительность. Эти аномалии могут соответствовать основным симптомам шизофрении. Интервенционные исследования показали, что на эти микросостояния можно систематически влиять с помощью антипсихотических препаратов или вмешательств на основе регистрации биологической обратной связи.

J.R. Da Cruz et al. (2020) [177] опубликовали результаты собственных исследований и мета-анализ возможности применения микросостояний ЭЭГ для выявления шизофренического эндотипа. Было получено, что у пациентов с шизофренией и их родственников выявлена повышенная длительность присутствия микросостояний класса С и пониженная длительность присутствия микросостояний класса D по сравнению с контрольной группой. Различий между пациентами с первым психотическим эпизодом и больными с длительным

течением болезни обнаружено не было.

В отдельных исследованиях было показано, что микросостояние В может представлять собой биомаркер, специфичный для прогрессирования психотического состояния при первичном психотическом эпизоде. Микросостояние D было значительно снижено у пациентов ультравысокого риска с трансформацией состояния в психоз, по сравнению с теми, у кого психоз не развился, что указывает на его потенциал в качестве селективного биомаркера прогноза для пациентов в состоянии ультравысокого риска [178]. Также есть первые работы по дифференциации шизофрении на основании анализа микросостояний методом машинного обучения [237]. Обнаружено, что ритмические паттерны у больных шизофренией менее устойчивы, что может быть одним из механизмов нарушения мышления при данном заболевании. Показана также зависимость устойчивости ритмических паттернов от выраженности негативной симптоматики у больного [55].

1.7.2. Оценка когнитивных вызванных потенциалов ЭЭГ

Когнитивные вызванные потенциалы (КВП, event-related potentials, ERP, вызванные потенциалы, связанные с событием) относятся к числу наиболее информативных и доступных методов мониторинга информационного потока когнитивных процессов в головном мозге живого человека [125, 199]. Вызванные потенциалы отражают не только первичный прием и обработку сенсорной информации, но и когнитивную обработку более высокого уровня, которая включает внимание, кратковременную память, семантическое понимание и другие виды высшей нервной деятельности. КВП вычлняются из записанной на коже головы ЭЭГ посредством усреднения сигнала, возникающего после определенного повторяющегося внешнего физического или внутреннего психосенсорного стимула. Каждый компонент КВП оценивается по его положительной или отрицательной полярности (соответственно, выделяют положительные компоненты – P1, P2, P3 и отрицательные – N1, N2, N3), по времени возникновения пика от момента

предъявления стимула – латентности и по распределению сигналов по разным отделам поверхности головы. Ранние (коротколатентные) вызванные потенциалы служат для оценки функций периферических и проводниковых отделов анализаторов и нашли широкое применение в отоларингологии и неврологии, а поздние (длиннолатентные, или, собственно, КВП) широко исследуются в области диагностики психических расстройств [44, 190].

Потенциал P50 является положительным вызванным потенциалом и фиксируется в диапазоне 30-80 мс (в среднем 50 мс, откуда и получил свое название) после предъявления стимула. Считается, что P50 характеризует первичный этап обработки поступающей информации и связан с произвольным вниманием. Это определяет функцию сенсорной фильтрации (sensory gating) [380] – нейрофизиологический процесс фильтрации избыточных или ненужных стимулов во время обработки поступающей информации, который потенциально защищает психические функции высшего порядка от перегрузки. Функцию сенсорной фильтрации измеряют чаще всего в аудиальной модальности в парадигме «парных щелчков»: используются два идентичных слуховых стимула с интервалом 500 мс, каждый из которых проявляется на ЭЭГ вызванным потенциалом P50. При этом амплитуда потенциала P50 на второй щелчок (S2) должна быть меньше, чем амплитуда P50 на первый щелчок (S1). Степень сенсорной фильтрации измеряется как отношение амплитуды P50, вызванной S2, к амплитуде потенциала, вызванной S1 ($S2/S1$), либо как разница в амплитуде между S1 и S2 ($S1 - S2$). Увеличение соотношения ($S2/S1$) или уменьшение разницы амплитуд ($S1 - S2$) интерпретируется как дефицит слуховой сенсорной фильтрации. Предполагается, что дефицит сенсорной фильтрации приводит к сенсорному «наводнению» и неполноценной обработке информации в мозге и способствует появлению симптомов психоза [380].

Измерение отношения P50 в эксперименте с «двойным щелчком» позволяет выявлять нарушения сенсорной фильтрации, характерные для шизофрении [87, 114, 123, 259, 305, 380]. Эти данные воспроизводятся в 5 мета-анализах со значительным временным промежутком. При этом латентность волны P50 у

пациентов с психозами не отличается на значимом уровне от таковой у здоровых [123]. Волна S1 у больных шизофренией имеет меньшую амплитуду, а волна S2 – большую, чем в здоровой популяции [123]. Увеличение отношения P50 выявлено у здоровых родственников больных шизофренией в двух мета-анализах (2007 и 2020 гг.) [87, 259], что подтверждает возможность использования этого измерения для определения эндофенотипа повышенной склонности к психозам. Результаты о влиянии антипсихотической терапии на показатели P50 разнятся: более раннее исследование (2012 г.) в Китае не выявило влияние данных препаратов [380], а более современное (2020 г.) показало, что антипсихотики улучшают показатели сенсорной фильтрации [259].

Потенциал P300 (также известный как P3 или P3b) – это крупный, широкий, положительный компонент КВП, который достигает пика через 300 мс и более после предъявления вызывающего стимула. P300 имеет центрально-теменное распределение, выявляя максимальные значения над средней линией головы [190]. Компонент P300 возникает в задней части поясной извилины и верхней теменной доле. Амплитуда P300 положительная и равна 15-20 мкВ, пиковая латентность составляет 300-350 мс для слуховых стимулов и 350-450 мс для зрительных стимулов. Главную роль в генерации P300 имеет глутаматергическая нейротрансмиттерная система: так, ГАМК-ергические и холинергические агонисты снижают амплитуды волны P300 и увеличивают ее латентность, а норадренергические агонисты оказывают противоположный эффект [44].

При оценке амплитуды P300 в рамках обзора мета-анализов выявлено, что она статистически значима меньше у больных шизофренией при оценке аудиальных вызванных потенциалов в парадигме эксперимента oddball [123, 230, 231]. Такое же значимое снижение амплитуды P300 обнаруживается и у родственников больных шизофренией [123], а также у пациентов с данным расстройством на всем протяжении болезненного процесса, начиная с первого психотического эпизода [280]. Снижение амплитуды P300 наблюдается у пациентов с шизофренией до начала лечения препаратами [281], в то время как антипсихотики увеличивают амплитуду [261]. На основании такого большого количества доказательств можно

считать, что снижение амплитуды P300 является наиболее доказанным маркером наличия эндофенотипа шизофрении, а также маркером ответа на фармакологическое лечение.

При оценке латентности P300 сделан вывод, что она увеличена у всех больных шизофренией [230], в том числе уже и при первом психотическом эпизоде [280], а также у родственников больных шизофренией [227].

Одним из наиболее часто исследуемых видов КВП при психозах является потенциал негативности рассогласования (ПНР) [113]. Он обнаруживается при любом различимом органами чувств изменении стимуляции. Считается, что этот комплекс отражает автоматический процесс неосознанного внимания, который обнаруживает разницу между входящим стимулом и следами сенсорной памяти о предыдущих стимулах [236]. ПНР может быть выявлен даже при отсутствии активного внимания и низкой комплаентности испытуемого, что позволяет проводить его изучение у больных в остром психотическом состоянии. Наиболее часто исследование ПНР проводится в условиях oddball-стимуляции, которая состоит в предъявлении испытуемому последовательности одинаковых звуковых стимулов (стандартов), в ряду которых около 20% замещаются случайным образом на отличающиеся стимулы (девианты). При вычитании электроэнцефалографического вызванного потенциала на стандартный стимул из вызванного потенциала на девиантный стимул в лобно-центральных отведениях ЭЭГ наблюдается негативная волна ПНР, генерируемая главным образом в слуховой коре [44]. Гипотетический электрический диполь генерации ПНР направлен в задне-переднем направлении, потому максимальную амплитуду ПНР имеет во фронто-центральных отведениях ЭЭГ.

У больных шизофренией выявлено снижение амплитуды ПНР по сравнению со здоровыми респондентами, причем эти данные получены в странах Западной Европы, Северной Америки и Китае, что позволяет предположить отсутствие региональных и культуральных различий [186, 199, 268]. Более выражено это уменьшение амплитуды возникает в ответ на девианты по длительности, чем на девианты по частоте звука [199]. Причем увеличенные по длительности девианты

демонстрировали на 26% большую величину эффекта, чем укороченные [260]. Между ПНР и КВП РЗв существует положительная корреляция, что подтверждает связанные нарушения сенсорной функции, оцениваемой по ПНР, и дефицит обработки информации более высокого порядка, которая отражается в РЗв [260].

Нарушения ПНР наблюдаются у родственников больных шизофренией, поэтому его можно считать маркером эндофенотипа [186]. Также ПНР является доказанным маркером высокого риска перехода состояния ультравысокого риска в психоз на протяжении 24 месяцев, причем более значимый эффект получен при оценке ПНР на девианты по длительности [199]. Нарушения ПНР нарастают в первые несколько лет после перенесенного первого психотического эпизода [186]. При этом корреляции между снижением амплитуды ПНР и продуктивной или негативной симптоматикой шизофрении выявлено не было.

ПНР характеризует функцию произвольного внимания, которая может меняться при различных психических расстройствах. Нарушения этой функции при шизофрении связывают с появлением продуктивной психотической симптоматики – это описывает концепция предсказывающей маркировки (predictive coding) [355]. Согласно данной концепции, убеждения человека о мире (апостериорные убеждения) возникают в результате интеграции предшествующих убеждений с постоянно поступающей обновленной сенсорной информацией. Несоответствие между ожидаемым и воспринимаемым результатом порождает ошибку предсказания (prediction error), которая затем обновляет убеждения о будущих событиях. Например, возникновение ошибки предсказания в обычной незначимой ситуации придает событию окраску особой значимости и может приводить к появлению бреда и галлюцинаций. ПНР считают объективным нейрофизиологическим показателем нарушений функции предсказывающей маркировки [113]. Потому снижение амплитуды ПНР указывает на нарушения предсказывающей маркировки до манифеста психотического состояния. С точки зрения нейромедиаторной теории психотические расстройства связаны с нарушениями в двух основных системах – избытком дофамина в мезолимбической системе и недостатком глутаматной регуляции, что за счет важного

модулирующего действия NMDA-рецепторов вызывает различные когнитивные нарушения, в том числе ослабление функции предсказывающей маркировки [381]. Снижение глутаматной активности связывают со снижением амплитуды ПНР. Таким образом, ПНР рекомендуется считать универсальным маркером наличия дефицита глутаматной регуляции без привязки к нозологии, который в наибольшей степени представлен при шизофрении, а в меньшей степени может выявляться и при других психозах [219].

1.7.3. Оценка нейропсихологических характеристик

Снижение когнитивных функций является важным доменом симптомов шизофрении, наблюдающееся на всем протяжении жизни пациентов, а также у их родственников первой линии родства [218, 370]. Данные маркеры, в связи с их динамической стабильностью, предлагается рассматривать как один из наиболее достоверных способов выявления шизофренического эндотипа.

На основании изучения последних систематических обзоров со сравнениями степени доказанности различных нейропсихологических подходов [173, 218, 308, 364, 370], нами были отобрано несколько наиболее валидных методик, которые были включены в дальнейшее исследование.

Снижение кратковременной вербальной памяти (ВП) и связанного с ней вербального обучения является важным нейрокогнитивным доменом симптомов шизофрении [50, 209]. Показано, что наличие коморбидного употребления психоактивных веществ не ухудшает когнитивные функции ВП при шизофрении [209], но при этом они значительно хуже, чем у наркопотребителей без психотических расстройств. В обсервационном исследовании студентов в Йемене, употребляющих растение Кат с природными катинонами, продемонстрировано, что употребление данного продукта не снижает значимо показатели ВП в тесте RAVLT [221]. Одним из наиболее специфичных для шизофрении показателей считается повышение ретроактивной интерференции, которая проявляется в том, что новая информация мешает консолидации и воспроизведению более старой

информации. Этот индекс связывают с дисфункцией медиальных височных структур [4].

Следующим доказанным маркером когнитивного эндофенотипа шизофрении считают нарушения внимания. Для оценки свойств внимания используются компьютеризированные системы ввиду их точности и большей широты возможностей для постановки экспериментов [91]. Задания по оценке непрерывной производительности (continuous performance tasks), в которых испытуемому предлагается выделять значимые сигналы среди ряда предъявляемых стимулов, достаточно часто используются в диагностике функций внимания [108]. Задание по оценке непрерывной производительности внимания с идентификацией пар (Continuous performance tasks for identifications pairs, СРТ-IP), разработанное В.А. Cornblatt et al. (1988), считается «золотым стандартом» для оценки нарушения функций внимания у пациентов с шизофренией [108]. Все задания серии СРТ направлены на количественную оценку устойчивости внимания.

Нарушения внимания, измеренные в парадигме СРТ-IP, были выявлены у пациентов с первым психотическим эпизодом, не получавших психотропного лечения, у больных с длительно протекающей шизофренией и у их психически здоровых родственников первой линии родства, поэтому их рассматривают в качестве маркеров эндофенотипа высокой склонности к развитию шизофрении [111, 318]. Изучаемая методика показала умеренную тест-ретестовую надежность при длительном катамнезе у больных шизофренией [108]. Показатель DPrime среди всех результатов СРТ-IP наиболее чувствителен к выявлению специфичных для шизофрении нарушений внимания, поскольку именно он связан с трудностями дифференциации основного сигнала от «шума» [336]. В крупных многоцентровых исследованиях с участием больных шизофренией было продемонстрировано, что данный показатель связан с уровнем образования пациентов и степенью их повседневного функционирования [112]. При регрессионном анализе было показано, что он также имеет связь с возрастом, дозой принимаемой антипсихотической терапии и негативными симптомами по шкале PANSS у больных шизофренией [188]. Эти изменения коррелируют с данными фМРТ и

могут использоваться для оценки эффективности применяемой психофармакотерапии [182].

Также часто исследуемой когнитивной функцией у пациентов с шизофренией является когнитивная гибкость, которая представляет собой способность мозга адаптивно распределять ресурсы внимания, а значит быстро и точно переключаться между различными модальностями восприятия [17]. Чем более развита когнитивная гибкость, тем быстрее испытуемый выполняет задачи, требующие переключения между перцептивными модальностями, и совершает в них меньше ошибок. Наиболее часто для оценки когнитивной гибкости используют методику Д.Р. Струпа [17]. В классическом виде она представляет собой предъявление испытуемому трех видов карточек: на первой карточке черными цветом написаны названия различных цветов, и задача испытуемого – прочитать эти названия по порядку; на второй карточке нарисованы фигуры различных цветов, и задача испытуемого – назвать эти цвета по порядку; на третьей карточке написаны названия различных цветов буквами другого цвета. На этой карточке в некоторых случаях названия цветов и цвет шрифта совпадают (их называют конгруэнтными), а в других – названия цветов не совпадают с цветом шрифта, в связи с чем их называют неконгруэнтными или конфликтными. Для правильной оценки неконгруэнтных стимулов, где следует переключиться от восприятия смысла слова к восприятию цвета букв, требуется дополнительное сознательное усилие, чтобы преодолеть инерцию автоматизированного действия. В результате на эти слова тратится больше времени и совершается больше ошибок, что получило название «эффект Струпа» [17].

Тест Струпа показал достаточную тест-ретестовую надежность в течение периода до 16 месяцев [341]. Было выявлено, что когнитивный статус, связанный с нормальным старением, не оказывает влияния на показатели данной методики [180]. При мультивариативном анализе было продемонстрировано, что именно результаты теста Струпа лучше всего характеризовали слабость когнитивного торможения у пациентов с шизофренией [145]. Получены эмпирические данные, подтверждающие, что показатели теста Струпа коррелируют с концентрацией С-

реактивного белка [165], уровнем гипергомоцистеинемии [189], уровнем осцилляций на ЭЭГ [278], вызванными потенциалами ЭЭГ, а также некоторыми вариациями генов и другими объективными маркерами биологических изменений при шизофрении [144, 148, 208].

Объективная оценка исполнительских функций лежит в основе наиболее широко применяемых батарей тестов для оценки когнитивных симптомов шизофрении [38]. Одной из наиболее широко используемых методик в этой области является Тест прокладывания пути (Trail Making Test, ТМТ), который был предложен S.G. Armitages (1946). Изначально он был апробирован на пациентах с локальными органическими поражениями головного мозга, но затем получил широкое применение и в области исследований шизофрении [239]. ТМТ состоит из двух частей (часть А и часть В), и первичными результатами методики является время на выполнение каждого задания и количество допущенных ошибок. При корреляционном анализе было показано, что время, затраченное на выполнение части А, больше характеризует функцию визуальной перцепции, время, потраченное на выполнение части В, отражает рабочую память и способность к переключению внимания, а разница времени В и А является индикатором способностей исполнительного контроля действий [155]. В последние годы доказана сопоставимость традиционной формы ТМТ, проводимой на бумаге, и компьютеризированных версий [378].

Одним из значимых источников различий в общей организации мозговой деятельности у разных людей является функциональная асимметрия полушарий головного мозга [307]. Чаще всего ее оценивают по результатам выполнения функциональных нейропсихологических проб или стандартизированных опросников. Одним из наиболее известных в мире текстовых опросников является Эдинбургский тест доминирующей руки (Edinburgh Handedness Inventory, ЕНІ), который был опубликован R.C. Oldfield (1971). Проблема оценки латерализации функций привлекает внимание исследователей шизофрении, поскольку леворукость или амбидекстрия являются доказанными маркерами повышенного риска шизофрении [175, 197, 215], высокой толерантностью к терапии [282].

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Этические аспекты и база проведения работы

Исследование проводилось на кафедре психиатрии и психологического консультирования федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Исследование выполнялось в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики Good Clinical Practices при соблюдении этических требований для медицинских исследований Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (7 пересмотр от 2013 года) [387]. Протокол исследований одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (протокол №1 от 12.09.2022). Все включенные в исследование пациенты дали добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

2.2. Дизайн исследования и представление результатов

Для достижения поставленной в работе цели и решения сформулированных задач проводилось несколько этапов исследований, которые рассмотрели изучаемое явление на последовательных уровнях: популяционном, региональном, индивидуальном, клиническом, нейрофизиологическом и молекулярном (Рисунок 5).

Ретроспективные эпидемиологические исследования

- Анализ динамики обращаемости пациентов с индуцированными наркотическими веществами психическими расстройствами в период с 1992 года по 2022 год
- Анализ динамики случаев стационарного лечения пациентов с психотическими расстройствами, вызванными воздействием наркотических веществ, в Российской Федерации в период с 2000 по 2024 года

Ретроспективные клинические исследования

- Анализ случаев стационарного лечения пациентов с психотическими расстройствами, вызванными воздействием наркотических веществ, в Рязанской области в период с 2015 по 2025 год
- Анализ динамики выявления наркотических веществ при химико-токсикологическом исследовании, а также случаев отравлений и смертей в связи с их употреблением у совершеннолетних в Рязанской области за 2019–2025 годы

Проспективное клиническое исследование

- Клиническое проспективное исследование пациентов, перенесших связанное с употреблением наркотиков психотическое расстройство и находящихся на диспансерном наблюдении

Кросс-секционные исследования

- Сравнение выраженности продуктивных и негативных психопатологических симптомов у пациентов с различными типами коморбидного сочетания синдрома зависимости от наркотических веществ и психоза
- Сравнение выраженности продуктивных и негативных психопатологических симптомов пациентов с психотическими расстройствами, вызванными воздействием различных видов НВ
- Сравнение частоты встречаемости индуцированных НВ непсихотических психических расстройств у пациентов с психотическими расстройствами, вызванными воздействием различных видов НВ
- Сравнение нейропсихологических и нейрофизиологических показателей шизофренического эндофенотипа у пациентов с психотическими расстройствами, вызванными воздействием различных синтетических катинонов, по сравнению с пациентами с синдромом зависимости от психостимуляторов и пациентов с шизофренией

Компьютерное моделирование

- Оценка способности синтетических катинонов к формированию химической связи с мембранным транспортером дофамина

Рисунок 5 – Основные этапы исследования

Для каждого этапа исследования был применен свой дизайн и свой чек-лист для презентации результатов:

1. Эпидемиологические ретроспективные исследования.

1.1. Анализ динамики обращаемости пациентов с индуцированными наркотическими веществами психическими расстройствами в период с 1992 года по 2022 год проводился в дизайне обсервационного ретроспективного эпидемиологического исследования со смешанным (количественным и качественным) типом анализа. Результаты представлены с соблюдением требований чек-листа для обсервационных исследований (The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement) [362], измеряемые переменные описывались по требованиям положения Guidelines for Accurate and Transparent Health Estimates Reporting (GATHER) [212].

1.2. Анализ динамики случаев стационарного лечения пациентов с психотическими расстройствами, вызванными воздействием наркотических веществ, в Российской Федерации в период с 2000 по 2024 года проводился в дизайне обсервационного ретроспективного эпидемиологического экологического трендового исследования. Результаты представлены с соблюдением требований чек-листа для обсервационных исследований STROBE [362], измеряемые переменные описывались по требованиям положения GATHER [212].

2. Клинические ретроспективные исследования

2.1. Анализ случаев стационарного лечения пациентов с психотическими расстройствами, вызванными воздействием наркотических веществ, в Рязанской области в период с 2015 по 2025 года проводился в дизайне обсервационного ретроспективного описательно-аналитического исследования. Результаты представлены с соблюдением требований чек-листа для обсервационных исследований STROBE [362].

2.2. Анализ динамики выявления наркотических веществ при химико-токсикологическом исследовании, а также случаев отравлений и смертей в связи с их употреблением у совершеннолетних в Рязанской области за 2019-2025 годы был выполнен в дизайне обсервационного ретроспективного кросс-секционного

исследования. Результаты представлены с соблюдением требований чек-листа для обсервационных исследований STROBE [362].

3. Клиническое проспективное исследование пациентов, перенесших связанное с употреблением наркотиков психотическое расстройство и находящихся на диспансерном наблюдении в период с 2024 по 2025 годы, выполнено в дизайне лонгитюдного когортного обсервационного исследования с повторными измерениями. Результаты представлены с соблюдением требований чек-листа для обсервационных исследований STROBE [362].

4. Клиническое исследование симптомов, анамнестических особенностей, нейропсихологических и электрофизиологических показателей у пациентов с психотическими расстройствами различной этиологии выполнены в аналитическом поперечном сравнительном дизайне. Результаты представлены с соблюдением требований чек-листа для обсервационных исследований STROBE [362]:

4.1. Сравнение выраженности продуктивных и негативных психопатологических симптомов у пациентов с различными типами коморбидного сочетания синдрома зависимости от наркотических веществ и психоза (Рисунок 6).

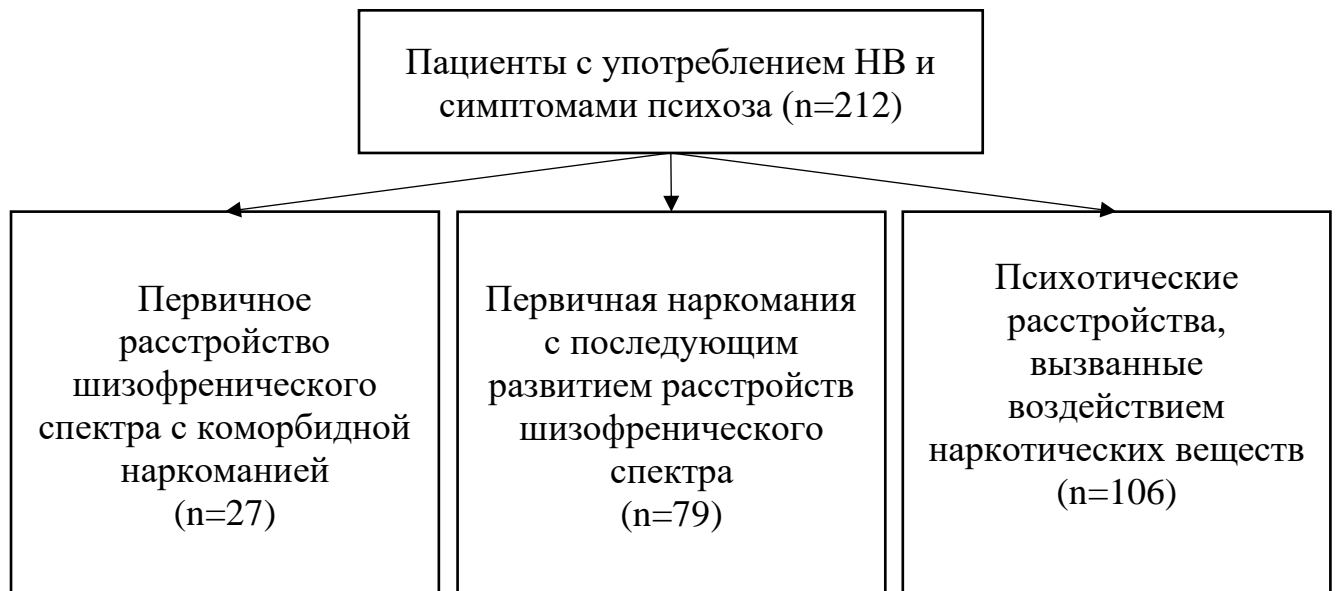


Рисунок 6 – Дизайн кросс-секционного сравнительного исследования выраженности продуктивных и негативных психопатологических симптомов у пациентов с различными типами коморбидного сочетания синдрома зависимости от наркотических веществ и психоза

4.2. Сравнение выраженности продуктивных и негативных психопатологических симптомов у пациентов с психотическими расстройствами, вызванными воздействием различных видов НВ (Рисунок 7).

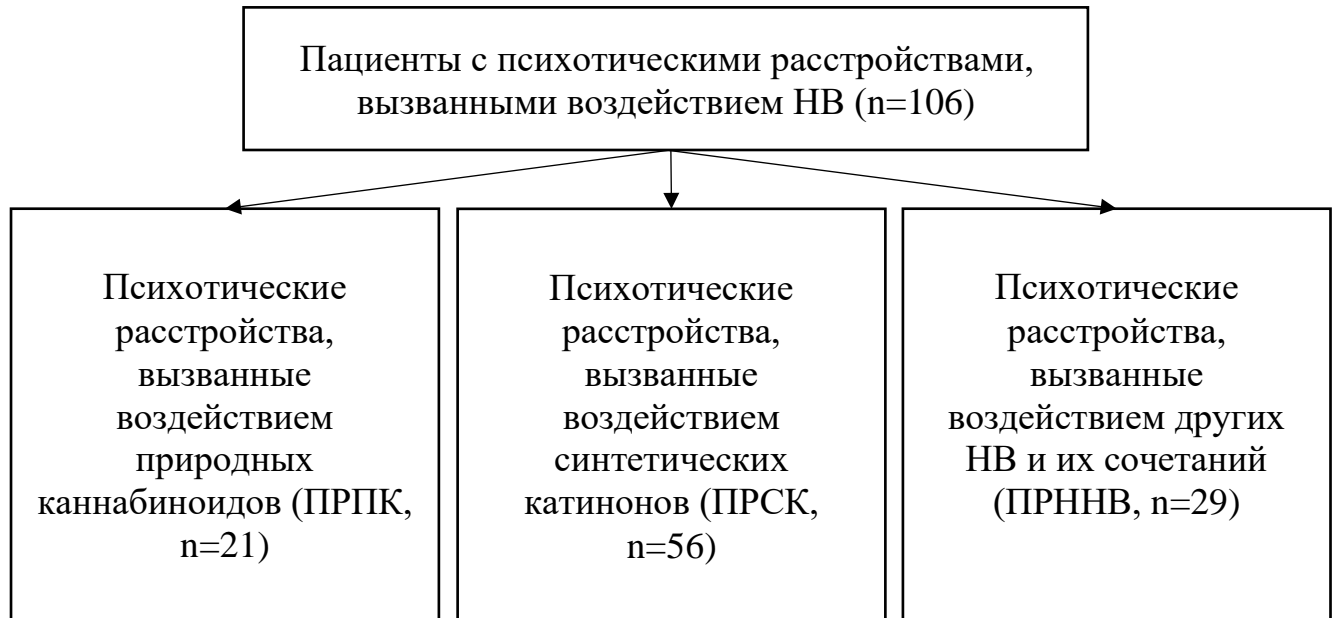


Рисунок 7 – Дизайн кросс-секционного сравнительного исследования выраженности продуктивных и негативных психопатологических симптомов, а также других индуцированных НВ психических расстройств у пациентов с психотическими расстройствами, вызванными воздействием различных видов НВ

4.3. Сравнение частоты встречаемости индуцированных приемом НВ непсихотических психических расстройств у пациентов с психотическими расстройствами, вызванными воздействием различных видов НВ. Также в рамках этой задачи проводилось изучение клинических и личностно-психологических особенностей наркопотребителей в зависимости от степени выраженности обсессивно-компульсивной симптоматики. Работа проведена в обсервационном кросс-секционном дизайне с использованием методов онлайн-опроса. Результаты представлены с соблюдением требований чек-листа для веб-исследований Checklist for Reporting Results of Internet E-Surveys (CHERRIES) [194].

4.4. Сравнение нейропсихологических и нейрофизиологических показателей шизофренического эндофенотипа у пациентов с психотическими расстройствами, вызванными воздействием синтетических катинонов, по сравнению с пациентами с синдромом зависимости от психостимуляторов и пациентов с шизофренией для

оценки их изменений в данном ряде нарушений (Рисунок 8).

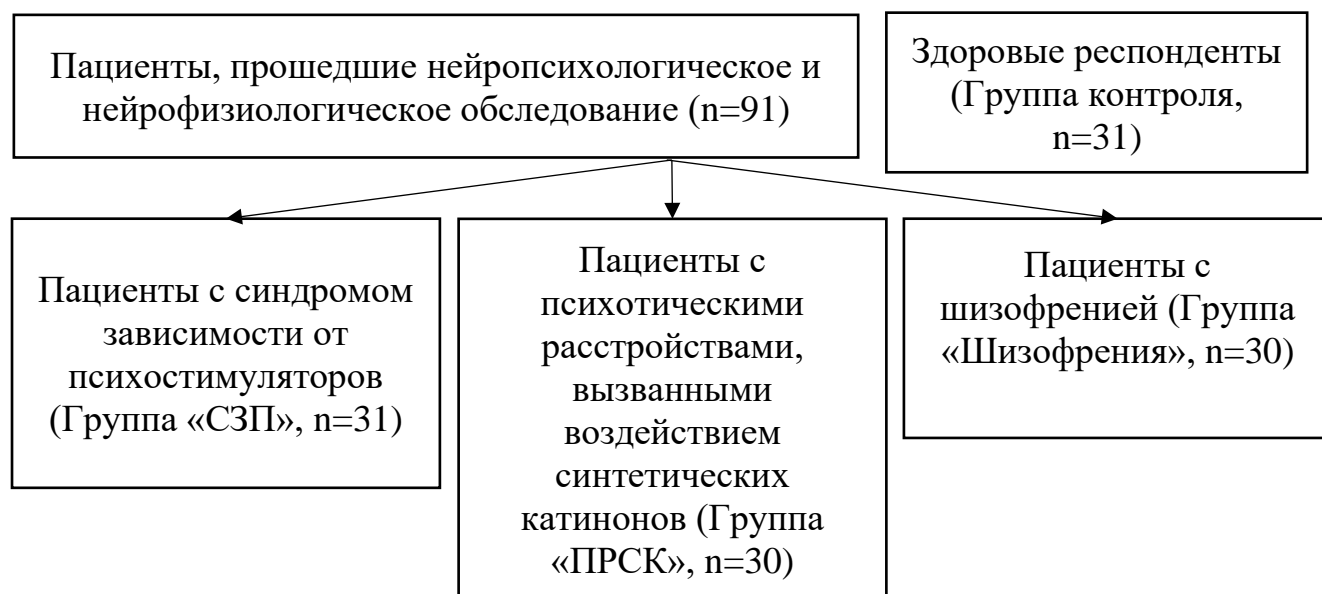


Рисунок 8 – Дизайн кросс-секционного сравнительного исследования нейропсихологических и нейрофизиологических показателей шизофренического эндотипа у пациентов с психотическими расстройствами, вызванными воздействием синтетических катинонов, по сравнению с пациентами с синдромом зависимости от психостимуляторов и пациентов с шизофренией

6. Оценка способности синтетических катинонов к формированию химической связи с мембранным транспортером дофамина проводилась в дизайне комбинированной (*in vitro* и *in silico*) ретроспективной валидации. Результаты представлены по общим требованиям к такого рода исследованиям.

2.3. Характеристика материалов и выборки

1.1. Для анализа динамики обращаемости за лечением пациентов с индуцированными НВ психическими расстройствами проводился вторичный анализ открытого анонимизированного набора статистических данных (датасета) случаев лечения (TEDS-A) [333] с 1992 по 2022 год. Он включал в себя социо-демографические данные, диагноз, наиболее предпочитаемые ПАВ, частоту употребления НВ, способ употребления НВ. Всего в используемом датасете было 55 277 824 записи, из них диагноз индуцированного НВ психического расстройства

(по DSM это диагнозы 292.00-292.99, по МКБ-10: F11.15-F11.99, F12.15-F12.99, F13.15-F13.99, F14.15-F14.99, F15.15-F15.99, F16.15-F16.99, F17.15-F17.99, F18.15-F18.99, F19.15-F19.99) имели 543 697 случаев. Остальные параметры выборки будут представлены в разделе с результатами.

1.2. Анализ динамики случаев стационарного лечения пациентов с психотическими расстройствами, вызванными воздействием наркотических веществ, в Российской Федерации в период с 2000 по 2024 года проводился с использованием серии аналитических обзоров о деятельности наркологической службы в Российской Федерации за период с 2000 по 2024 годы [18, 23–28, 39–41, 57–60, 78], подготовленных на основании информации, содержащейся в формах федерального статистического наблюдения по наркологии. Данный временной промежуток выбран, т.к. для него представлены сопоставимые данные отчетности. Извлекалась информация о числе пациентов наркологического профиля, пролеченных в наркологических и психиатрических стационарах государственной и муниципальной форм собственности. Для расчета интенсивных показателей использовались данные среднегодовой численности населения Федеральной службы государственной статистики. Для изучения динамики рассчитывались интенсивные показатели на численность населения, среднегодовые показатели, темпы роста и прироста, показатели отношения.

Основными зависимыми переменными в данной части исследования стали показатели госпитализации пациентов с психотическими расстройствами, связанными с употреблением наркотиков и ненаркотических ПАВ (F1x.5). Эти данные использовались в абсолютном (количество случаев в год) и в относительном (количество случаев в год в пересчете на 100 000 населения) виде.

Независимыми переменными были:

1) показатели госпитализации пациентов с синдромом зависимости от наркотиков, в том числе по диагностическим рубрикам – зависимость от опиоидов (F11.2 по МКБ-10), каннабиноидов (F12.2), кокаина (F14.2), других психостимуляторов (F15.2), от других НВ и их сочетаний (F19.2), извлекаемые из серии аналитических обзоров о деятельности наркологической службы в

Российской Федерации за период с 2000 по 2024 годы (случаев в год на 100 тыс. населения);

2) показатели употребления с вредными последствиями и острой интоксикации наркотиками, извлекаемые из серии аналитических обзоров о деятельности наркологической службы в Российской Федерации за период с 2000 по 2024 годы (случаев в год на 100 тыс. населения);

3) показатели употребления с вредными последствиями и острой интоксикации ненаркотическими ПАВ, извлекаемые из серии аналитических обзоров о деятельности наркологической службы в Российской Федерации за период с 2000 по 2024 годы (случаев в год на 100 тыс. населения);

4) доля случаев повторной госпитализации пациентов с психотическими расстройствами, вызванными воздействиями НВ, извлекаемая из серии аналитических обзоров о деятельности наркологической службы в Российской Федерации за период с 2000 по 2024 годы (в процентах);

5) длительность стационарного лечения пациентов с психотическими расстройствами, вызванными воздействиями НВ, извлекаемая из серии аналитических обзоров о деятельности наркологической службы в Российской Федерации за период с 2000 по 2024 годы (число дней);

2.1. Анализ случаев стационарного лечения пациентов с психотическими расстройствами, вызванными воздействием наркотических веществ, в Рязанской области в период с 2015 по 2025 года проводился с использованием данных серии аналитических обзоров о деятельности наркологической службы в Российской Федерации за период с 2000 по 2024 годы [18, 23–28, 39–41, 57–60, 78], а также архива историй болезни пациентов, прошедших стационарное лечение в специализированном отделении – Отделении интенсивного наркологического лечения Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Рязанской области «Областной клинический наркологический диспансер» в период с 2015 по 2025 год. Данный период был выбран, т.к. именно в это время наблюдался значительный рост числа поступления пациентов с ПР, вызванными воздействием НВ. Из историй болезни извлекались первичные социально-демографические и

клинические данные о пациентах. Критерием включения были наличие диагноза F1x.5 по МКБ-10. Исключались истории болезни, где были пропущены важные для анализа данные. В итоге было отобрано 523 случая стационарного лечения, проанализированных в результатах работы.

2.2. Оценка структуры и динамики выявляемых лабораторными методами наркотических веществ, динамики случаев отравлений этими веществами, требующих стационарного лечения, а также связанных с отравлениями наркотиками смертельных случаев в Рязанской области за 2019-2025 года проводилась с использованием нескольких источников данных. Анализ динамики детекции наркотических веществ в биологических жидкостях проводился на основании данных отчетов по форме № 59 «Годовой отчет о работе химико-токсикологической лаборатории, клиничко-диагностической лаборатории с химико-токсикологическим оборудованием наркологического диспансера (наркологической больницы, филиалов наркологического диспансера или наркологической больницы) субъекта РФ», утвержденного приказом Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 27 января 2006 г. № 40 «Об организации проведения химико-токсикологических исследований при аналитической диагностике наличия в организме человека алкоголя, наркотических средств, психотропных и других токсических веществ» (приложение № 15). В исследования включались только результаты тестирования людей старше 18 лет. Наркотические вещества для целей дальнейшего анализа и сопоставления были поделены на следующие группы:

- 1) Метадон.
- 2) Прочие опиаты: морфин, дезоморфин, кодеин, декстрометорфан и др.
- 3) Природные каннабиноиды.
- 4) Синтетические каннабиноиды: 5-F-AB-PINACA, AB-CHMINACA, AB-FUBINACA, AB-PINACA, MDMB(N) и производные.
- 5) Амфетамины и кокаин: амфетамин, фторамфетамин, метамфетамин, МДМА, МДА и др.
- 6) Синтетические катиноны: а-ПВФ, МДПВ, мефедрон, этилон, 4-МЕК и

др.

- 7) Седативные средства (барбитураты и бензодиазепины).
- 8) Прочие НВ: LSD, производные NBOMe, производные триптамина, фентанил и его производные, др.

Для изучения случаев стационарного лечения пациентов с отравлениями наркотическими веществами проводился анализ архивных историй болезни в трех терапевтических стационарных отделениях города Рязани: ГБУ РО «Областная клиническая больница» (ОКБ), ГБУ РО «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи» (БСМП) и ГБУ РО «Городская клиническая больница № 11» (ГКБ 11). Поскольку в 2020-2021 гг. терапевтические стационары были перепрофилированы для лечения пациентов с новой коронавирусной инфекцией, а после 2023 года начали принимать для лечения пациентов с другими заболеваниями и данные не подходили для сравнения, то в итоге в работу вошли только случаи за 2022-2023 гг. При анализе архивных историй болезни извлекались следующие данные: пол и возраст пациента, даты стационарного лечения, определенные при химико-токсикологическом исследовании (ХТИ) наркотические вещества, исход. Всего было обработано 6148 архивных историй болезни, из которых отбирались только истории болезни пациентов старше 18 лет с диагнозами из группы «Отравление наркотиками и психодислептиками» (Т40.0-Т40.9 по МКБ-10) – всего 91 случай. В исследование не включались пациенты с предположительным отравлением наркотическими веществами, которые не были подтверждены при ХТИ.

Для изучения динамики смертельных случаев от отравления наркотическими веществами в анализ включались данные из записей актов о смерти, утвержденные приказом Минюста России от 1 октября 2018 г. № 202 (ред. от 8 ноября 2023 г.) «Об утверждении форм записей актов гражданского состояния и Правилами заполнения форм записей актов гражданского состояния». Из актов извлекались данные о поле и возрасте умершего, основной причине смерти, выявленном при ХТИ наркотическом веществе, наличии сопутствующих заболеваний. Всего было изучено 26 484 записи актов о смерти, из которых отбирались акты с указанием

наркотического отравления как основной причины смерти. В исследование не вошли акты, причина смерти в которых не могла быть установлена вследствие гнилостных изменений, отравления угарным газом, отравления спиртосодержащими продуктами, отравления другой этиологии.

3. Ретроспективный когортный кросс-секционный анализ пациентов, находящихся на диспансерном наблюдении (ДН) после перенесенного психотического расстройства, вызванного воздействием НВ, был проведен на основе извлечения данных из Медицинской карты (Учетная форма №025/у) среди находящихся на диспансерном наблюдении в Государственном бюджетном учреждении Рязанской области «Областной клинический наркологический диспансер». Исходная когорта пациентов для наблюдения была сформирована в феврале 2024 года среди находящихся на диспансерном наблюдении пациентов с наркоманиями. Повторный «срезовой» анализ производился в феврале 2025 года.

Критерии включения:

1) Пациенты с диагнозами Употребление с вредными последствиями и с Синдром зависимости от ПАВ (F11.x, F12.x, F15.x, F18.x и F19.x), находящиеся на ДН;

2) Наличие заполненной амбулаторной карты с основными социально-демографическими и клиническими параметрами;

3) Наличие приверженности к лечению, при которой пациенты приходили на назначенные визиты, и врач психиатр-нарколог мог наблюдать динамику состояния и проводить анализ на НС для подтверждения наличия ремиссии.

Критерий невключения – неприверженные лечению пациенты, так как они не посещали врача и динамику их состояния объективно отследить в таком дизайне исследования было невозможно.

При первичном анализе в феврале 2024 года была собрана когорта из 210 пациентов: 21 (10%) женщина и 189 (90%) мужчин, средний возраст составил 34,95 [33,73; 36,52] лет. В дальнейшем они были поделены на 2 группы:

1) пациенты с наличием ПР, связанных с употреблением НВ («Пациенты с ПР», n=34);

2) пациенты без ПР, связанных с употреблением НВ, в анамнезе («Пациенты без ПР», n=176).

Доля пациентов с ПР составила 16,2%.

4. Клинические исследования отличий в выраженности клинико-психопатологических симптомов, анамнестических особенностей, нейропсихологических и электрофизиологических показателей проводились на выборке пациентов, набранных в рамках данного исследований. Отбор пациентов проводился на двух клинических базах в Рязани: ГБУ РО «Областная клиническая психиатрическая больница им. Н.Н. Баженова» и ГБУ РО «Областной клинический наркологический диспансер», а также на базе СПб ГКУЗ «Городская психиатрическая больница №3 им. Степанова-Скворцова» в Санкт-Петербурге (только психометрические методики).

Общим критерием включения в исследовательские группы было наличие психотических симптомов и факта употребления наркотических веществ на уровне синдрома зависимости. Общим критерием исключения стал возраст младше 18 и старше 65 лет; отказ от участия в исследовании на любом этапе; наличие тяжелых соматических или неврологических заболеваний, которые препятствуют выполнению заданий тестов; высокие показатели по шкале лжи, что не позволяло доверять полученным результатам в методах, связанных с опросом пациентов.

По результатам клинико-анамнестического анализа было сформировано 3 группы пациентов с различным типом коморбидного сочетания психоза и аддикции:

1) Пациенты с первичным расстройством шизофренического спектра с коморбидной наркоманией (Группа ПН, n=27): 3 (11,1%) женщины и 24 (88,9%) мужчин, средний возраст 34,0 (SD=6,7) лет.

2) Пациенты с первичной наркоманией с последующим развитием расстройств шизофренического спектра (Группа НП, n=79): 19 (24,1%) женщин и 60 (75,9%) мужчин, средний возраст 32,5 (SD=7,4) лет.

3) Пациенты с психотическими расстройствами, вызванными воздействием наркотических веществ (Группа ПРНВ, n=106): 24 (22,6%) женщины и 82 (77,4%)

мужчины, средний возраст 31,9 (SD=8,1) лет.

В дальнейшем для изучения особенностей симптоматики при ПР, вызванных воздействием различных видов НВ, отобранная ранее группа ПРНВ была поделена на 3 подгруппы в зависимости от НВ, выявленного при химико-токсикологическом исследовании и оцененного как причинный фактор психотического расстройства:

1) Пациенты с психотическими расстройствами, вызванными воздействием природных каннабиноидов (ПРПК, n=21). Диагноз устанавливался по критериям МКБ-10 (F12.5). Употребление природных каннабиноидов подтверждалось по данным химико-токсикологического исследования мочи (выявляли ТНС-СООН – метаболит тетрагидроканнабинола, основного психоактивного вещества, присутствующего в марихуане). В группу вошло 13 (61,9%) мужчин и 8 (38,1%) женщин, их средний возраст составил 31,10 (SD=9,53) лет.

2) Пациенты с психотическими расстройствами, вызванными воздействием синтетических катинонов (ПРСК, n=56). Диагноз устанавливался по критериям МКБ-10 (F15.5). Употребление синтетических катинонов подтверждалось по данным химико-токсикологического исследования мочи (чаще всего выявляли альфа-ПВФ и мефедрон). В группу вошло 46 (82,1%) мужчин и 10 (17,9%) женщин, их средний возраст составил 30,91 (SD=7,89) лет.

3) Пациенты с психотическими расстройствами, вызванными воздействием нескольких НВ (ПРННВ, n= 29). Диагноз устанавливался по критериям МКБ-10 (F19.5). Употребление нескольких НВ подтверждалось по данным химико-токсикологического исследования (выявляли смеси с содержанием природных каннабиноидов, синтетических катинонов и опиоидов). В группу вошло 23 (79,3%) мужчины и 6 (20,7%) женщины, их средний возраст составил 30,55 (SD=7,64) лет.

4) Для сравнения была набрана группа пациентов с шизофренией (n=35). Диагноз устанавливался по критериям МКБ-10 (F20.0). У пациентов отсутствовало употребление НВ в анамнезе. В группу вошло 22 (62,9%) мужчины и 13 (37,1%) женщины, их средний возраст составил 29,66 (SD=3,15) лет.

Для оценки нейропсихологических и нейрофизиологических маркеров

шизофренического эндофенотипа, исходя из концепции дофаминовой (поведенческой) сенситизации (которая предсказывает нарастание специфичных для шизофрении изменений в следующем ряду: здоровые респонденты, пациенты с синдромом зависимости без психозов, пациенты с индуцированными наркотиками психотическими расстройствами, пациенты с шизофренией), были сформированы следующие группы сравнения:

1) Группа контроля – респонденты без психических расстройств, которые обращались к врачу-психиатру для прохождения периодического медицинского осмотра ($n=32$). В нее вошло 17 (54,84%) мужчин и 14 (45,16%) женщин, их средний возраст составил 35,9 ($SD=6,5$) лет.

2) Группа пациентов с Синдромом зависимости от психостимуляторов (СЗП) – они имели диагноз F15.2 по МКБ-10 без психотических расстройств в анамнезе ($n=31$) и проходили стационарное лечение и реабилитацию на базе ГБУ РО «Областной клинический наркологический диспансер» (г. Рязань). Среди употребляемых психостимуляторов преобладали СК (альфа-ПВФ, мефедрон и другие). В нее вошло 17 (54,84%) мужчин и 14 (45,16%) женщин, их средний возраст составил 33,2 ($SD=7,5$) лет.

3) Группа пациентов с Психотическими расстройствами, вызванными воздействием СК (ПРСК) – они имели диагноз F15.5 по МКБ-10 и проходили стационарное лечение по поводу острого психотического расстройства на базе ГБУ РО «Областной клинический наркологический диспансер» и ГБУ РО «Областная клиническая психиатрическая больница им. Н.Н. Баженова» ($n=30$) (г. Рязань). Связь психотического состояния с употреблением СК была подтверждена данными химико-токсикологического исследования. Шизофрения исключалась на основании клинических критериев МКБ-10 на консилиуме с привлечением врача-психиатра, врача психиатра-нарколога и медицинского психолога. В нее вошло 17 (56,67%) мужчин и 13 (43,3%) женщин, их средний возраст составил 37,7 ($SD=7,6$) лет.

4) Группа пациентов с Шизофренией – эти пациенты имели установленный диагноз F20.0 по критериям МКБ-10, и у них отсутствовал анамнез

систематического употребления каких-либо НВ ($n=30$). В нее вошло 15 (50,0%) мужчин и 15 (50,0%) женщин, их средний возраст составил 37,2 ($SD=8,6$) лет.

5) При исследовании вербальной памяти и речи для контроля использовалась специальная группа пациентов с синдромом зависимости от алкоголя (Группа СЗА, $n=30$), т.к. данные функции требуют особого подхода для анализа. Данные пациенты находились в состоянии стабильной ремиссии, регулярно обращались на амбулаторный прием в диспансерное отделение ГБУ РО ОКНД в 2022-2025 годах для подтверждения ремиссии. Срок их ремиссии составлял более 1 года. В эту группу вошло 7 (23,3%) мужчин и 23 (76,7%) женщины, их средний возраст составил 36,9 ($SD=5,4$) лет.

Более подробные клиничко-anamnestические и социально демографические характеристики групп будут описаны в соответствующем разделе результатов.

5. При исследовании клинических и личностно-психологических особенностей наркопотребителей в зависимости от степени выраженности обсессивно-компульсивной симптоматики исследователями проводилось распространение онлайн-приглашения к участию в интернет-форумах и в чатах для лиц, проходящих лечение и реабилитацию по поводу наркопотребления. Всего в период с сентября 2024 года по февраль 2025 года приглашение было предложено опубликовать на 45 онлайн-платформах, которые относились к действующим реабилитационным центрам и группам само- и взаимопомощи. Прошли модерацию и были опубликованы 23 приглашения. За указанный период был зарегистрирован 151 анонимный ответ от респондентов. В выбранном дизайне исследования невозможно точно охарактеризовать регион проживания респондентов. Критерии включения: 1) добровольное согласие на участие в анонимном исследовании; 2) указание в ответах на употребление НС. Критерии исключения: 1) неполное заполнение предложенной анкеты; 2) показатели по шкале L (шкале лжи) в тесте Мини-СМИЛ более 3 баллов, что говорит о неискренности респондента.

Из 151 полученной анкеты в исследование было включено 129, при этом 14 заполненных анкет (9,3%) были исключены, поскольку в них респонденты указывали только на употребление алкоголя без других НС, и еще 9 анкет (6,0%)

были исключены, т.к. в них был повышен показатель по «Шкале лжи» (L) в Мини-СМИЛ, потому данным ответам невозможно было доверять.

Из 129 включенных в анализ респондентов было 67 женщин со средним возрастом 28,0 [26,1; 29,8] лет и 62 мужчины со средним возрастом 30,5 [28,3; 32,7] лет. Различия между мужчинами и женщинами по уровню образования и семейному статусу не достигли статистически значимого уровня ($p=0,08$ и $p=0,96$ по критерию хи-квадрат соответственно). Средний возраст начала употребления НВ составил 17,6 [16,7; 18,5] лет, при этом также отсутствовали гендерные различия ($p=0,59$ по критерию Манна-Уитни). Если учесть средний возраст респондентов на момент опроса, то можно считать, что средняя длительность наркопотребления составила более 10 лет.

6. Для оценки способности синтетических катинонов к формированию химической связи с мембранным транспортером дофамина проводилось компьютерное моделирование молекулярного докинга. Для оценки были отобраны три репрезентативных СК, основываясь на их частом обнаружении в крови пациентов с психотическими расстройствами, вызванными употреблением психоактивных веществ в Российской Федерации [19]: альфа-ПВФ, МДПВ и мефедрон. Амфетамин и кокаин, два хорошо изученных психостимулятора, доказавшие способность вызывать поведенческую сенситизацию, были включены в список эталонных соединений для сравнения. Структурные и химические характеристики всех веществ были получены из базы данных PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) и преобразованы в формат SMILES. Приготовление лиганда было выполнено автоматически с использованием соответствующих вычислительных средств.

Трехмерная структура переносчика дофамина была получена из Банка данных о белках rcsb.org. Он был получен методом криоэлектронной микроскопии в 2024 году (номер в базе 8Y2B). Для докинга был выбран участок с центром в 108 Å (ангстрем), 110 Å, 110 Å и 110 Å размером 20x20x20 Å, который является участком связывания дофамина. Способность изученных лигандов образовывать связь с переносчиком в этом месте предполагает их способность блокировать

обратный захват дофамина, тем самым повышая внеклеточную концентрацию этого нейромедиатора, что является начальным этапом в развитии поведенческой сенситизации.

2.4. Характеристика используемых методов исследования

Клинико-психопатологические и психометрические методики

Для всех включенных в исследование пациентов проводилось комплексное клинико-патопсихологическое обследование, включающее диагностическое интервью, изучение медицинской документации и получение коллатеральной информации от лечащего врача, медицинского персонала и родственников пациента. Для каждого пациента заполнялась карта с основными клиническими и социально-демографическими данными.

Для выявления индуцированных приемом НВ психиатрических расстройств применялся категориальный и дименсиональный подход. Для установления категориального диагноза использовался полуструктурированный Краткий международный нейропсихиатрический опросник (M.I.N.I.) [352]. Были использованы критерии диагностики большого депрессивного эпизода, гипоманиакального эпизода, маниакального эпизода, панического расстройства, агорафобии, генерализованного тревожного расстройства, социального тревожного расстройства, обсессивно-компульсивного расстройства. Для выявления нарушений импульсивного контроля (пиромании, kleptomании, компульсивного сексуального расстройства, эксплозивного расстройства) были использованы критерии МКБ-11 [33]. Кроме установления диагноза по критериям M.I.N.I. дополнительно определялась причинно-временная связь появления данных симптомов и употребления НВ, что подтверждало индуцированный характер выявляемых нарушений.

Для дименсиональной оценки применялись следующие валидизированные и адаптированные на русский язык методики:

1. Симптоматический опросник (Symptom Check List-90-Revised, SCL-90-R) в адаптации Н.В. Тарабриной (2001) [64] – методика оценки паттернов психопатологических признаков по 9 основным шкалам: Соматизация, Obsессивно-компульсивные расстройства (навязчивости), Интерперсональная чувствительность, Депрессия, Тревожность, Враждебность, Навязчивые страхи (фобии), Параноидность (паранояльность), Психотизм.
2. Опросник для выявления гипомании (Hypomania Checklist-32, HCL-32) в адаптации С.Н. Мосолова и соавт. (2015) [14]. Уровень разделения, который позволял диагностировать гипоманиакальный эпизод в прошлом, был равен 14 или более баллов.
3. Шкала obsессивно-компульсивной симптоматики МОДСЛИ (МОСИ) в русскоязычной адаптации Д.С. Карпова и соавт. (2022) [13]. При сумме баллов в 12 и более делалось заключение о высоком риске наличия ОКР.
4. Шкала импульсивности Барратта (Barratt Impulsiveness Scale, BIS-11) в русскоязычной адаптации Д.С. Шумской и соавт. (2023) [79]. Методика позволяет оценивать общий уровень импульсивности, а также ее проявления в трех основных сферах: отвлекаемость внимания, моторная импульсивность, нарушения планирования и самоконтроля.

Для оценки продуктивной психопатологической симптоматики применялось Диагностическое интервью для психозов (The diagnostic interview for psychoses, ДИП), адаптированное и валидизированное ранее для использования на русском языке [34]. Адаптация и валидизация проводилась в рамках многоцентрового клинического исследования с участием автора диссертации и по статистике каппа было продемонстрировано значительное и почти полное согласие для большинства пунктов ДИП (84,54%) и значительное – для диагнозов МКБ-10 с применением компьютерного диагностического алгоритма ДИП (каппа=0,68). Степень согласия на основании клинических выводов исследователей была существенно ниже (каппа=0,31), согласие при оценке аффективных и позитивных симптомов было статистически значимо выше, чем негативных ($F(2,44)=20,72$, $p<0,001$). Диагностическая валидность русскоязычной версии ДИП была подтверждена

совпадением 73% (45/62) диагнозов на основе ДИП и базы случаев от создателей методики.

Данная методика представляет собой полуструктурированное интервью, в ходе которого обученный специалист проводит беседу с пациентом по опорным вопросам и делает заключение о наличии либо отсутствии ключевых симптомов психоза. Методика позволяет проводить оценку по нескольким согласованным шкалам: МКБ-10, DSM-5, а также по алгоритму OPCRIT (Operational Criteria for Psychosis). Для задач данного исследования использовались результаты оценки по следующим разделам: преморбидный анамнез и начало заболевания, галлюцинации, субъективные расстройства мышления, бред, критика к болезни, общая оценка психотических симптомов.

Для оценки негативных симптомов использовалось Клиническое интервью для оценки негативных симптомов (CAINS), адаптированное автором диссертации ранее для использования на русском языке и доказавшее свою валидность [48]. С 2018 по 2024 год в рамках многоцентрового клинического исследования обследованы 89 человек: 42 мужчины (47,2%) и 47 женщин (52,8%), средний возраст 37 (SD=9,8) лет. В том числе с диагнозом F20.0 – 82 пациента (92,1%), с диагнозом F21 – 5 пациентов (5,6%), с диагнозом F23.1 – 2 пациента (2,3%). Средняя продолжительность психического расстройства у пациентов составила 18 [1; 42] лет, среднее количество госпитализаций – 12 [1; 28] раз. Альфа Кронбаха для суммарного балла опросника составила 0,91. Конвергентная валидность показана за счет наличия значимой положительной корреляционной связи оценок по CAINS и фактора Мардера PANSS. Конфирматорный факторный анализ показал сохранность двухфакторной модели опросника с общей долей объясняемой дисперсии 55,8%. Дискриминантная валидность показана за счет выявления более частого отсутствия корреляций между оценками CAINS и позитивными и общепсихопатологическими оценками PANSS. Межрейтерская надежность доказана за счет достаточной степени согласия по коэффициенту каппа Коэна между независимыми рейтерами для большинства (91%) клинических оценок пациентов по опроснику CAINS.

В рамках настоящего исследования с каждым пациентом проводилось клиническое полуструктурированное интервью CAINS с вопросами о прошлом и планах на будущее, а также анализировалась информация из истории болезни, от родственников и медицинского персонала стационара. Оценка симптомов проводилась обученным специалистом на основе суммирования полученной информации, опроса и наблюдения за пациентом в ходе интервью, по итогам которого каждый пациент получал оценки по 13 пунктам, которые суммировались для определения степени выраженности негативной симптоматики в четырех основных сферах: социальная сфера, сфера работы и учебы, сфера отдыха, сфера эмоциональной выразительности. Каждый пункт оценивался по 5 бальной шкале (от 0 до 4 баллов) – чем выше балл, тем более выражены нарушения.

Экспериментально-психологические методики

У всех пациентов для выявления недостоверных ответов использовалась методика Мини-СМИЛ, которая является русскоязычной адаптацией Minnesota Multiphasic Personality Inventory – MMPI [56]. При показателях по шкале Лжи (L) 3 и более балла ответы респондентов признавались недостоверными и исключались из исследования.

На основании изучения мета-анализов со сравнениями нейropsychологических подходов для определения маркеров шизофренического эндофенотипа были выделены следующие показатели с наибольшими размерами эффекта:

1. Показатели DPrime и False Alarm Catch Rate в Тесте по оценке непрерывной производительности – идентичные пары (Continuous Performance Test-Identical Pairs, CPT-IP). Это количественные показатели избирательной способности внимания, которые считаются главными маркерами специфического для шизофрении снижения произвольного внимания.

- 1.1. DPrime представляет собой отношение количества правильных нажатий и неправильных нажатий после Z-преобразования «сырых» данных. Чем

DPrime выше, тем лучше работает избирательное внимание испытуемого.

1.2. False Alarm Catch Rate – это абсолютное число неправильных нажатий на специальные «подлавливающие» стимулы, которые лишь на одну цифру отличаются от предыдущего числа. Это позволяет оценивать тонкую избирательность внимания. Для этого показателя обратный принцип интерпретации – чем ошибок меньше, тем внимание лучше.

Размер эффекта (Cohen's d) для данных маркеров в мета-анализе Snitz et al. (2006) [329], где сравнивались показатели пациентов с шизофренией и здоровых, определены как 0,6 и 0,66 соответственно.

Адаптация и валидизация данной методики на компьютерной платформе Inquisit в России проводилась автором диссертации на выборке условно здоровых и пациентов с шизофренией [15]. Коэффициент альфа Кронбаха по обеим выборкам составил 0,73, что характеризует достаточную внутреннюю согласованность методики. Между показателями DPrime в СРТ-IP и количеством ошибок в корректурной пробе выявлена статистически значимая отрицательная корреляционная связь, что подтверждает конвергентную валидность СРТ-IP для оценки свойства избирательности внимания. Дискриминантная валидность показана за счет отсутствия значимых корреляций между показателями СРТ-IP и результатами теста «Заучивание 10 слов» в обеих выборках. Тест-ретестовая надежность достигает заметного и высокого уровня по шкале Чеддока.

2. Время выполнения Задания В (Trail В) в Тесте прокладывания пути (Trail Making Test, ТМТ). Для выполнения данного задания требуется частое переключение между цифрами, которые были в предыдущей пробе, и буквами, т.е. проявления когнитивной гибкости. Значительное замедление данного времени является характерным маркером шизофренического эндофенотипа. Размер эффекта для данного маркера определен как 0,5 [329].

Также есть работы, которые демонстрируют, что разница между временем на выполнение Задания В и Задания А (TrailВ – TrailА Time) является более специфическим маркером, т.к. отражает гипофронтальность, а не общее когнитивное замедление [310]. Данный показатель также был включен в

исследование.

Адаптация и валидизация данной методики на компьютерной платформе Inquisit в России проводилась автором диссертации на выборке условно здоровых и пациентов с шизофренией. Коэффициент альфа Кронбаха для выборки условно психически здоровых составил 0,96, для выборки пациентов с шизофренией – 0,90, что характеризует достаточную внутреннюю согласованность методики. Количественные показатели тест-ретестовой надежности ТМТ достигают заметного и высокого уровней по шкале Чеддока при корреляционном анализе временных показателей, по количеству совершенных ошибок корреляций не выявлено. Обнаружены положительные статистически значимые корреляции между временем, потраченным на выполнение заданий ТМТ, и временем, использованным на выполнение заданий в пробе «Отыскивание чисел» для обеих выборок. В выборке пациентов с шизофренией обнаружены отрицательные значимые корреляции между количеством проверенных строк в методике «Корректирующая проба» и количеством потраченного времени в методике ТМТ. Выявленные закономерности подтверждают наличие конвергентной валидности между временными результатами ТМТ, классическими пробами на внимание и динамическими характеристиками мышления. При этом между количеством ошибок в ТМТ и в корректирующей пробе значимых корреляций не обнаружено. Предположительно, это связано с разными нейropsychологическими механизмами совершения ошибок испытуемыми в указанных методиках. Дискриминантная валидность доказана за счет отсутствия значимых корреляций между большинством показателей ТМТ и результатами теста «Заучивание 10 слов» в обеих выборках.

3. Показатели скорости и точности из «Теста цвето-словесной интерференции Струпа» (Color-word Stroop test).

3.1. Показатель скорости реакции рассчитывался как разница средней скорости реакции на конгруэнтные и неконгруэнтные стимулы – чем он больше, тем медленнее работает избирательное внимание испытуемого.

3.2. Показатель точности реакции рассчитывался как разница среднего

процента правильных ответов на конгруэнтные и неконгруэнтные стимулы – чем он больше, тем хуже когнитивная гибкость у испытуемого.

3.3. Показатель скорости ингибирования рассчитывался как разница средней скорости реакции на контрольные и неконгруэнтные стимулы – чем он больше, тем медленнее работает функция ингибирования у испытуемого.

3.4. Показатель точности ингибирования рассчитывался как разница средней точности реакции на контрольные и неконгруэнтные стимулы – чем он больше, тем хуже работает функция ингибирования у испытуемого.

Размер эффекта для маркеров теста Струпа в мета-анализе M. Sitskoorn et al. (2004) [146] определен как 0,21.

Адаптация и валидизация данной методики на компьютерной платформе Inquisit в России проводилась автором на выборке условно здоровых и пациентов с шизофренией. Показана высокая внутренняя согласованность методики (альфа Кронбаха составила 0,97 для группы пациентов с шизофренией и 0,95 для группы условно психически здоровых). Выявлена высокая тест-ретестовая надежность для параметров скорости реакции в обеих группах (коэффициент корреляции Спирмена составил от 0,444 до 0,716 при $p < 0,05$). Продемонстрирована высокая конвергентная валидность: показатель «ригидность контроля» из бумажной версии значимо коррелировал со временем реакции на неконгруэнтные стимулы в компьютеризированном тесте (коэффициент корреляции Спирмена составил 0,791 для группы пациентов с шизофренией и 0,692 для группы условно психически здоровых, $p = 0,001$). Анализ дивергентной валидности показал отсутствие значимого влияния вегетативного баланса на основные показатели методики, но для уровня эмоционального стресса и времени выполнения повторного тестирования у пациентов с шизофренией выявлена положительная значимая корреляция, что требует дополнительных исследований. Обнаружено, что показатель «точность реакции» (разница в доле правильных ответов на конгруэнтные и неконгруэнтные стимулы) значимо различает группы пациентов с шизофренией и условно психически здоровых ($p = 0,0007$), что указывает на его диагностическую ценность.

4. Индекс доминирующей латерализации в Эдинбургском тесте (ЕНІ LQ). Этот показатель может принимать значения от -100 до +100. Чем более низкое значение получено, тем больше выражена леворукость. В исследованиях показано, что у пациентов с шизофренией значительно чаще встречается леворукость [84].

Адаптация и валидизация данной методики на компьютерной платформе Inquisit в России проводилась автором диссертации на выборке условно здоровых и пациентов с шизофренией [1]. Коэффициент альфа Кронбаха для группы условно психически здоровых составил 0,98, для группы пациентов с шизофренией – 0,96. Между ответами на четные и нечетные пункты методики ЕНІ LQ обнаружена положительная статистически значимая корреляция. Для всех параметров методики ЕНІ LQ доказана тест-ретестовая надежность. Коэффициент латеральности методики ЕНІ LQ положительно коррелирует с результатом теста Аннетт, что подтверждает конвергентную валидность, и не коррелирует с результатами батареи тестов на лобную дисфункцию, что подтверждает дивергентную валидность. Таким образом, получены достаточные доказательства надежности и валидности переведенной и адаптированной на русский язык методики Эдинбургский тест доминирующей руки, реализованной на компьютерной платформе Inquisit.

5. Для оценки функции вербальной памяти использовалась русскоязычная версия Теста слухоречевой памяти Рея (методика) RAVLT по методическим указаниям Алфимовой М.В. (2024) [3]. Методика включала в себя 5 повторных предъявлений списка из 15 несвязанных между собой существительных (пробы А1-А5), затем проводилась интерференция с предъявлением другого списка из 15 существительных (проба В), воспроизведение по памяти списка А после списка В (проба А6), воспроизведение по памяти списка А через 20 минут (проба А7), а также узнавание слов из списка А при предъявлении на листе бумаги списка из 30 слов (оценивалось ложное узнавание и правильно найденные слова списка А). Для анализа результатов применялся также ряд производных показателей:

- 1) показатель «Непосредственная память» – результат пробы А1;
- 2) показатель «Суммарное непосредственное воспроизведение» – сумма

всех слов в пробах А1-А5;

- 3) показатель «Отсроченное воспроизведение» – результат пробы А7;
- 4) показатель «Проактивная интерференция» – результат вычитания результата пробы В из результата пробы А1;
- 5) показатель «Ретроактивная интерференция» – результат вычитания результата пробы А6 из результата пробы А6;
- 6) показатель «Коэффициент удержания» – отношение результата пробы А7 к результату пробы А5;
- 7) показатель «Правильное узнавание» – количество правильно распознанных слов из списка А при предъявлении списка на бумаге;
- 8) показатель «Ложное узнавание» – количество ошибочно распознанных слов, якобы из списка А, при предъявлении списка на бумаге;
- 9) показатель «Коэффициент обучения от пробы к пробе» – результат вычитания ($A1*5$) из показателя «Суммарное непосредственное воспроизведение»;

Нейрофизиологические методики

Запись ЭЭГ осуществлялась с помощью 36-канального анализатора-монитора биопотенциалов головного мозга «Нейровизор-БММ» с дополнительными модулями «Нейровизор ВП» и «Нейровизор ПСС» (ООО «Медицинские компьютерные системы», Россия). При записи ЭЭГ покоя использовалась международная схема расположения электродов 10-20. Запись проводилась в состоянии полного покоя в затемненном помещении в течение 3 минут. Для всех электродов достигался импеданс менее 15 кОм. Экспортированная в формате EDF запись обрабатывалась затем в среде MATLAB с применением специально составленного скрипта с использованием библиотеки EEGLAB [69]: из записи удалялись каналы с записью электрокардиограммы, устанавливалась дискредитация в 500 Гц (функция `pop_resample`), удалялась наводка от постоянного тока (функция `pop_rmbase`), проводилась FIR-фильтрация в диапазоне от 0,5 до 44 Гц (функция `pop_eegfiltnew`), автоматически и в ручном режиме удалялись

неинформативные участки записи (функция `pop_clean_rawdata`), все каналы усреднялись в один и строился график мощности усредненных спектров с выделением дельта, тета, альфа, бета1, бета2 и гамма диапазонов. В итоге получали характеристику мощности и максимальной частоты для каждого диапазона ЭЭГ покоя.

При оценке вызванных потенциалов использовалась запись с трех основных центральных отведений – Fz, Cz, Pz с референсом A1, частота дискретизации записи составляла 1000 Гц. Для всех электродов достигался импеданс менее 15 кОм. Устанавливалась экспериментальная парадигма Go/NoGo с предъявлением двух аудиальных типов стимулов: стандартный стимул в виде синусоиды с частотой 1000 Гц (80% всех стимулов), целевой стимул – синусоида с частотой 2000 Гц (20% всех стимулов, случайный порядок предъявления). Длительность каждого звукового сигнала составляла 50 мс. Пациентам было необходимо нажимать на кнопку на пульте при предъявлении целевого стимула и игнорировать стандартные стимулы. Помимо ЭЭГ записывалось также количество правильных нажатий кнопки при предъявлении целевого стимула и средняя скорость реакции. За один эксперимент предъявлялось 200 стимулов, длительность всего эксперимента составляла около 7 минут. Обработка экспортированных в формате EDF записей проводилась в программе EEGLAB с использованием открытых библиотек EEGLAB и ERPLAB по специально разработанному скрипту [68]: удалялась наводка от постоянного тока (функция `pop_rmbase`), проводилась FIR-фильтрация в диапазоне от 0,2 до 30 Гц (функция `pop_eegfiltnew`), автоматически и в ручном режиме удалялись неинформативные участки записи (функция `pop_clean_rawdata`), затем запись делилась на отрезки по имеющимся меткам стимулов, а также проводилась автоматическая очистка и усреднение записи для измерения КВП. По записям ответов на стандартный и целевой стимулы рассчитывались абсолютные показатели КВП:

- амплитуда потенциала N100 определялась как минимальное значение усредненного сигнала в диапазоне от 50 до 150 мс для отведения Cz с референсом A1;

- амплитуда P200 – как максимальное значение сигнала в диапазоне от 150 до 250 мс для отведения Cz с референсом A1;

- амплитуда сигнала P300 – как наибольшее значение в диапазоне от 250 до 450 мс для отведения Cz с референсом A1 только при ответе на целевой стимул.

Также рассчитывались отношения значений амплитуд и латентностей для целевых и стандартных стимулов у потенциалов N100 и P200 для оценки функции сенсорной фильтрации.

2.5. Статистическая обработка и визуализация результатов

При анализе данных применяли методы параметрической и непараметрической статистики. Сбор данных и формирование первичных таблиц проводился в программе MS Excel (Microsoft, USA). Обработка данных и визуализация результатов производилась в программе MedCalc (версия 23.4.4, MedCalc Software Ltd., Belgium) и свободной среде статистической обработки R (версия 4.6.0, R-foundation). Статистическая значимость различий для всех гипотез принималась при $p < 0,05$ (двусторонняя p).

Проверка переменных на нормальность распределения

Все количественные переменные проверялись на нормальность распределения с помощью критериев Шапиро-Уилка или Колмогорова-Смирнова, в зависимости от исходных характеристик. Нормальные переменные представлены в виде «Медиана (Среднеквадратичное отклонение)», отличные от нормального распределения – в виде Медиана [95% доверительный интервал для медианы]

Сравнение качественных и количественных переменных

Для сравнения двух нормально распределенных независимых переменных с нормальным типом распределения использовался t-критерий Стьюдента, если хотя бы одна из переменных отличалась от нормального распределения, то применялся метод Манна-Уитни.

Если все сравниваемые переменные имели нормальное распределение, то для множественного сравнения использовалась методика ANOVA с *post hoc* анализом межгрупповых различий по тесту Тьюка-Крамера, если хотя бы одна переменная имела отличный от нормального тип распределения, то использовалось множественное сравнение по методу Краскела-Уоллиса с *post hoc* анализом по тесту Данна.

Для сравнения категориальных переменных применялся критерий хи-квадрат с поправкой Йетса, расширенный точный критерий Фишера или метод Монте-Карло, исходя из характеристик таблицы сопряженности.

Кластеризация и корреляционный анализ

Для кластеризации использовался метод k-средних с выбором оптимального количества кластеров по методу «плеча» с проверкой качества кластеризации по методу «силуэт» (пакет ClusterR). Корреляционный анализ проводился по методу Спирмена или Пирсона, исходя из результатов проверки на нормальность коррелируемых выборок. Для доказательства наличия тренда и оценки его силы использовался тау-критерий Кендалла. При множественных сравнениях для снижения вероятности ошибок первого типа применялась поправка Бонферрони или FDR коррекция.

Регрессионный и дисперсионный анализ

Для установления наличия связи между зависимыми и независимыми переменными использовался регрессионный анализ. При анализе связи количества случаев обращения за лечением пациентов со всеми психическими расстройствами, вызванными воздействием наркотиков, использовалась балансировка выборок методом «undersample» с последующим разделением выборок на обучающую (80% случаев) и тестовую (20% случаев), а также построением бинарной логистической регрессионной модели связи между рассматриваемыми переменными (семейство «binomial»). Статистическая значимость различий между коэффициентами регрессии в различных кластерах

рассчитывалась с помощью метода Вальда. Результаты регрессии показаны в виде логарифма отношения шансов. Для визуализации использован пакет «GGStats».

В части работы про динамику ПР в РФ изучались данные официальной статистики, потому было возможно оперировать только средними показателями без значений дисперсии, из-за чего нормальность распределений не определялась, и использовались непараметрические методы: сравнительный анализ проводился с использованием метода Манна-Уитни, корреляционный – по методу Спирмена. Дескриптивная статистика при описании средних значений на выбранном временном отрезке представлена медианой и межквартильным интервалом. Для построения прогностических моделей в этой части использовались функции «lm» (для построения линейных моделей множественной регрессии). Проверка предположения о нормальности остатков, гомоскедастичности и независимости ошибок проводилась с помощью стандартных графиков. Мультиколлинеарность проверялась с использованием коэффициента инфляции дисперсии (VIF). Для сравнения полученных моделей использовались скорректированный показатель R^2 , а также информационные критерии Акаике (AIC) и байесовский информационный критерий (BIC). Для определения относительного вклада входных данных с помощью декомпозиции R^2 использовался индекс Линдемана, Меренды и Голда (LMG). Поскольку применялся исследовательский регрессионный анализ, то требования к моделям были приняты на минимальном уровне.

Для анализа различий между группами по всему профилю изучаемых параметров в среде R использовалась дисперсионная многофакторная перестановочная процедура (Permutational Multivariate Analysis of Variance, PERMANOVA) с последующим попарным сравнением (пакет «pairwiseAdonis»). Для определения параметров, вносящих наибольший вклад в обнаруженные различия между группами, применен метод SIMPER (Similarity Percentage Analysis) из пакета «vegan» для R. Данный метод количественно оценивает вклад каждой переменной в среднее межгрупповое различие (бета-разнообразие) на основе матрицы расстояний Брэя-Кертиса.

При проспективном наблюдении пациентов на диспансерном наблюдении

для выделения влияния независимых факторов на шансы диагностики ПР в анамнезе использовалось построение бинарной логистической модели с ROC-анализом и вычисление Отношения шансов для каждого фактора. Исключение мультиколлинеарности проводилось с помощью корреляционного анализа по Спирмену. Для сравнения динамики снятия с диспансерного наблюдения использовалась методика кривых выживаемости Каплана-Мейера.

Расчет необходимого размера выборки

Для расчета минимального размера выборки использовались показатели стандартизированной разницы средних из составленных мета-анализов и полученные при собственной валидации методик показатели f-статистики. С помощью программы G*Power [210] был проведен необходимый расчет: при предполагаемой мощности исследования 0,94 и уровне альфа равном 0,05 для применения метода множественного сравнения для 4 групп минимальный размер общей выборки должен составлять 140 человек. При проведении эпидемиологических (экологических) и популяционных исследований расчет размера выборки не проводился, т.к. включался весь доступный массив данных за выбранный период времени.

ГЛАВА 3. КЛИНИЧЕСКИЕ ПЕРЕМЕННЫЕ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ДИНАМИКУ ОБРАЩЕНИЙ ПАЦИЕНТОВ С ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ, ВЫЗВАННЫМИ ВОЗДЕЙСТВИЕМ СИНТЕТИЧЕСКИХ КАТИНОНОВ И ДРУГИХ НАРКОТИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ

3.1. Динамика обращаемости пациентов с индуцированными наркотическими веществами психическими расстройствами в период с 1992 по 2022 год

Основным показателем, представляющим интерес для исследования, было наличие индуцированных наркотиками психических расстройств (ИНПР) среди всех пациентов, проходивших лечение у психиатров и наркологов, а также связь этого диагноза с независимыми переменными:

1. Год обращения за лечением (учитывался период с 1992 по 2022 год);
2. Социально-демографические переменные:
 - 2.1. Возраст пациента (в используемой базе данных представлены 11 возрастных групп от «12-14 лет» до «55 лет и старше»);
 - 2.2. Пол пациентов (мужской или женский);
3. Клинические переменные:
 - 3.1. Тип и место проведения лечения (8 вариантов);
 - 3.2. Вид наиболее предпочитаемого наркотического вещества (17 вариантов ответа);
 - 3.3. Способ употребления наиболее предпочитаемого наркотического вещества («Перорально», «Курение», «Ингаляция», «Инъекции», «Другое»);
 - 3.4. Частота употребления наркотического вещества за последний месяц (три типа ответов: «Не употреблял за последний месяц», «Употреблял иногда», «Употреблял ежедневно»);
 - 3.5. Количество предшествующих обращений за лечением;
 - 3.6. Возраст первой пробы наркотических веществ;

Для оценки сравнительной динамики также было выделено ежегодное количество обращений за лечением в связи с психическими расстройствами, вызванными воздействием алкоголя (ИАПР) за тот же период времени.

На Рисунке 9 показана динамика случаев обращений с индуцированными НВ психическими расстройствами, включенных в исследуемый датасет, за весь период. Для сравнения на графике также показана динамика случаев обращений с индуцированными алкоголем психическими расстройствами за тот же период.

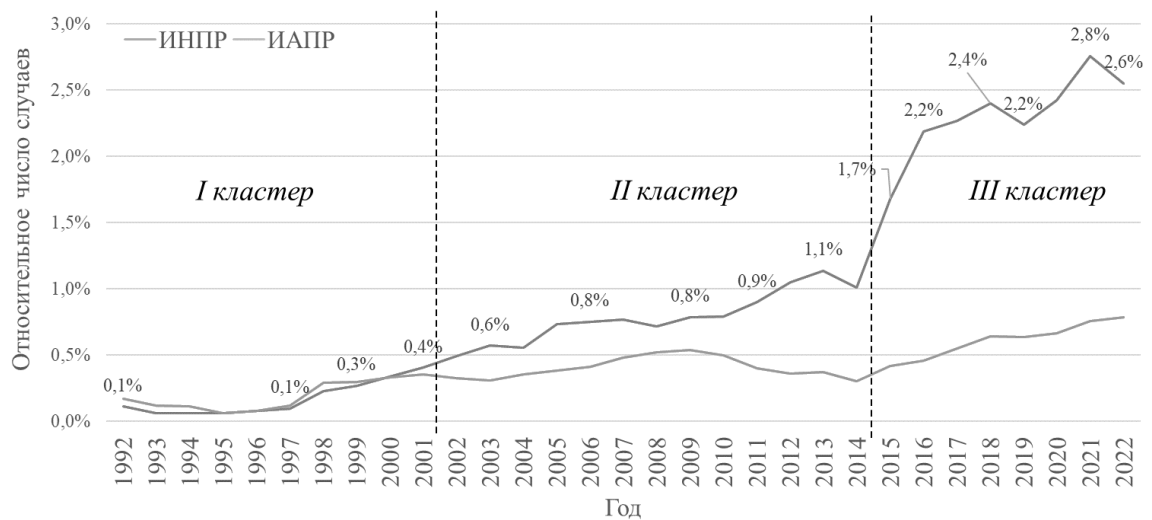


Рисунок 9 – Динамика обращений за лечением пациентов с индуцированными наркотиками психическими расстройствами и индуцированными алкоголем психическими расстройствами

В целом абсолютное число случаев ИИПР увеличилось почти в 49 раз (максимальное значение составило 48 797 случаев в 2018 году по сравнению с минимальным в 1 000 случаев в 1993 году) или в 24,7 раза в относительном выражении (с 0,1 % в 1992 году до 2,8 % в 2021 году). Более того, рост числа случаев ИИПР не коррелировал с общим количеством случаев обращений за год ($r_s = 0,296$, $p = 0,1$), что подтверждает истинное увеличение числа случаев ИИПР. Выявлены статистически значимые положительные корреляции абсолютного ежегодного числа случаев обращений с ИИПР: с абсолютным ежегодным числом случаев обращений с синдромом зависимости от психоактивных веществ ($r_s = 0,985$, $p < 0,001$), с абсолютным ежегодным числом случаев обращений со

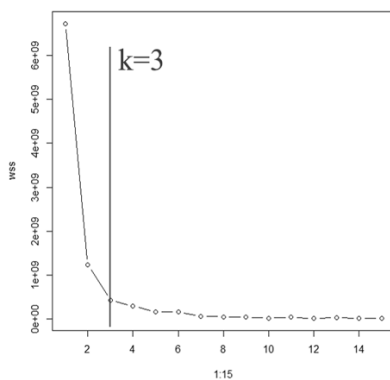
злоупотреблением наркотическими веществами ($r_s = 0,873$, $p < 0,001$), но рост показателя ИНПР намного больше, чем приведенных показателей (в 12,4; 8 и 4,8 раза в абсолютном выражении соответственно) (Таблица 5).

Таблица 5 – Динамика ежегодного числа обращений с различными диагнозами по датасету TEDS-A

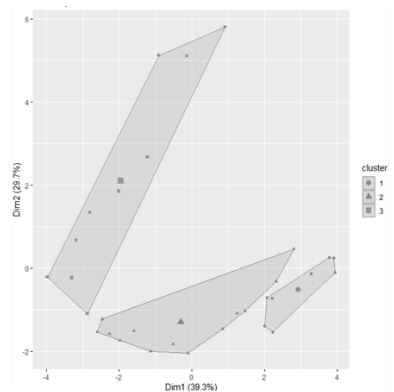
Год	Общее число обращений за год	Число обращений с ИНПР	Число обращений с ИАПР	Число обращений с синдромом зависимости от НВ	Число обращений с употреблением с пагубными последствиями НВ
1992	1560311	1744	2661	96781	32616
1993	1618597	1000	1918	117772	23939
1994	1671039	1062	1933	131986	26412
1995	1680697	1095	1054	136899	29632
1996	1643731	1286	1293	149750	27637
1997	1607957	1535	1918	137312	25769
1998	1712268	3948	5052	180428	35233
1999	1725885	4687	5161	167385	30961
2000	1748957	5901	5771	176860	34338
2001	1769941	7171	6324	194589	38290
2002	1889848	9343	6217	242234	44941
2003	1862834	10653	5741	267948	51689
2004	1807301	10058	6408	255006	62858
2005	1923753	14088	7433	301221	75040
2006	1956713	14730	8042	318624	76092
2007	1966450	15089	9427	307139	75905
2008	2064820	14822	10830	338720	92796
2009	2046070	16114	11050	347848	95815
2010	1924055	15261	9617	347349	100825
2011	1919466	17252	7717	372628	97064
2012	1826816	19203	6649	357370	82646
2013	1761003	20056	6593	360591	75123
2014	1648325	16692	5031	346986	69666
2015	1694055	28453	7084	419191	72966
2016	1818421	39798	8354	482867	76121
2017	1981862	44970	10883	658955	94515
2018	2031116	48797	13012	775221	114474
2019	1889755	42288	12043	692781	103703
2020	1545201	37491	10299	549379	87471
2021	1482543	40867	11248	526560	83601
2022	1498034	38243	11741	527805	82408

Таким образом, в период с 1992 по 2022 год количество обращений по поводу ИНПР увеличилось в 49 раз, что в несколько раз превышает общий рост числа обращений по поводу всех остальных расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ.

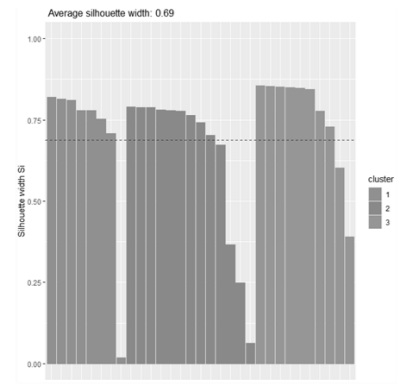
Далее полученный массив данных был подвергнут кластерному анализу для выделения субпериодов со сходными характеристиками, между которыми происходило качественное изменение общей наркологической ситуации. Оптимальное количество кластеров было рассчитано по методу «локтя» как $k=3$ (Рисунок 10). Дальнейшая кластеризация была проведена методом k -средних и были выделены 3 кластера, которые описывают три временных периода: кластер I – с 1992 по 2001 год, кластер II – с 2002 по 2014 год и кластер III – с 2015 по 2022 год (Рисунок 9). Эти периоды представляют собой три условные волны в общей динамике ИНПР, и каждая из волн имела различные социально-демографические и клинические характеристики. Проверка качества кластеризации с использованием методологии «силуэт» составляет 0,6885, что соответствует хорошему качеству (Рисунок 10). Дальнейший анализ данных проводился в рамках этих трех субпериодов (волн).



Определение оптимального числа кластеров по методу «локтя»



Параметры кластеризации (пакет статистики “Factoextra”)



Проверка качества кластеризации по методу «силуэта»

Рисунок 10 – Кластеризация с выделением трех периодов в динамике ИНПР

Анализ социально-демографических характеристик пациентов с ИНПР

Общее распределение случаев обращения с ИНПР в соответствии возрастными характеристикам представлено на Рисунке 11.

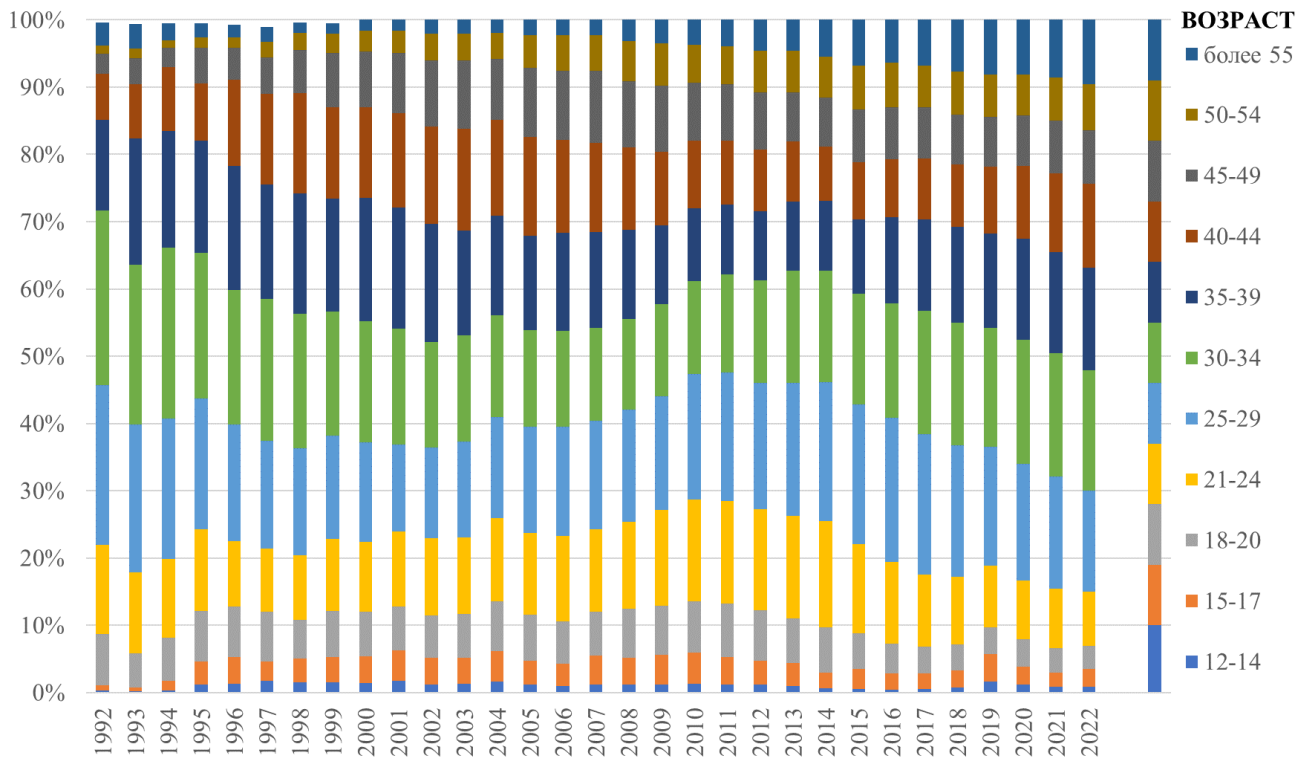


Рисунок 11 – Распределение пациентов с ИНПР в соответствии с возрастом

Результаты сравнения возрастных характеристик в трех кластерах представлены на Рисунке 12.

Во II и III кластерах максимальное количество обращений было зафиксировано среди людей более молодого возраста (25-29 лет против 30-35 лет в I кластере), при этом в III кластере значительно увеличилось количество людей старше 50 лет по сравнению с двумя другими кластерами.

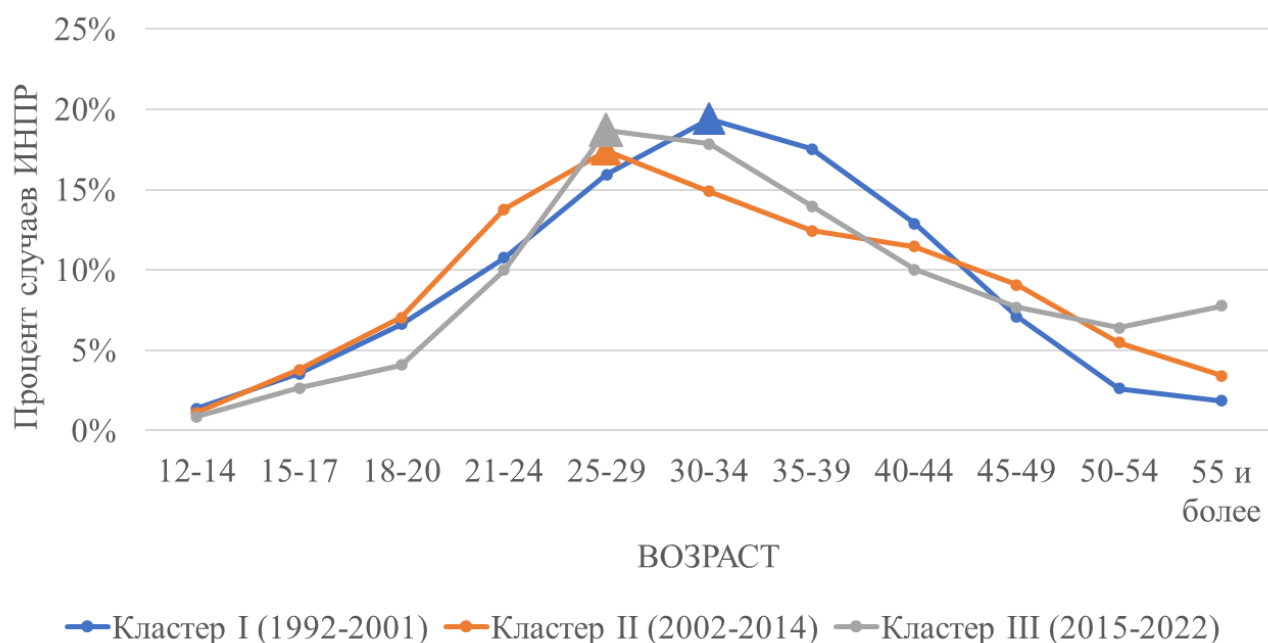


Рисунок 12 – Сравнение распределения пациентов по возрасту в трех кластерах ИНПР

Помимо увеличения общего числа случаев в каждом кластере по сравнению с предыдущим, выросла и доля женщин среди пациентов с ИНПР (с 32,5 % в кластере I до 36,15 % в кластере III) (Рисунок 13). Таким образом, первую волну можно охарактеризовать как период, в котором общались за помощью преимущественно мужчины в возрасте 30-35 лет, а вторую и третью волны – как периоды, в которых доля женщин постоянно увеличивалась, и в которых было два возрастных пика: 25-35 лет и старше 50 лет. Выявленные тренды на увеличение относительной доли женщин и лиц старших возрастных групп совпадают с описываемыми общемировыми тенденциями последних лет [386].

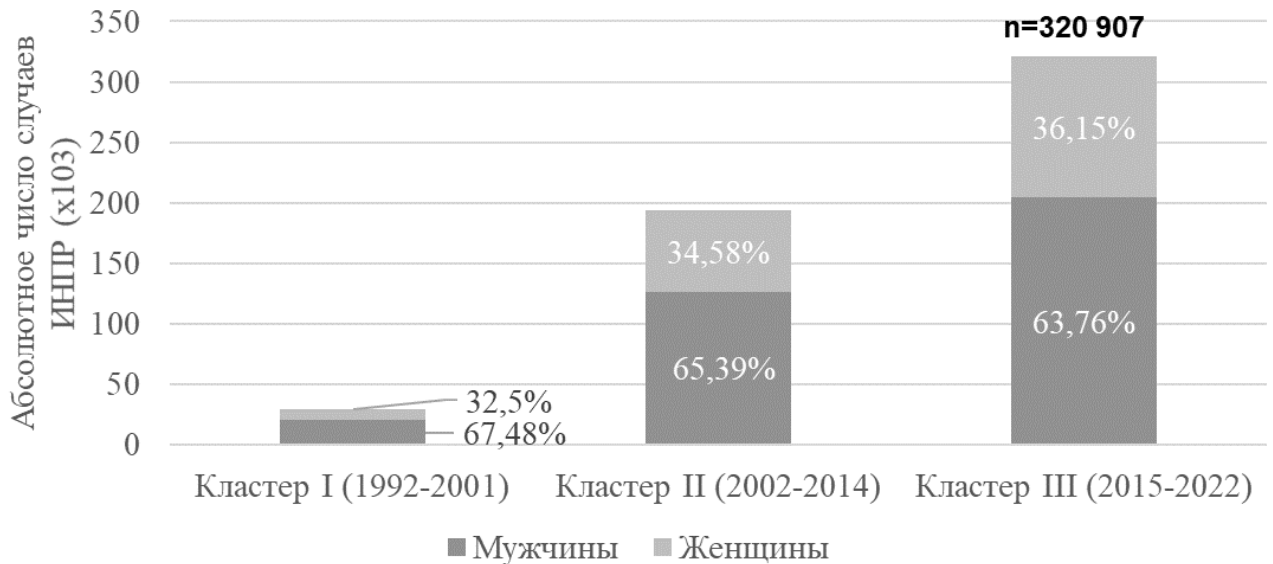


Рисунок 13 – Сравнение гендерных пропорций в трех кластерах

При оценке других характеристик пациентов следует отметить, что в третьем кластере значительно увеличилось количество ячеек с отсутствующими значениями (33,5 % для уровня образования и 21 % для семейного положения), что может быть связано с тем, что эти параметры не учитывались при статистическом анализе из-за особенностей процесса сбора данных. В целом для всех трех групп было характерно преобладание пациентов, окончивших школу (39,3 % в группе I, 42,5 % в группе II и 33 % в группе III) и никогда не состоявших в браке (48,6 % в группе I, 58,4 % в группе II и 56,4 % в группе III).

Анализ влияния клинических факторов на вероятность выявления ИНПР

На Рисунке 14 показаны результаты анализа влияния клинических факторов на ИНПР в трех рассматриваемых кластерах. При построении моделей логистической регрессии часть переменных были исключены из анализа, поскольку по ним не удалось рассчитать коэффициенты, т.к. эти переменные встречались в наборе данных очень редко и не сыграли существенной роли в объяснении результатов.

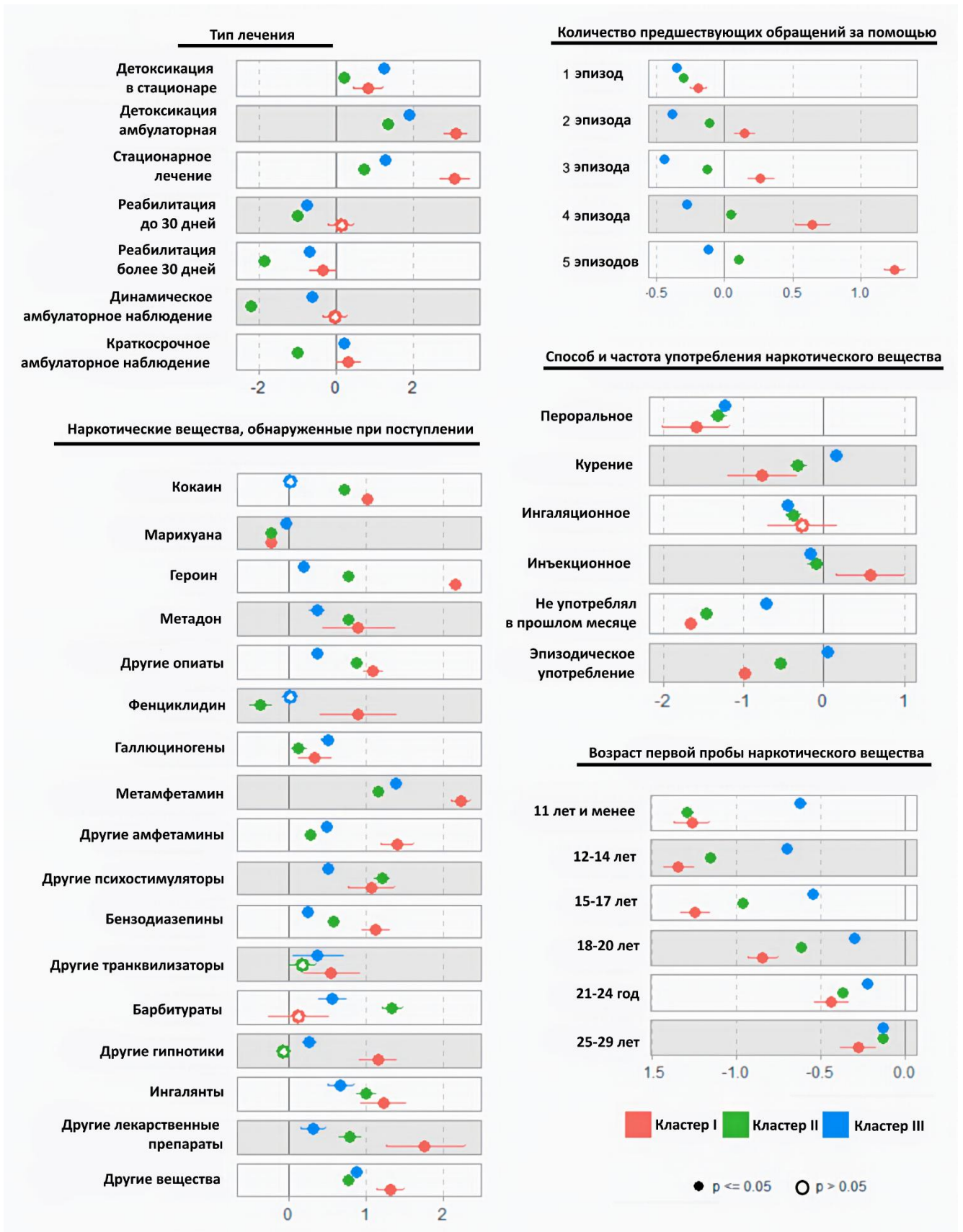


Рисунок 14 – Логарифм отношения шансов для коэффициентов моделей логистической бинарной регрессии в трех рассматриваемых кластерах для всех ИНП в период с 1992 по 2022 год

Все три модели по кластерам показали статистически значимые различия между собой ($p = 0,01$), что указывает на то, что три выявленные в общей динамике показателя волны характеризовались разным влиянием клинических параметров, которые, вероятно, определялись меняющимся рынком наркотических веществ за рассматриваемый период. Во время первой волны пациенты с ИНПР чаще всего нуждались в краткосрочной 24-часовой детоксикации или непродолжительной стационарной реабилитации, при этом потребность в других видах помощи была минимальной. Эта тенденция сохранялась и во время второй и третьей волн, когда также наблюдалась данная статистически значимая закономерность.

Пациенты в рамках разных кластеров существенно различались по количеству предыдущих обращений за медицинской помощью до данного обращения: в первом кластере среди пациентов с ИНПР преобладали те, кто обращался за медицинской помощью 4 или 5 раз; во втором кластере количество предыдущих обращений мало влияло на вероятность выявления ИНПР; в третьем кластере все значения количества предыдущих обращений (от 1 до 5) имели отрицательный коэффициент. Можно предположить, что пациенты с синдромом ИНПР из третьей волны обращались за медицинской помощью впервые.

Что касается влияния способа употребления наркотиков на выявление ИНПР, то для всех трех кластеров было характерно значимое влияние перорального способа употребления, при этом инъекционное употребление оказывало положительное влияние только в первом кластере, а курение – только в третьем. Влияние способа употребления косвенно зависело от наиболее предпочитаемого вещества. Что касается частоты употребления НВ у людей с ИНПР, то в третьей волне была выявлена небольшая, но статистически значимая положительная связь с эпизодическим употреблением. В то время как в первом и во втором кластерах этот параметр имел отрицательные значения коэффициента.

Влияние возраста начала употребления психоактивных веществ показало статистически значимую отрицательную связь по всем возрастным переменным. Однако величина коэффициентов уменьшалась по мере перехода от кластера к кластеру: во втором кластере абсолютные значения были меньше, чем в первом, а

в третьем – меньше, чем во втором. Это говорит о том, что значимое влияние возраста начала употребления НВ по мере рассматриваемого отрезка времени постепенно ослабевает. Если эта тенденция сохранится, то в ближайшие годы возраст начала употребления психоактивных веществ может начать положительно влиять на вероятность выявления ИНПР.

При оценке влияния предпочитаемого наркотического вещества на вероятность выявления ИНПР следует отметить, что все классы наркотиков, за исключением марихуаны, статистически значимо положительно коррелировали с выявлением ИНПР. Первая волна характеризовалась преимущественно употреблением героина и метамфетамина и показала положительную связь с фенциклидином, чего не наблюдалось в других группах. Вторая волна была связана преимущественно с опиатами, психостимуляторами и барбитуратами», а третья – с метамфетамином и группой «Другие вещества», в которую входили новые («дизайнерские») наркотические вещества.

К ограничениям исследования можно отнести невозможность точного определения какие именно психические расстройства возникали при употреблении НВ, т.к. в используемом для вторичного анализа датасете были лишь общие категории. Также в используемых данных возможно систематическое смещение результатов из-за невозможности выделить случаи повторных обращений одних и тех же пациентов, хотя выбранный нами дизайн с регрессионным анализом позволил минимизировать влияние этого фактора.

3.2. Динамика госпитализации с психотическими расстройствами, вызванными воздействием наркотических веществ, в Российской Федерации в период с 2000 по 2024 годы

Основной целью данной части работы было изучение динамики госпитализаций пациентов с диагнозом психотического расстройства, вызванного воздействием НВ, в Российской Федерации в период с 2000 по 2024 годы. Поскольку формы статистической отчетности, применяемые до 2025 года, не

позволяли оперировать данными по другим связанным с употреблением НВ расстройствам, то для РФ опорное эпидемиологическое исследование было посвящено именно психотическим расстройствам, которые можно считать наиболее часто выявляемым видом индуцированных наркотиками психических расстройств.

Динамика показателей госпитализации за рассматриваемый период

В период с 2000 по 2011 год показатель госпитализации пациентов с психотическими расстройствами, вызванными воздействием НВ, большей частью находился в диапазоне 0,5-1,0 (в расчете на 100 тыс. населения) и лишь в отдельные годы незначительно превышал значение 1,0: 1,16 в 2000 году, 1,22 в 2010 году и 1,22 в 2011 году. В 2012 году произошел заметный рост этого показателя до 1,51, а в 2013 – резкий скачок до 3,39. Начиная с 2014 года показатель госпитализации пациентов с психотическими расстройствами, вызванными воздействием НВ, находился в диапазоне от 3,0 до 4,0, а в начале этого периода (2014 и 2015 годы) приближался к 4,5 (Рисунок 15).

Динамика другого параметра – показателя госпитализации пациентов с психотическими расстройствами, вызванными воздействием ненаркотических ПАВ, – существенно отличалась. В течение восьми лет с 2004 по 2011 годы его значение устойчиво находилось на низком уровне менее 0,5 на 100 тыс. населения. Впоследствии был отчетливо заметен кратковременный подъем, начавшийся в 2012 году и достигший своего локального максимума в 2014-15 годах, когда показатели достигли уровня 1,0 и последовавшее за ним некоторое снижение и стабилизация на уровне 0,4 – 0,6 на 100 тыс. населения (Рисунок 15).

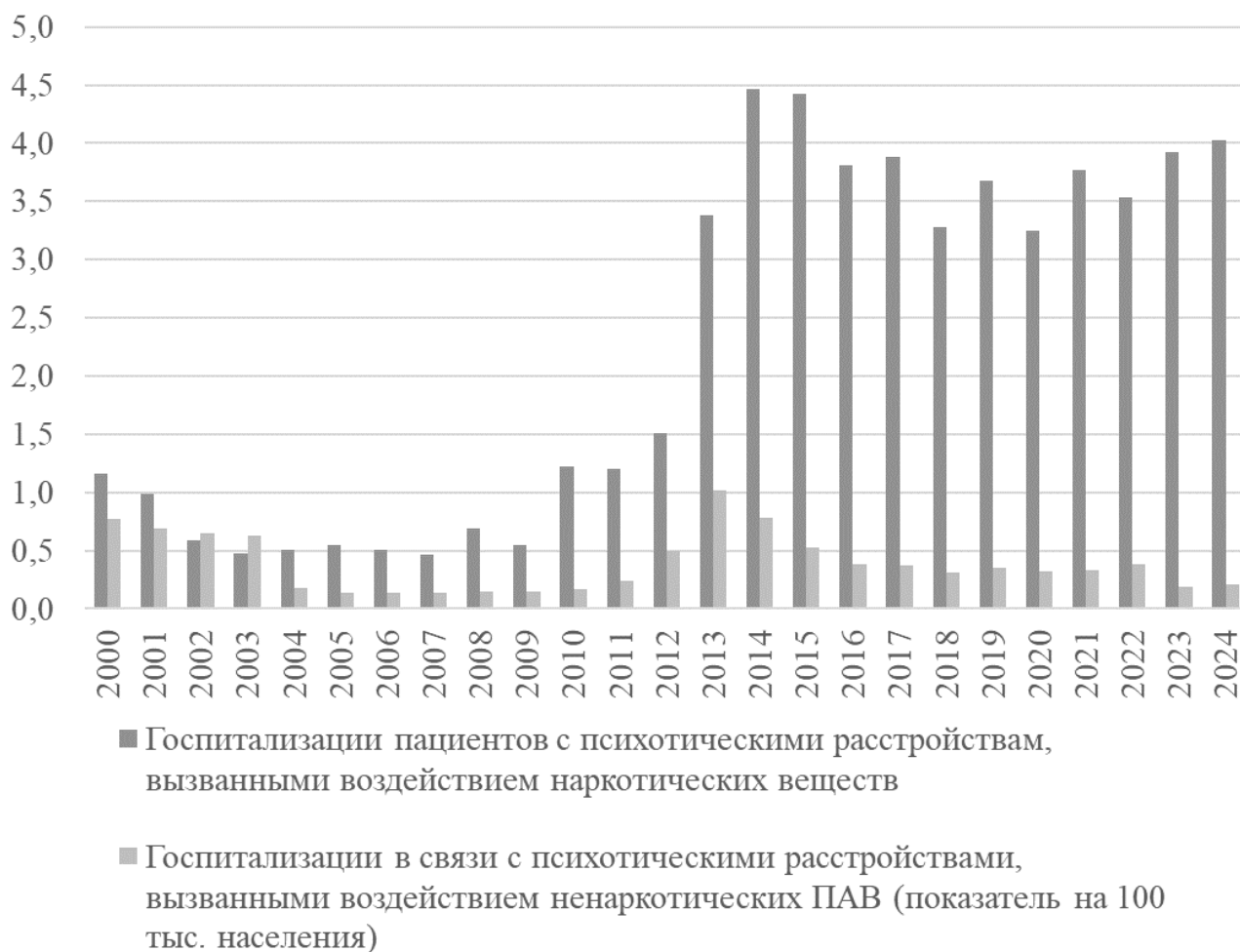


Рисунок 15 – Динамика показателей госпитализации в РФ пациентов с психотическими расстройствами, вызванными воздействием наркотических и ненаркотических веществ

Для сравнения была также проанализирована динамика показателя по алкогольным психозам. В течение рассматриваемого в исследовании 25-летнего периода в Российской Федерации произошло значительное снижение общей заболеваемости алкогольными психозами: показатель снизился с 71,8 на 100 тыс. населения в 2000 году, пройдя пиковое значение 96,8 в 2003 году до 23,8 в 2023 году и 23,0 в 2024 году. Причем есть основания полагать, что на фоне наблюдаемой тенденции к снижению общей и первичной заболеваемости пациентов с зависимостью от алкоголя показатель госпитализации в связи с алкогольными психозами также будет продолжать снижение. Происходивший на этом фоне значительный рост показателя госпитализации в связи с психотическими расстройствами, вызванными употреблением НВ, привел к существенному

изменению соотношения этих двух показателей: если до 2014 года на 80 пациентов с алкогольными психозами в среднем проходил стационарное лечение только один пациент с психотическим расстройством, связанным с употреблением НВ, то после 2014 года это соотношение стало составлять приблизительно 12 к 1. Важно отметить, что такая динамика снижения алкогольных психозов и роста психозов, вызванных воздействием НВ, совпадает с ситуацией в скандинавских странах в те же годы, которая была описана ранее, хотя даже в пиковый 2014 год показатель в РФ составлял 4,47 на 100 тысяч населения, что ниже, чем среднее ежегодное значение в скандинавских странах [100].

Локальный максимум госпитализации в связи с психотическими расстройствами, вызванными воздействием ненаркотических ПАВ, наблюдавшийся в 2013 году, когда показатель достиг уровня в 1,0 случая на 100 тыс. населения после многих лет нахождения на уровне около 0,2-0,5 на 100 тыс. населения, по-видимому, был связан с обращениями за стационарным лечением в связи с состояниями, вызванными употреблением новых на тот момент синтетических, «дизайнерских» ПАВ. Так как многие из этих веществ не были включены в списки учета, состояния, связанные со злоупотреблением ими, могли классифицироваться как «токсикомании» и учитываться в группе ненаркотических ПАВ. Также случаи зависимости от этих веществ могли регистрироваться и как психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением других ПАВ и их сочетаний с использованием кода МКБ-10 – F19, заметный рост которых также наблюдается после 2011 года.

Показатель госпитализации пациентов с синдромом зависимости от всех групп НВ также заметно изменялся в течение изучаемого периода (Рисунок 16). В 2000 году наблюдалось его максимальное значение за весь наблюдаемый период – 81,7 на 100 тыс. населения, за которым последовало снижение к 2002 году до уровня 27,0. В течение последующих пяти лет показатель демонстрировал тенденцию к росту вплоть до 2007 года, когда он достиг пикового значения 71,6. За этим последовало плавное снижение до 39,3 в 2013 году. С 2014 по 2024 года показатель проявлял относительную стабильность и варьировал в диапазоне от 30,0

до 40,0 на 100 тыс. населения, лишь изредка незначительно его превышая.

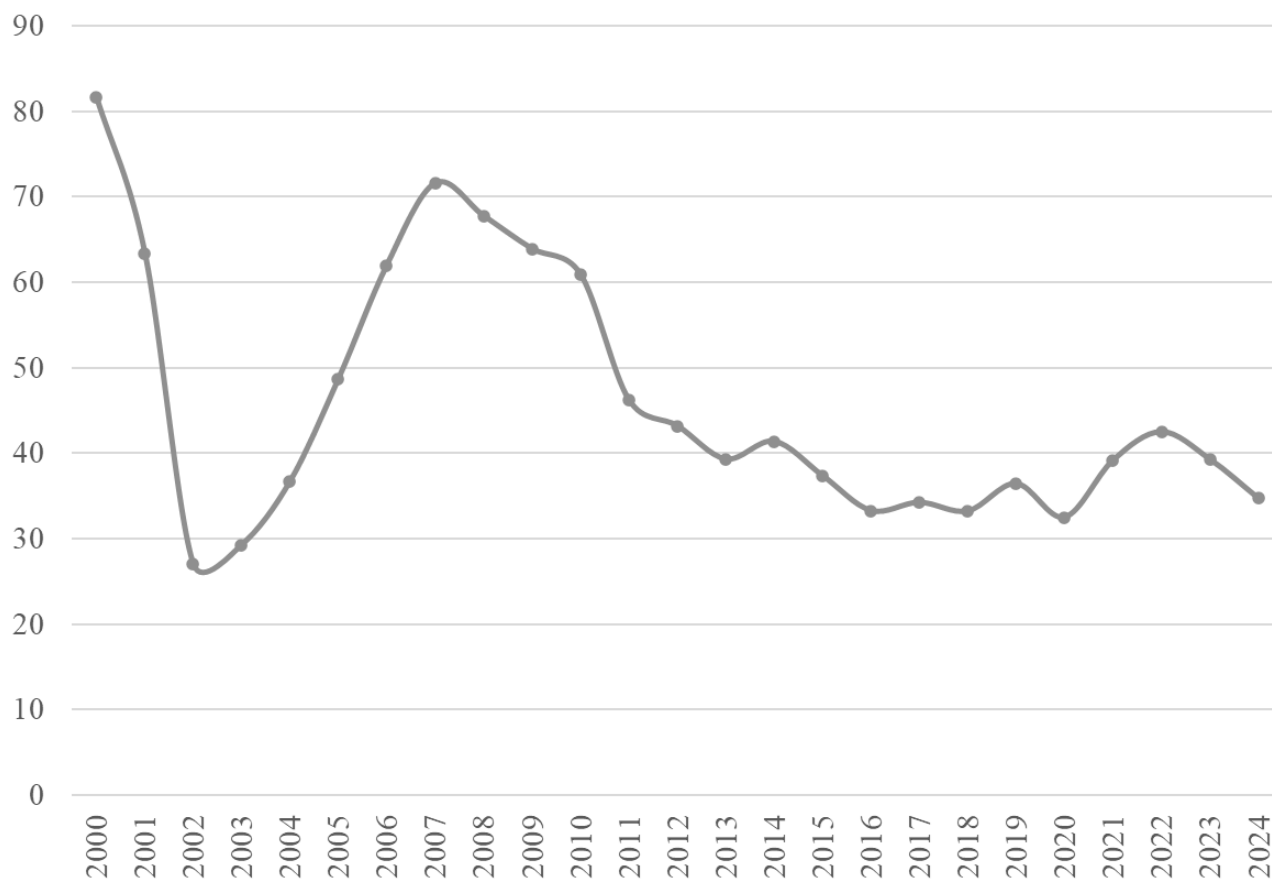


Рисунок 16 – Госпитализации пациентов с синдромом зависимости от всех групп НВ (показатель на 100 тыс. населения) в динамике за 2000-2024 годы

В целом динамику показателя госпитализации пациентов с синдромом зависимости от НВ за изучаемый период можно охарактеризовать как резкое падение в 2001-2003 годы, последующее нарастание до пикового значения в 2007 году и дальнейшее более плавное снижение вплоть до стабилизации на уровне в 2 – 2,5 раза ниже пиковых значений начиная с 2013 года. Динамика показателя госпитализации пациентов с синдромом зависимости от НВ, демонстрировавшая в изучаемый период двухфазную тенденцию к снижению, не могла объяснить изменения показателя психозов, вызванных воздействием НВ, которые, напротив, существенно выросли ($r_s = -0,366$, $p=0,07$). Для поиска причин таких изменений был проведен анализ структуры госпитализации в зависимости от типа НВ.

Значительный рост показателя госпитализации пациентов с психотическими расстройствами, вызванных воздействием НВ, и его стабилизация на высоких

значениях после 2012 года, коррелирует с заметным изменением структуры госпитализации пациентов с синдромом зависимости: ростом госпитализации пациентов с синдромом зависимости от психостимуляторов ($r_s = 0,941$, $p=0,001$), каннабиноидов ($r_s = 0,841$, $p=0,001$), от других НВ и их сочетаний ($r_s = 0,806$, $p=0,001$), а также снижением госпитализации пациентов с синдромом зависимости от опиоидов ($r_s = -0,920$, $p=0,001$) (Рисунок 17).

На изменение структуры госпитализации пациентов с синдромом зависимости от разных групп НВ могут влиять многие факторы, но в значительной мере такие изменения обусловлены тенденциями в распространенности употребления НВ среди населения, и наблюдаемый рост показателей может быть объяснен ростом распространенности злоупотребления психостимуляторами и каннабиноидами, в особенности их синтетическими формами. Важно отметить, что наблюдаемый рост показателя госпитализации в связи с психотическими расстройствами, вызванными воздействием НВ, происходил на фоне снижения показателя госпитализации пациентов с зависимостью от НВ, который в период с 2008 по 2024 годы снизился более чем в 2 раза (с 71,58 до 34,73 на 100 тысяч населения). По всей вероятности, наблюдаемый рост показателя госпитализации в связи с психотическими расстройствами отражает произошедшую трансформацию структуры употребления НВ населением и, скорее всего, является следствием роста употребления синтетических психостимуляторов и высокопотентных каннабиноидов, а также содержащих их смесей наркотических веществ.

Отмечается значительный рост показателя госпитализации пациентов с синдромом зависимости из диагностической рубрики F19: если до 2012 года его доля не превышала 1,5% (около 1,5 на 100 тыс. населения), то по данным за 2024 год он составил уже 46,1% (16,01 на 100 тыс. населения) среди всех показателей по госпитализации. Проведенное нами моделирование демонстрирует, что показатели госпитализации в связи с синдромом зависимости из рубрики F15 и F19 очень сильно коррелируют между собой, что позволяет допустить, что на показатель из диагностической рубрики F19 также в наибольшей степени влияет употребление каннабиноидов и психостимуляторов.

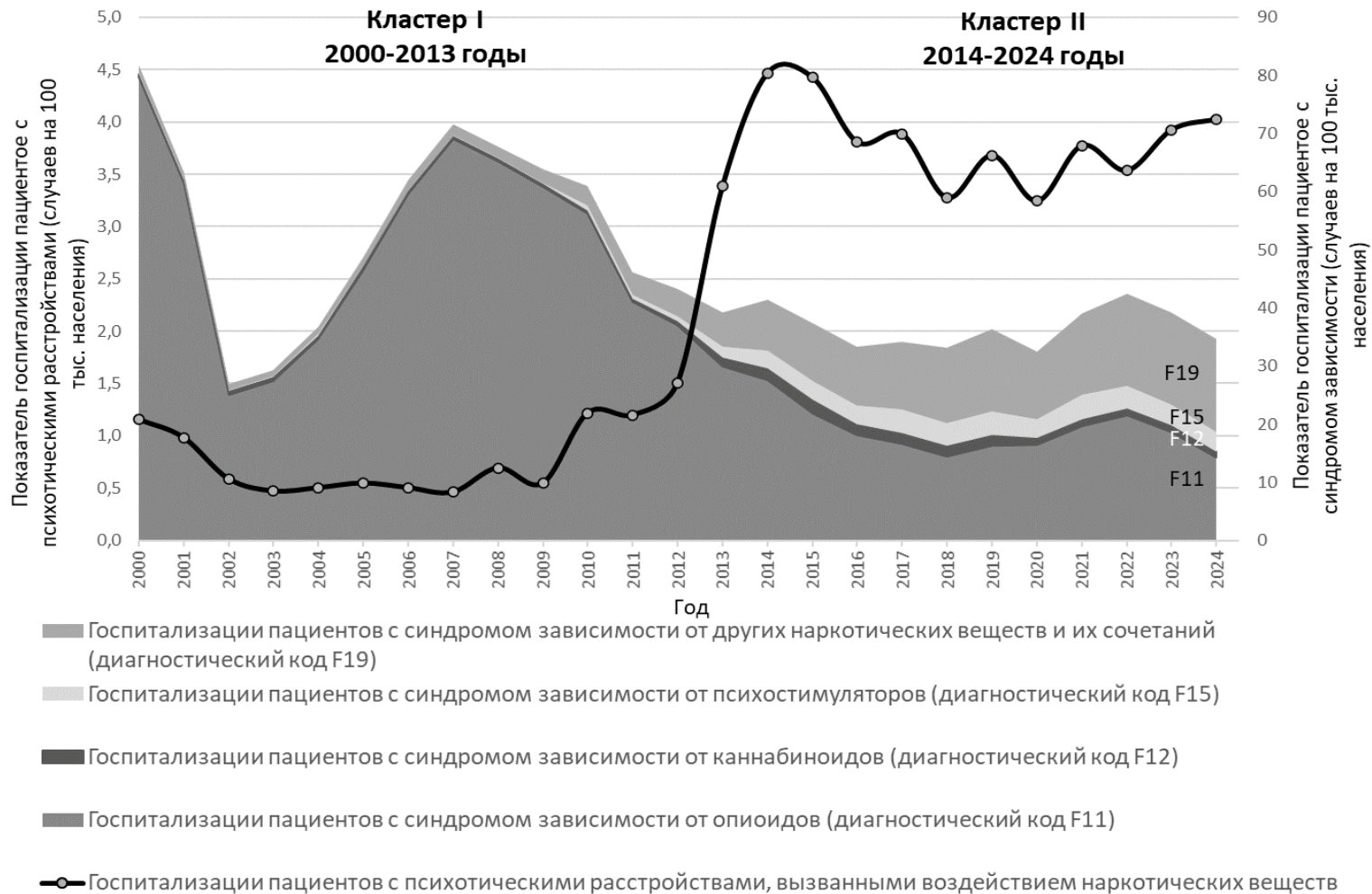
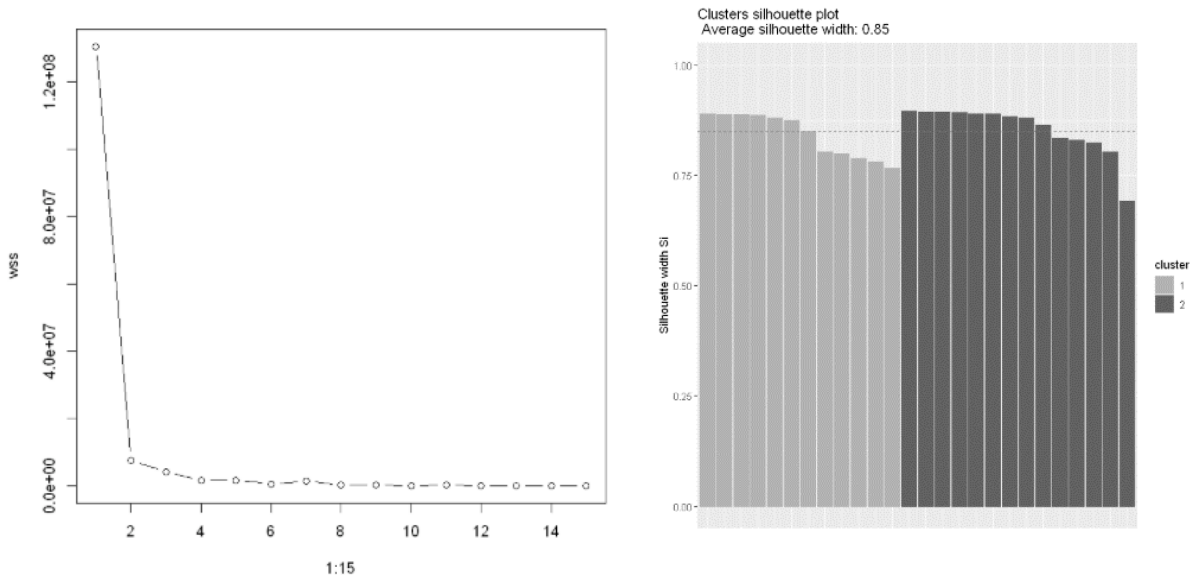


Рисунок 17 – Госпитализации пациентов с психотическими расстройствами, вызванными воздействием НВ (левая вертикальная ось) и госпитализации пациентов с синдромом зависимости от различных групп НВ (правая вертикальная ось; все показатели в расчете на 100 тыс. населения) в динамике за 2000-2024 годы

Выделение субпериодов путем кластеризации

Было выполнено выделение субпериодов (кластеров) со статистически значимыми различиями по значениям показателя госпитализации пациентов с психотическими расстройствами, вызванными воздействием НВ, а также по значениям других показателей, характеризующих наркологическую ситуацию. По результатам использования методики «локтя», наилучшим способом разделения исследуемого периода является выделение двух кластеров: с 2000 по 2013 год и с 2014 по 2024 год (Рисунок 18).



Определение оптимального числа кластеров по методу «локтя»

Проверка качества кластеризации по методу «силуэт»

Рисунок 18 – Характеристики кластеризации для показателя госпитализации пациентов с ПР, вызванными воздействием НВ

Сравнение кластеров представлено в Таблице 6. Во втором кластере среднегодовой показатель госпитализации пациентов с психотическими расстройствами, вызванными употреблением НВ, в 6 раз выше по сравнению с первым; наряду с этим показатели госпитализации пациентов с синдромом зависимости от опиоидов – ниже в 2,9 раза. При этом среднегодовое число случаев госпитализации пациентов с синдромом зависимости от каннабиноидов выросло в 3,1 раза, от психостимуляторов – в 16,4 раза, от других НВ и их сочетаний – в 7,4

раза. Эти изменения указывают на ведущую роль синдрома зависимости от психостимуляторов, каннабиноидов и наркотических смесей, как причины роста показателя психотических расстройств, вызванных воздействием НВ, во II кластере.

Таблица 6 – Сравнение среднегодовых показателей на основе выделенных кластеров

Показатели (случаи на 100 тысяч населения, если не указано иное)	Кластер I (2000-2013 годы)		Кластер II (2014-2024 годы)		Стат. значимость различий (p)
	Me	Q1; Q3	Me	Q1; Q3	
Госпитализации пациентов с психотическими расстройствами, вызванными употреблением:					
- наркотических веществ	0,64	0,50; 1,20	3,81	3,57; 4,01	0,0001*
- ненаркотических ПАВ	0,21	0,14; 0,65	0,35	0,32; 0,38	0,44
Госпитализации пациентов с синдромом зависимости от:					
- опиоидов	51,39	34,59; 61,4	18,07	16,41; 21,03	0,0001*
- каннабиноидов	0,57	0,51; 0,63	1,78	1,18; 1,96	0,0001*
- кокаина	0,01	0,01; 0,02	0,01	0,01; 0,01	0,0393
- психостимуляторов	0,22	0,19; 0,76	3,60	3,19; 4,01	0,0001*
- других наркотических веществ и их сочетаний	1,76	1,16; 3,28	13,03	10,41; 15,46	0,0001*
Госпитализации пациентов:					
- с синдромом зависимости от наркотических веществ	54,82	39,29; 63,89	36,43	33,50; 39,24	0,0024*
- с синдромом зависимости от ненаркотических ПАВ	1,48	1,13; 1,94	0,91	0,69; 1,02	0,0004*
- с употреблением с вредными последствиями и острой интоксикацией НВ	1,27	1,16; 1,59	3,82	3,65; 4,32	0,0001*
- с употреблением с вредными последствиями и острой интоксикация ненаркотическими ПАВ	0,78	0,69; 0,92	0,69	0,55; 0,79	0,2174

Другие показатели:						
Доля повторной госпитализации пациентов с психотическими расстройствами, вызванными воздействиями НВ (%)	17,28	15,66; 18,71	17,04	15,82; 17,64	0,5470	
Длительность стационарного лечения пациентов с психотическими расстройствами, вызванными воздействиями НВ (койко-день)	17,0	15,6; 19,22	12,93	12,23; 13,12	0,0001*	
Примечание – * отмечены статистически значимые различия (пороговое значение с поправкой Бонферрони $p=0,004$)						

При этом общее число госпитализации пациентов с зависимостью от наркотиков во II кластере по сравнению с I кластером уменьшилось в 1,5 раза, а число обращений пациентов с употреблением с вредными последствиями (пагубным употреблением) и острой интоксикацией выросло в 3 раза. Также сократилась средняя длительность лечения пациентов с психотическими расстройствами, вызванными воздействием НВ: с 17,0 [15,6;19,22] дней в первом кластере до 12,93 [12,23;13,12] дней во втором кластере (динамика минус 24%, $p=0,0001$). Это подчеркивает увеличившуюся потребность в краткосрочных программах стационарного лечения острых интоксикаций НВ и их осложнений в виде психотических расстройств. Наряду с этим на сокращение длительности госпитализации пациентов с психотическими расстройствами могло повлиять внедрение клинических рекомендаций, которые унифицировали подходы к ведению данных пациентов. Доля повторных поступлений пациентов с психотическими расстройствами значимо не изменилась: 17,28 [15,66;18,71] процентов в первом кластере и 17,04 [15,82; 17,64] во втором кластере ($p=0,55$).

Обращает на себя внимание, что выделенные кластеры не имеют статистически значимых различий по числу психотических расстройств, а также частоте употребления с вредными последствиями и острой интоксикацией,

вызванными воздействием ненаркотических ПАВ, а для показателя госпитализации пациентов с синдромом зависимости от ненаркотических ПАВ во II кластере даже наблюдается статистически значимое снижение: с 1,48 [1,13; 1,94] до 0,91 [0,69; 1,02], $p=0,0003$. Это показывает, что распространенность употребления ненаркотических ПАВ в изучаемые периоды на увеличение числа психотических расстройств значимо не влияла. На их фоне особенно заметен рост среднегодового показателя психотических расстройств, связанных с употреблением НВ: если в первом кластере они были выше среднегодового показателя психотических расстройств, вызванных воздействием ненаркотических ПАВ, приблизительно в 3 раза, то во втором – уже в 11 раз.

Выявление зависимости показателя госпитализации пациентов с психотическими расстройствами, вызванными воздействием НВ, от других клинических факторов

Проведен корреляционный анализ показателей, которые предполагалось включить в модель (Таблица 7). Установлено, что показатель госпитализации пациентов с психотическими расстройствами, вызванными воздействием любых НВ, имеет статистически значимые корреляции с показателем госпитализации пациентов с синдромом зависимости от психостимуляторов ($r_s = 0,848$), синдромом зависимости от высокопотентных каннабиноидов ($r_s = 0,793$), синдромом зависимости от опиоидов ($r_s = -0,663$) и синдромом зависимости от других НВ и их сочетаний ($r_s = 0,806$). Также все представленные выше показатели статистически значимо коррелируют между собой.

Таблица 7 – Результаты корреляционного анализа показателей госпитализации

	Психотическое расстройство, вызванное воздействием любых НВ	Синдром зависимости от психостимуляторов (F15)	Синдром зависимости от других НВ и их сочетаний (F19)	Синдром зависимости от каннабиноидов (F12)	Синдром зависимости от опиоидов (F11)
Психотическое расстройство, вызванное воздействием любых НВ	1	-	-	-	-
Синдром зависимости от психостимуляторов (F15)	$r_s = 0,848$ $p < 0,0001^*$	1	-	-	-
Синдром зависимости от других НВ и их сочетаний (F19)	$r_s = 0,806$ $p < 0,0001^*$	$r_s = 0,876$ $p < 0,0001^*$	1	-	-
Синдромом зависимости от каннабиноидов (F12)	$r_s = 0,793$ $p < 0,0001^*$	$r_s = 0,702$ $p = 0,0001^*$	$r_s = 0,599$ $p = 0,0012^*$	1	-
Синдром зависимости от опиоидов (F11)	$r_s = -0,663$ $p = 0,0002^*$	$r_s = -0,754$ $p < 0,0001^*$	$r_s = -0,759$ $p < 0,0001^*$	$r_s = -0,778$ $p < 0,0001^*$	1
Примечание – * отмечены статистически значимые различия (пороговое значение с поправкой Бонферрони $p = 0,002$)					

В среде статистической обработки R была построена модель линейной регрессии с помощью библиотеки “lm”. В Предварительной модели устанавливалась связь между зависимой переменной – показателем госпитализации в связи с психотическими расстройствами, вызванным воздействием НВ, а также четырех независимых переменных – показателей госпитализации в связи с синдромом зависимости от опиоидов, каннабиноидов, психостимуляторов, а также других НВ и их сочетаний. В данной модели было

выявлено, что показатель госпитализации в связи с синдромом зависимости от опиоидов (диагностический код F11) не имел статистически значимой прогностической ценности в данной модели, а между показателями госпитализации в связи с синдромом зависимости для стимуляторов (диагностический код F15) и других НВ и их сочетаний (диагностический код F19) выявлена критически высокая мультиколлинеарность: коэффициент инфляции дисперсии (VIF) составил 54,34 и 37,81 соответственно.

Таблица 8 – Регрессионные модели связи госпитализации с психотическими расстройствами, вызванными воздействием НВ, и госпитализации с синдромом зависимости от различных классов НВ

Показатели	Предварительная модель	Итоговая модель 1	Итоговая модель 2
Интерсепт	$\beta = -0,73$, SE=0,48, t= -1,5, p>0,05	$\beta = 0,18$, SE=0,18, t= 1,02, p>0,05	$\beta = -0,14$, SE=0,16, t = -0,96, p>0,05
Синдром зависимости от психостимуляторов (F15)	$\beta = -0,17$, SE=0,36, t= -0,47, p>0,05, VIF=54,34	$\beta = 0,63$, SE=0,09, t= 7,3, p<0,001*, VIF=2,73	-
Синдром зависимости от других НВ и их сочетаний (F19)	$\beta = 0,21$, SE=0,09, t= 2,45, p=0,01*, VIF=37,81	-	$\beta = 0,16$, SE=0,02, t= 8,32, p<0,001*, VIF=1,82
Синдромом зависимости от каннабиноидов (F12)	$\beta = -0,17$, SE=0,36, t= -0,47, p<0,001*, VIF=5,98	$\beta = 0,86$, SE=0,24, t= 3,6, p=0,001*, VIF=2,73	$\beta = 1,24$, SE=0,17, t= 7,1, p<0,001*, VIF=1,82
Синдром зависимости от опиоидов (F11)	$\beta = 0,008$, SE=0,007, t= 1,2, p>0,05, VIF=2,98	-	-
Характеристики модели	R ² =0,93; AIC = 35,24; BIC = 40,27; AIC/BIC = 0,88	R ² =0,92; AIC = 35,24; BIC = 40,27; AIC/BIC = 0,88	R ² =0,94; AIC = 30,17; BIC = 35,12; AIC/BIC = 0,86
Примечание – * отмечены статистически значимые коэффициенты модели			

В дальнейшем показатель госпитализации в связи с синдромом зависимости от опиоидов (диагностический код F11) был исключен и построены две модели: в

Модели 1 использовались показатели госпитализации с диагностическими кодами F12 и F15, а в Модели 2 – с диагностическими кодами F12 и F19 (Таблица 8). Данные модели сопоставимы по параметрам R^2 и AIC/BIC. В Таблице 9 приведены стандартизированные коэффициенты Модели 1 и Модели 2, которые показывают, на сколько стандартных отклонений изменится зависимая переменная при изменении независимой переменной на одно стандартное отклонение, что характеризует меру вклада каждого независимого фактора в исследуемую величину.

Таблица 9 – Показатели моделей линейной регрессии

Модель 1			Модель 2		
Скорректированный $R^2=0,92$; AIC/BIC 0,88			Скорректированный $R^2=0,93$; AIC/BIC 0,86		
Независимая переменная	Стандартизированный коэффициент	Индекс Линдемана, Меренды и Голда (LMG)	Независимая переменная	Стандартизированный коэффициент	Индекс Линдемана, Меренды и Голда (LMG)
Диагн. код F12	0,33	40,1%	Диагн. код F12	0,49	44,7%
Диагн. код F15	0,67	52,6%	Диагн. код F19	0,57	49,4%

В полученных моделях показатель $VIF < 3$, что указывает на умеренную мультиколлинеарность между включенными независимыми переменными и позволяет интерпретировать вклад каждой переменной в итоговую дисперсию. Для Модели 1 вклад диагностического кода F12 можно оценить в 40,1%, а вклад диагностического кода F15 в 52,6%. Соответственно, для Модели 2 вклад диагностического кода F12 можно оценить в 44,7%, а вклад диагностического кода F19 в 49,4%.

Проведенное моделирование демонстрирует, что показатель госпитализации пациентов с психотическими расстройствами, вызванными употреблением НВ, приблизительно в одинаковой степени зависит, с одной стороны, от показателей госпитализации пациентов с синдромом зависимости от психостимуляторов или с

синдромом зависимости в рамках F19, и, с другой стороны, от показателя госпитализации в связи с синдромом зависимости от каннабиноидов. С точки зрения механизма воздействия на центральную нервную систему, новые синтетические ПАВ из группы синтетических стимуляторов и каннабиноидов, способны вызывать сенсбилизацию мезолимбической системы к дофамину, тем самым провоцируя психотические расстройства и в дальнейшем повышая риск начала шизофрении [71]. При этом есть данные, что за счет своего нейромодулирующего действия опиоиды могут обладать определенным антипсихотическим эффектом, что объясняет гораздо более низкие показатели психотических расстройств в период их доминирования в структуре госпитализации до 2013 года [101]. Если тенденция к снижению доли опиоидов при увеличении доли синтетических психостимуляторов и каннабиноидов, а также употребления других НВ и их сочетаний будут сохраняться, можно ожидать дальнейшее увеличение доли пациентов с психотическими расстройствами, вызванными воздействием НВ.

В работе использовались данные Федерального статистического наблюдения, ввиду чего отсутствовала возможность установить степень дисперсии и точный тип распределения исходных данных. Необходимо также учитывать потенциальные смещения данных, связанные с особенностями обработки статистических отчетов. Также есть ограничения, связанные с экологическим дизайном исследования, что позволяет формулировать предварительные гипотезы, которые требуют более точного обсервационного доказательства. Внедрение с 2025 года новой отчетной Формы 11 «Сведения о заболеваниях наркологическими расстройствами» (утверждена Приказом Росстата № 116 от 10.03.2025 года) позволит получать от регионов более детальные сведения по всем наркологическим нозологиям и уточнить результаты.

3.3. Динамика случаев стационарного лечения пациентов с психотическими расстройствами, вызванными воздействием наркотических веществ, в Рязанской области

Динамика показателя госпитализаций пациентов с психотическими расстройствами, вызванными воздействием наркотических веществ, в Рязанской области в целом повторяет динамику общероссийского показателя и показателя Центрального федерального округа (ЦФО), однако, при расчете на 100 тыс. населения значение показателя в Рязанской области выше (Рисунок 19). Причем рост показателя по госпитализации пациентов с психотическими расстройствами, вызванными воздействием НВ, не коррелирует на значимом уровне с показателем госпитализации пациентов со всеми видами синдрома зависимости от НВ ($r_s=0,250$, $p=0,23$), что подтверждает истинный (абсолютный рост) первого показателя.

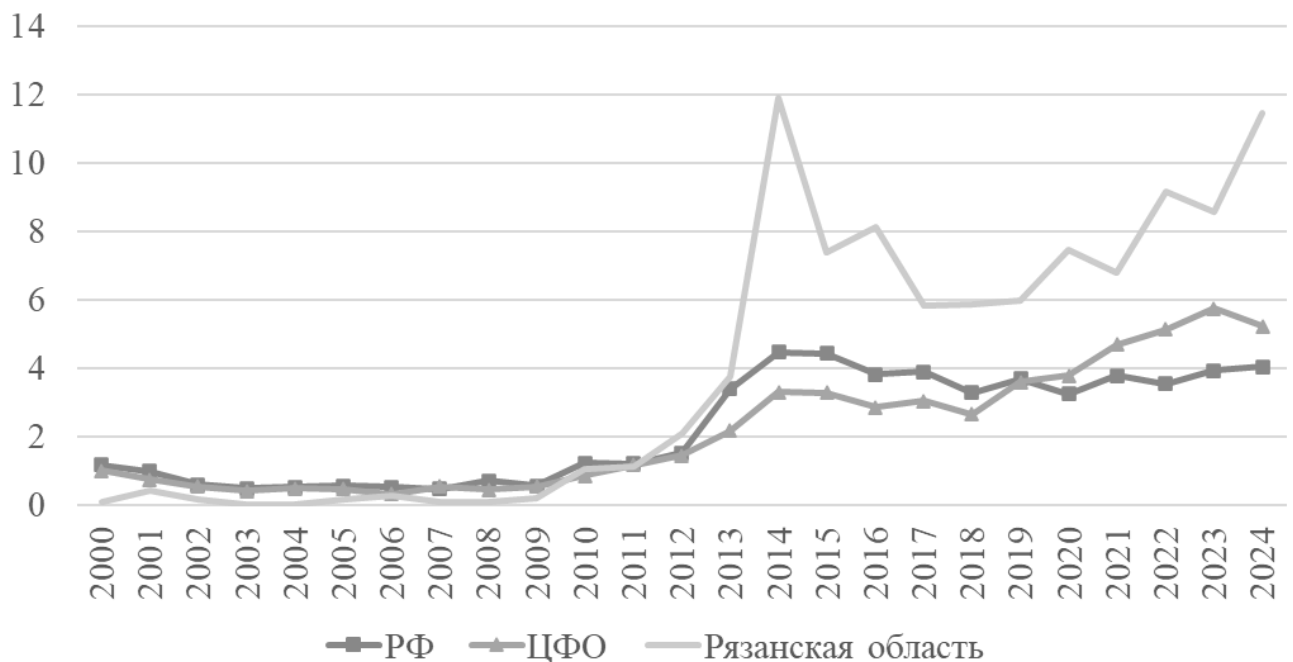


Рисунок 19 – Динамика показателя госпитализации пациентов с психотическими расстройствами, вызванными воздействием наркотических веществ, в РФ, ЦФО и Рязанской области (в расчете на 100 тыс. населения)

Причем при анализе корреляционной связи показателя госпитализации пациентов с психотическими расстройствами, вызванными воздействием НВ, с

показателями госпитализации с синдромом зависимости от различных групп НВ выявляются статистически значимые корреляции: с показателем по синдрому зависимости от психостимуляторов – код F15 по МКБ-10 ($r_s=0,867$, $p=0,001$), с показателем по синдрому зависимости от каннабиноидов – код F12 по МКБ-10 ($r_s=0,848$, $p=0,001$) и с показателем по синдрому зависимости от других НВ и их сочетаний – код F19 по МКБ-10 ($r_s=0,806$, $p=0,001$). С показателем по синдрому зависимости от опиоидов выявлена отрицательная корреляция, но она не показала статистической значимости ($r_s=-0,287$, $p=0,16$) (Рисунок 20).

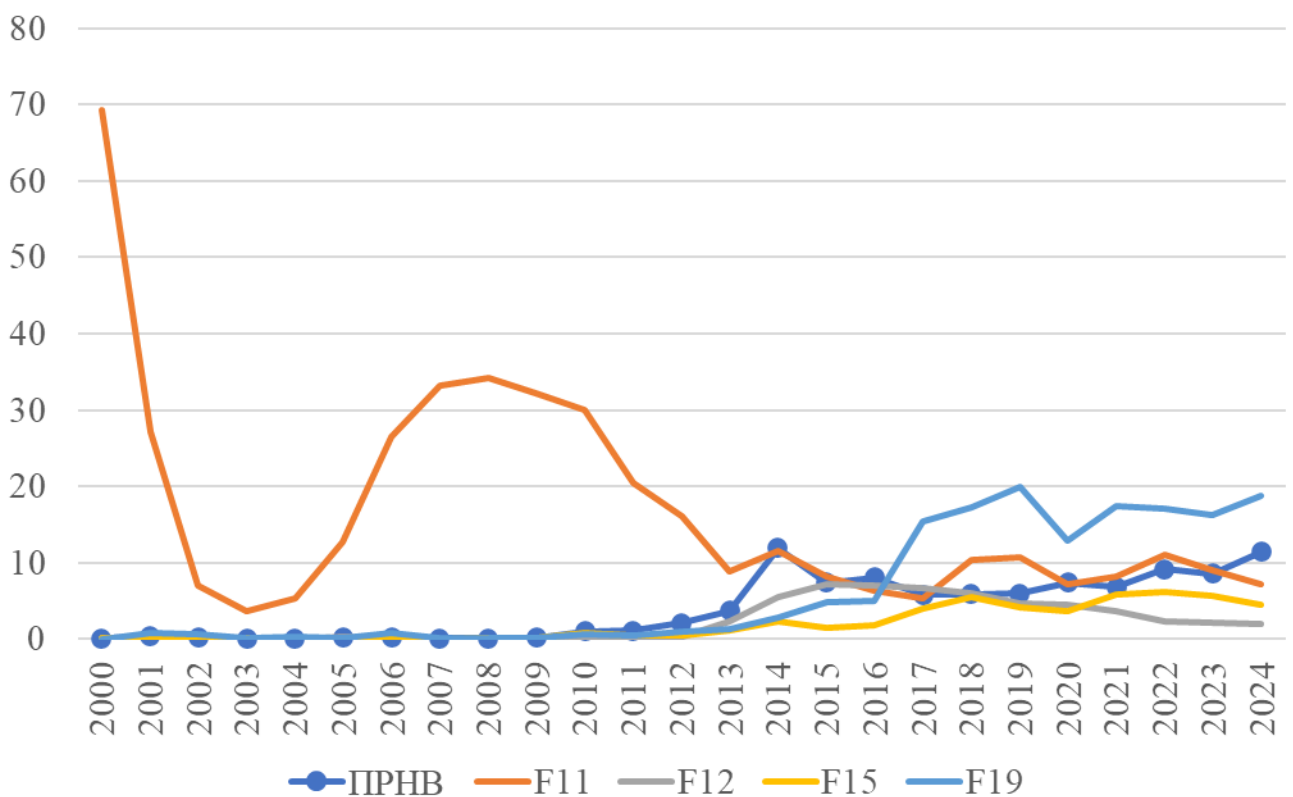


Рисунок 20 – Динамика показателя госпитализации пациентов с психотическими расстройствами, вызванными воздействием наркотических веществ, и показателей госпитализации пациентов с синдромом зависимости от различных классов наркотических веществ в Рязанской области (в расчете на 100 тыс. населения)

Примечание – ПРНВ – показатель госпитализации пациентов с психотическими расстройствами, вызванными воздействием НВ; F11 – показатель госпитализации пациентов с синдромом зависимости от опиоидов; F12 – показатель госпитализации пациентов с синдромом зависимости от каннабиноидов; F15 – показатель госпитализации пациентов с синдромом зависимости от психостимуляторов; F19 – показатель госпитализации пациентов с синдромом зависимости от других наркотических веществ и их сочетаний

Можно сделать заключение, что в Рязанской области, как и в Российской Федерации в целом, наблюдающийся рост показателя ПРНВ связан с увеличением употребления психостимуляторов, каннабиноидов и смесей наркотических веществ.

Ретроспективный анализ динамики социально-демографических и клинических характеристик пациентов с психотическими расстройствами, вызванными воздействием наркотических веществ, проходивших лечение с 2015 по 2025 год

Для проведения дальнейшего анализа региональной динамики основного показателя было проведено ретроспективное изучение всех случаев стационарного лечения пациентов с психотическими расстройствами, вызванными воздействием НВ, после описанного эпидемиологического роста (с 2015 года). В общей динамике обращает на себя внимание снижение общего количества пациентов с изучаемым диагнозом в 2019 году, что может быть в наибольшей степени связано с пандемийными ограничениями в этом году, и затем дальнейший рост, до трехкратного увеличения в 2025 году (с 30 случаев в 2015 до 97 случаев в 2025 году) (Рисунок 21). Этот рост может быть следствием различных причин: и повышения степени готовности врачей психиатров-наркологов к более точной диагностике этих состояний, и накопления пациентов с синдромом зависимости от НВ с частыми осложнениями в виде психотических расстройств, и появления и доминирования в регионе высокопотентных синтетических катинонов.

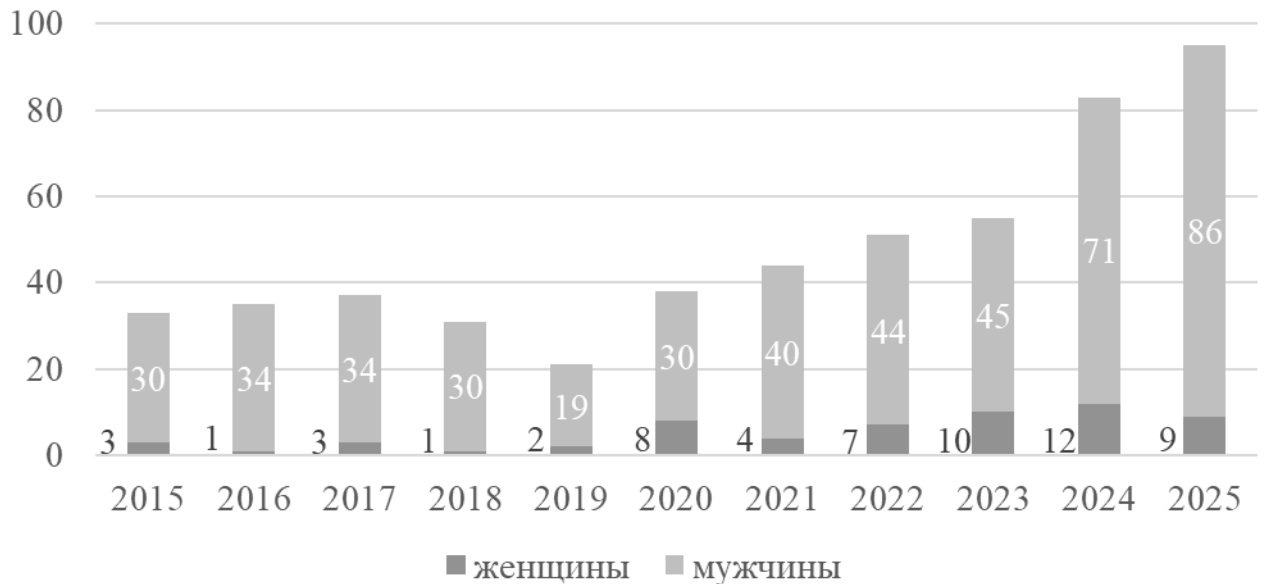


Рисунок 21 – Общее количество случаев и соотношение мужчин и женщин среди получавших лечение в стационаре ГБУ РО ОКНД с психотическими расстройствами, вызванными воздействием НВ (число случаев)

По гендерному составу во всех рассматриваемых годах преобладали мужчины, причем в первые 5 лет женщины составляли не более 10%, а затем доля женщин среди всех пациентов начала увеличиваться (в 2020 году это уже 27%), и снова вернулась к исходному уровню в 10 % к концу рассматриваемого периода.

Средний возраст пациентов, проходивших лечение по поводу психотических расстройств, вызванных воздействием наркотических веществ, равен 31,9 [31,2; 32,5] лет (Рисунок 22). Возрастной разброс пациентов составил от 16 лет до 56 лет, хотя преобладающее большинство пациентов имели средний возраст. За рассматриваемый период наблюдается тенденция к увеличению среднего возраста пациентов с психотическими расстройствами, вызванными наркотическими веществами – от 27,2 [24,8;29,6] лет в 2015 году до 35,2 [33,5; 38,6] лет в 2025 году.

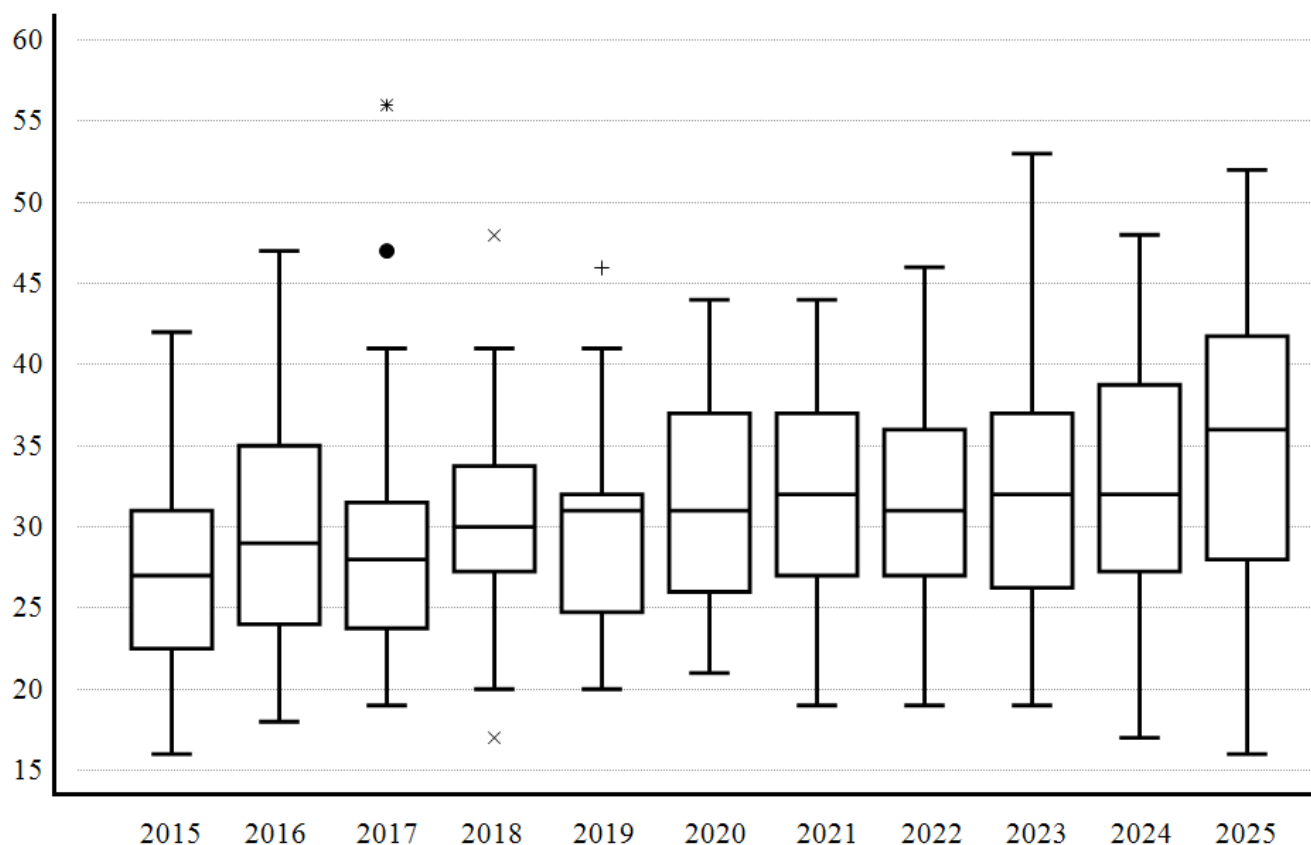


Рисунок 22 – Средний возраст пациентов с психотическими расстройствами, вызванными воздействием наркотических веществ, проходивших стационарное лечение

При расчете наличия тренда на возрастание среднего возраста пациентов по мере наблюдения с 2015 по 2025 год обнаруживается статистически значимая ранговая корреляция со слабым положительным трендом ($r_s=0,266$, $p_s=0,001$, $\tau_{\text{Kendall}}=0,196$, $p_{\tau}=0,001$) (Рисунок 23). Таким образом, возрастание года наблюдения соответствует увеличению среднего возраста пациентов, которые проходили стационарное лечение по поводу психотических расстройств, вызванных воздействием наркотических веществ. Это наблюдение может иметь важное значение для адаптации профилактических программ и оценки общей наркологической ситуации.

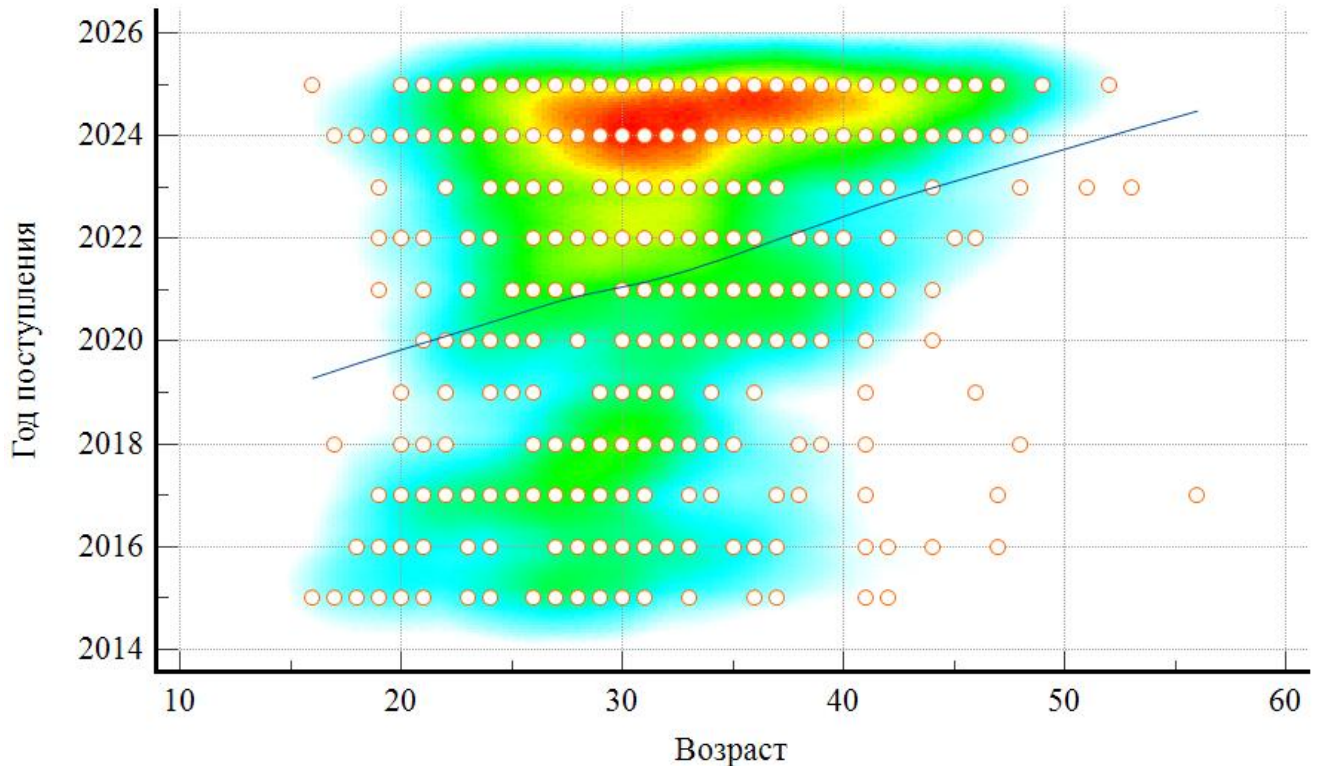


Рисунок 23 – Дисперсионная диаграмма с тепловой картой связи среднего возраста пациентов и года их поступления для стационарного лечения в связи с психотическими расстройствами, вызванными воздействием наркотических веществ

Два выявленных тренда (увеличение доли женщин и увеличение среднего возраста пациентов) совпадают с общемировыми трендами для всех наркопотребителей [386].

При анализе класса наркотических веществ, которые вызвали психотические расстройства, выявлено, что за рассматриваемый период практически исчезли психотические расстройства, вызванные воздействием каннабиноидов (шифр F12.5 по МКБ-10), и значительно выросло число стационарного лечения с психотическими расстройствами, вызванными воздействием наркотических смесей (F19.5) до 82% в 2025 году. Доля психотических расстройств, вызванных воздействием синтетических катинонов (F15.5) достигала своего максимума в 2020 году (78,9%), а затем начала снижаться (Рисунок 24).

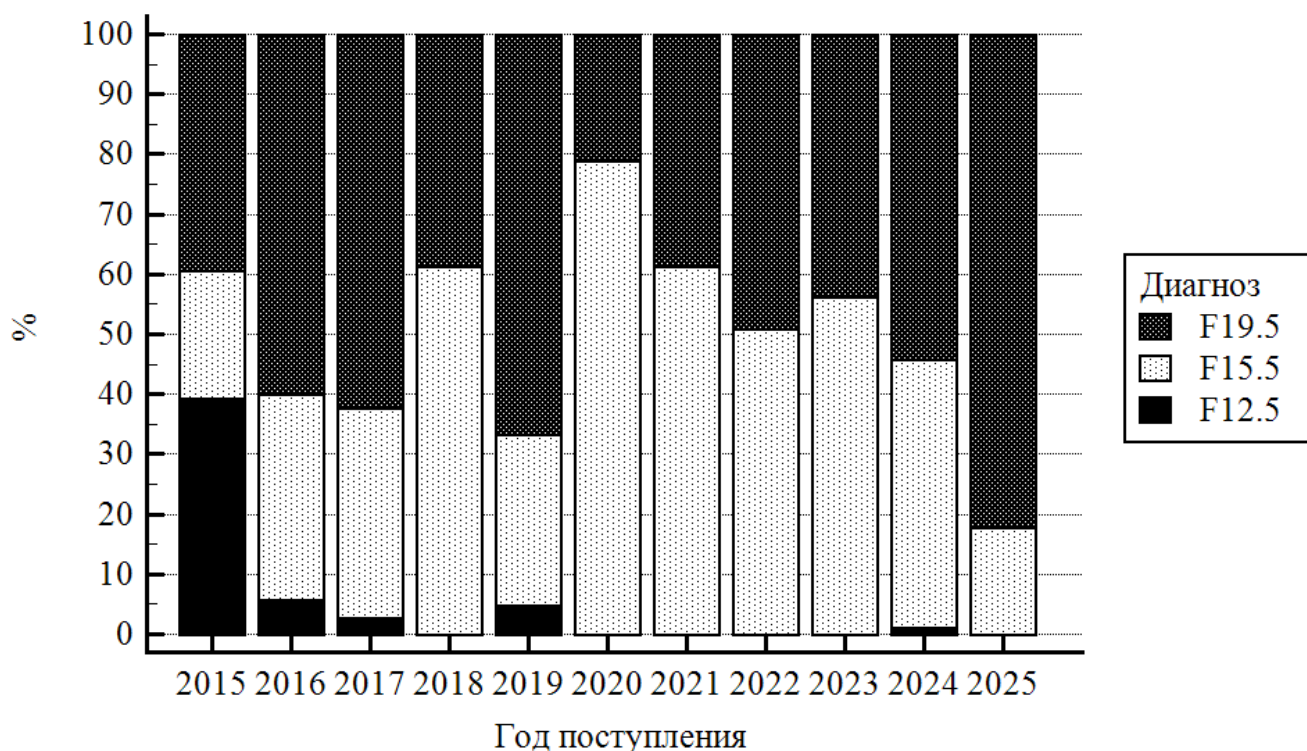


Рисунок 24 – Динамика случаев лечения психотических расстройств в связи с воздействием различных классов наркотических веществ в Рязанской области

У пациентов с психотическими расстройствами, вызванными воздействием каннабиноидов, в крови выявляли метаболит ТГК (ТНС-СООН-11-ноо-дельта-9-тетрагидроканнабинол-9-карбоновая кислота) или АВ-СНМІNАСА-N-(1-карбомоил)-2-метилпропил)-1-(циклогексилметил)-1Н-индазол-3-карбоксамид. У пациентов с психотическими расстройствами, вызванными воздействием синтетических катинонов, в крови при химико-токсикологическом анализе чаще всего выявляли пирролидиновалерофенон, мефедрон, производные N-метилэфедрона, клофедрон, МДПВ. У пациентов с психотическими расстройствами, вызванными воздействием смесей наркотических веществ, в крови при химико-токсикологическом анализе чаще всего выявляли синтетические катиноны, каннабиноиды и метадон.

Основные социально-демографические данные пациентов представлены в Таблице 10.

Таблица 10 – Социально-демографические данные пациентов с психотическими расстройствами, вызванными воздействием наркотических веществ, за 2015-2025 годы проходивших стационарное лечение

Год наблюдения	Общее количество пациентов за год	Трудоустроены	Имеют инвалидность	Состоят в браке	Имеют судимость	Служили срочную службу в армии
	Абс.	Абс./ Отн.	Абс./ Отн.	Абс./ Отн.	Абс./ Отн.	Абс./ Отн.
2015	33	2 / 6,1%	1 / 3%	7 / 21,2%	7 / 21,2%	2 / 6,1%
2016	35	3 / 8,6%	1 / 2,9%	4 / 11,4%	9 / 25,7%	8 / 22,9%
2017	37	5 / 13,5%	2 / 5,4%	6 / 16,2%	5 / 13,5%	10 / 27%
2018	31	3 / 9,7%	0 / 0%	6 / 19,4%	15 / 48,4%	6 / 19,4%
2019	21	4 / 19%	1 / 4,8%	7 / 33,3%	7 / 33,3%	8 / 38,1%
2020	38	4 / 10,5%	1 / 2,6%	8 / 21,1%	12 / 31,6%	6 / 15,8%
2021	44	9 / 20,5%	0 / 0%	12 / 27,3%	24 / 54,5%	11 / 25%
2022	51	12 / 23,5%	0 / 0%	11 / 21,6%	20 / 39,2%	16 / 31,4%
2023	55	7 / 12,7%	1 / 1,8%	14 / 25,5%	28 / 50,9%	8 / 14,5%
2024	83	11 / 13,3%	2 / 2,4%	24 / 28,9%	35 / 42,2%	21 / 25,3%
2025	95	16 / 16,8%	2 / 2,1%	23 / 24,2%	57 / 60%	13 / 13,7%

Обращает на себя внимание, что в период пандемийных ограничений (2021 и 2022 год) увеличилось число поступлений пациентов с официальным трудоустройством (с максимумом в 2022 году – 23,5%). Это может быть связано с описанным влиянием пандемии, когда среди потребителей НВ резко возросло число более социально успешных граждан, которые таким образом пытались справиться со стрессом [386].

Доминирующее большинство пациентов (более 95%) с изучаемым диагнозом не имели группы инвалидности, и за рассматриваемый период времени данный показатель значительно не менялся. Около 1/3 пациентов состоят в браке, остальные не состоят. Это наблюдение может использоваться для построения программ реабилитации и профилактики с опорой на семейно-ориентированный подход.

За наблюдаемый период времени отмечался рост доли пациентов, которые имели судимость (от 21,2% в 2015 до 60% в 2025 году). Большинство из пациентов

имели судимости по статье 228 Уголовного кодекса РФ в связи с преступлениями, связанными с незаконным оборотом наркотиков. Наблюдаемый тренд можно объяснить улучшением работы правоохранительных органов по выявлению и пресечению такого рода преступлений. Доля пациентов, которые прошли срочную службу в армии и были уволены в запас на общих основаниях, колебалась за рассматриваемый период времени без значимого тренда, их доля в среднем составляла около одной четвертой за каждый год.

Далее были проанализированы коморбидные психические расстройства и соматические инфекционные и неинфекционные заболевания у пациентов с изучаемым диагнозом за рассматриваемый период времени (Таблица 11).

Таблица 11 – Наличие коморбидных соматических заболеваний и алкогольной зависимости у пациентов с психотическими расстройствами, вызванными воздействием наркотических веществ

Год наблюдения	Общее количество пациентов за год	Хронические неинфекционные заболевания	Вирусный гепатит В	Вирусный гепатит С	ВИЧ-инфекция	Алкогольная зависимость
-	Абс.	Абс./ Отн.	Абс./ Отн.	Абс./ Отн.	Абс./ Отн.	Абс./ Отн.
2015	33	7 / 21,2%	1 / 3%	13 / 39,4%	3 / 9,1%	6 / 18,2%
2016	35	11 / 31,4%	4 / 11,4%	16 / 45,7%	6 / 17,1%	6 / 17,1%
2017	37	13 / 35,1%	1 / 2,7%	11 / 29,7%	3 / 8,1%	1 / 2,7%
2018	31	5 / 16,1%	0 / 0%	12 / 38,7%	1 / 3,2%	5 / 16,1%
2019	21	3 / 14,3%	0 / 0%	11 / 52,4%	2 / 9,5%	1 / 4,8%
2020	38	6 / 15,8%	0 / 0%	14 / 36,8%	5 / 13,2%	5 / 13,2%
2021	44	13 / 29,5%	1 / 2,3%	18 / 40,9%	9 / 20,9%	4 / 9,1%
2022	51	10 / 19,6%	0 / 0%	12 / 23,5%	6 / 11,8%	8 / 15,7%
2023	55	13 / 23,6%	0 / 0%	20 / 36,4%	4 / 7,3%	17 / 30,9%
2024	83	47 / 56,6%	2 / 2,4%	32 / 38,6%	12 / 14,5%	21 / 25,3%
2025	95	39 / 41,1%	3 / 3,2%	38 / 40%	10 / 10,5%	26 / 27,4%

Большинство пациентов с психотическими расстройствами, вызванными воздействием наркотических веществ, не имеют коморбидной отягощенности по хроническим неинфекционным заболеваниям (учитывались такие диагнозы как

сахарный диабет, эссенциальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких и др.), однако в последние годы отмечился рост доли таких пациентов до максимума в 56,6% в 2024 году. Это может быть связано с отмеченным ранее трендом на увеличение среднего возраста пациентов, а также с внедрением клинических рекомендаций, которые обязывали проводить более углубленно соматическое обследование наркологических пациентов.

В среднем 38,4% пациентов с рассматриваемыми психотическими расстройствами имели коморбидный вирусный гепатит С, при этом вирусный гепатит В был распространен намного реже (в среднем у 2,3%). Скорее всего, пациенты заражались вирусным гепатитом С инъекционным путем, когда в прошлом употребляли наркотические вещества внутривенным путем. Также приблизительно у каждого десятого (в среднем у 11,4%) пациента с психотическим расстройством, вызванным воздействием наркотических веществ, выявляется ВИЧ-инфекция. Такая высокая коморбидность с хроническими инфекциями требует особого внимания и широкого применения мер противоинфекционной безопасности при лечении данных пациентов.

Коморбидная алкогольная зависимость была в среднем у 16,4% пациентов с психотическими расстройствами, индуцированными наркотиками, причем в постпандемийный период наметился небольшой тренд на увеличение доли таких пациентов. Однако, наблюдений пока слишком мало, чтобы говорить о тенденции.

В целом, высокая встречаемость трансмиссивных инфекций и алкогольной зависимости характеризует выборку пациентов с психотическими расстройствами, вызванными воздействием наркотических веществ, как группу пациентов, у которых в анамнезе чаще есть длительный период злоупотребления инъекционными наркотиками, опасное половое поведение и смена аддиктивного агента.

Активное лечение пациентов с психотическими расстройствами проходило в палате интенсивной терапии (ПИТ). За рассматриваемый период времени отмечено снижение средней длительности пребывания пациентов в ПИТ, причем это показывает статистически значимый отрицательный тренд слабой силы ($r_s = -0,337$,

$p_s=0,001$, $\tau_{\text{Kendall}}=-0,249$, $p_{\tau}=0,001$) (Рисунок 25).

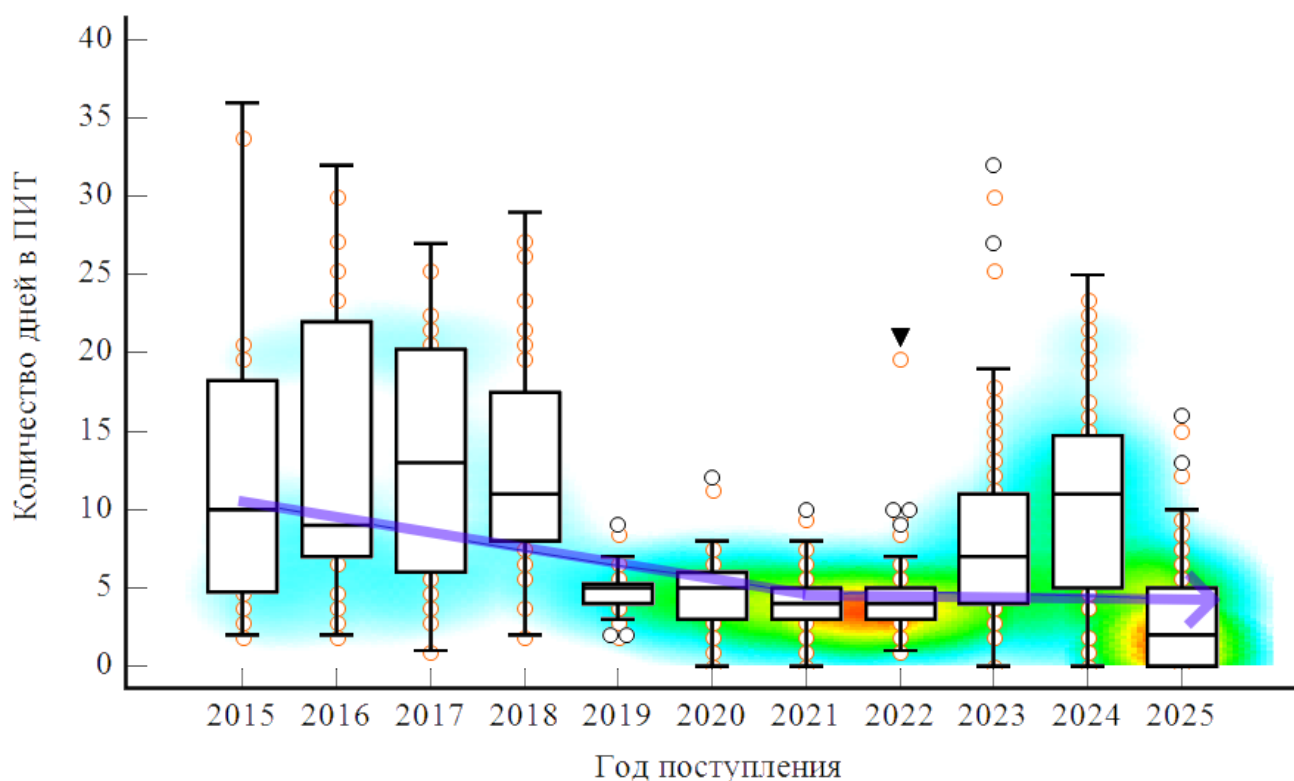


Рисунок 25 – Средняя длительность лечения в условиях ПИТ пациентов с психотическими расстройствами, вызванными воздействием наркотических веществ (количество дней) с тепловой диаграммой и указанием тренда связи данного показателя с годом наблюдения

Сокращение длительности интенсивного лечения пациентов в условиях палаты интенсивной терапии может быть связано с улучшением терапевтических подходов, а также увеличением числа поступлений, что требует большей интенсивности мероприятий.

Сравнительный ретроспективный анализ социально-демографических и клинических характеристик пациентов с психотическими расстройствами, вызванными воздействием различных видов наркотических веществ, проходивших лечение с 2015 по 2025 год

Далее представлены результаты сравнения групп пациентов с психотическими расстройствами различной этиологии: вызванных воздействием

каннабиноидов (F12.5), вызванных воздействием синтетических катинонов (F15.5) и вызванных воздействием нескольких наркотических веществ (F19.5). Сравнение проводилось по социально-демографическим и клиническим характеристикам.

При сравнении среднего возраста было выявлено, что пациенты с психотическими расстройствами, вызванными каннабиноидами, являются статистически значимо более молодыми, чем пациенты с диагнозами F15.5 и F19.5: статистика теста Краскела-Уоллиса 6,88, $p=0,03$ (Рисунок 26).

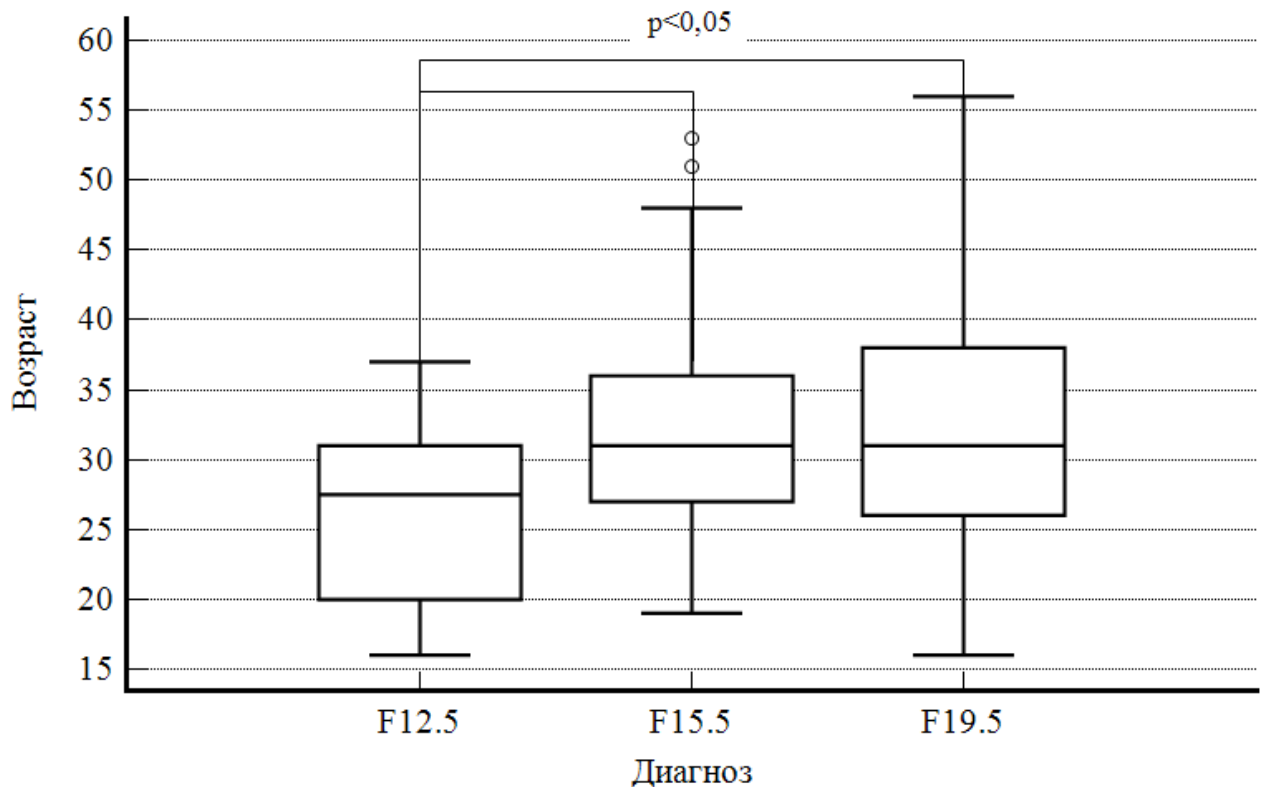


Рисунок 26 – Средний возраст у пациентов с психотическими расстройствами, вызванными воздействием различных классов НВ (с результатами *post hoc* анализа по Dunn)

Тот факт, что в первые года из рассматриваемого отрезка времени количество случаев психозов, связанных с каннабиноидами, было больше, может быть связано описанным трендом на увеличение среднего возраста всех пациентов с психозами.

Гендерных различий между рассматриваемыми группами не обнаружено – во всех группах женщины составляли около 10% (для группы F12.5 – 11,1%, для F15.5 – 13,3%, для F19.5 – 10,0%, критерий хи-квадрат 1,367, $p=0,50$). Также нет статистически значимых различий между группами по доле пациентов, состоящих

в браке (для группы F12.5 это 27,8%, для F15.5 – 26,7%, для F19.5 – 20,4%, критерий хи-квадрат 2,983, $p=0,23$), по доле официально трудоустроенных пациентов (для группы F12.5 это 5,6%, для F15.5 – 16,4%, для F19.5 – 13,3%, критерий хи-квадрат 2,038, $p=0,36$), по доле пациентов на инвалидности (для группы F12.5 это 0%, для F15.5 – 1,8%, для F19.5 – 2,5%, критерий хи-квадрат 2,983, $p=0,23$), а также по доле пациентов, проходивших срочную службу в армии (для группы F12.5 это 16,7%, для F15.5 – 22,7%, для F19.5 – 19,6%, критерий хи-квадрат 0,888, $p=0,64$).

При этом при сравнении групп по количеству пациентов с судимостью выявлено, что в группах с диагнозами F15.5 и F19.5 их статистически значимо больше, чем в группе F12.5 (критерий хи-квадрат 11,339, $p=0,004$) (Рисунок 27). Более низкая доля пациентов с судимостью среди потребителей каннабиноидов может быть также связана с тем, что данные вещества доминировали в начале рассматриваемого промежутка времени, когда система пресечения еще регулировалась и не показывала полные результаты.

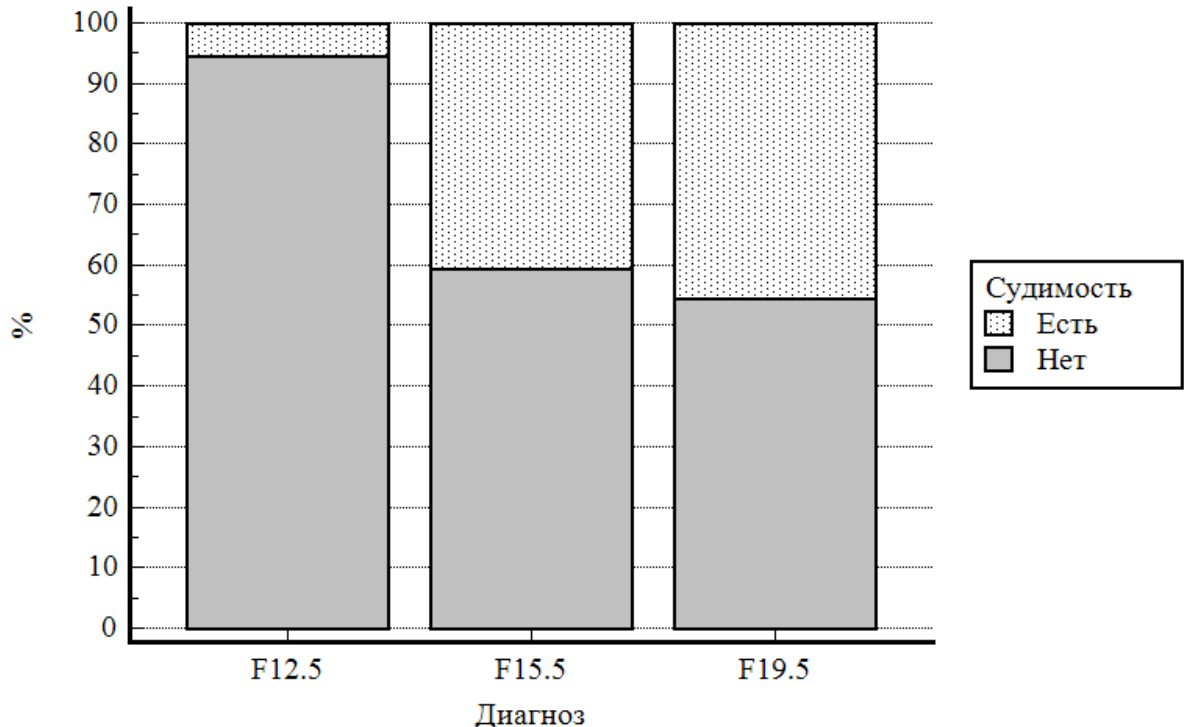


Рисунок 27 – Сопоставление групп по доле пациентов с наличием судимости

Пациенты с диагнозом F19.5 статистически значимо чаще имеют

коморбидную алкогольную зависимость, что является логичным следствием их диагноза (Таблица 12). Менее ожидаемым результатом стало то, что пациенты с психотическими расстройствами, вызванными воздействием синтетических катинонов и смесей наркотических веществ, статистически значимо чаще имеют коморбидный вирусный гепатит С. По-видимому, у них чаще, чем у потребителей каннабиноидов, был период употребления инъекционных наркотиков и опасное сексуальное поведение. Частично, это патогенетически может быть связано с повышением импульсивности при употреблении данных НВ.

Таблица 12 – Сравнение групп пациентов с различными диагнозами в рамках рассматриваемых психотических расстройств по наличию коморбидных соматических заболеваний и алкогольной зависимости

Диагноз	Общее количество пациентов за год	Хронические неинфекционные заболевания	Вирусный гепатит В	Вирусный гепатит С	ВИЧ-инфекция	Алкогольная зависимость
-	Абс.	Абс./ Отн.	Абс./ Отн.	Абс./ Отн.	Абс./ Отн.	Абс./ Отн.
F12.5	18	4 / 22,2%	0 / 0%	2 / 11,1%	0 / 0%	2 / 11,1%
F15.5	225	72 / 32%	4 / 1,8%	77 / 34,2%	25 / 11,1%	15 / 6,7%
F19.5	280	91 / 32,5%	8 / 2,9%	118/42,1%	36 / 12,9%	83 / 29,6%
Статистика сравнения	-	критерий хи-квадрат 0,823, p=0,66	критерий хи-квадрат 1,086, p=0,58	критерий хи-квадрат 8,933, p=0,01*	критерий хи-квадрат 2,854, p=0,24	критерий хи-квадрат 43,359, p=0,001*
Примечание – * отмечены статистически значимые различия (с поправкой Бонферрони)						

Более подробное описание клинических особенностей психотических расстройств, вызванных воздействием наркотических веществ, будет представлено в дальнейших разделах с результатами.

ГЛАВА 4. КЛИНИЧЕСКАЯ ТИПОЛОГИЯ ПСИХОТИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ, ВЫЗВАННЫХ ВОЗДЕЙСТВИЕМ НАРКОТИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ, И КОМОРБИДНЫХ СОСТОЯНИЙ

4.1. Динамика выявления наркотических веществ при химико-токсикологическом исследовании, а также случаев отравлений и смертей в связи с их употреблением в Рязанской области за 2019-2025 годы

Анализ динамики детекции НВ при ХТИ

В период с 2019 по 2025 год общее количество положительных проб на наркотические вещества колебалось от минимума в 1 817 проб в 2019 году до максимума в 3 653 пробы в 2024 году (Таблица 13). Отмечается резкое увеличение числа положительных тестов в пандемийный период: с 1 817 в 2019 году до 2 819 в 2020 году (+55,1%), с последующим ростом до максимума в 3 438 случаев в 2022 году. Кроме пандемии, на данный показатель влияло также и увеличение охвата населения тестированием. В 2025 году зафиксировано снижение общего количества до 2 572 положительных проб, что на 29,6% ниже показателя 2024 года и на 25,2% ниже пандемийного пика 2020 года (Рисунок 28). Среди опиоидов наиболее выраженный рост демонстрирует метадон: с 39 случаев (2,15%) в 2019 году до пика в 403 случая (11,03%) в 2024 году, что соответствует 10,3-кратному увеличению абсолютного числа и 5,1-кратному росту относительной доли. Относительная частота метадона увеличилась с 2,15% до 10,67% в период 2019-2022, достигнув максимума в 12,30% в 2023 году. В 2025 году отмечается снижение до 9,56%, однако это значительно превышает допандемийный уровень. Чаще всего метадон обнаруживался не как отдельно употребляемый препарат, а в составе «дизайнерских» наркотических смесей вместе с синтетическими катинонами или каннабиноидами. Это сочетание может использоваться для повышения аддиктивного потенциала таких смесей, а также и для снижения риска психоза, т.к. для опиоидов описан антипсихотический эффект [101].

Таблица 13 – Ежегодная детекции основных групп наркотических веществ в Рязанской области за 2019-2025 года

Группа НВ	Год	2019	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Общее количество положительных проб		1817	2819	3146	3438	3137	3653	2572
Метадон	Абс.	39	122	215	367	386	403	246
	Отн.	2,15%	4,33%	6,83%	10,67%	12,30%	11,03%	9,56%
Прочие опиаты	Абс.	64	122	140	139	121	143	19
	Отн.	3,52%	4,33%	4,45%	4,04%	3,86%	3,91%	0,74%
Природные каннабиноиды	Абс.	494	674	775	843	743	796	632
	Отн.	27,19%	23,91%	24,63%	24,52%	23,69%	21,79%	24,57%
Синтетические каннабиноиды	Абс.	187	212	68	46	26	62	71
	Отн.	10,29%	7,52%	2,16%	1,34%	0,83%	1,70%	2,76%
Амфетамины и кокаин	Абс.	60	126	67	79	73	80	56
	Отн.	3,30%	4,47%	2,13%	2,30%	2,33%	2,19%	2,18%
Синтетические катионы	Абс.	651	1108	1248	1225	1153	1217	939
	Отн.	35,83%	39,30%	39,67%	35,63%	36,75%	33,32%	36,51%
Барбитураты и бензодиазепины	Абс.	321	439	619	697	591	894	430
	Отн.	17,67%	15,57%	19,68%	20,27%	18,84%	24,47%	16,72%
Прочие НВ	Абс.	1	16	14	42	44	58	179
	Отн.	0,06%	0,57%	0,45%	1,22%	1,40%	1,59%	6,96%

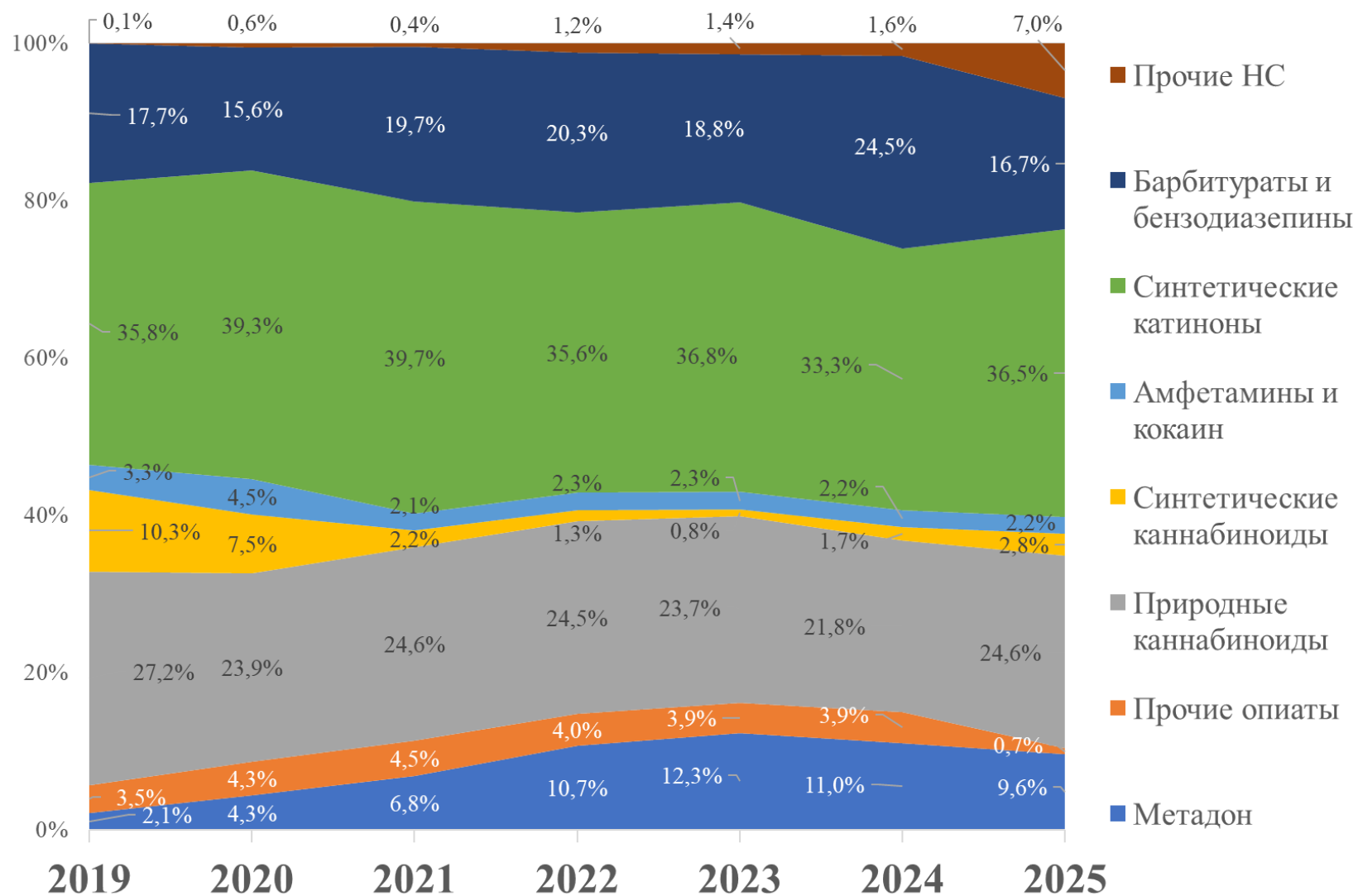


Рисунок 28 – Динамика относительной доли различных классов НВ при ХТИ в Рязанской области

При этом частота выявления прочих опиатов оставалась относительно стабильной (3,52-4,45%) в 2019-2021 годах с резким падением до 0,74% в 2025 году. Природные каннабиноиды демонстрировали умеренный рост абсолютных значений (от 494 до 843 случаев за 2019-2022 годы) с последующим снижением до 632 случаев в 2025 году. Их относительная доля оставалась стабильной в диапазоне 21,79-27,19% на протяжении всего периода, без статистически значимого тренда. Синтетические каннабиноиды, напротив, показали выраженное снижение: с 187 случаев (10,29%) в 2019 году до 26 случаев (0,83%) в 2023 году, что соответствует 7,2-кратному падению относительной частоты. В 2024-2025 годах отмечается незначительное повышение (1,70% и 2,76% соответственно), однако уровень остается в 3,7 раза ниже, чем в 2019 году. Изменилась значительно и химическая структура выявляемых веществ: если во второй половине 2010-х годов доминировали среди выявляемых вещества 5-F-AB-PINACA, AB-CHMINACA, AB-FUMINACA, AB-PINACA, то в начале 2020-х годов выявляются только производные MDMB: MDMB(N)-2201, MDMB(N)-073-F, MDMB(N)-073, MDMB-2201 и др.

Синтетические катиноны сохраняли доминирование среди всех выявленных НВ на протяжении всего периода – в среднем на их долю приходилось 33,32-39,67%. Их абсолютное число выявлений увеличилось с 651 (2019 год) до 1248 (2021 год), стабилизировавшись на уровне 1153-1217 случаев в 2022-2024 годах с последующим снижением до 939 в 2025 году. Амфетамины и кокаин демонстрировали относительную стабильность низких значений (2,13-4,47%), без выраженного тренда.

Барбитураты и бензодиазепины показали устойчивый рост с 321 пробы (17,67%) в 2019 году до пика в 894 случая (24,47%) в 2024 году, что на 178% превышает исходный уровень. Относительная доля увеличилась с 17,67% до 20,27% в 2022 году с последующей стабилизацией в пределах 18,84-24,47%. В 2025 году зафиксировано резкое снижение до 16,72%, возвращающееся к уровню 2019-2020 годов.

Категория «прочие НВ» продемонстрировала заметный рост: с 1 случая

(0,06%) в 2019 году до 179 случаев (6,96%) в 2025 году, что соответствует 116-кратному увеличению абсолютного числа. Особенно выражен рост в постпандемийный период: с 14 случаев (0,45%) в 2021 году до 179 (6,96%) в 2025 году, или 15,5-кратному увеличению за четыре года.

Этот рост связан, в основном, с выявлением кетамина и промедола, которые применялись как лекарственные средства. Выявление ЛСД, гаммабутиролактона, а также производных NBOMe, триптамина, фентанила и подобных веществ носило лишь эпизодический характер. Также такой резкий рост в 2025 году может оказаться артефактом, связанным с трудностями детекции.

Анализ случаев психотических расстройств, вызванных воздействием наркотических веществ, осложнившихся симптомами отравления и требующих стационарного лечения в условиях терапевтических отделений

Всего среди историй болезни трех терапевтических стационарных отделений был отобран 91 случай стационарного лечения пациентов с диагнозом «отравление наркотическими веществами» (Таблица 14), который был подтвержден при ХТИ. Среди них было 85 (93,4%) мужчин со средним возрастом 35,8 (SD=8,4) года и 6 (6,6%) женщин со средним возрастом 30,2 (SD=8,0) года. Разница среднего возраста не достигла статистической значимости различий ($p=0,12$). В 2023 г. таких пациентов было на 15 (+39,5%) человек больше, чем в 2022 г.

Таблица 14 – Половозрастные особенности пациентов с подтвержденными по химико-токсикологическому исследованию отравлениями наркотическими веществами

Год	2022				2023				Итог
	ГКБ11	ОКБ	БСМП	Всего	ГКБ11	ОКБ	БСМП	Всего	
<i>Количество</i>									
Мужчины	13	11	12	36	18	20	11	49	85
Женщины	0	1	1	2	2	0	2	4	6
<i>Средний возраст (лет)</i>									

Мужчины	38,9 SD= 8,6	35,8 SD= 8,7	34,3 SD= 8,2	36,5 SD= 8,5	32,6 SD= 8,6	36,8 SD= 7,9	36,6 SD= 8,7	35,2 [32,8; 37,6]	35,8 SD=8,4
Женщины	-	24,0	28,0	26,0	30,0	-	34,5	32,3	30,2 SD=8,0
Примечание – БСМП - ГБУ РО «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи»; ГКБ11 - ГБУ РО «Городская клиническая больница № 11»; ОКБ - ГБУ РО «Областная клиническая больница»									

Примерно 2/3 пациентов имеют клинические показатели и анамнестические данные о связи их отравления с приемом наркотических веществ, но при ХТИ наркотические вещества не выявляются. Такие пациенты не были включены в исследование для более высокой достоверности результатов.

В Таблице 15 суммированы данные по выявленным НВ, которые стали причиной изучаемых отравлений. Наблюдается рост в 2023 г. по сравнению с 2022 г. числа отравлений метадон. Всего это вещество было выявлено в 23,1% проб от всех изучаемых случаев в чистом виде и в 31,9% проб – в комбинации с другими НВ (природными каннабиноидами, синтетическими катинонами, другими опиоидами, амфетамином, седативными веществами и пр.). Можно констатировать, что приблизительно у каждого второго пациента с отравлением в крови можно обнаружить метадон. При этом важно отметить, что злоупотребление метадон не только имеет тенденцию к увеличению количества выявлений при наркологическом освидетельствовании, но и обуславливает более половины тяжелых отравлений, причем доля отравлений метадон (более 50%) опережает долю данного вещества среди всех детектируемых НВ (12,3% в 2023 г.). На втором месте среди причин отравлений находятся синтетические катиноны: они найдены в крови пациентов в 24,2% случаев в чистом виде и в 19,8% случаев – в смеси с другими веществами (метадон и другие опиоиды, природные каннабиноиды и др.). Также почти у каждого второго пациента с отравлением можно ожидать обнаружение в крови веществ из данной группы. Причем для женщин характерны именно отравления метадон и синтетическими катинонами, в то время как у мужчин встречается более широкий спектр детектируемых НВ.

Таблица 15 – Выявленные при химико-токсикологическом исследовании наркотические вещества, которые стали причиной отравлений

Группа наркотических веществ	2022 год			2023 год			Итог	
	М.	Ж.	Всего	М.	Ж.	Всего	Абс.	%
Выявлено 1 наркотическое вещество								
Метадон	5	0	5	15	1	16	21	23,1
Прочие опиаты	3	0	3	2	0	2	5	5,5
Природные каннабиноиды	0	0	0	2	0	2	2	2,2
Синтетические каннабиноиды	0	0	0	0	0	0	0	0,0
Амфетамины и кокаин	0	0	0	1	0	1	1	1,1
Синтетические катионы	9	2	11	9	2	11	22	24,2
Барбитураты и бензодиазепины	0	0	0	1	0	1	1	1,1
Прочие наркотические средства	0	0	0	1	0	1	1	1,1
Выявлено 2 наркотических вещества								
Метадон + природные каннабиноиды	3	0	3	4	0	4	7	7,7
Метадон + другие опиоиды	1	0	1	1	1	2	3	3,3
Метадон + синтетические катионы	5	0	5	5	0	5	10	11,0
Метадон + седативные вещества	0	0	0	2	0	2	2	2,2
Метадон + амфетамин	0	0	0	1	0	1	1	1,1
Природные каннабиноиды + синтетические катионы	0	0	0	2	0	2	2	2,2
Опиоиды и синтетические катионы	1	0	1	1	0	1	2	2,2
Опиоиды + природные каннабиноиды	3	0	3	0	0	0	3	3,3
Выявлено 3 наркотических вещества								
Опиоиды + природные каннабиноиды + синтетические катионы	0	0	0	1	0	1	1	1,1
Природные каннабиноиды + амфетамин + синтетические катионы	0	0	0	1	0	1	1	1,1
Метадон + синтетические катионы + седативные вещества	0	0	0	1	0	1	1	1,1

Метадон + природные каннабиноиды + амфетамин	2	0	2	0	0	0	2	2,2
Метадон + прочие опиоиды + природные каннабиноиды	2	0	2	0	0	0	2	2,2
Выявлено 4 наркотических вещества								
Метадон + другие опиоиды + природные каннабиноиды + синтетические катиноны	1	0	1	0	0	0	1	1,1
Примечание – Ж. – женщины; М. – мужчины								

За 2022 и 2023 гг. не было ни одного случая обнаружения синтетических каннабиноидов в крови пациентов с отравлениями. Это соотносится с общей статистикой ежегодного уменьшения их выявления, а, следовательно, и распространенности употребления данной группы НВ.

Среди 91 случая стационарного лечения пациентов с отравлениями наркотическими веществами 6 случаев (6,6%) закончились летально. Три смерти зарегистрированы в 2022 г. (все трое – мужчины 35, 40 и 55 лет), все смерти наступили скоропостижно, пациенты пробыли в стационаре менее одних суток. Во всех трех случаях в крови был обнаружен метадон: в одном из случаев без других НВ, в одном – в смеси с природными каннабиноидами и в последнем – в смеси с синтетическими каннабиноидами. Также три смерти было в 2023 г. (двое мужчин 32 и 40 лет и одна женщина 42 лет), срок их лечения составил 9, 5 и 19 суток соответственно. У женщины в крови были обнаружены метадон и другие опиаты, у мужчин – синтетические катиноны и барбитураты.

Среди пациентов, которые были выписаны с улучшением, средний срок пребывания в стационаре составил 2,6 [1,8; 3,4] дня (Рисунок 29). Большинство пациентов отказываются от лечения и покидают стационар сразу после купирования синдрома интоксикации и стабилизации жизненно важных функций. Поводом для продолжения лечения в условиях терапевтического отделения может стать наличие сопутствующих соматических заболеваний: пневмонии (выявлено у

9,8% пациентов с отравлениями), гипертонической болезни и нарушений ритма сердца (10,9%), острого панкреатита, гепатита и прочих расстройств желудочно-кишечного тракта (13%), а также наличие травм (5,4%) или хронических вирусных инфекций (23,9%).

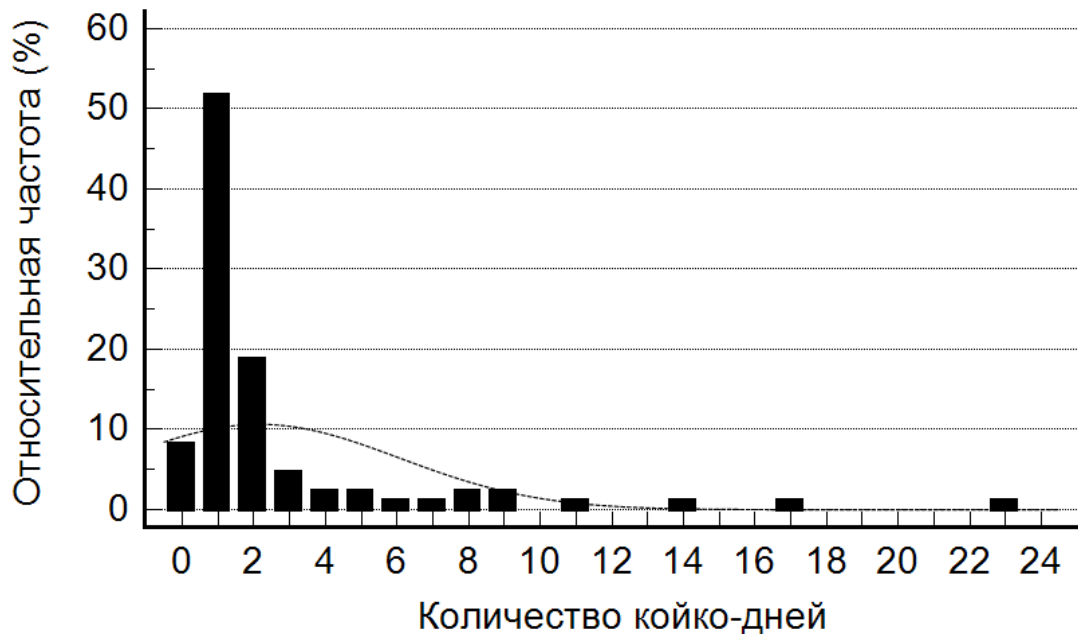


Рисунок 29 – Относительная частота количества койко-дней, проведенных пациентами с отравлениями наркотическими веществами, выписанными с улучшением

Проведенный анализ случаев отравлений показывает, что наибольшее значение имеют метадон и синтетические катионы. Первое вещество составляет лишь 12,3% в структуре всех детектируемых НВ в 2023 г., но обуславливает при этом более половины всех случаев отравлений, в том числе и 4 случая из 6 отравлений со смертельным исходом. Синтетические катионы стабильно на протяжении последних 5 лет составляют около 37,4% среди всех выявляемых НВ и обнаруживаются почти у половины пациентов с отравлениями.

Выявленные результаты позволяют рекомендовать введение налоксона в первые часы поступления пациентов с отравлением неустановленным наркотическим веществом, поскольку из-за высокой встречаемости каждый второй пациент будет иметь метадон в анализе, который приходит позже, чем возникает необходимость начинать лечение.

Способ прогнозирования исхода отравления наркотическими веществами, осложненного интоксикационным психозом

Среди всех возможных осложнений употребления НВ особого внимания требуют острые отравления с психозом, где помимо психопатологических симптомов присутствуют признаки полиорганной недостаточности. Они зачастую требуют госпитализации в соматические стационары, оказания интенсивной терапевтической помощи и нередко приводят к смертельным исходам. По данным из нескольких регионов России, за последние 10 лет их количество возросло более чем в 2 раза [51]. Причем если в начале 2010-х годов в структуре отравлений доминировали опиаты, в середине 2010-х годов – каннабиноиды, то в последние годы – синтетические психостимуляторы и метадон [19]. Все это делает актуальным вопрос прогнозирования возможного исхода таких состояний для выделения групп наибольшего риска и возможности дифференцированной терапии.

На основании собранной нами базы данных стационарного лечения пациентов с психотическими расстройствами, вызванными воздействием наркотических средств [66], был разработан способ прогнозирования исходов отравлений НВ с психотическими осложнениями, зарегистрированный как изобретение [70].

Для определения прогноза необходимо провести следующие действия:

1. У пациента, поступившего с диагнозом Отравление наркотическими веществами, определяется уровень лейкоцитов в общем анализе крови;
2. Общеклиническими методами определяется наличие или отсутствие хронических рецидивирующих заболеваний дыхательной системы (хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астмы, туберкулеза легких и др.);
3. Общеклиническими методами определяется наличие или отсутствие хронических рецидивирующих заболеваний мочевыделительной системы (хронической болезни почек, хронического гломерулонефрита, хронического пиелонефрита, хронического простатита и др.);

4. Общеклиническими методами определяется наличие или отсутствие показаний для назначения антибактериальной терапии.

Далее рассчитывается вероятность развития летального исхода по формуле (1):

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(1,17659 + 3,41684 \times X1 + 2,17330 \times X2 + 2,60843 \times X3 - 0,74259 \times X4)}} \quad (1)$$

где

$e = 2,718$ (число Эйлера),

$X1$ – назначение антибиотиков (1 – было, 0 – не было);

$X2$ – наличие или отсутствие хронических рецидивирующих заболеваний дыхательной системы (1 – есть, 0 – нет);

$X3$ – наличие или отсутствие хронических рецидивирующих заболеваний мочевыделительной системы (1 – есть, 0 – нет);

$X4$ – уровень лейкоцитов в общем анализе крови ($\times 10^9/\text{л}$).

При P меньше 0,5 прогнозируется благоприятный исход заболевания, связанный с выздоровлением пациента, при P больше 0,5 прогнозируется неблагоприятный исход заболевания, связанный со смертью пациента.

Было получено, что при пороге классификации равном 0,5, чувствительность модели составил 83,3%, специфичность – 95,24%, точность – 95,6%, индекс Юдена – 0,7857. R-квадрат Найджелкерке составил 0,6415 ($R^2=0,6415$). Значимость модели составила $p < 0,0001$. Результаты ROC-анализа представлены на Рисунке 30.

Далее приведены клинические примеры использования данной модели прогнозирования:

Пример 1. Пациент М, мужчина, 35 лет, поступил в стационар с диагнозом: «Отравление наркотическими веществами. Психотическое расстройство». В крови обнаружен метадон и природные каннабиноиды, которые стали причиной отравления. При госпитализации выявлена пневмония (заболевание дыхательной системы), хронический пиелонефрит (заболевание мочевыделительной системы), уровень лейкоцитов в общем анализе крови $9 \times 10^9/\text{л}$, больному были назначены антибиотики в составе комплексного лечения.

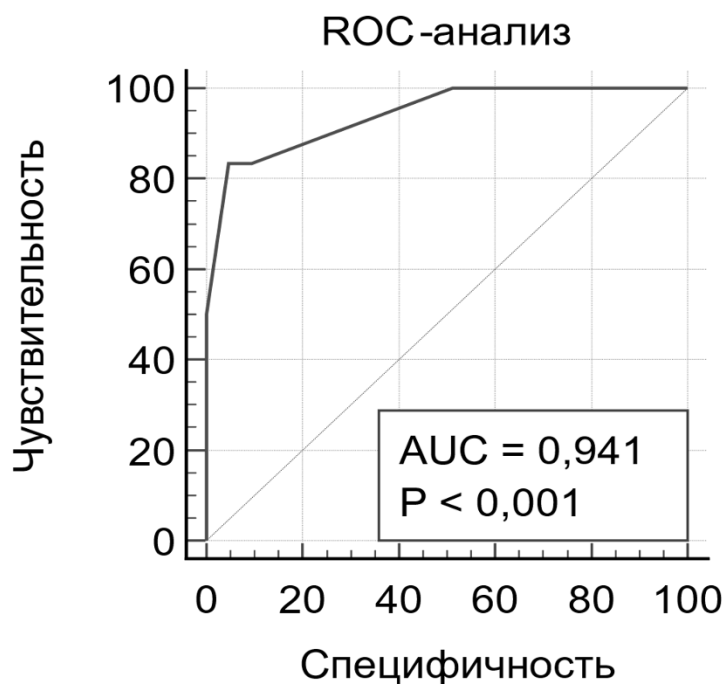


Рисунок 30 – Результаты ROC-анализа модели прогнозирования

Подставим полученные значения переменных в уравнение регрессии и получаем, что вероятность развития летального исхода равна 0,93178, это больше 0,5, что соответствует неблагоприятному летальному исходу.

На фоне проводимого лечения динамика была отрицательная, через 8 часов после поступления пациент умер от отека и набухания головного мозга, острой дыхательной недостаточности, острой почечной недостаточности.

Пример 2. Пациент К, мужчина, 43 года, диагноз: «Отравление наркотическими веществами. Психотическое расстройство». При госпитализации не выявлены заболевания дыхательной системы, выявлен хронический простатит (заболевание мочевыделительной системы), уровень лейкоцитов в общем анализе крови $16,5 \times 10^9/\text{л}$, больному антибиотики не назначались в составе комплексного лечения.

Подставим значения в уравнение регрессии и получаем, что вероятность развития летального исхода равна 0,0000013, это меньше 0,5, что соответствует благоприятному клиническому исходу.

Больному проводился форсированный диурез, ему вводили тиамин и

антисекреторную терапию. Через 5 дней больной выписан с выздоровлением.

Анализ смертельных случаев, связанных с отравлениями наркотиками, в Рязанской области за 2019-2023 годы

Всего за период с 2019 по 2023 год было обнаружено 62 акта о смерти, где в качестве основной причины выставлено отравление наркотическим веществом. Это составляет 0,234% среди всех актов о смерти за этот период. В общей структуре смертности данная причина не выглядит значительной, однако ее более детальный анализ может стать одним из подходов к анализу наркоситуации в регионе.

В Таблице 16 представлены результаты анализа смертельных случаев, где в качестве основной причины смерти выставлено отравление наркотическими веществами. При этом в части актов отравление НВ обосновано данными анамнеза.

Таблица 16 – Количество и средний возраст людей, умерших от отравлений наркотическими веществами в Рязанской области в 2019-2023 годах

Год	Мужчины	Женщины
2019	<i>n</i> =3, средний возраст 30,5 (SD=2,4) года	<i>n</i> =0
2020	<i>n</i> =15, средний возраст 32,9 (SD=9,3) года	<i>n</i> =1, возраст 35 лет
2021	<i>n</i> =13, средний возраст 45,5 (SD=14,2) года	<i>n</i> =1, возраст 45 лет
2022	<i>n</i> =24, средний возраст 35,2 (SD=7,6) года	<i>n</i> =2, возраст 26 и 43 года
2023	<i>n</i> =3, средний возраст 37,0 (SD=6,0) года	<i>n</i> =0

Обращает на себя внимание преобладание смертей от этой причины мужчин: их количество составило 58 (93,6%) против 4 (6,4%) женщин, причем в основном это люди средних лет (их средний возраст составил 36,7 [33,9÷39,5] года). В разные годы по возрасту умершие мужчины не различаются ($p < 0,05$). По данным из Самарской области, в период с 2017 по 2021 г. зарегистрировано 520 смертей от отравлений наркотиков (почти в 9 раз больше, чем за последние 5 лет в Рязанской области), при этом гендерные пропорции (87,7% мужчин и 12,3% женщин) и средний возраст умерших ($35,2 \pm 0,2$ года для мужчин и $33,5 \pm 1,0$ года для женщин) сопоставимы с полученными нами данными [43].

Также можно проанализировать выявленные НВ при исследовании отравлений, закончившихся смертельным исходом (Рисунок 31). Наиболее часто к смертельным исходам приводят метадон и синтетические катиноны, более редко – природные каннабиноиды и опиаты (кроме метадона). Синтетических каннабиноидов, седативных средств и прочих НС в случаях смертельных отравлений не выявлялось.

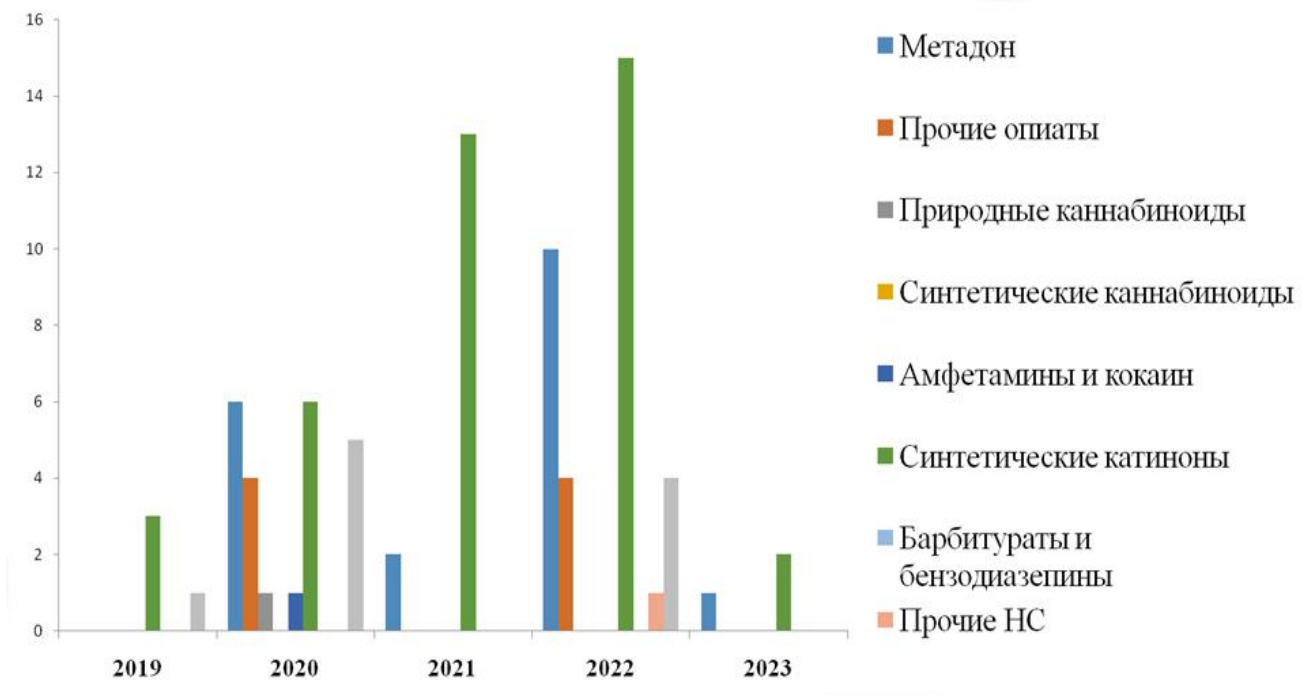


Рисунок 31 – Гистограмма количества выявленных случаев обнаружения наркотических веществ, при которых отравление ими указано как главная причина смерти

Между общим количеством выявленных положительных проб на НВ и общим количеством смертей от отравлений НС значимой корреляции не выявлено ($p=0,39$). Также не обнаружено статистически значимой корреляции между количеством выявленных положительных проб ХТИ на синтетические катиноны и метадон и количеством актов смерти с отравлениями данными веществами ($p=0,28$ и $p=0,54$ соответственно). Данные результаты могут говорить о том, что на смертность от НВ больше влияет характер распространяемых веществ, который значительно может менять химический состав в разные периоды времени.

4.2. Три фенотипа клинической динамики у пациентов с синдромом зависимости от наркотических веществ и психозом: сравнение продуктивных и негативных симптомов

В клинической практике частым является вопрос установления характера коморбидных соотношений психотических симптомов и синдрома зависимости от НВ. Разделение клинических фенотипов такой динамики позволит выстраивать более точные дифференцированные стратегии терапии и наблюдения. В данной части исследования сравнивались показатели между тремя клиническими фенотипами: пациенты с первичным расстройством шизофренического спектра с коморбидной наркоманией (Группа ПН), пациенты с первичной наркоманией с последующим развитием расстройств шизофренического спектра (Группа НП) и пациенты с психотическими расстройствами, вызванными воздействием наркотических веществ (Группа ПРНВ). Основные социально-демографические характеристики представлены в Таблице 19.

Таблица 19 – Сравнение групп пациентов с различными типами сочетания синдрома зависимости от наркотических веществ и психоза по социально-демографическим характеристикам

Характеристика	Группа ПН (n=27)	Группа НП (n=79)	Группа ПРНВ (n=106)	Статистическая значимость различий (p)
Средний возраст (лет)	34,0 (SD=6,7)	32,5 (SD=7,4)	31,9 (SD=8,1)	p=0,409 (ANOVA)
Пол				
Мужчины	24 (88,9%)	60 (75,9%)	82 (77,4%)	p=0,35 (критерий Хи-квадрат с минимальными требованиями к частотам)
Женщины	3 (11,1%)	19 (24,1%)	24 (22,6%)	

Уровень образования				
Среднее образование	5 (18,5%)	21 (26,6%)	37 (34,9%)	p=0,06 (критерий Хи-квадрат с минимальными требованиями к частотам)
Среднее специальное образование	9 (33,3%)	40 (50,6%)	45 (42,5%)	
Незаконченное высшее образование	5 (18,5%)	12 (15,2%)	9 (8,5%)	
Высшее образование	8 (29,6%)	6 (7,6%)	15 (14,2%)	
Семейное положение				
Холост	15 (55,6%)	46 (58,2%)	62 (58,5%)	p=0,28 (критерий Хи-квадрат с минимальными требованиями к частотам)
Разведен	4 (14,8%)	11 (13,9%)	25 (23,6%)	
В браке	8 (29,6%)	22 (27,8%)	19 (17,9%)	
Профессиональный статус				
Работает	20 (74,1%)	66 (83,5%)	90 (84,9%)	p=0,6 (расширенный точный критерий Фишера)
Не работает	7 (25,9%)	13 (16,5%)	19 (15,1%)	

Отсутствие статистически значимых различий по социально-демографическим показателям между группами делает правомерным дальнейшее сравнительное исследование. Далее проводилось сравнительное исследование различий между группами по анамнестическим данным, которые характеризуют особенности начала и течения психотического расстройства. Оценка показателей проводилась в соответствии с критериями Диагностического интервью для психозов (ДИП) (Таблица 20). Выявлено, что средний возраст начала психического расстройства статистически значимо различался между группами ($p=0,03$), при этом при *post hoc* анализе установлено, что пациенты группы НП имели достоверно более раннее начало заболевания (21,0 [14,5; 37,1] лет) по сравнению с ПРНВ (25,0 [14,8; 43,0] лет), а в группе ПН медиана возраста начала составила 22,0 года [14,85; 42,3].

Таблица 20 – Сравнение групп пациентов с различными типами сочетания синдрома зависимости от наркотических веществ и психоза по преморбидным характеристикам, особенностям начала и течения психоза

Пункты ДИП	Группа ПН (n=27)	Группа НП (n=79)	Группа ПРНВ (n=106)	Статистическая значимость различий (p)
1. Средний возраст начала психического расстройства (лет)	22,0 [14,85; 42,3]	21,0 [14,5; 37,1]	25,0 [14,8; 43,0]	Статистика теста = 7,14, df=2, p=0,03* (метод Краскела-Уоллиса) При <i>post hoc</i> анализе по Dunn выявлено, что группа НП статистически значимо отличается от группы ПРНВ (p<0,05)
2. Характер начала болезни				
Внезапное начало в пределах нескольких часов или дней	9 (33,3%)	16 (20,3%)	16 (15,1%)	Хи-квадрат 47,673, DF=8, p=0,0001* (метод хи-квадрат с поправкой Йелтса)
Острое начало в пределах одной недели	3 (11,1%)	14 (17,7%)	10 (9,4%)	
Подострое начало в пределах одного месяца	4 (14,8%)	20 (25,3%)	3 (2,8%)	
Постепенное начало, которое длится не более полугода	6 (22,2%)	13 (16,5%)	13 (12,3%)	
Незаметное начало, которое длится более полугода	5 (18,5%)	16 (20,3%)	64 (60,4%)	
3. Присутствовал психосоциальный стресс при дебюте психоза	17 (63,0%)	34 (43,0%)	23 (21,7%)	Хи-квадрат 19,79, df=2, p=0,0001* (метод хи-квадрат с поправкой Йелтса)

4. Не работал при дебюте психоза	6 (22,2%)	18 (22,8%)	13 (12,3%)	Хи-квадрат 3,966, df=2, p=0,13 (метод хи-квадрат с поправкой Йелтса)
5. Имел плохую адаптацию на работе перед дебютом психоза	4 (14,8%)	21 (26,6%)	14 (13,1%)	Хи-квадрат 5,66, df=2, p=0,06 (метод хи-квадрат с поправкой Йелтса)
6. Имел плохую социальную адаптацию перед дебютом психоза	5 (18,5%)	26 (32,9%)	10 (9,4%)	Хи-квадрат 16,007, df=2, p=0,0003* (метод хи-квадрат с поправкой Йелтса)
7. Есть убедительные данные в пользу наличия в преморбиде расстройства личности	5 (18,5%)	14 (17,7%)	10 (9,4%)	Хи-квадрат 3,25, df=2, p=0,2 (метод хи-квадрат с поправкой Йелтса)
8. Есть убедительные данные о наличии органической мозговой патологии в преморбиде	8 (29,6%)	11 (13,9%)	12 (11,3%)	Хи-квадрат 5,83, df=2, p=0,06 (метод хи-квадрат с поправкой Йелтса)
9. Наследственная отягощенность по психическим расстройствам (кроме шизофрении)	6 (22,2%)	16 (20,3%)	21 (19,8%)	Хи-квадрат 0,07, df=2, p=0,96 (метод хи-квадрат с поправкой Йелтса)
10. Наследственная отягощенность по шизофрении	5 (18,5%)	9 (11,4%)	0 (0,0%)	Хи-квадрат 16,65, df=2, p=0,0002* (метод хи-квадрат с поправкой Йелтса)

11. Функциональное снижение/нетрудоспособность во время болезни				
Только субъективно выраженное снижение (на работе, в школе или в социальном функционировании)	14 (51,9%)	19 (24,1%)	19 (17,9%)	Хи-квадрат 22,003, df=4, p=0,0002* (метод хи-квадрат с поправкой Йелтса)
Есть объективные доказательства снижения некоторых жизненно важных функций с определенной редукцией в продуктивности и/или объективной критики	9 (33,3%)	37 (46,8%)	72 (67,9%)	
Требовалось стационарное лечение (любой длительности) или была полностью утрачена какая-либо жизненно важная функция более двух дней, или отмечались психотические симптомы, такие как бредовые идеи, или возникли галлюцинации	4 (14,8%)	23 (29,1%)	15 (14,2%)	
Примечание – * и полужирным шрифтом выделены статистически значимые различия				

Психосоциальный стресс при дебюте психоза достоверно чаще фиксировался в группе ПН (63,0%) по сравнению с группами НП (43,0%) и ПРНВ (21,7%; $p < 0,0001$), а плохая социальная адаптация перед дебютом психоза также статистически значимо различалась между группами ($p = 0,0003$), достигая максимальной частоты в группе НП (32,9%) и минимальной – в группе ПРНВ (9,4%). Наличие убедительных данных о расстройстве личности в преморбиде ($p = 0,2$) и органической мозговой патологии ($p = 0,06$) статистически значимо не различалось между группами, хотя последний показатель демонстрировал тенденцию к повышению в группе ПН (29,6%). Наследственная отягощенность по шизофрении достоверно варьировала между группами ($p = 0,0002$), выявляясь в группе ПН в 18,5% случаев, в группе НП – в 11,4% и отсутствуя полностью в группе ПРНВ, тогда как наследственная отягощенность по другим психическим расстройствам статистически значимо не различалась ($p = 0,96$). Уровень функционального снижения и нетрудоспособности в период болезни достоверно различался между группами ($p = 0,0002$): объективные доказательства снижения жизненно важных функций с редукцией продуктивности преобладали в группе ПРНВ (67,9%), субъективно выраженное снижение функционирования чаще отмечалось в группе ПН (51,9%), а требование стационарного лечения или полная утрата жизненно важных функций регистрировались преимущественно в группе НП (29,1%). Нетрудоспособность при дебюте психоза ($p = 0,13$) и плохая адаптация на работе перед дебютом ($p = 0,06$) статистически значимо не различались между группами, хотя последний показатель демонстрировал тенденцию к преобладанию в группе НП (26,6%).

Таким образом, можно сделать заключение, что Группа ПН характеризуется более острым началом психоза на фоне выраженного психосоциального стресса при относительно позднем возрасте дебюта, что сочетается с наибольшей частотой наследственной отягощенности по шизофрении и тенденцией к преморбидной органической патологии, что позволяет интерпретировать данный фенотип как шизофрению, спровоцированную или усугубленную психоактивными веществами в условиях стрессогенного воздействия. Группа НП демонстрирует наиболее раннее

начало психоза при выраженной преморбидной социальной дезадаптации и наиболее тяжелом функциональном снижении, что свидетельствует о более злокачественном течении шизофрении, развившейся на фоне хронической интоксикации наркотиками, при этом отсутствие наследственности по шизофрении указывает на преимущественно приобретенный характер патологии. Группа ПРНВ отличается более поздним возрастом начала, преимущественно незаметным постепенным дебютом, минимальной частотой психосоциальных стрессоров и преморбидной дезадаптации, отсутствием семейной агрегации наследственной отягощенности по шизофрении, но выраженным объективным функциональным снижением, что соответствует транзиторной природе психотического расстройства, обусловленного непосредственным воздействием НВ. Выявленные различия поддерживают концепцию о существовании качественно различных психотических фенотипов в спектре изучаемой психопатологии: ПН ближе к шизофрении с экзогенным провоцированием, НП – к тяжелой приобретенной форме хронического психоза с преимущественно социальным детерминизмом, ПРНВ – к обратимому состоянию. Ранняя идентификация этих фенотипов имеет клиническое значение для прогнозирования течения и выбора тактики вмешательства: группа НП требует наиболее интенсивного и длительного лечения ввиду тяжелого функционального прогноза, тогда как ПРНВ ассоциируется с более благоприятными исходами при прекращении употребления наркотиков.

Далее проводился сравнительный анализ частоты встречаемости продуктивных симптомов психоза (Рисунок 35). Выявлено, что в целом галлюцинации достоверно чаще регистрировались в группе ПРНВ (67,9%) по сравнению с группами НП (46,8%) и ПН (33,3%) ($p=0,0013$), при этом невербальные слуховые галлюцинации, обвиняющие и преследующие «голоса», комментирующие «голоса» и галлюцинации в третьем лице демонстрировали идентичную картину распределения с максимальной частотой в группе ПРНВ (50,5%, 54,7%, 32,1% и 34,0% соответственно) и минимальной частотой встречаемости в группе ПН (18,5%, 18,5%, 14,8% и 14,8% соответственно) ($p=0,0006$, $p=0,0006$, $p=0,0451$ и $p=0,0024$ соответственно).

				Процент пациентов			
				0	20	40	60
Галлюцинации							
Любые галлюцинации	33,3%*	46,8%*	67,9%*				
Невербальные слуховые галлюцинации	18,5%*	24,1%*	50,5%*				
Обвиняющие/оскорбляющие/преследующие голоса	18,5%*	27,8%*	54,7%*				
Голоса, комментирующие мысли и действия	14,8%*	24,1%*	32,1%*				
Слуховые галлюцинации в третьем лице	14,8%*	20,3%*	34%*				
Психические автоматизмы							
Внедрение мысли	11,1%*	15,2%*	27,4%*				
Транслирование мыслей	22,2%*	15,2%*	29,2%*				
Отнятие мыслей	14,8%*	6,3%*	11,3%*				
Эхо мыслей	3,7%	5,1%	7,5%				
Бред							
Бредовые настроение и растерянность	44,4%*	31,6%*	56,6%*				
Пассивное подчинение	14,8%*	8,9%*	25,5%*				
Бред преследования	25,9%*	20,3%*	47,2%*				
Бред воздействия	22,2%*	25,3%*	41,5%*				
Бредовое восприятие	25,9%*	22,8%*	39,6%*				
Бред величия	11,1%*	8,9%*	22,6%*				
Причудливость бредовых идей	25,9%*	15,2%*	54,7%*				
Отсутствие критики	48,1%*	59,5%*	38,7%*				
Систематизация бреда	25,9%*	22,8%*	59,4%*				
Расширение бредовой фабулы	11,1%*	10,1%*	27,4%*				
Бред ревности и галлюцинации	18,5%*	11,4%*	8,6%*				
Общая оценка							
Кататония	3,7%	5,1%	12,3%				
Необычное поведение	14,8%	13,9%	24,5%				
Вычурная речь	7,4%	2,5%	6,6%				
Бессвязность речи	7,4%	0%	5,7%				
	ПН	НП	ПРНВ				

Рисунок 35 – Сравнение частоты встречаемости продуктивных симптомов психоза в группах с различными типами сочетания синдрома зависимости от наркотических веществ и психоза

Примечание – * отмечены статистически значимые различия

Среди психических автоматизмов внедрение мыслей достоверно преобладало в группе ПРНВ (27,4%) по сравнению с группами НП (15,2%) и ПН (11,1%) ($p=0,0005$), тогда как транслирование мыслей распределялось неравномерно с максимальной частотой в группе ПРНВ (29,2%) и минимальной – в группе НП (15,2%) ($p=0,0099$), а отнятие мыслей чаще встречалось в группе ПН (14,8%) по сравнению с группой НП (6,3%) ($p=0,0152$), в то время как эхо мыслей статистически значимо не различалось между группами ($p=0,2257$). Бредовое настроение и растерянность достоверно чаще фиксировались в группе ПРНВ (56,6%) и группе ПН (44,4%) по сравнению с группой НП (31,6%) ($p=0,0006$), пассивное подчинение максимально выражено в группе ПРНВ (25,5%) и минимально – в группе НП (8,9%) ($p=0,0014$), бред преследования и бред воздействия преобладали в группе ПРНВ (47,2% и 41,5%) по сравнению с группами НП (20,3% и 25,3%) и ПН (25,9% и 22,2%) ($p=0,0030$ и $p=0,0005$), бредовое восприятие и бред величия также достигали максимальной выраженности в группе ПРНВ (39,6% и 22,6%) ($p=0,0030$ и $p=0,0114$). Причудливость бредовых идей, систематизация бреда и расширение бредовой фабулы достоверно чаще регистрировались в группе ПРНВ (54,7%, 59,4% и 27,4%) по сравнению с группами НП (15,2%, 22,8% и 10,1%) и ПН (25,9%, 25,9% и 11,1%) ($p=0,0005$ для всех сравнений), тогда как отсутствие критики максимально выражено в группе НП (59,5%) и минимально – в группе ПРНВ (38,7%) ($p=0,0451$). Персекуторный бред с галлюцинациями достоверно чаще встречался в группе ПН (18,5%) по сравнению с группами НП (11,4%) и ПРНВ (8,6%) ($p=0,0148$). Кататония, необычное поведение, неологизмы и бессвязность речи статистически значимо не различались между группами ($p=0,3212$, $p=0,1278$, $p=0,4684$ и $p=0,1007$ соответственно), хотя кататония демонстрировала тенденцию к преобладанию в группе ПРНВ (12,3%), а бессвязность речи – в группе ПН (7,4%).

Таким образом, группа ПРНВ характеризуется наиболее выраженным галлюцинаторным синдромом, полиморфными бредовыми расстройствами с высокой причудливостью и систематизацией, а также нарушениями в виде психических автоматизмов. Группа НП демонстрирует минимальную

выраженность галлюцинаций и бреда, но максимальное отсутствие критики, что свидетельствует о дефицитарном варианте течения шизофрении в этом случае с преобладанием когнитивных нарушений. Группа ПН занимает промежуточное положение по большинству продуктивных симптомов, однако выделяется повышенной частотой персекуторного бреда с галлюцинациями и синдромом отнятия мыслей. Выявленные различия поддерживают концепцию о существовании качественно различных психотических фенотипов в спектре рассматриваемой психопатологии и имеют клиническое значение для дифференциальной диагностики и выбора тактики лечения.

На основании сравнительного анализа негативных симптомов выявлено (Таблица 21), что мотивация для близких и партнерских отношений достоверно снижена в группе ПН по сравнению с группами НП и ПРНВ ($p=0,0126$), при этом мотивация для дружественных и романтических отношений статистически значимо не различалась ($p=0,18$). Частота социальной активности, приносящей удовольствие, достоверно ниже в группе ПН относительно группы НП ($p=0,001$), а частота ожидаемых социальных мероприятий снижена в группе ПН по сравнению с группами НП и ПРНВ, причем между последними также выявлены достоверные различия ($p=0,001$). Мотивация для работы и учебы минимальна в группе ПН и достоверно превышает в группах НП и ПРНВ ($p=0,001$), частота ожидаемой работы и обучения снижена в группе ПН по сравнению с группой НП ($p=0,01$), в то время как мотивация для отдыха и ожидаемое удовольствие от отдыха статистически значимо не различались ($p=0,22$). Частота приятных развлекательных мероприятий достоверно ниже в группе ПН по сравнению с группами НП и ПРНВ ($p=0,01$). Выразительность мимики минимальна в группе ПН, максимальна в группе НП и промежуточная в группе ПРНВ, при этом ПРНВ достоверно отличается от группы НП ($p=0,001$). Выразительность речи снижена в группе ПН по сравнению с группой НП, однако после поправки на множественные сравнения различия утрачивают достоверность ($p=0,03$). Выразительность жестов наиболее выражено снижена в группе ПН и наиболее повышена в группе НП, а группа ПРНВ достоверно отличается от группы НП ($p=0,001$), количество речи не различалось ($p=0,22$).

Таблица 21 – Сравнение групп пациентов с различными типами сочетания синдрома зависимости от наркотических веществ и психоза по негативным психотическим симптомам

Негативные симптомы по CAINS	Группа ПН (n=27)	Группа НП (n=79)	Группа ПРНВ (n=106)	Статистики теста Краскела-Уоллиса	Статистическая значимость различий (p)	Результаты <i>post hoc</i> анализа по Dunn (показаны стат. значимые различия)
1. Мотивация для близких родственников/ супружеских/ партнерских отношений	1 [0,0; 1,0]	1 [1,0; 2,0]	1 [1,0; 2,0]	8,75	0,0126*	1 – 2 (p=0,015); 1 – 3 (p=0,018)
2. Мотивация для близких дружественных и романтических отношений	1 [0,0; 2,0]	1 [0,25; 3,0]	2 [1,0; 2,0]	3,46	0,18	Нет
3. Частота социальной активности, приносящей удовольствие, за прошедшую неделю	1 [0,25; 2,0]	2 [1,0; 3,0]	2 [1,0; 2,0]	12,08	0,001*	1 – 2 (p=0,0028)
4. Частота ожидаемых социальных мероприятий, приносящих удовольствие, на следующей неделе	1 [0,25; 2,0]	2 [1,25; 3,0]	2 [1,0; 3,0]	12,71	0,001*	1 – 2 (p=0,004); 2 – 3 (p=0,0238)
5. Мотивация к рабочей и учебной деятельности на прошлой неделе	1 [0,0; 2,0]	2 [1,0; 3,0]	2 [1,0; 3,0]	15,52	0,001*	1 – 2 (p=0,003); 1 – 3 (p=0,0019)

6. Ожидаемое удовольствие от рабочей и учебной деятельности на следующей неделе	2 [1,0; 2,75]	2 [1,25; 3,0]	2 [1,0; 3,0]	9,96	0,01*	1 – 2 (p=0,0132)
7. Мотивация для отдыха / 7. Motivation for recreational activities	1 [0,0; 3,0]	2 [1,0; 3,0]	2 [1,0; 3,0]	2,99	0,22	Нет
8. Частота приятных развлекательных мероприятий на прошлой неделе	1 [1,0; 2,0]	2 [1,0; 3,0]	2 [1,0; 3,0]	8,56	0,01*	1 – 2 (p=0,019); 1 – 3 (p=0,0166)
9. Частота ожидаемого удовольствия от отдыха на следующей неделе	2 [1,0; 2,0]	2 [1,25; 3,0]	2 [1,0; 3,0]	2,66	0,26	Нет
10. Выразительность мимики	0 [0,0; 1,0]	1 [0,0; 2,0]	1 [0,0; 1,0]	13,54	0,001*	1 – 2 (p=0,025); 2 – 3 (p=0,0022)
11. Выразительность речи	0 [0,0; 1,75]	1 [0,0; 2,0]	1 [0,0; 1,0]	6,72	0,03*	нет (с поправкой на множественные сравнения)
12. Выразительность жестов	0 [0,0; 1,75]	1 [1,0; 2,0]	1 [0,0; 1,0]	18,68	0,001*	1 – 2 (p=0,005); 2 – 3 (p=0,0001)
13. Количество речевой продукции	0 [0,0; 1,0]	1 [0,0; 1,0]	1 [0,0; 1,0]	3,03	0,22	Нет
Примечание – * отмечены статистически значимые различия						

Таким образом, группа ПН характеризуется наиболее выраженным дефицитом мотивации в социальной, профессиональной и семейной сферах и снижением экспрессивности, что свидетельствует о преобладании негативных симптомов и соответствует дефицитарному подтипу шизофрении. Группа НП демонстрирует максимальную экспрессивность при сохраненной мотивации, что может отражать менее выраженный негативный синдром или компенсаторную активацию на фоне хронической наркозависимости. Группа ПРНВ занимает промежуточное положение, что соответствует транзиторной природе расстройства и относительной сохранности социального функционирования.

4.3. Специфика продуктивных и негативных симптомов у пациентов с психотическими расстройствами, вызванными воздействием синтетических катинонов, природных каннабиноидов и нескольких наркотических веществ

В Таблице 22 приведены основные социально-демографические характеристики сравниваемых групп с ПР, связанными с воздействием различных классов НВ, а также пациентов с шизофренией.

Таблица 22 – Сравнение групп пациентов с ПР, вызванными различными классами НВ, по социально-демографическим характеристикам

Характеристика	ПРПК (n=21)	ПРСК (n=56)	ПРНВ (n=29)	Шизофрения (n=35)	Статистическая значимость различий (p)
Средний возраст (лет)	31,10 (SD=9,5)	30,91 (SD=7,9)	30,55 (SD=7,6)	29,66 (SD=3,2)	p=0,59 (однофакторный дисперсионный анализ ANOVA)
Пол					
Мужчины	13 (61,9%)	46 (82,1%)	23 (79,3%)	22 (62,9%)	p=0,10 (критерий Хи-квадрат с минимальными требованиями к частотам)
Женщины	8 (38,1%)	10 (17,9%)	6 (20,7%)	13 (37,1%)	

Уровень образования					
Среднее образование	10 (47,6%)	14 (25,0%)	8 (27,6%)	3 (8,6%)	p=0,06 (расширенный точный критерий Фишера)
Среднее специальное образование	7 (33,3%)	30 (53,6%)	15 (51,7%)	27 (77,1%)	
Незаконченное высшее образование	2 (9,5%)	4 (7,1%)	1 (3,4%)	3 (8,6%)	
Высшее образование	2 (9,5%)	8 (14,3%)	5 (7,2%)	2 (5,7%)	
Семейное положение					
Холост	12 (57,1%)	32 (57,1%)	19 (65,5%)	21 (60,0%)	p=0,24 (расширенный точный критерий Фишера)
Разведен	7 (33,3%)	12 (21,4%)	6 (20,7%)	13 (37,1%)	
В браке	2 (9,5%)	12 (21,4%)	4 (13,8%)	1 (2,9%)	
Профессиональный статус					
Работает	17 (81,0%)	48 (85,7%)	25 (88,2%)	32 (91,4%)	p=0,73 (расширенный точный критерий Фишера)
Не работает	4 (19,0%)	8 (14,3%)	4 (11,8%)	3 (8,6%)	

Отсутствие статистически значимых различий по социально-демографическим показателям между группами делает правомерным дальнейшее сравнительное исследование. В Таблице 23 представлены результаты сравнения групп по особенностям течения психоза и связанным с ним функциональным нарушениям. Для пациентов с ПР, связанным с воздействием НВ, по сравнению с пациентами с шизофренией, характерно более медленное появление продуктивных симптомов, также у них чаще присутствовал психосоциальный стресс перед дебютом психоза, они статистически значимо чаще имели лучшую социальную и профессиональную адаптацию перед началом психотических расстройств, а также реже демонстрировали функциональное снижение после перенесенного ПР. Причем пациенты с ПРПК выделяются на статистически значимом уровне лучшими показателями преморбидного функционирования среди всех пациентов.

Таблица 23 – Результаты сравнения групп пациентов с ПР, вызванными воздействием различных НВ, по преморбидным характеристикам, особенностям начала и течения психоза

Пункты ДИП	Группа ПРПК (n=21)	Группа ПРСК (n=56)	Группа ПРНВ (n=29)	Группа Шизофрения (n=30)	Статистическая значимость различий
1. Средний возраст начала психического расстройства (лет)	22,0 [18,5;36,0]	27,0 [21,0; 35,0]	24,0 [19,75; 31,75]	26,0 [21,0; 33,0]	Статистика теста = 1,63, df=3, p=0,65 (метод Краскела-Уоллиса)
2. Характер начала болезни					
Внезапное начало в пределах нескольких часов или дней	5 (23,8%)	8 (14,3%)	5 (17,2%)	9 (30,0%)	Статистика 4,61, p=0,00031* (метод Монте-Карло)
Острое начало в пределах одной недели	2 (9,5%)	5 (8,9%)	1 (3,4%)	7 (23,3%)	
Подострое начало в пределах одного месяца	1 (4,8%)	1 (1,8%)	1 (3,4%)	9 (30,0%)	
Постепенное начало, которое длится не более полугода	4 (19,0%)	7 (12,5%)	2 (6,9%)	1 (3,3%)	
Незаметное начало, которое длится более полугода	9 (42,9%)	35 (62,5%)	20 (69,0%)	4 (13,3%)	
3. Присутствовал психосоциальный стресс при дебюте психоза	16 (76,2%)	49 (87,5%)	18 (62,1%)	12 (40,0%)	Хи-квадрат 22,12, df=3, p=0,001* (метод хи-квадрат с поправкой Йелтса)

4. Не работал при дебюте психоза	4 (19,0%)	7 (12,5%)	2 (6,9%)	13 (43,3%)	Хи-квадрат 15,8, df=3, p=0,0013* (метод хи-квадрат с поправкой Йелтса)
5. Имел плохую адаптацию на работе перед дебютом психоза	5 (23,8%)	4 (7,3%)	4 (13,8%)	11 (36,7%)	Хи-квадрат 12,3, df=3, p=0,0064* (метод хи-квадрат с поправкой Йелтса)
6. Имел плохую социальную адаптацию перед дебютом психоза	3 (15,0%)	1 (1,8%)	6 (20,7%)	12 (40,0%)	Хи-квадрат 21,44, df=3, p=0,0001* (метод хи-квадрат с поправкой Йелтса)
7. Есть убедительные данные в пользу наличия в преморбиде расстройства личности	2 (10,0%)	4 (7,3%)	4 (13,8%)	4 (13,3%)	Хи-квадрат 1,21, df=3, p=0,75 (метод хи-квадрат с поправкой Йелтса)
8. Есть убедительные данные о наличии органической мозговой патологии в преморбиде	2 (9,5%)	6 (10,9%)	4 (13,8%)	1 (3,3%)	Хи-квадрат 2,05, df=3, p=0,56 (метод хи-квадрат с поправкой Йелтса)

9. Наследственная отягощенность по психическим расстройствам (кроме шизофрении)	4 (19,0%)	10 (17,9%)	7 (24,1%)	9 (30,0%)	Хи-квадрат 1,859, df=3, p=0,60 (метод хи-квадрат с поправкой Йелтса)
10. Наследственная отягощенность по шизофрении	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	4 (13,3%)	Хи-квадрат 14,52, df=3, p=0,0022* (метод хи-квадрат с поправкой Йелтса)
11. Функциональное снижение/нетрудоспособность во время болезни					
Нет снижения	3 (14,3%)	3 (5,4%)	3 (10,3%)	0 (0,0%)	Статистика 4,06, p=0,03* (метод Монте-Карло)
Только субъективно выраженное снижение	7 (33,3%)	13 (23,2%)	6 (20,7%)	4 (13,3%)	
Есть объективные доказательства снижения некоторых жизненно важных функций	4 (19,0%)	18 (32,1%)	5 (17,2%)	4 (13,3%)	
Требовалось стационарное лечение	7 (33,3%)	22 (39,3%)	15 (51,7%)	22 (73,3%)	
12. Ухудшение относительно преморбидного уровня	9 (45,0%)	26 (47,3%)	18 (62,1%)	23 (76,7%)	Хи-квадрат 8,4, df=3, p=0,04* (метод хи-квадрат с поправкой Йелтса)
Примечание – * отмечены статистически значимые различия					



Рисунок 36 – Сравнение частоты встречаемости продуктивных симптомов при психотических расстройствах, вызванных воздействием различных классов наркотических веществ

Примечание – * отмечены статистически значимые различия

Группы не различались между собой по среднему возрасту появления психотического эпизода, по представленности преморбидных расстройств личности и органической патологии головного мозга, а также по наследственной отягощенности психическими расстройствами, за исключением шизофрении. Наследственная отягощенность по шизофрении была статистически значимо более выражена у пациентов с шизофренией.

Было выявлено, что пациенты с ПР, вызванными воздействием всех рассматриваемых классов НВ, по сравнению с пациентами с шизофренией, статистически значимо чаще имеют обвиняющие или преследующие вербальные галлюцинации, состояние бредовой растерянности и причудливость бредовых идей, а также статистически значимо реже имеют бред ревности и соответствующие по содержанию галлюцинации (Рисунок 36). Значимых различий между рассматриваемыми классами НВ по параметрам продуктивной симптоматики психозов не обнаружено.

В проведенных ранее исследованиях сравнение продуктивных симптомов проводилось чаще по суммарным оценочным шкалам и клинико-психопатологическим методом без описания подробной структуры оценки и кросс-валидации. Так большинство исследований не отметили значимых различий по уровню выраженности продуктивных симптомов по PANSS между пациентами с шизофренией и индуцированными НВ психозами [344, 383]. Причем этот же вывод повторяется и при мета-аналитическом суммировании результатов 12 кросс-секционных исследований [296]. При этом в одном из последних многоцентровых проспективных исследований было показано, что более высокие показатели по шкале продуктивных симптомов PANSS являются предикторами более высокого риска трансформации такого психоза в шизофрению: каждое повышение на 5 баллов увеличивает риск перехода на 15% [372]. Наши результаты также демонстрируют, что по большинству показателей продуктивные симптомы не различаются между исследуемыми группами. Однако, отдельные выявленные различия по обвиняющим или преследующим «голосам», бредовой растерянности и причудливости бредовых идей, которые при индуцированных наркотиками ПР

встречаются чаще, чем при шизофрении, а также по бреду ревности, который, наоборот, встречается реже, могут быть положены в построение стратегии дифференциации. При этом важно помнить, что индуцированное наркотиками ПР не является стабильным диагнозом и эти пациенты, по сути, являются группой ультравысокого риска начала шизофрении [66].

В клинико-психопатологическом сравнительном исследовании синтетических каннабиноидов и синтетических катинонов не было обнаружено статистически значимых различий между группами по частоте встречаемости галлюцинаций, бреда, синдромов нарушения сознания и кататонии [65]. В нашем исследовании также не получено различий и по встречаемости симптомов психического автоматизма между группами, что также подчеркивает тенденции к «размыванию» классических психопатологических границ и «шизофренизации» экзогенных психозов по В.Д. Менделевичу [32].

Для оценки негативных симптомов в сравниваемых группах использовалось Клиническое интервью для оценки негативных симптомов (CAINS). Чем выше балл, тем более выражены были негативные нарушения. Результаты сравнительного анализа представлены в Таблице 24.

Таблица 24 – Сравнение групп пациентов с ПР, вызванными воздействием различных НВ, по негативным психотическим симптомам

Пункт CAINS	ПРПК (n=21)	ПРСК (n=56)	ПРНВ (n=29)	Шизо- френия (n=35)	Результаты сравнения с <i>post hoc</i> анализом
1. Мотивация для близких родственников/ супружеских/ партнерских отношений	1 [1,0; 2,0]	1 [1,0; 2,0]	1 [1,0; 2,0]	2 [1,0;3,0]	p=0,47; статистика теста 2,20; df=3.
2. Мотивация для близких дружественных и романтических отношений	2 [1,0; 2,25]	2 [1,0;2,0]	1 [0,0;2,0]	2 [1,0;3,0]	p=0,02*; статистика теста 8,56; df=3. Группа ПРНВ отличается от группы Шизофрения.

3. Частота социальной активности, приносящей удовольствие, за прошедшую неделю	2 [1,0; 3,25]	2 [1,0; 2,0]	1 [1,0; 2,0]	3 [1,0; 4,0]	p=0,002*; статистика теста 13,84; df=3. Группа ПРННВ отличается от группы ПРПК и группы Шизофрения.
4. Частота ожидаемых социальных мероприятий, приносящих удовольствие, на следующей неделе	2 [1,75; 4,0]	2 [1,0; 2,5]	1 [1,0; 2,25]	3 [2,0; 4,0]	p=0,002*; статистика теста 18,70; df=3. Группа Шизофрения отличается от групп ПРСК и ПРННВ.
5. Мотивация к рабочей и учебной деятельности на прошлой неделе	3 [2,0; 3,0]	2 [1,0; 2,5]	2 [1,0; 2,0]	2 [1,0; 3,0]	p=0,1; статистика теста 5,8; df=3
6. Ожидаемое удовольствие от рабочей и учебной деятельности на следующей неделе	3 [2,0; 4,0]	2 [1,0; 2,0]	2 [1,0; 2,25]	3 [2,25; 4,0]	p=0,00001*; статистика теста 35,6; df=3. Группа Шизофрения отличается от групп ПРСК и ПРННВ.
7. Мотивация для отдыха / 7. Motivation for recreational activities	2 [1,75; 3,0]	2 [1,0; 3,0]	2 [1,0; 2,0]	2 [1,0; 3,75]	p=0,07; статистика теста 6,5; df=3
8. Частота приятных развлекательных мероприятий на прошлой неделе	3 [2,0; 3,25]	2 [1,0; 3,0]	2 [1,0; 2,25]	3 [2,0; 3,75]	p=0,003*; статистика теста 12,8; df=3. Группа ПРННВ отличается от групп ПРПК и Шизофрения.

9. Частота ожидаемого удовольствия от отдыха на следующей неделе	3 [2,0; 3,25]	2 [1,0; 3,0]	2 [1,0; 3,0]	3 [1,25; 4,0]	p=0,007*; статистика теста 11,3; df=3. Группа ПРПК отличается от группы ПРСК.
10. Выразительность мимики	1 [0,0; 1,0]	1 [0,0; 1,0]	1 [0,0; 1,0]	2 [1,0; 3,0]	p=0,0003*; статистика теста 25,7; df=3. Группа Шизофрения отличается от всех других групп.
11. Выразительность речи	0 [0,0; 1,0]	1 [0,0; 1,0]	1 [0,0; 1,0]	2 [1,0; 2,75]	p=0,00005*; статистика теста 19,9; df=3. Группа Шизофрения отличается от всех других групп.
12. Выразительность жестов	0 [0,0; 1,0]	1 [0,0; 1,0]	1 [0,0; 1,0]	2 [0,25; 3,0]	p=0,0001*; статистика теста 18,8; df=3. Группа Шизофрения отличается от всех других групп.
13. Количество речевой продукции	0 [0,0; 1,0]	1 [0,0; 1,0]	1 [0,0; 1,0]	1 [0,0; 2,0]	p=0,11; статистика теста 5,2; df=3.
Примечание – * отмечены статистически значимые различия					

В мета-анализе J. Cohen-Laroque [296] было проведено сравнение степени выраженности симптомов по методике PANSS между пациентами с психотическими расстройствами, вызванными воздействием метамфетамина, и пациентами с шизофренией. По степени выраженности продуктивных симптомов эти пациенты не различались на значимом уровне, а степень выраженности негативных симптомов была выше у пациентов с шизофренией (SMD = 0,35 [0,54;

0,16]; $p = 0,01$; $I2 = 54 \%$). Наши результаты также показывают, что по общему суммарному баллу CAINS у пациентов с шизофренией выраженность негативных симптомов выше, чем в группе ПРСК. Выявленное сходство результатов для СК и метамфетамина может быть связано с подобным механизмом их действия. При анализе отдельных пунктов шкалы CAINS значимые различия между пациентами с ПРСК и пациентами с шизофренией выявляются для следующих показателей: частота ожидаемых социальных мероприятий, приносящих удовольствие, на следующей неделе; ожидаемое удовольствие от рабочей и учебной деятельности на следующей неделе; показатели выразительности мимики, речи и жестикуляции. Таким образом, в группе ПРСК наблюдаются менее выраженные антиципаторные негативные симптомы и симптомы, связанные с выразительностью. Эти особенности, возможно, связаны с аддиктивным влечением, которое сохраняет хотя бы одну сильную доминанту в системе мотивации, в то время как у больных шизофренией не остается таких сохраненных сфер волевой деятельности.

Группа пациентов с ПРНВ также по итоговому суммарному баллу CAINS показала более низкие проявления негативных расстройств, чем пациенты с шизофренией. В связи с неясной до конца концентрацией и составом употребляемых пациентами наркотических смесей, данная группа представляется наиболее неоднородной. Частая встречаемость в наркотических смесях опиоидов, по-видимому, связана с их потенциальным антипсихотическим эффектом [101], что уменьшает степень индукции психотической симптоматики. При детальном анализе различий выявляется, что группа ПРНВ имеет более низкие показатели негативных симптомов по сравнению с пациентами с шизофренией по следующим пунктам: мотивация для близких дружественных и романтических отношений; частота социальной активности, приносящей удовольствие, на предшествующей опросу неделе; частота ожидаемых социальных мероприятий, приносящих удовольствие, на следующей после опроса неделе; ожидаемое удовольствие от рабочей и учебной деятельности на следующей после опроса неделе; частота приятных развлекательных мероприятий на предшествующей опросу неделе; показатели выразительности мимики, речи и жестикуляции. Также как и для

пациентов с ПРСК обнаружен более сохранный потенциал для антиципаторного удовольствия, причем перечень сфер у данных пациентов более широк, чем у пациентов с ПРПК. Эмоциональная выразительность поведения у пациентов с ПРНВ более высокая, чем у пациентов с шизофренией.

Наиболее схожие с шизофренией показатели негативных симптомов обнаружили пациенты с ПРПК: они не отличались по всем пунктам оценки социальной сферы, по всем пунктам сферы работы и учебы, по всем пунктам сферы отдыха, по снижению показателя количества речи (алогии), и лишь имели менее выраженные нарушения выразительности мимики, речи и жестикуляции.

Для каннабиноидов доказана возможность провоцировать апатические и абулические нарушения при длительном злоупотреблении, также это часто обозначают как амотивационный синдром [291]. Если пациент с шизофренией начинает употреблять каннабиноиды, то это приводит к обострению позитивных, негативных и когнитивных симптомов [359]. Наше исследование подчеркивает, что у пациентов с ПРПК негативные симптомы более выражены, чем при психотических расстройствах, вызванных синтетическими катинонами и приемом нескольких НВ, и они находятся на уровне пациентов с шизофренией, кроме снижения выразительности речи, жестов и мимики. Эти результаты могут быть учтены при построении клинического суждения о причинах и прогнозе психотических состояний при употреблении НВ и в перспективе при уточнении данного наблюдения могут помочь в более точной дифференциальной диагностике.

Выявленные различия могут отражать различия в нейробиологических механизмах действия разных НВ – в частности, блокирование обратного захвата моноаминов синтетическими катинонами может сохранять дофаминергическую функцию, необходимую для прогнозирования вознаграждения, тогда как каннабиноиды нарушают эндоканнабиноидную регуляцию дофаминовых путей, приводя к более устойчивым дефицитарным состояниям.

4.4. Сравнение частоты встречаемости индуцированных НВ психических расстройств непсихотического уровня у пациентов с психотическими расстройствами, вызванными воздействием синтетических катинонов, природных каннабиноидов и нескольких наркотических веществ

Все включенные в исследование пациенты с ПР проходили однократное клиничко-психопатологическое и психометрическое обследование за несколько дней до выписки и после купирования острых психотических симптомов. Для выявления индуцированных приемом НВ психиатрических расстройств применялся категориальный (модифицированное скрининговое интервью M.I.N.I.) и дименсиональный подход (методики SCL-90-R, HCL-32, МОСI, BIS-11). Результаты категориальной диагностики представлены в Таблице 25.

Таблица 25 – Сравнение групп пациентов с ПР, вызванными воздействием различных НВ, по частоте выявления других индуцированных наркотиками психических расстройств при категориальной диагностике

Диагноз	ПРПК (n=21)	ПРСК (n=56)	ПРНВ (n=29)	Статистическая значимость различий (p)
Депрессивный эпизод	18 (85,7%)	43 (76,8%)	22 (75,9%)	0,65
Гипоманиакальный эпизод	8 (38,1%)	38 (67,9%)	13 (44,8%)	0,11
Маниакальный эпизод	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	-
Генерализованное тревожное расстройство	3 (14,3%)	10 (17,9%)	5 (17,2%)	0,93
Паническое расстройство	13 (61,9%)	27 (48,2%)	18 (62,1%)	0,36
Социальное тревожное расстройство	1 (4,8%)	14 (25,0%)	4 (13,8%)	0,09
Агорафобия	2 (9,5%)	9 (16,1%)	5 (17,2%)	0,72
Обсессивно-компульсивное расстройство	8 (38,1%)	26 (46,4%)	16 (55,2%)	0,48

Пиромания	2 (9,5%)	3 (5,4%)	4 (13,8%)	0,41
Клептомания	2 (9,5%)	5 (8,9%)	4 (13,8%)	0,77
Компульсивное сексуальное расстройство	1 (4,8%)	6 (10,7%)	4 (13,8%)	0,58
Эксплозивное расстройство	0 (0%)	1 (1,8%)	0 (0%)	0,64

У больных с психотическими расстройствами, вызванными воздействием НВ, при прицельном клиническом интервью выявляется широкий спектр индуцированных наркотиками расстройств в анамнезе, что подтверждает актуальность появления их как отдельных нозологий в перечне психических и поведенческих расстройств, связанных с употреблением НВ, в МКБ-11.

При этом ни по одному показателю нами не обнаружено различий между исследуемыми группами ПРПК, ПРСК и ПРННВ. Это может быть связано с общими механизмами формирования химической аддикции при злоупотреблении различными видами НВ, что провоцирует схожий перечень индуцированных расстройств. Также это может быть связано с тем, что большинство наркопотребителей на протяжении жизни меняют несколько классов НВ и при анамнестическом ретроспективном опросе невозможно точно установить, какое именно вещество спровоцировало появление индуцированного расстройства. К тому же, нередкий случай в практике, когда пациенты считают, что употребляют один вид НВ, а химико-токсикологическое обследование показывает совершенно другие результаты.

Было проведено сравнение между подгруппой с выявленным по результатам M.I.N.I. категориальным диагнозом аффективных расстройств и подгруппой без выявленного диагноза. При этом указанные подгруппы набирались из всей выборки пациентов, т.к. незначительный размер выборки не допускал других сравнений. Подгруппа с установленным депрессивным эпизодом отличалась от подгруппы без выявленного депрессивного эпизода по уровню Депрессивности SCL-90-R (1,12 [0,52; 1,94] против 0,31 [0,23; 1,69], $p=0,05$). Подгруппа с

выявленным гипоманиакальным эпизодом отличалась от подгруппы без выявленных гипоманиакальных эпизодов по уровню Враждебности SCL-90-R (1,00 [0,33; 2,00] против 0,33 [0,00; 1,00], $p=0,001$) и по уровню Сенситивности SCL-90-R (0,78 [0,31;1,47] против 1,33 [0,67; 2,44], $p=0,004$). Указанные подгруппы не различались между собой по результатам HCL-32 (20 [16;25] баллов против 19 [12; 23] баллов, $p=0,13$).

Если диагностику гипоманиакального эпизода в прошлом основывать на превышении пограничного значения HCL-32 в 14 и более баллов, то получается, что в группе ПРПК выявлено 17 пациентов (81,0%) с гипоманиакальным эпизодом, связанным с употреблением НВ в прошлом, в группе ПРСК – 37 пациентов (66,1%), в группе ПРНВ – 19 пациентов (65,5%). Статистической значимости различия между группами не достигают ($p=0,41$).

Наиболее часто выявляемым индуцированным расстройством в нашем исследовании стал депрессивный эпизод (в среднем 80% для всех групп). Это больше, чем пропорции полученные для синдрома зависимости от кокаина в Испании (60%) и синдрома зависимости от метамфетамина в Иране (61%) [11]. Можно допустить, что пациенты с ПР имеют большую встречаемость индуцированной приемом НВ депрессии, чем наркопотребители без психоза. Также достаточно выраженное число пациентов описывают гипоманиакальный эпизод в анамнезе: 38,1% для природных каннабиноидов, 67,9% для синтетических катинонов и 44,8% для наркотических смесей при диагностике по M.I.N.I., причем при диагностике по HCL-32 показатели встречаемости достигают даже более высоких значений. По нашему мнению, при выявлении депрессивных и гипоманиакальных состояний велика вероятность гипердиагностики, т.к. пациентам ретроспективно сложно бывает разделить клинику интоксикации, синдром отмены и отсроченные аффективные эпизоды.

Среди тревожных расстройств наиболее часто выявляется паническое расстройство (в среднем около 55% у всех классов НВ), остальные виды тревожных расстройств встречаются в среднем у 15% пациентов после ПР. Тревога, как и аффективные нарушения, является частым спутником абстинентных состояний,

потому для данной группы расстройств также возможна гипердиагностика. После перенесенных ПР этом может также иметь важное значение в связи с высокой коморбидностью.

Также у всех групп пациентов выявлены расстройства из группы нарушений импульсного контроля приблизительно в 8% случаев. При этом между группами нет статистически значимых различий по показателям Шкалы импульсивности Барратта (для группы ПРПК этот показатель равен 31,00 [26,75;33,50], для группы ПРСК – 28,00 [24,00;33,00], для группы ПРНВ – 29,50 [26,00;35,00], $p=0,33$), а также нет различий по данным показателям между подгруппами с выявленными и невыявленными расстройствами. В отличие от других изучаемых расстройств, для данной группы нарушений не получены доказательства конвергентной валидности категориальной и размерной диагностики.

4.5. Клинические и личностно-психологические особенности наркопотребителей в зависимости от степени выраженности обсессивно-компульсивной симптоматики

Данная часть исследования проводилась с помощью анонимного онлайн-анкетирования. Из 129 включенных в анализ респондентов было 67 женщин со средним возрастом 28,0 [26,1; 29,8] лет и 62 мужчины со средним возрастом 30,5 [28,3; 32,7] лет. Различия между мужчинами и женщинами по уровню образования и семейному статусу не достигли статистически значимого уровня ($p=0,08$ и $p=0,96$ по критерию хи-квадрат соответственно). Средний возраст начала употребления НВ составил 17,6 [16,7; 18,5] лет, при этом также отсутствовали гендерные различия ($p=0,59$ по критерию Манна-Уитни). Если учесть средний возраст респондентов на момент опроса, то можно считать, что средняя длительность наркопотребления составила более 10 лет.

При исследовании траектории наркопотребления выявлено, что 37 человек (28,7%) – употребляли опиоиды, 110 (85,3%) – природные каннабиноиды, 46 (35,7%) – синтетические каннабиноиды («спайсы»), 33 (25,6%) – кокаин, 78 (60,5%)

– психостимуляторы (амфетаминового ряда и синтетические катиноны), 70 (54,3%) – галлюциногены, 16 (12,4%) – ингаляционные вещества. Большинство респондентов описали, что после периода проб различных препаратов остановились на одной группе, которая стала для них предпочтительной: для 16 человек (12,4%) – это опиоиды, для 40 (31,0%) – природные каннабиноиды, для одного (0,8%) – синтетические каннабиноиды («спайсы»), для еще одного (0,8%) – кокаин, для 57 (44,2%) – психостимуляторы (амфетаминового ряда и синтетические катиноны), для 11 (8,5%) – галлюциногены и для 3 (2,3%) – алкоголь.

По тесту DAST-10 средняя степень тяжести наркопотребления оценивалась в 6,7 [6,3; 7,1] баллов, что соответствовало существенному уровню риска. Половых различий не выявлено ($p = 0,5$ по тесту Манна-Уитни).

Средний балл по тесту МОСІ во всей выборке составил 11,3 [10,4; 12,3], что находится близко к разграничительному для данной методики показателю в 12 баллов. Эти высокие показатели ожидаемы, т.к. в опрос изначально приходили респонденты, которых привлекало описание темы исследования, потому большинство из них имели ОКР-симптоматику разной степени выраженности. В итоге, 61 респондент (47,3%) получили более 12 баллов по МОСІ и были отнесены в группу «ОКР+» и 68 человек (52,7%) – в группу «ОКР-». Такое ровное распределение всех респондентов, скорее всего, является проявлением стремления этой переменной к нормальному распределению и хорошей адаптации методики МОСІ на российской популяции.

Сравнительный анализ социально-демографических характеристик не выявил достоверных различий между группами пациентов «ОКР+» и «ОКР-». В группе «ОКР+» было 36 женщин (59,0%) и 25 мужчин (41,0%), в группе «ОКР-» – 31 женщина (45,6%) и 37 мужчин (54,4%); различия по полу не достигли уровня статистической значимости ($p = 0,13$). Средний возраст респондентов составил 28,2 года [26,0; 30,4] в группе «ОКР+» и 30,0 года [28,1; 32,0] в группе «ОКР-» ($p = 0,14$). Уровень образования и семейный статус также достоверно не различались: высшее образование имели 38,3% и 42,6% участников соответственно ($p = 0,15$), состояли в браке 31,1% и 39,7% ($p = 0,31$).

Клинические характеристики наркопотребления оказались в целом сопоставимыми. Средний возраст начала употребления НВ не различался между группами и составил 17,7 года [16,3; 19,0] у пациентов «ОКР+» и 17,5 года [16,4; 18,7] у пациентов «ОКР-» ($p = 0,71$). При сопоставлении опыта употребления различных групп НВ на протяжении всей жизни достоверных межгрупповых различий обнаружено не было: природные каннабиноиды употребляли 85,2% и 85,3% ($p = 0,99$), психостимуляторы – 60,7% и 60,3% ($p = 0,97$), опиоиды – 26,2% и 30,9% ($p = 0,56$), синтетические каннабиноиды – 41,0% и 30,9% ($p = 0,23$), кокаин – 31,1% и 20,6% ($p = 0,17$). Отмечается только более частое употребление галлюциногенов в группе «ОКР-» (61,8% против 45,9%), однако данное различие оказалось на грани статистической значимости ($p = 0,07$), т.е. на уровне статистической тенденции.

При оценке тяжести наркопотребления по шкале DAST-10 выявлено, что средний балл в группе «ОКР+» составил 7,1 [6,5; 7,7] и достоверно превышал показатели группы «ОКР-» в 6,3 [5,7; 6,9] балла ($p = 0,05$). Анализ наиболее предпочитаемой группы НС продемонстрировал достоверные межгрупповые различия лишь по галлюциногенам: в качестве основного наркотика их выбирали 13,2% пациентов «ОКР+» и 3,3% пациентов «ОКР-» ($p = 0,03$). Выбор психостимуляторов, природных каннабиноидов, опиоидов и других групп в качестве предпочитаемых достоверно не различался между сравниваемыми группами.

Таким образом, сформированные группы были достоверно сопоставимы по основным социально-демографическим параметрам и характеристикам наркопотребления, за исключением более высоких значений DAST-10 и значимо большей предпочтительности галлюциногенов в группе пациентов с признаками обсессивно-компульсивного расстройства.

Для уточнения связи между ОКР-симптоматикой и наркопотреблением у респондентов выяснялось – находят ли они причинно-следственную связь между употреблением НС и появлением у них симптомов навязчивых состояний. По итогам, группа «ОКР+» была разделена на 2 подгруппы:

1) где симптомы ОКР появились задолго до начала наркопотребления («первичное ОКР», n=38) и прием НС можно рассматривать как попытку пациентов к «самолечению»,

2) где ОКР-симптоматика появилась после начала употребления НС («вторичное ОКР», n=23).

По всем анализируемым клинико-демографическим и клиническим характеристикам, указанным в предыдущем разделе, между группами с «первичным» и «вторичным ОКР» не обнаружено статистически значимых различий. Можно сделать заключение, что факторы риска находятся в незатронутой в данном исследовании области оценок.

Среди пациентов со «вторичным ОКР» 4 человека (17,4%) связывают появление симптоматики с употреблением каннабиноидов, 7 человек (30,4%) – с употреблением кокаина и психостимуляторов, 2 человека (8,7%) – с опиоидами, и оставшиеся 10 человек (43,5%) – с употреблением смеси различных НВ и алкоголя. Причем 4 респондента (17,4%) описывают появление ОКР-симптоматики в течение нескольких часов после употребления НС, 2 человека (8,7%) – в течение месяца, еще 2 человека (8,7%) – в течение 2-3 месяцев и оставшиеся 15 человек (65,2%) – более чем через 3 месяца после употребления ПАВ. У 5 респондентов (21,8%) симптоматика продержалась лишь несколько часов, у 2 человек (8,7%) – несколько дней, у одного (4,3%) – несколько недель, у 2 респондентов (8,7%) – около 1 месяца и у оставшихся 13 человек (56,5%) ОКР-симптоматика сохранялась постоянно.

Таким образом, при детальном анализе респонденты описывают два клинических варианта вторичного возникновения ОКР-симптоматики:

1) первый вариант представляет собой симптоматику «Обсессивно-компульсивного или сходного расстройства, вызванного воздействием НВ» – симптоматика возникает в течение первых часов или дней после употребления НВ и держится не более 2 недель. Таких респондентов оказалось около четверти.

2) второй вариант скорее описывает дебют прогрессирующего ОКР, который начинается через достаточно длительный промежуток времени после последнего употребления и длится несколько месяцев или постоянно. Такое

описание представлено у оставшихся 3/4 респондентов.

В группе первого варианта развития вторичного ОКР статистически значимо чаще встречается возникновение симптоматики после употребления психостимуляторов (5 случаев против 2 случаев, $p=0,0007$).

Для изучения личностно-психологических характеристик у респондентов использовалась российская адаптация методики ММРІ (Мини-СМИЛ). Она позволила получить оценку личности респондента по 10 личностным шкалам, причем показатели более 3 баллов в каждой шкале свидетельствовали бы об отклонении от нормы. Обнаружены статистически значимые различия по четвертой и восьмой шкале: респонденты группы «ОКР-» имеют больше амбициозности (средний балл по шкале 4 составил 1,662 [1,367; 1,956] против 1,197 [0,925; 1,469], $p=0,03$) и больше оригинальности/своеобразия (средний балл по шкале 8 составил 1,647[1,367; 1,927] против 1,148 [0,896; 1,399], $p=0,01$) в своих личностных проявлениях. При этом все показатели не превышают 3 баллов, потому укладываются в нормативный диапазон значений. При сравнении групп с «первичным» и «вторичным ОКР» значимых различий не обнаружено, показатели по всем шкалам Мини-СМИЛ были меньше трех.

Представленные результаты показывают, что ОКР-симптоматика является нередкой находкой при нацеленном анализе психического статуса наркопотребителей. Чаще всего она связана с употреблением психостимуляторов и кокаина, но, возможно, в будущем можно будет найти связи и с другими классами НВ. В рекомендации для этих категорий пациентов следует добавить скрининговые шкалы на данную симптоматику.

В большинстве работ об ОКР и наркопотреблении внимание уделяется кокаину и психостимуляторам, которые, в связи со своими механизмами действия, могут провоцировать недостаточную нейромедиаторную активность катехоламинов. По нашим данным, не малый процент заинтересовавшихся опросом были люди с предпочтительным употреблением опиоидов (12,4%) и галлюциногенов (8,5%).

Можно сделать заключение, что наркопотребители с клинически значимыми

проявлениями ОКР, по сравнению с наркопотребителями с низким уровнем ОКР-симптоматики, вероятно, более склонны к рискованному употреблению НВ, чаще предпочитают галлюциногены и в личностном профиле имеют более низкие показатели по шкалам амбициозности и оригинальности. Можно предположить, что выраженность ОКР-симптоматики положительно связана с риском наркопотребления. При этом вторичное ОКР появляется чаще всего после употребления смеси различных НВ или психостимуляторов: у 1/4 части респондентов симптомы имеют кратковременный характер и разрешаются самостоятельно, а 3/4 – переходят в форму хронического ОКР. В качестве терапии пациентов с синдромом зависимости от НВ и ОКР, скорее всего, фармакологические стратегии терапии с использованием антидепрессантов подходят только для пациентов со стабильной ремиссией, для остальных более предпочтительны нефармакологические стратегии из-за высокого риска серотонинового синдрома.

4.6. Проспективное исследование пациентов, перенесших связанное с употреблением наркотиков психотическое расстройство и находящихся на диспансерном наблюдении

Всего в составленной выборке пациентов с наркоманиями на диспансерном наблюдении доля пациентов с психотическими расстройствами (ПР) в анамнезе составили 16,2% (34 человека): 4 женщины (11,8%) со средним возрастом 37,65 [26,93; 48,37] лет и 30 мужчин (88,2%) со средним возрастом 35,01 [32,35; 37,67] лет. В среднем они имели одну госпитализацию в связи с ПР, которая длилась 9 [6; 11] дней. В приведенных данных можно обратить внимание на преобладание мужчин и средний возраст всех пациентов около 35 лет. Эти данные соответствуют половым и возрастным характеристикам пациентов с ПР в других регионах [46, 54].

По клинической классификации типологии ПР получено следующее распределение: 14 пациентов (41,2%) перенесли ПР в виде гиперактивного делирия, 8 пациентов (23,5%) – преимущественно галлюцинаторное ПР, 6

пациентов (17,6%) – шизофреноподобное ПР, 3 пациента (8,8%) – преимущественно бредовое ПР, и по 1 пациенту (2,9%) – преимущественное депрессивное, маниакальное и полиморфное. В качестве первичного наркологического диагноза один пациент (2,9%) имел Синдром зависимости от опиоидов (F11.2), два пациента (5,9%) – Синдром зависимости от каннабиноидов (F12.2), 10 пациентов (29,4%) – Синдром зависимости от кокаина или других психостимуляторов (F14.2, F15.2) и 21 пациент (61,8%) – Синдром зависимости от нескольких наркотических веществ (F19.2).

Среди преобладающих форм доминирует гиперактивный делирий (41,2%), причем важно отметить, что он может возникать не только при синдроме отмены, но и в момент острой интоксикации. Связанный с употреблением наркотиков делирий можно рассматривать и как отличное от ПР состояние, в том числе и из-за несколько отличающихся подходов к терапии [5].

Среди первичных наркологических диагнозов обращает на себя внимание, что все пациенты имеют синдром зависимости, а не пагубное употребление, что логично, т.к. ПР возникает чаще всего на фоне длительного и интенсивного употребления НВ, что бывает чаще именно при синдроме зависимости. Доминирует среди этих диагнозов синдром зависимости от нескольких НВ (61,8%), а далее идет синдром зависимости от психостимуляторов (29,4%) и каннабиноидов (5,9%). Эти данные также соответствуют наблюдаемым общероссийским и общемировым тенденциям [372], также они соотносятся с описанной ранее статистикой по Рязанской области.

Сравнение социально-демографических характеристик пациентов

В Таблице 17 приведены результаты сравнения групп пациентов с ПР и без них по основным социально-демографическим характеристикам. По большинству сравниваемых параметров между пациентами с ПР и без ПР не получено статистически значимых различий. В обеих группах преобладают мужчины (в соотношении примерно 9:1) со средним возрастом около 35 лет.

Таблица 17 – Сравнение групп пациентов по социально-демографическим характеристикам

Параметр		Пациенты с ПР, N=34	Пациенты без ПР, N=176	Статистические показатели	Уровень значимости различий (p)
Пол (чел)	мужчины	30 (88,2%)	159 (90,4%)	ОШ 0,83 [0,33; 2,14]	0,70
	женщины	4 (12,8%)	17 (9,6%)	ОШ 1,22 [0,47; 3,07]	0,70
Средний возраст (лет)		34,81 [31,62; 39,65]	34,95 (SD=7,03)	-	0,68
Место регистрации	город Рязань	32 (94,1%)	144 (81,8%)	ОШ 3,09 [0,78; 12,29]	0,11
	Рязанская область	2 (5,9%)	32 (18,2%)	ОШ 0,32 [0,08; 1,29]	0,11
Семейный статус	В браке или сожительстве	11 (32,4%)	67 (38,1%)	Хи квадрат = 3,84, df=2	0,15
	С родственниками	14 (41,2%)	44 (25%)		
	В одиночестве	9 (26,4%)	65 (36,9%)		
Есть официальное трудоустройство на работу		9 (26,5%)	78 (44,3%)	ОШ 0,51 [0,25; 1,04]	0,63
Группа инвалидности	нет	32 (94,1%)	168 (95,5%)	Хи квадрат = 0,90, df=3	0,59
	1 группа	0	1 (0,55%)		
	2 группа	1 (2,95%)	1 (0,55%)		
	3 группа	1 (2,95%)	6 (3,4%)		
Уровень образования	Среднее	8 (23,5%)	51 (29%)	Хи квадрат = 6,38, df=3	0,09
	Средне-специальное	9 (26,5%)	73 (41,5%)		
	Незаконченное высшее	7 (20,6%)	27 (15,3%)		
	Высшее	10 (29,4%)	25 (14,2%)		
Прошли срочную службу в армии (для мужчин)		10 (33,3%)	35 (22%)	ОШ 0,63 [0,32; 1,24]	0,18

Продолжение Таблицы 17

Наличие судимости		17 (50%)	124 (70,4%)	ОШ 0,49 [0,27; 0,90]	0,02*
Вид преступления	Преступления против жизни и здоровья (ст. 105, 111)	2 (5,9%)	3 (1,7%)	Точный критерий Фишера	0,18
	Преступления против собственности (ст. 158, 159, 161)	3 (8,8%)	11 (6,3%)		0,70
	Преступления в области экономической деятельности (ст. 175)	0	1 (0,6%)		1,00
	Преступления против здоровья населения и общественной нравственности (ст. 228)	12 (32,3%)	106 (60,2%)		0,008*
	Преступления против безопасности движения и эксплуатации транспорта (ст. 264)	0	1 (0,6%)		1,00
	Преступления против правосудия (ст. 314)	0	2 (1,2%)		1,00
Примечание – ОШ – отношение шансов, * выделены статистически значимые различия					

Преобладающее большинство пациентов из обеих групп зарегистрированы в городе Рязань. Также в обеих группах одна треть пациентов проживает с супругами или сожителями, вторая треть – с родственниками, и последняя треть – в одиночестве, причем большинство пациентов не имеет официального трудоустройства или группы инвалидности. Эти данные подтверждают давно известный факт, что наркологические расстройства – одна из основных причин утраты трудоспособности у лиц молодого возраста [203]. Большинство из пациентов, находящихся на ДН, не проходили срочную службу в армии, что может быть связано с ранним началом наркотизации и наличием судимости. При этом, по наличию судимости, пациенты с ПР статистически значимо отличались от пациентов без ПР (50% против 70,5%, $p = 0,02$). Это может быть связано с меньшей представленностью в их личностной структуре не столько антисоциального радикала, сколько шизоидных паттернов – что делает их более склонным к психозам, а не к асоциальным поступкам. Среди преступлений, за которые пациенты были осуждены, в обеих группах, что ожидаемо, преобладает ст. 228 УК РФ «Незаконные приобретение, хранение, перевозка, изготовление, переработка наркотических средств, психотропных веществ или их аналогов, а также незаконные приобретение, хранение, перевозка растений, содержащих наркотические средства или психотропные вещества, либо их частей, содержащих наркотические средства или психотропные вещества».

Сравнение клинических характеристик пациентов

В Таблице 18 приведены результаты сравнения групп по основным клиническим параметрам. Статистической значимости различий между группами по основному наркологическому диагнозу получено не было, хотя в группе пациентов без ПР встречается более широкий перечень нозологий. При оценке наиболее предпочитаемого НС достигнута статистическая значимость различий: пациенты с ПР чаще предпочитают употреблять психостимуляторы ($p=0,02$) и реже выбирают опиоиды ($p=0,05$) и природные каннабиноиды ($p=0,04$) (Рисунок 32).

Таблица 18 – Сравнение групп пациентов, находящихся на диспансерном наблюдении, по клиническим характеристикам

Параметр		Пациенты с ПР, N=34	Пациенты без ПР, N=176	Статистические показатели	Уровень значимости различий (p)
Первичный наркологический диагноз	Синдром зависимости от опиоидов (F11.2)	1 (2,9%)	21 (11,9%)	Точный критерий Фишера	0,21
	Пагубное употребление каннабиноидов (F12.1)	0	10 (5,7%)		0,37
	Синдром зависимости от каннабиноидов (F12.2)	2 (5,9%)	27 (15,3%)		0,18
	Пагубное употребление кокаина и других психостимуляторов (F15.1)	0	5 (2,8%)		1,00
	Синдром зависимости от психостимуляторов (F15.2)	10 (29,4%)	29 (16,5%)		0,09
	Пагубное употребление летучих растворителей (F18.1)	0	1 (0,6%)		1,00
	Пагубное употребление нескольких наркотических веществ (F19.1)	0	1 (0,6%)		1,00
	Синдром зависимости от нескольких наркотических веществ (F19.2)	21 (61,8%)	82 (59,6%)		0,13

Продолжение Таблицы 18

Наличие наследственной отягощенности	По психическим расстройствам	0	1 (0,6%)	ОШ 1,52 [0,14; 17,12]	0,73
	По наркологическим расстройствам	13 (38,2%)	29 (16,5%)	ОШ 2,48 [1,35; 4,53]	0,003*
Возраст начала употребления наркотиков (лет)		21,6 (SD=6,7)	22,5 (SD=6,6)	-	0,46
Наличие синдрома зависимости	Психической	34 (100%)	156 (88,6%)	7,59 [0,48; 119,30]	0,15
	Физической	34 (100%)	156 (88,6%)	7,59 [0,48; 119,30]	0,15
Количество добровольного обращения за помощью		1,5 [1,0; 2,0]	1,0 [1,0; 1,0]	-	0,001*
Количество раз проходили лечение по решению суда		0	0 [0,00; 0,49]	-	0,07
Коморбидность	Психиатрический диагноз	4 (11,8%)	6 (3,4%)	ОШ 2,67 [1,17; 6,10]	0,02*
	ВИЧ-инфекция	3 (8,8%)	16 (9,0%)	ОШ 0,97 [0,33; 2,89]	0,96
	Вирусный гепатит В	0	3 (1,7%)	ОШ 0,75 [0,06; 10,26]	0,83
	Вирусный гепатит С	7 (20,6%)	49 (27,8%)	ОШ 0,71 [0,33; 1,54]	0,39
	Алкоголизм	12 (35,3%)	22 (12,5%)	ОШ 2,82 [1,55; 5,14]	0,0007*
Клинические характеристики коморбидного алкоголизма	Возраст начала употребления алкоголя	14,2 [11,0; 17,3]	12,7 [10,3; 15,2]	-	0,49
	Возраст формирования абстинентного синдрома	28,2 (SD=5,6)	27,0 (SD=6,2)	-	0,60
	Возраст начала злоупотребления алкоголем	22,5 [13,8; 31,6]	24,7 [20,2; 29,2]	-	0,77
	Количество обращений за наркологическим лечением	2,5 [0,4; 4,6]	2,0 [0,5; 3,5]	-	0,42
Примечание – ОШ – отношение шансов, * выделены статистически значимые различия					

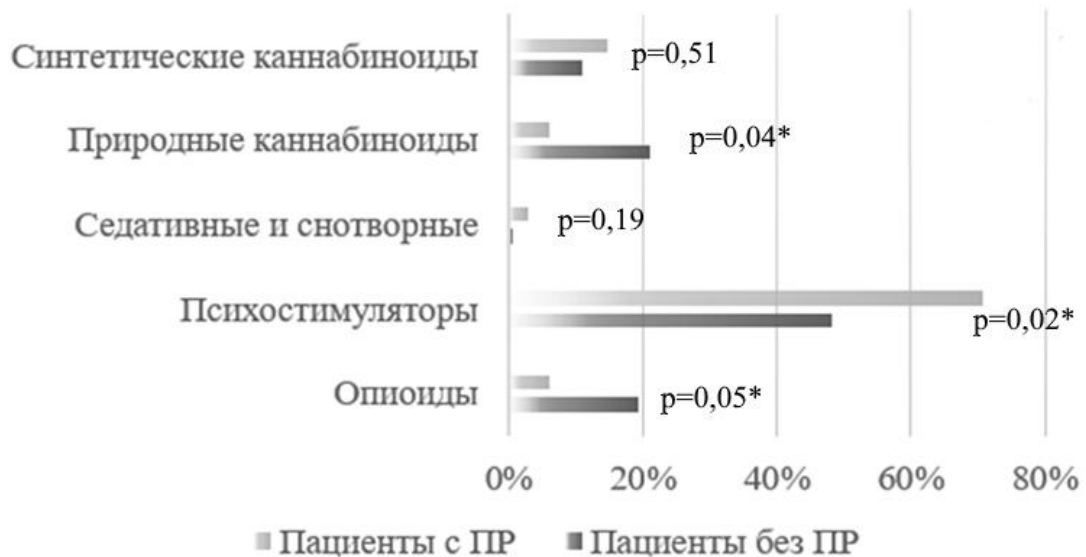


Рисунок 32 – Сравнение групп пациентов на диспансерном наблюдении по наиболее предпочитаемым НВ

Данные предпочтения совпадают с известными фактами, что синтетические НВ более склонны вызывать ПР из-за большей потенции к увеличению релиза дофамина в мезолимбической системе [66]. Также пациенты с ПР в анамнезе чаще имеют наследственную отягощенность по наркологическим расстройствам (38,2% против 16,5%, $p = 0,0032$), а также чаще проходили добровольное наркологическое лечение ($p = 0,0011$). Последний результат может быть связан с тем, что пациенты с ПР госпитализируются в связи с психозом, и за счет этого общее число обращений за помощью возрастает.

Также обнаружено, что у пациентов с ПР чаще встречается коморбидный алкоголизм (35,3% против 12,5%, $p = 0,0007$), хотя по основным клиническим характеристикам течение алкогольной зависимости не различается между сравниваемыми группами. Коморбидность алкогольной и наркотической зависимости может повышать риск возникновения ПР за счет совместного влияния на общие дофаминовые механизмы формирования обратной толерантности в мезолимбической системе головного мозга. Также в группе с ПР чаще встречается коморбидный психиатрический диагноз (органические психические расстройства и расстройства личности), эти пациенты чаще обращаются за помощью к психиатрам. Это можно рассматривать в дальнейшем как признак более высокой

наследственной отягощенности. По частоте встречаемости хронических вирусных инфекций (ВИЧ-инфекции, вирусных гепатитов В и С) статистической значимости между группами обнаружено не было.

Выделение независимых факторов риска выявления ПР среди всех пациентов, находящихся на диспансерном наблюдении с психическими и поведенческими расстройствами, связанными с употреблением НВ

Была построена модель бинарной логистической регрессии с оценкой влияния всех независимых переменных, для которых были получены статистически значимые различия при предыдущем сравнении. После подгонки и удаления переменных с $p > 0,05$ была получена модель, представленная на Рисунке 33. Между указанными факторами все корреляции (по методу Спирмена) имели значение менее 0,3, потому можно считать их независимыми.

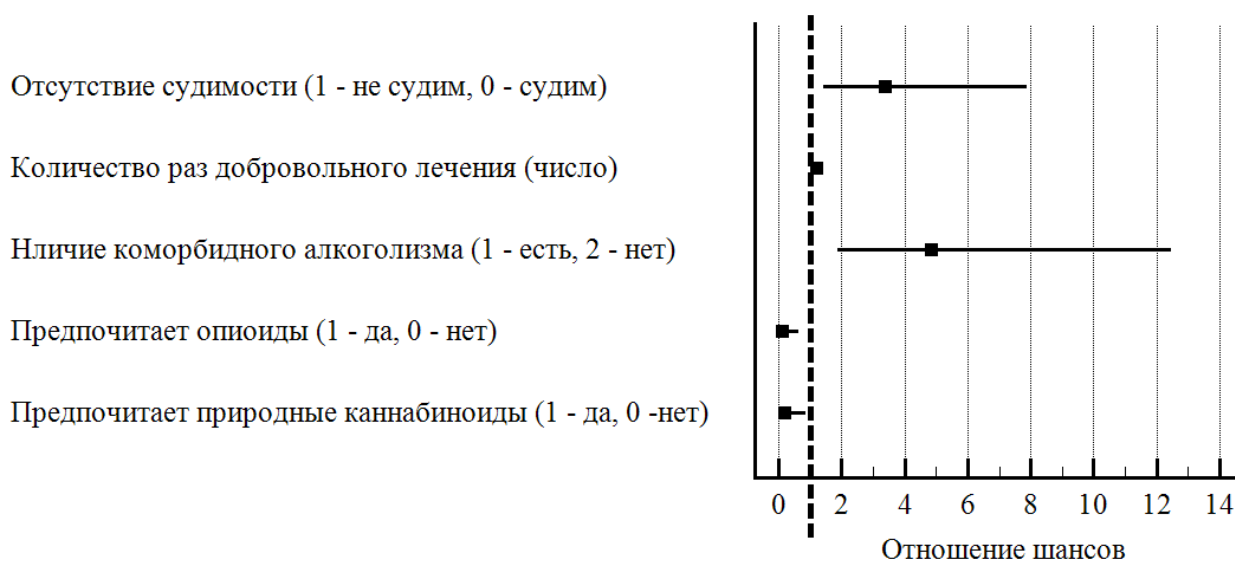


Рисунок 33 – Одношения шансов для независимых переменных бинарной логистической регрессии выделения пациентов с ПР среди всех больных на диспансерном наблюдении

Основными переменными в данной модели стали: наличие коморбидного алкоголизма, отсутствие судимости и количество случаев добровольного лечения (эти факторы повышали вероятность выявления ПР), а также предпочтение опиоидов или природных каннабиноидов (эти факторы снижали вероятность

выявления ПР). Разработанная модель продемонстрировала роль отдельных клинических факторов. Выделение данных факторов не противоречит суждениям о возможности непосредственного патогенетического влияния указанных факторов, которые были разобраны ранее.

Данная модель имеет уровень значимости $p < 0,0001$, показатель Найджелкерка 0,2499, уровень значимости критерия согласия Хосмера-Лемешева 0,1353. При ROC-анализе площадь под кривой составила 0,792, чувствительность 88,24%, специфичность 61,93%, индекс Юдена 0,5017.

Изучение динамики снятия с диспансерного наблюдения в течение 12 месяцев

Для сравнения динамики снятия с ДН двух рассматриваемых групп пациентов использован метод «анализа выживаемости» Каплана-Майера (Рисунок 34).

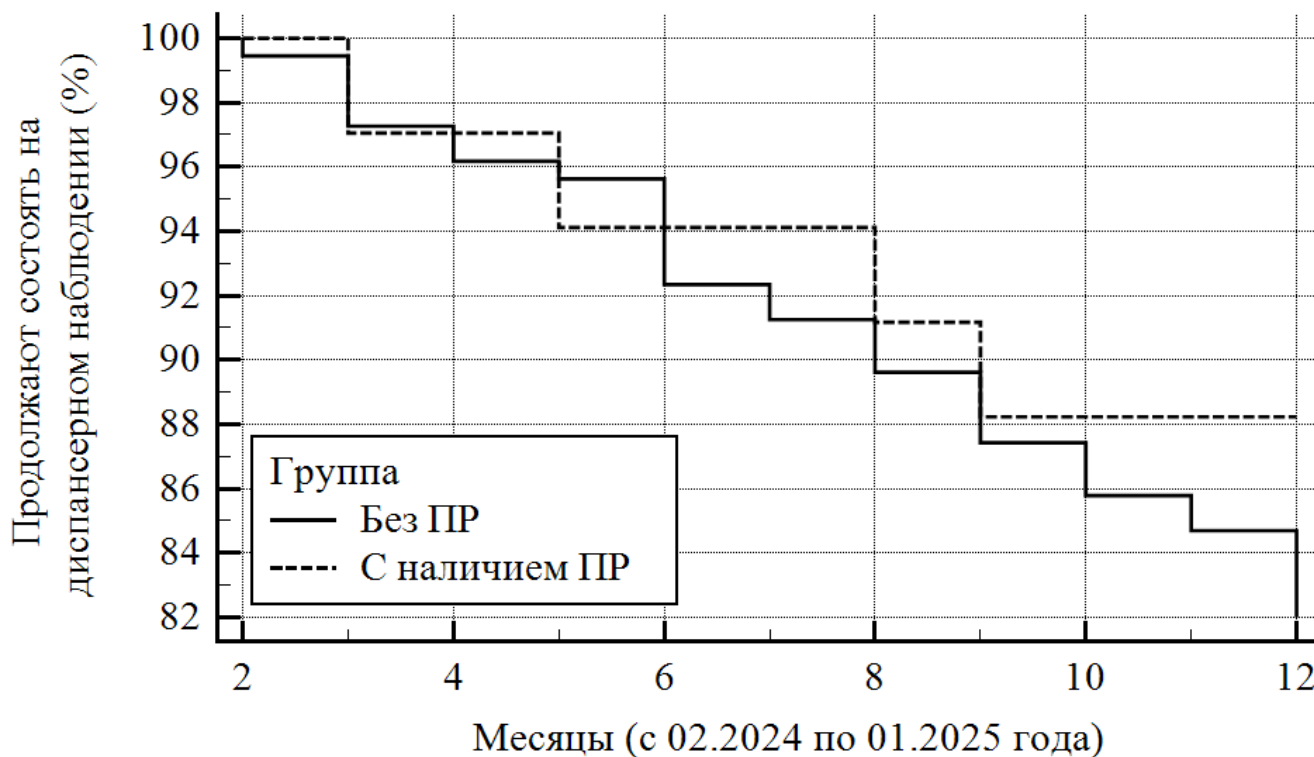


Рисунок 34 – Динамика снятия с диспансерного наблюдения в течение 12 месяцев в связи с достижением стойкой ремиссии

При повторном анализе набранной когорты пациентов через 12 месяцев было

обнаружено, что с ДН снято 11% пациентов с ПР (средняя длительность пребывания на ДН в данной группе составила 5,05 [3,07 ÷ 6,97] лет) и 17% пациентов без ПР (средняя длительность пребывания на ДН в данной группе составила 3,49 [2,9 ÷ 4,2] лет). Между кривыми Каплана-Майера и между средними длительностями нахождения пациентов обеих групп на ДН нет статистически значимой разницы. Эти результаты демонстрируют, что группа пациентов с ПР на амбулаторном этапе имеет схожую динамику становления ремиссии, как и пациенты без осложненных ПР форм аддикций.

В исследование были включены только сведения о пациентах, которые встали на ДН и посещали врача, что позволило получать о них объективные сведения. Также полученные данные не позволили оценить возможности перехода ПР в хронические затяжные шизофреноподобные формы, а также трансформации ПР в шизофрению. Данный актуальный вопрос требует разработки специальных протоколов и подходов для динамического наблюдения, которое может включать в себя использование шкал для выявления групп ультравысокого риска развития повторного психоза и более частые визиты к врачу.

ГЛАВА 5. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ДОФАМИНОВОЙ СЕНСИТИЗАЦИИ ДЛЯ ОБЪЯСНЕНИЯ ФЕНОМЕНА ТРАНСФОРМАЦИИ ИНДУЦИРОВАННЫХ СИНТЕТИЧЕСКИМИ КАТИНОНАМИ ПСИХОТИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ В ШИЗОФРЕНИЮ

5.1. Нейропсихологические маркеры шизофренического эндофенотипа у пациентов с синдромом зависимости от психостимуляторов, психотическими расстройствами, вызванными воздействием различных видов НВ, и шизофренией

В следующих двух разделах результатов будут представлены сравнения трех групп пациентов, которые могут быть показательными для изучения постепенной поведенческой сенситизации по мере увеличения срока злоупотребления психостимуляторами – от контрольной группы без этого употребления, через группу пациентов с синдромом зависимости и индуцированными СК психотическими расстройствами, к пациентам с шизофренией.

Вначале рассмотрим различия между группами по Тесту слухоречевой памяти Рея (RAVLT). На Рисунке 37 отражено сравнение кривых запоминания.

Показатели группы «Контроль» статистически значимы выше, чем в других группах для проб А1 (Непосредственное запоминание), А2, А3, А6 (Запоминание после интерференции) и А7 (Отсроченное воспроизведение через 20 минут). В пробах А4 и А5 статистическая значимость различий между группой «Контроль» и группой «СЗП» исчезает, что может говорить о начинающемся тренде. В пробе В, где предъявляется новый список слов, все группы показывают не отличающиеся на значимом уровне низкие показатели. Между группами «Шизофрения», «СЗП» и «ПРСК» значимых различий во всех показателях не обнаружено.

По среднему суммарному воспроизведению (в пробах А1-А5) группа «Контроль» (51,5 [47,6; 55,5]) статистически значительно превосходит группу «ПРСК» (40,9; SD=8,7), «СЗП» (41,7; SD=9,6) и «Шизофрения» (37,7; SD=9,4). Причем последние 3 группы между собой не различаются.

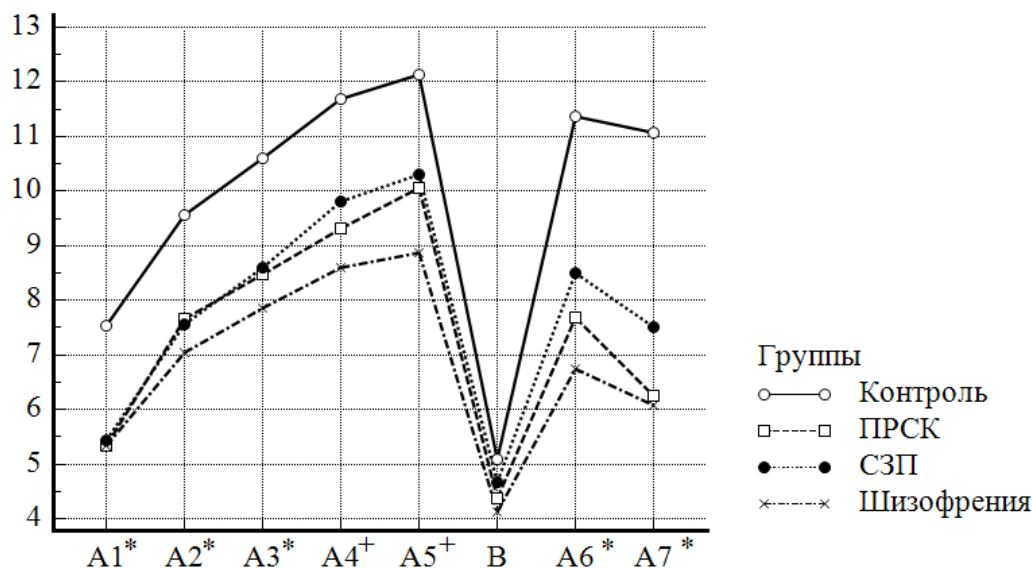


Рисунок 37 – Сравнение кривых запоминания по тесту RAVLT

Примечание – * - есть статистически значимые различия между Группой «Контроль» и Группами «Шизофрения», «СЗП» и «ПРСК»; + - есть статистически значимые различия только между Группой «Контроль» и Группами «Шизофрения» и «ПРСК»

Группа «Контроль» статистически значимо больше (12,1 [11,1; 13,2]) узнает слова списка А при чтении с листа, чем группа «Шизофрения» (8,5; SD=4,0). Средние показатели групп «ПРСК» (10,3; SD=3,3) и «СЗП» (11,2 [10,1; 12,2]) не различаются на значимом уровне между собой и не отличаются от других групп.

При сравнении средних значений «Коэффициента удержания» выявлено, что в группе «Контроль» он составляет 0,9 (SD=0,18), что статистически значимо больше, чем в группе «ПРСК» (0,6; SD=0,25), в группе «СЗП» (0,69; SD=0,26), а также в группе «Шизофрения» (0,69; SD=0,27). По показателю «Коэффициент обучения» статистически значимых различий между группами не выявлено ($p=0,52$).

При сравнении средних показателей ошибок ВП по показателям «Количество включений», «Ложное узнавание» и «Проактивная интерференция» между всеми группами статистически значимых различий обнаружено не было. По показателю «Ретроактивная интерференция» средние значения в группе «Контроль» (0,77; SD=1,8) являются статистически значимо меньшими, чем в группе «ПРСК» (2,4;

SD=2,3) и «Шизофрения» (2,1; SD=1,9).

Для оценки суммарных различий между исследуемыми группами одновременно проводился непараметрический многомерный дисперсионный анализ PERMANOVA. Было получено, что по общему многомерному профилю между группами есть статистически значимые различия ($R^2 = 0,108$, $F=14,728$, $p=0,0001$). Результаты попарного сравнения групп и результаты выделения наиболее значимых переменных представлены в Таблице 26.

Таблица 26 – Результаты попарного многомерного дисперсионного анализа различий между группами

Группы сравнения	Df	Сумма квадратов	F-статистика	R2	p	p кор.	Показатели, вносящие основной вклад в различия
Группы Шизофрения и ПРСК	1	115,45	1,72	0,03	0,12	0,70	-
Группы Шизофрения и СЗП	1	279,09	4,29	0,07	0,00	0,01*	Включения, Правильное узнавание
Группы Шизофрения и Контроль	1	1260,42	18,70	0,24	0,00	0,01*	Пробы А1, А2, А4, А6, А7, Включения, Правильные узнавания
Группы ПРСК и СЗП	1	60,99	1,04	0,02	0,37	1,00	-
Группы ПРСК и Контроль	1	890,91	14,72	0,20	0,00	0,01*	Пробы А1, А7
Группы СЗП и Контроль	1	557,62	9,51	0,14	0,00	0,01	Проба А7
Примечание – * отмечены статистически значимые различия							

Наше исследование демонстрирует, что пациенты, употребляющие СК имеют показатели ВП значительно более низкие, чем группа контроля. По большинству параметров они не отличаются значимо от пациентов с шизофренией. Можно предположить, что СК активно действуют на дофаминовую передачу в мезолимбической системе, тем самым нарушая механизмы произвольного

внимания и памяти.

В сравнительном исследовании больных шизофренией и пациентов с ПР, вызванными воздействием СК и синтетических каннабиноидов, было продемонстрировано, что при шизофрении преобладают нарушения в области семантической обработки, вербальной памяти и устойчивого внимания, а при ПР, вызванных воздействием НС, доминируют регуляторные и исполнительные дефициты. По данным методики RAVLT ни по одному показателю пациенты с ПР, вызванными воздействием СК, не отличались от группы больных шизофренией.

Одним из наиболее специфичных для шизофрении показателей считается повышение Ретроактивной интерференции, которая проявляется в том, что новая информация мешает консолидации и воспроизведению более старой информации. Этот индекс связывают с дисфункцией медиальных височных структур [3, 4]. В нашем исследовании именно повышенные значения Ретроактивной интерференции значимо отличали группы пациентов с Шизофренией и с ПР, вызванными воздействием СК, от группы контроля. Причем между собой по средним значениям эти две группы не отличались. Следовательно, у пациентов с ПР, вызванными воздействием СК, наблюдаются нарушения на уровне пациентов с шизофренией. Наше исследование подтверждает, что употребление СК, даже если оно не осложнено отчетливыми психотическими эпизодами, является фактором повышенного риска начала шизофрении, т.к. вызывает подобный когнитивный дефект, причем и по специфичным для шизофрении показателям вербальной памяти.

Далее оценивались результаты по другим нейропсихологическим методикам, валидизированным на компьютерной платформе Inquisit, для сравнения показателей когнитивных функций у пациентов сравниваемых групп. Результаты представлены в Таблице 27.

Выявлено, что группа здорового контроля статистически значимо отличается от всех трех исследуемых групп по одному показателю теста СРТ-IP (у здоровых DPrime имеет статистически значимо более высокие значения), но не отличается по второму.

Таблица 27 – Сравнение групп по результатам нейропсихологических тестов на компьютерной платформе Inquisit

	Группа Контроля (1)	СЗП (2)	ПРСК (3)	Шизофре- ния (4)	Статис- тика теста	p	<i>Post hoc</i> анализ по Dunn
Тест по оценке непрерывной производительности – идентичные пары (СРТ-IP)							
Dprime	1,583 [-0,228; 3,683]	0,7 [-0,0312; 3,829]	0,517 [-1,190; 2,702]	1,009 [-0,464; 4,466]	27,33	0,000005*	(1) отличается от (2), (3), (4)
FalseAlarmCatchRate	0,214 [0,0107; 0,596]	0,107 [0,000; 0,516]	0,363 [0,00893; 0,735]	0,107 [0,000; 0,437]	26,26	0,000008*	(3) отличается от (2), (4); (4) отличается от (1), (3)
Тест прокладывания пути (ТМТ)							
TrailB Time	66146,5 [36280,600; 206573,300]	90448 [51320,800; 333867,975]	156271,547 [7853,758; 395074,21]	191539 [66761,000; 432341,750]	46,54	0,0000001*	(1) отличается от (2), (3), (4); (2) отличается от (1), (4); (3) отличается от (1); (4) отличается от (1), (2)

Продолжение Таблицы 27

TrailB-TrailA Time	13268,5 [-28339,300; 138449,700]	29819 [-28786,3; 255913,05]	69226,318 [-88046,8; 310717,03]	61771,667 [-225466,8; 248249,8]	23,6	0,00003*	(1) отличается от (3), (4)
Тест Струпа							
Показатель времени ингибирования	144,451 [-376,2; 1099,7]	307,984 [-614,121; 2552,847]	546,715 [-1900,340; 2732,862]	993,348 [-4413,739; 6794,056]	10,03	0,02*	(1) отличается от (4)
Показатель скорости реакции	241,351 [-1594,796; 1376,121]	300,103 [-1281,016; 3091,140]	610,755 [-2339,347; 3597,986]	853,969 [-4333,839; 13672,201]	9,55	0,02*	(1) отличается от (4)
Показатель точности ингибирования	0 [-0,0857; 0,143]	0,0714 [-0,107; 0,292]	0,158 [-0,274; 0,625]	0,143 [0,000; 0,884]	27,3	0,000005*	(1) отличается от (3), (4); (2) отличается от (4)
Показатель точности реакции	0 [-0,0607; 0,132]	0,0357 [-0,0875; 0,328]	0,124 [-0,169; 0,562]	0,161 [-0,0268; 0,705]	24,55	0,0000017*	(1) отличается от (3), (4)
Эдинбургский тест леворукости							
ЕНI_LQ	87,5 [2,000; 100,000]	80 [-100,000; 100,000]	53,929 [-89,817; 100,000]	100 [-58,684; 100,000]	15,75	0,000096*	(1) отличается от (3), (4)
Примечание – * отмечены статистически значимые различия							

Группы пациентов с СЗП, ПРСК и Шизофренией не отличаются друг от друга на значимом уровне по DPrime, но группа ПРСК имеет статистически значимо более высокие показатели по False Alarm Catch Rate, что отличает ее на значимом уровне от группы пациентов с СЗП и пациентов с Шизофренией.

По средним значениям показателя времени, затраченного на выполнения Задания В (Trail B Time) в методике ТМТ, группа контроля имеет статистически значимо более низкие значения, чем все три исследуемые группы, т.е. они выполняют это задание значительно быстрее. Также выявлены значимые различия между пациентами с СЗП и больными с Шизофренией – вторые выполняют это задание статистически значимо медленнее. По показателю разницы времени, затраченного на выполнение Задания В по сравнению со временем, затраченным на выполнение задания А (Trail B – Trail A Time), выявлено только одно статистически значимое различие – группа здорового контроля имеет статистически более низкие значения данного показателя, чем пациенты с Шизофренией.

По трем показателям теста Струпа (времени ингибирования, точности ингибирования и точности реакции) группа контроля статистически значимо отличалась от пациентов с Шизофренией. По двум показателям точности (реакции и ингибирования) группа пациентов с ПРСК статистически значимо отличалась от респондентов группы контроля, но не отличалась от пациентов с Шизофренией и пациентов с СЗП.

По показателю доминирующей руки в Эдинбургском тесте (ЕНИ LQ) группа пациентов с ПРСК статистически значимо отличалась от группы здорового контроля и от группы пациентов с Шизофренией – среди пациентов с ПРСК чаще встречались люди с более частым использованием левой руки.

При проведении множественного сравнения групп по всем выбранным параметрам было получено, что по общему многомерному профилю между группами есть статистически значимые различия ($R^2 = 0,30$, $F=56,642$, $p=0,0001$). Результаты попарного сравнения групп и результаты выделения наиболее значимых переменных представлены в Таблице 28.

Таблица 28 – Результаты попарного многомерного дисперсионного анализа различий между группами по результатам нейропсихологического тестирования в компьютерной среде Inquisit

Группы сравнения	Df	F-статистика модели	R ²	p _{скорр}	Показатели, вносящие основной вклад в различия
Группа контроля и группа пациентов с СЗП	1	8,87	0,127	0,012*	Показатель точности ингибирования
Группа контроля и группа пациентов с ПРСК	1	28,44	0,322	0,006*	TrailB Time
Группа контроля и группа пациентов с Шизофренией	1	44,86	0,428	0,006*	TrailB Time
Группа пациентов с СЗП и группа пациентов с ПРСК	1	7,45	0,112	0,06	-
Группа пациентов с СЗП и группа пациентов с Шизофренией	1	18,12	0,235	0,006*	Показатель времени ингибирования
Группа пациентов с ПРСК и группа пациентов с Шизофренией	1	2,43	0,04	0,708	-
Примечание – * отмечены статистически значимые различия					

Наши результаты показывают, что при множественном сравнении группа контроля отличается от всех групп пациентов на статистически значимом уровне, также есть статистически значимые различия между пациентами с СЗП и шизофренией. При этом группа ПРСК отличается от больных с Шизофренией только по абсолютному числу ошибочной реакции на «поддавливающие» стимулы в тесте СРТ-IP – пациенты с ПР делают значимо больше таких ошибок, и по более высоким показателям леворукости в тесте ЕНІ. Но эти отдельные различия скорее не имеют важного значения для интерпретации общего результата. Такие результаты можно трактовать как следствие того, что наиболее чувствительные

нейропсихологические маркеры шизофренического эндофенотипа, отобранные в этом исследовании, отражают один и тот же домен функционирования – патологию дофаминовой регуляции и снижение активации префронтальной дорсолатеральной коры головного мозга. По-видимому, у пациентов, перенесших ПРСК, имеются неотличимые от шизофрении дисфункции в данной области.

5.2. Нейрофизиологические маркеры шизофренического эндофенотипа у пациентов с синдромом зависимости от психостимуляторов, психотическими расстройствами, вызванными воздействием различных видов НВ, и шизофренией

В рамках данного этапа исследования проводилось сравнение трех групп пациентов (пациенты с Синдромом зависимости от психостимуляторов (СЗП), пациенты с Психотическими расстройствами, вызванными воздействием синтетических катинонов (ПРСК) и пациенты с Шизофренией) по вызванным потенциалам ЭЭГ в экспериментальной парадигме Go/NoGo и по спектральному анализу ЭЭГ покоя.

Было получено, что пациенты с шизофренией на статистически значимом уровне чаще совершают ошибки при нажатии на кнопку в эксперименте Go/NoGo, чем пациенты с СЗП (35[30;40] правильных нажатий против 40 [39;40] правильных нажатий, $p < 0,05$), а также показывают более длительную латентность реакции (484[377;661] мс) чем пациенты с СЗП (337 [292;408] мс) и пациенты с ПРСК (384 [318; 473] мс). Этот результат связан с более выраженным когнитивным дефицитом и апато-абулическими симптомами у пациентов с шизофренией. Пациенты с ПРСК показали промежуточные результаты между указанными выше группами, причем по скорости задержки реакции они статистически значимо отличаются от группы больных с шизофренией, а по количеству правильных ответов не отличаются ни от одной из групп. Это их промежуточное положение по когнитивным показателям соответствует нейрофизиологическим данным, разобранным далее.

Средняя амплитуда волны N100 у пациентов с СЗП значимо больше по

модулю при измерении ответа на стандартный стимул (при этом отличается на статистически значимом уровне только от средней амплитуды пациентов с шизофренией), а также и при измерении ответа на целевой стимул (при этом отличается на статистически значимом уровне и от показателя пациентов с шизофренией, и от показателя пациентов с ПРСК). При сравнении средних латентностей, а также отношений ответов на стандартный и целевой стимулы статистически значимых различий не обнаружено (Таблица 29).

Таблица 29 – Сравнение групп по показателям вызванного потенциала N100

Показатели	(1) Пациенты с СЗП (n=30)	(2) Пациенты с ПРСК (n=27)	(3) Пациенты с шизофренией (n=24)	Статистическая значимость различий (по критерию Краскела-Уоллиса с <i>post hoc</i> анализом по Dunn)
Средняя амплитуда N100 на стандартный стимул (мВ)	-7,512 [-10,698; -4,910]	-5,483 [-7,432; -3,106]	-4,689 [-6,667; -2,792]	Статистика теста=11,29; df=2; p=0,01* Результаты <i>post hoc</i> анализа между группами: (1) и (2) p<0,05; (1) и (3) p<0,05; (2) и (3) p>0,05
Средняя латентность N100 на стандартный стимул (мс)	98,05 [92,000; 99,000]	98,815 [91,750; 105,625]	108,813 [92,750; 129,000]	Статистика теста=4.47; df=2; p=0,11
Средняя амплитуда N100 на целевой стимул (мВ)	-8,82 [-12,388; -6,189]	-6,438 [-7,667; -3,040]	-5,058 [-7,369; -2,606]	Статистика теста=9,3; df=2; p=0,004* Результаты <i>post hoc</i> анализа между группами: (1) и (2) p>0,05; (1) и (3) p<0,05; (2) и (3) p>0,05

Средняя латентность N100 на целевой стимул (мс)	101,033 [89,500; 116,000]	108,074 [94,125; 123,000]	115,417 [94,750; 131,250]	Статистика теста=5,37; df=2; p=0,06
Среднее отношение амплитуды волны N100 на целевой и на стандартный стимул	1,35 [0,871; 1,614]	1,076 [0,784; 1,328]	1,629 [0,866; 1,460]	Статистика теста=0,32; df=2; p=0,85
Среднее отношение латентностей волны N100 на целевой и на стандартный стимул	1,037 [0,969; 1,111]	1,165 [0,964; 1,229]	1,111 [0,931; 1,219]	Статистика теста=0,52; df=2; p=0,77
Примечание – * отмечены статистически значимые различия				

КВП N100 соответствует обработке аудиального сигнала в первичных корковых центрах слуха и отражает функцию бессознательной сенсорной фильтрации. В нашем исследовании получено, что у пациентов с СЗП амплитуда N100 на целевой и на стандартный стимулы по модулю статистически значимо выше, чем у пациентов с шизофренией. Изначальное снижение амплитуды N100 у пациентов с шизофренией было отмечено и в других исследованиях, причем причины этого нарушения первичной обработки аудиальной информации чаще связывают с нарушением определения значимости стимула. Пациенты с ПРСК опять же занимают промежуточное положение по амплитуде N100 между пациентами с СЗП и пациентами с шизофренией, причем по амплитуде ответа на целевой стимул эти пациенты отличаются на статистически значимом уровне от пациентов с СЗП, тем самым «приближаясь» к пациентам с шизофренией.

При сравнении показателей волны P200 между исследуемыми группами статистически значимых различий обнаружено не было (Таблица 30).

Таблица 30 – Сравнение групп по показателям вызванного потенциала P200

Показатели	(1) Пациенты с СЗП (n=30)	(2) Пациенты с ПРСК (n=27)	(3) Пациенты с шизофренией (n=24)	Статистическая значимость различий (по критерию Краскела- Уоллиса)
Средняя амплитуда P200 на стандартный стимул (мВ)	8,843 [5,406; 11,376]	8,554 [4,295; 9,508]	7,765 [4,172; 10,735]	Статистика теста=1,63; df=2; p=0,44
Средняя латентность P200 на стандартный стимул (мс)	196,500 [179,500; 214,500]	198,667 [184,250; 209,750]	191,458 [176,500; 201,500]	Статистика теста=1,02; df=2; p=0,6
Средняя амплитуда P200 на целевой стимул (мВ)	10,785 [6,678; 13,786]	7,355 [4,481; 10,481]	10,309 [6,158; 13,500]	Статистика теста=5,5; df=2; p=0,06
Средняя латентность P200 на целевой стимул (мс)	214,217 [179,500; 250,000]	211,37 [186,250; 249,125]	195,021 [179,750; 206,250]	Статистика теста=4,29; df=2; p=0,11
Среднее отношение амплитуды волны P200 на целевой стимул к амплитуде волны P200 на стандартный стимул	1,306 [0,947; 1,589]	1,227 [0,614; 1,632]	1,405 [0,898; 1,822]	Статистика теста=0,97; df=2; p=0,61
Среднее отношение латентности волны P200 на целевой стимул к латентности волны P200 на стандартный стимул	1,049 [0,935; 1,263]	1,052 [0,982; 1,183]	1,034 [0,934; 1,079]	Статистика теста=1,71; df=2; p=0,43

КВП P200 представляет собой положительный потенциал, возникающий

непосредственно после потенциала N100. Некоторые авторы описывают его тесную корреляционную взаимосвязь с потенциалом N100 и считают его продолжением процесса первичной обработки («сенсорной фильтрации») стимула, другие же авторы указывают на его независимый характер и описывают влияние на его значение сознательных процессов. В мета-анализе сравнения потенциала P200 у пациентов с шизофренией и здоровых респондентов было получено, что в ответе на стандартный стимул этот КВП у пациентов с шизофренией имеет меньшую амплитуду и меньшую латентность, а при ответе на целевой стимул, наоборот, большую амплитуду и большую латентность [316]. У пациентов с синдромом зависимости от кокаина, по сравнению с группой здорового контроля, в ранее опубликованном исследовании отмечается удлинение латентности P200 и уменьшение амплитуды P200 в задне-центральных отведениях. Причем наиболее вероятной локализацией нарушений называют префронтальную кору [342]. Наши данные не показывают статистически значимых различий между группами по P200. Можно считать, что именно этот потенциал описывает изменения префронтальной коры, в равной мере представленные и при психостимуляторной зависимости, и при шизофрении, и при ПРСК.

Вызванный потенциал P300 измерялся в ответе только на целевой стимул. Результаты сравнения групп по данным показателям представлены в Таблице 31. Потенциал P300 оценивается только при ответе на целевой стимул, так как именно он является в наибольшей степени проявлением именно осознанной когнитивной реакции в ситуации выбора. Его источником считают заднюю поясную извилину и верхнюю теменную долю и связывают с ГАМК-ергической нейронной сетью. Изучению P300 при различных психических расстройствах посвящено большое количество предшествующих работ. Снижение амплитуды P300 обнаружено у больных шизофренией и у их родственников, что считают проявлением микроатрофии в лобно-височных отделах коры. У пациентов с метамфетаминowymi психозами была обнаружена более высокая латентность P300 и не отличающаяся на значимом уровне амплитуда P300 по сравнению со здоровыми респондентами [311].

Таблица 31 – Сравнение групп по показателям вызванного потенциала P300

Показатели	(1) Пациенты с СЗП (n=30)	(2) Пациенты с ПРСК (n=27)	(3) Пациенты с шизофренией (n=24)	Статистическая значимость различий (по критерию Краскела- Уоллиса с <i>post hoc</i> анализом по Данну)
Средняя амплитуда P300 в ответ на целевой стимул (мВ)	13,806 [8,825; 16,145]	9,286 [4,607; 12,734]	7,280 [5,203; 11,681]	Статистика теста=10,1; df=2; p=0,006* Результаты <i>post hoc</i> анализа между группами: (1) и (2) p>0,05; (1) и (3) p<0,05; (2) и (3) p>0,05
Средняя латентность P300 в ответ на целевой стимул (мс)	327 [281,5; 344]	330 [301,250; 353,750]	335,000 [309,750; 360,750]	Статистика теста=1,17; df=2; p=0,55
Примечание – * отмечены статистически значимые различия				

При этом у пациентов с синдромом зависимости от кокаина чаще наблюдается снижение амплитуды P300 [126]. Наши данные обнаружили статистически значимые различия по амплитуде P300 на целевой стимул между пациентами с шизофренией и пациентами с СЗП, а также снова определили срединное положение результатов пациентов ПРСК, которые не имеют значимых различий ни с группой пациентов с СЗП, ни с группой пациентов с шизофренией (Рисунок 38, 39).

Проведенное исследование показало, что пациенты с ПРСК занимают промежуточное положение между пациентами с СЗП и пациентами с шизофренией по показателям когнитивных вызванных потенциалов N100 и P300. При этом статистически значимых различий между пациентами с шизофренией и

пациентами с ПРСК обнаружено не было, что делает нецелесообразным использование когнитивных вызванных потенциалов в качестве самостоятельного инструмента для дифференциальной диагностики данных состояний, однако выявленные паттерны изменений могут использоваться в комплексной оценке риска хронификации психотических расстройств у лиц с зависимостью от синтетических катинонов. Выявленное снижение амплитуды P300, которое считают наиболее доказанным маркером эндофенотипа шизофрении, у пациентов с ПРСК на схожем уровне с пациентами с шизофренией, причем данное снижение значительно ниже, чем у пациентов с синдромом зависимости от психостимуляторов без психоза, может поддерживать гипотезу о дофаминовой сенситизации как наиболее вероятном патофизиологическом механизме, объясняющем высокую долю трансформации ПРСК в шизофрению.

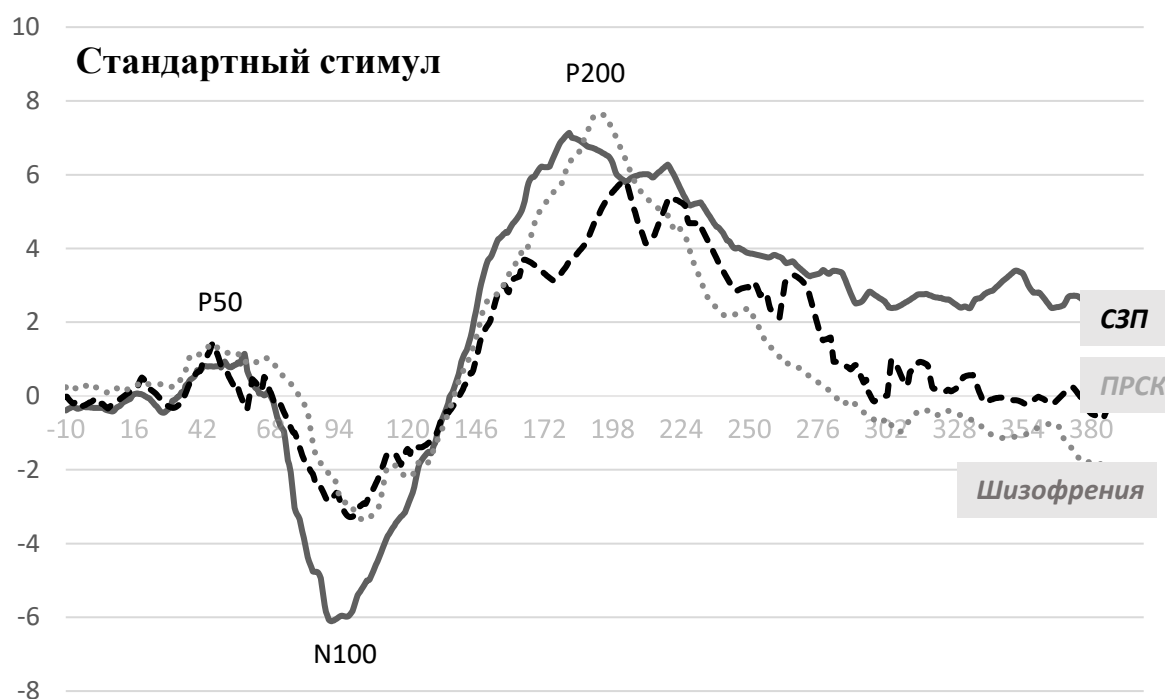


Рисунок 38 – Усредненные по медианным значениям ЭЭГ ответы на стандартные стимулы

Примечание – ось X – это отметка времени в миллисекундах; ось Y – амплитуда потенциала в микровольтах

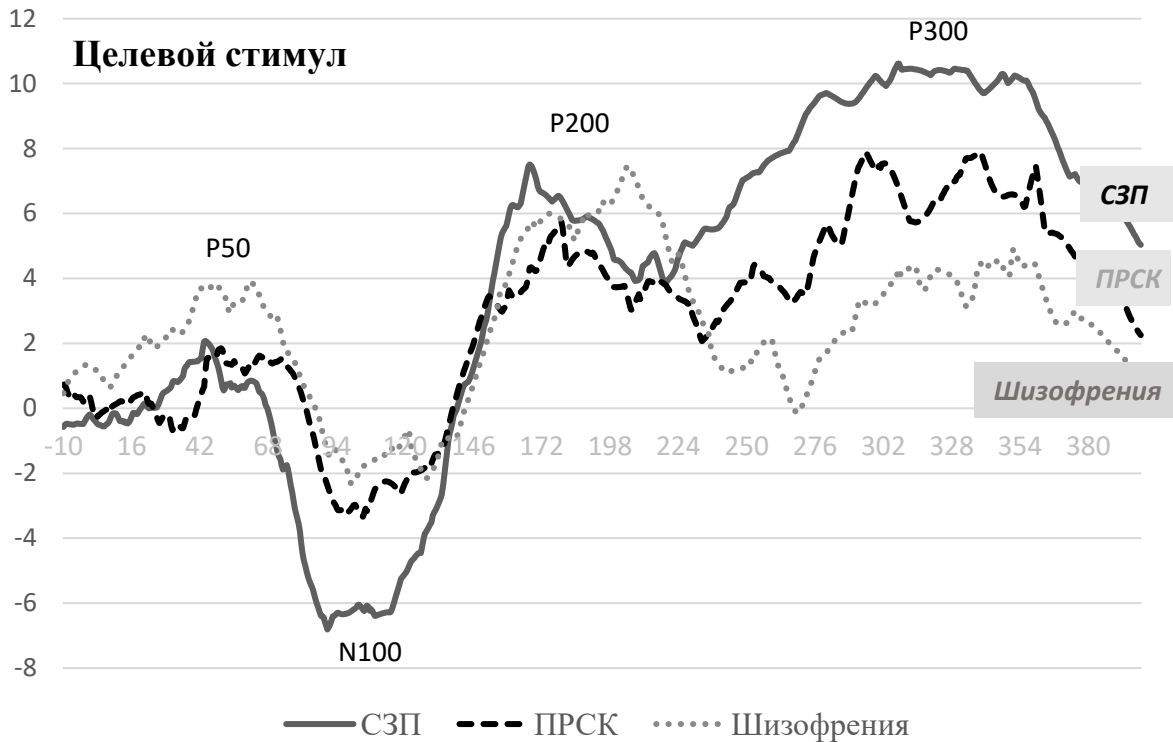


Рисунок 39 – Усредненные по медианным значениям ЭЭГ ответы на целевые стимулы

Примечание – ось X – это отметка времени в миллисекундах; ось Y – амплитуда потенциала в микровольтах

Результаты сравнения спектральной мощности волн ЭЭГ покоя в трех изучаемых группах пациентов представлены в Таблице 32.

Таблица 32 – Сравнение групп по показателям спектральной плотности мощности ЭЭГ покоя (логарифмическая шкала, мкВ²/Гц)

Диапазоны	(1) Пациенты с СЗП (n=30)	(2) Пациенты с ПРСК (n=27)	(3) Пациенты с шизофренией (n=24)	Статистическая значимость различий ANOVA с <i>post hoc</i> анализом по Тьюки- Крамеру
Дельта	9,85 (SD=3,44)	9,45 (SD=5,53)	11,78 (SD=4,20)	F-отношение = 2,230; p=0,114
Тета	6,5 (SD=8,56)	9,74 (SD=13,18)	14,38 (SD=11,61)	F-отношение = 3,642; p=0,030* Результаты <i>post hoc</i> анализа между группами: (1) и (2) p>0,05; (1) и (3) p>0,05; (2) и (3) p<0,05*

Альфа	9,64 (SD=16,92)	3,52 (SD=17,27)	13,24 (SD=16,21)	F-отношение = 2,442; p=0,093
Бета1	-22,79 (SD=12,96)	-28,73 (SD=14,25)	-22,05 (SD=14,84)	F-отношение = 1,984; p=0,144
Бета2	-80,46 (SD=19,26)	-87,63 (SD=27,7)	-69,06 (SD=29,44)	F-отношение = 3,786; p=0,027* Результаты <i>post hoc</i> анализа между группами: (1) и (2) p>0,05; (1) и (3) p<0,05*; (2) и (3) p>0,05
Гамма	-183,92 (SD=30,69)	-177,98 (SD=37,72)	-152,13 (SD=37,32)	F-отношение = 3,634; p=0,002* Результаты <i>post hoc</i> анализа между группами: (1) и (2) p>0,05; (1) и (3) p<0,05*; (2) и (3) p<0,05*
Примечание – * отмечены статистически значимые различия				

Проведенное исследование спектральной плотности мощности ЭЭГ в состоянии покоя выявило значимые различия между группами, причем наиболее выраженные изменения характерны для группы шизофрении. В тета-диапазоне отмечается статистически значимое повышение активности исключительно при сравнении шизофрении с группой ПРСК, что свидетельствует о нелинейном характере динамики этого показателя и его возможной связи с когнитивной дезорганизацией и эмоциональной нестабильностью, типичными для шизофренического спектра. Высокочастотные диапазоны демонстрируют более последовательную картину: в бета2-диапазоне пациенты с шизофренией показывают значительно более высокую мощность по сравнению с контрольной группой СЗП, что может отражать гиперметаболизм префронтальной коры и нарушение ГАМК-ергической ингибиции, тогда как гамма-диапазон проявляет наибольшую дискриминантную способность, различая шизофрению как от СЗП, так и от ПРСК, что указывает на фундаментальное нарушение фазовой синхронизации нейронных ансамблей и дефицит интеграции сенсорной информации, лежащий в основе клинических проявлений шизофренического

расстройства. Отсутствие значимых различий в дельта-, альфа- и бета1-диапазонах предполагает, что патологические изменения при шизофрении преимущественно затрагивают механизмы высокочастотной координации нейронной активности, а не базовые ритмы покоя, что согласуется с современными нейробиологическими моделями.

5.3. Доказательство способности синтетических катинонов формировать дофаминовую сенситизацию: сопоставление исследований *in silico* и *in vitro*

Наиболее разработанной на клеточном и молекулярном уровне моделью, объясняющей механизм трансформации психотических расстройств, вызванных воздействием психостимуляторов, в шизофрению, является модель поведенческой сенситизации, развивающая ранние концепции «киндлинга» и «обратной толерантности». У лабораторных животных данный феномен проявляется специфическим поведенческим комплексом, ассоциированным с повышением уровня дофамина в стриатуме. Малые дозы амфетамина или кокаина повышают уровень дофамина в данной области мозга, что сопровождается усилением локомоторной активности и поведением, направленным на поиск новизны, что рассматривается как аналог эйфории при интоксикации у человека. Высокие дозы этих веществ увеличивают концентрацию дофамина в дорсальном стриатуме, вызывая стереотипное и компульсивное поведение, которое может быть купировано введением антипсихотиков – это считают аналогом психоза. Ключевым фактором, определяющим молекулярные и клеточные изменения, лежащие в основе дофаминовой сенситизации и потенциально приводящие к развитию шизофрении, является влияние препаратов на мембранный дофаминовый транспортер. В то время как многочисленные исследования на животных и человеке продемонстрировали способность амфетамина и кокаина повышать уровень дофамина в мезолимбическом пути, сопоставимые данные для многих синтетических катинонов остаются ограниченными. В России наиболее часто встречаются следующие СК: мефедрон, МДПВ и альфа-ПВФ. Однако, в настоящее

время существует недостаточно данных об их влиянии на дофаминовый транспортер и, соответственно, о потенциальной роли в генезе шизофрении через механизм сенситизации мезолимбической дофаминовой системы. Целью настоящей части исследования являлось получение теоретических доказательств потенциала синтетических катионов к ингибированию мембранного дофаминового транспортера на уровне, достаточном для индукции поведенческой сенситизации. Этими данными завершаю объединение теоретических и клинических результатов работы в единую концепцию.

Структурные и химические данные всех отобранных СК были получены из базы данных PubChem и конвертированы в формат SMILES. Подготовка лигандов осуществлялась автоматически с использованием соответствующих вычислительных инструментов.

Трехмерная структура человеческого дофаминового транспортера получена из Protein Data Bank (PDB ID: 8Y2D), определенная методом криоэлектронной микроскопии в 2024 году. Для докинга был выбран сайт с центром в координатах 108Å, 110Å, 110Å размером 20×20×20Å, соответствующий ортостерическому центру связывания дофамина. Способность изучаемых лигандов образовывать связь с транспортером в данном сайте указывает на их потенциал к блокаде обратного захвата дофамина и, как следствие, на повышение экстрацеллюлярной концентрации данного нейромедиатора, что представляет собой начальный этап развития поведенческой сенситизации.

Для построения моделей молекулярного докинга использовались два программных инструмента, разработанных Швейцарским институтом биоинформатики: AutoDock Vina, обеспечивающий быстрые предсказания докинга, и алгоритм Attracting Cavities, требующий приблизительно в 20 раз больших вычислительных ресурсов, но обеспечивающий более высокую точность. Алгоритм Attracting Cavities рассчитывает SwissParam score, представляющий оценку свободной энергии связывания как взвешенную сумму полярных и неполярных членов взаимодействия.

Для анализа результатов блокады дофаминового транспортера в *in vitro*

экспериментах осуществлен поиск литературы в базах данных eLibrary, PubMed и CNKI по запросу «(synthetic cathinone) AND (sensitization)» и его русскоязычным аналогам. Критериями включения являлись исследования, в которых была определена концентрация полумаксимального ингибирования (IC50) для указанных лигандов на человеческих клеточных линиях. Данный параметр характеризует эффективность лигандов и представляет собой количественный показатель, отражающий концентрацию ингибитора, необходимую для подавления активности транспортера на 50%. В результате поиска и отбора было включено шесть публикаций [131, 253, 274, 293, 335, 354].

Результаты молекулярного докинга представлены в Таблице 33. Все молекулы СК продемонстрировали высокую энергию связывания с ортостерическим центром мембранного дофаминового транспортера (среднее значение $-6,76$ [$-7,47$; $-6,05$] ккал/моль), которое статистически значимо не отличалось от сродства связывания амфетамина и кокаина (среднее значение: $-6,25$ [$-6,90$; $-5,60$] ккал/моль; $p_{\text{Манна-Уитни}} = 0,25$). Это свидетельствует о том, что синтетические катиноны способны, аналогично кокаину и амфетамину, влиять на усиленное высвобождение дофамина из пресинаптических терминалей и инициировать запуск дофаминового молекулярного каскада, приводящего к развитию поведенческой сенситизации.

Таблица 33 – Результаты молекулярного докинга и результаты экспериментов на клеточных линиях для СК по сравнению с амфетамин и кокаином

Психостимуляторы	Амфетамин	Кокаин	Мефедрон	МДПВ	Альфа-ПВФ
Энергия связывания AutoDock Vina (ккал/моль)	-6,617	-5,713	-7,056	-7,510	-7,269
SwissParam score (ккал/моль)	-6,512	-6,149	-6,870	-6,001	-5,855
Полумаксимальная концентрация ингибирования в экспериментах на клеточных линиях (нМ)	2589,25	545,0	5250,0	25,875	39,04

Результаты *in silico* докинга были сопоставлены с данными *in vitro* экспериментов, выполненных на различных клеточных линиях и представленных в литературе. Все отобранные лиганды обладали достаточным сродством к дофаминовому транспортеру в сайте связывания дофамина для осуществления его блокады. С точки зрения ингибирования обратного захвата, изученные вещества могут быть расположены в следующем нисходящем порядке: мефедрон, амфетамин, кокаин, альфа-ПВФ и МДПВ. Указанные результаты теоретически валидируют положение о том, что мефедрон, альфа-ПВФ и МДПВ могут рассматриваться как вещества, вызывающие достаточные изменения активности дофаминового транспортера для инициации поведенческой сенситизации.

Таким образом, результаты *in silico* молекулярного докинга продемонстрировали, что все три отобранных синтетических катинона способны образовывать связи с ортостерическим центром мембранного дофаминового транспортера, повышая уровень экстрацеллюлярного дофамина. Данные выводы подтверждены результатами *in vitro* экспериментов на клеточных линиях. Указанные факты позволяют использовать для изучения психозов, индуцированных синтетическими катинонами, модель поведенческой сенситизации на молекулярном и клеточном уровнях, аналогично исследованиям психозов, индуцированных амфетамином и кокаином.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние десятилетия проблема индуцированных наркотиками психических расстройств приобретает все большую актуальность в связи с ускоренным распространением синтетических психоактивных веществ, в том числе частым употреблением наркотических смесей. Несмотря на накопленный за последние 10 лет клинический опыт, остаются нерешенными вопросы об эпидемиологической динамике данных расстройств и факторов, ее определяющих, о механизмах трансформации индуцированных наркотиками психозов в хронические психозы, а также о дифференциальной диагностике таких состояний, их терапии и реабилитации. Диссертационное исследование было направлено на комплексное изучение указанных проблем на популяционном, региональном и индивидуальном уровнях с привлечением эпидемиологических, клинко-психопатологических, нейропсихологических, нейрофизиологических и молекулярно-биологических методов.

По результатам анализа динамики обращаемости пациентов с индуцированными наркотиками психическими расстройствами в период с 1992 по 2022 год на популяционном уровне установлено эпидемическое увеличение абсолютного числа случаев почти в 49 раз и в относительном выражении в 24,7 раза, при отсутствии корреляции с общим количеством обращений, что свидетельствует об истинном росте заболеваемости. Темпы роста индуцированных наркотиками психических расстройств значительно превосходили динамику роста других расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ: в 12,4 раза таких случаев больше, чем индуцированных алкоголем психических расстройств, в 8 раз – чем синдрома зависимости. Кластерный анализ позволил выделить три эпидемические волны с различными социально-демографическими и клиническими характеристиками, отражающими эволюцию общей ситуации: первая волна охватывала период с 1992 по 2001 год с преобладанием употребления героина и метамфетамина, при котором индуцированных расстройств было мало, вторая – с 2002 по 2014 год с доминированием опиоидов и психостимуляторов, когда наметилась динамика к росту изучаемого показателя, и третья волна была в

период с 2015 по 2022 год с распространением метамфетамина и дизайнерских веществ, когда показатель достиг максимума, причем пациенты стали старше и увеличилась доля женщин.

Анализ динамики госпитализаций пациентов с психотическими расстройствами, вызванными наркотическими веществами, в Российской Федерации в период с 2000 по 2024 год выявил резкий скачок показателя в 2014 году с последующей стабилизацией на уровне 3,0-4,0 случая на 100 тысяч населения в год. Соотношение психотических расстройств, вызванных наркотическими веществами, и алкогольных психозов изменилось за этот период с 80:1 до 12:1. Кластерный анализ выделил два статистически значимых периода: первый кластер охватывал 2000-2013 годы со среднегодовым показателем 0,64 случаев на 100 тысяч населения в год по психотическим расстройствам, второй – 2014-2024 годы со среднегодовым показателем 3,81. Рост психотических расстройств, вызванных наркотическими веществами, не коррелировал с общей динамикой госпитализаций из-за синдрома зависимости от наркотических веществ, но достоверно ассоциировался с трансформацией структуры употребления: ростом госпитализаций по психостимуляторам и каннабиноидам, а также снижением доли опиоидов. Регрессионное моделирование показало, что показатель психотических расстройств, вызванных наркотическими веществами, приблизительно в равной степени определяется госпитализациями по каннабиноидам и психостимуляторам.

Региональный анализ в Рязанской области в период с 2015 по 2025 год подтвердил общероссийские тенденции, при выявлении в данном регионе регионально более высоких показателей в пересчете на 100 тысяч населения. Отмечено трехкратное увеличение числа случаев в данный период при отсутствии корреляции с общей динамикой синдрома зависимости. Структура этиологии психотических расстройств трансформировалась от доминирования синтетических катинонов к преобладанию смесей наркотических веществ. Также выявлены тренды, соответствующие общемировым: статистически значимое увеличение среднего возраста пациентов и эпизодический рост доли женщин. Пациенты с психотическими расстройствами, вызванными несколькими наркотическими

веществами, статистически значимо чаще имели коморбидную алкогольную зависимость, вирусный гепатит С и судимости.

Анализ динамики выявления наркотических веществ при химико-токсикологическом исследовании, а также случаев отравлений и смертей показал доминирование синтетических катинонов и 10-кратный рост выявления метадона. Метадон, составляя лишь около 10% от всех детектируемых наркотических веществ, обусловил более половины тяжелых отравлений и большинство летальных исходов. Отсутствие корреляции между общим количеством детектируемых наркотических веществ и смертностью от отравлений указывает на определяющую роль химического состава распространяемых наркотиков, а не масштабом злоупотребления. Разработана и валидизирована прогностическая модель прогнозирования летального исхода отравлений с высокой диагностической эффективностью.

Проспективное исследование пациентов с психотическим расстройством в анамнезе, находящихся на диспансерном наблюдении, выявило, что данная когорта характеризуется высокой коморбидной алкогольной зависимостью, наследственной отягощенностью по наркологическим расстройствам и преобладанием психостимуляторного профиля среди предпочитаемых наркотиков. При этом динамика выбытия с диспансерного наблюдения в связи с достижением стойкой ремиссии в течение 12 месяцев у пациентов с психотическим расстройством статистически не отличалась от пациентов без психотического расстройства.

Сравнительный анализ продуктивных и негативных симптомов у пациентов с различными типами коморбидного сочетания синдрома зависимости и психоза выявил три качественно различных клинических фенотипа. Психотические расстройства, вызванные наркотическими веществами, характеризуются максимальной выраженностью галлюцинаций, полиморфных бредовых идей с высокой причудливостью и систематизацией, отсутствием наследственности по шизофрении и минимальной преморбидной дезадаптацией. Первичная шизофрения с коморбидной наркоманией демонстрирует внезапное начало,

психосоциальный стресс при дебюте, максимальную наследственную отягощенность по шизофрении и наиболее выраженные негативные симптомы. Наркомания с последующей переходом в шизофрению характеризуется наиболее ранним дебютом, максимальной социальной дезадаптацией и отсутствием критики к состоянию.

Сравнение выраженности продуктивных и негативных симптомов у пациентов с психотическими расстройствами, вызванными различными классами наркотических веществ, показало единообразие продуктивной симптоматики без значимых межгрупповых различий. При этом выявлены качественные различия в структуре негативных симптомов: психотические расстройства, вызванные природными каннабиноидами, характеризуются наиболее выраженным дефицитом мотивации, сопоставимым с шизофренией, тогда как психотические расстройства, индуцированные синтетическими катинонами и несколькими наркотическими веществами, сохраняют антиципаторное удовольствие и эмоциональную экспрессивность, что отражает различия в нейробиологических механизмах психозов.

Анализ частоты встречаемости индуцированных непсихотических психических расстройств выявил их высокую коморбидность с психотическими расстройствами: депрессивный эпизод выявлялся в среднем у 80 % пациентов, гипоманиакальный эпизод – у 38-68 %, паническое расстройство – у примерно 55 %, обсессивно-компульсивное расстройство – у 38-55 %, при отсутствии статистически значимых различий между классами наркотических веществ. Онлайн-опрос наркопотребителей показал, что почти половина имеет клинически значимую обсессивно-компульсивную симптоматику, при этом пациенты с обсессивно-компульсивным расстройством достоверно чаще предпочитают галлюциногены и имеют более высокую тяжесть наркопотребления. Среди вторичного обсессивно-компульсивного расстройства, возникающего после приема наркотических веществ, выделены два клинических варианта – кратковременный, возникает в часы-дни после употребления, чаще при психостимуляторах, и прогрессивный, с дебютом через месяцы и хроническим

течением у трех четвертей респондентов.

Нейропсихологическое и нейрофизиологическое исследование продемонстрировало постепенную трансформацию нарушений когнитивных функций и электрофизиологических маркеров от синдрома зависимости от психостимуляторов через психотические расстройства, вызванные синтетическими катинонами, к шизофрении. Пациенты с психотическими расстройствами, вызванными синтетическими катинонами, занимают промежуточное положение: по показателям вербальной памяти, ретроактивной интерференции, ингибиторному контролю, амплитуде N100 и P300 они статистически не отличаются от пациентов с шизофренией, тогда как по коэффициенту леворукости и ложным нажатия в тесте СРТ-IP сохраняют специфику. Спектральный анализ ЭЭГ покоя выявил дискриминативную способность гамма-диапазона, различающего шизофрению от синдрома зависимости от психостимуляторов и психотических расстройств, вызванных синтетическими катинонами.

Компьютерное моделирование вместе с данными *in vitro* валидизировало синтетические катиноны как вещества, способные к высокоаффинному связыванию с мембранным дофаминовым транспортером и ингибированию обратного захвата дофамина, что позволяет использовать для психозов, индуцированных синтетическими катинонами, модель дофаминовой (поведенческой) сенситизации – единый молекулярный механизм, объединяющий киндлинг, обратную толерантность и эндогенную сенситизацию дофаминовой системы.

Работа показала свою теоретическую и практическую актуальность. Перспективы дальнейших исследований включают проведение лонгитюдного наблюдения за когортой пациентов с психотическими расстройствами, вызванными синтетическими катинонами, для оценки частоты и предикторов трансформации в шизофрению с использованием шкал ультравысокого риска, в том числе с добавлением разработанных в данной работе нейропсихологических и ЭЭГ-подходов. Возможно также добавление к инструментальным подходам

нейровизуализационных исследований с применением функциональной магнитно-резонансной томографии и позитронно-эмиссионной томографии с дофаминовыми лигандами для верификации гипотезы о дофаминовой сенситизации как ключевом механизме трансформации. В дальнейшем, когда будет возможным точно измерять степень сенситизации наркопотребителей предполагается разработка и клиническая апробация дифференцированных фармакологических протоколов, направленных на профилактику прогрессирования у пациентов с рецидивирующими психотическими расстройствами, индуцированными синтетическими катинонами. Поскольку для поведенческой сенситизации описаны молекулярные механизмы, то поиск фармакологических агентов может идти в данной области с учетом имеющихся данных. Также возможна разработка персонализированных программ когнитивной реабилитации и ремедиации с учетом выявленных нейропсихологических дефицитов у пациентов с психотическими расстройствами, вызванными синтетическими катинонами. Все это должно сделать врачей более готовым к новым вызовам, которые возникают на стыке психиатрии и наркологии из-за нарастающих волн злоупотребления синтетическими наркотическими веществами.

ВЫВОДЫ

1. Наблюдаемый после 2000 года рост числа госпитализаций пациентов с психическими расстройствами, индуцированными наркопотреблением, имеет истинный эпидемиологический характер, не коррелирующий с общей динамикой обращений. Ключевой клинической переменной, детерминирующей данный рост, выступает качественная трансформация структуры наркопотребления: смещение от опиоидной модели к преобладанию синтетических наркотических веществ. На отрезке с 1992 по 2022 год можно выделить три волны в изучаемом росте, причем последняя началась после 2014 года, была наиболее выраженная и в России ассоциирована, прежде всего, с повышением доли злоупотребления психостимуляторами (вклад в рост госпитализаций 49–53 %) и каннабиноидами (40–45 %). После 2014 года показатель госпитализаций с психотическими расстройствами, вызванными воздействием наркотических веществ, вырос в РФ в 6 раз.

2. Анализ случаев стационарного лечения пациентов с отравлениями НВ с психозом и соматическими осложнениями показал, что метадон и синтетические катиноны обуславливают подавляющее большинство тяжелых отравлений (почти у каждого второго пациента), при этом метадон, составляющий лишь 12,3 % от всех детектируемых НВ, стал причиной более 50 % отравлений и 67% летальных исходов. Прогнозирование смертельных исходов при отравлении НВ можно основывать на оценке уровня лейкоцитов в общем анализе крови, а также наличии хронических заболеваний дыхательной и мочеполовой системы, а также наличии показаний для назначения антибактериальной терапии.

3. Группа первичной шизофрении с коморбидной наркоманией (ПН) характеризуется более частым внезапным началом психоза на фоне психосоциального стресса, максимальной наследственной отягощенностью по шизофрении, преобладанием субъективного функционального снижения на протяжении болезни и наиболее выраженными негативными симптомами – дефицитом мотивации в социальной, профессиональной и семейной сферах, снижением эмоциональной экспрессивности. Группа первичной наркомании с

последующим развитием шизофрении (НП) демонстрирует наиболее раннее начало психоза (медианный возраст пациентов 21 год), выраженную преморбидную социальную дезадаптацию. В клинической картине у них отмечается меньшая частота галлюцинаций и бреда, но более частое снижение критики. Группа психотических расстройств, вызванных непосредственным воздействием наркотических веществ (ПРНВ), отличается более поздним возрастом дебюта психоза (медианный возраст пациентов 25 лет), более медленным началом психоза на фоне мало выраженных психосоциальных стрессоров и более низкой наследственностью отягощенность по шизофрении. При этом в клинике у них максимально выражены галлюцинаций, полиморфные бредовые симптомы с высокой причудливостью фабулы и систематизацией, а также симптомы «внедрения мыслей». Негативные симптомы в группе ПРНВ имеют промежуточные значениями между выделенными фенотипами.

4. Пациенты с ПР, вызванными воздействием синтетических катинонов и нескольких НВ, демонстрировали менее выраженные негативные симптомы по сравнению с пациентами с шизофренией – более сохранное антиципаторное удовольствие и эмоциональную экспрессивность, что, вероятно, отражает сохранение дофаминергической функции прогнозирования вознаграждения у данных наркопотребителей. Наиболее выраженные негативные симптомы, сопоставимые с дефектом при шизофрении, выявлены у пациентов с ПР, вызванными воздействием природных каннабиноидов (в сфере социальной мотивации, мотивации к работе, учебе и отдыху), что можно считать более точным описанием амотивационного синдромом при длительном употреблении каннабиноидов. Пациенты с ПР, вызванными воздействием всех изучаемых групп НВ, статистически значимо чаще, чем пациенты с шизофренией, демонстрировали обвиняющие и преследующие вербальные галлюцинации, бредовую растерянность и причудливость бредовых идей, и реже – бред ревности, при этом значимых различий между ПР, вызванными различными классами НВ, по продуктивным симптомам не обнаружено.

5.1. Выявлена высокая встречаемость индуцированных наркотиками

расстройств непсихотического уровня у пациентов с ПР, вызванными воздействием природных каннабиноидов, синтетических катинонов и нескольких НВ, при отсутствии различий между группами по данным показателям. Так депрессивный эпизод наблюдался, в среднем, у 80% пациентов всех групп, гипоманиакальный эпизод у 38-68%, паническое расстройство у 55%, обсессивно-компульсивное расстройство у 38-55%.

5.2. Онлайн-опрос наркопотребителей показал, что 47,3% имеют клинически значимую ОКР-симптоматику, при этом пациенты с наличием такой симптоматики достоверно чаще предпочитают галлюциногены и имеют более высокую тяжесть наркопотребления. Среди случаев ОКР после наркопотребления выделены два клинических варианта – кратковременное ОКР (возникает в часы-дни после употребления, чаще при употреблении психостимуляторов) и прогрессирующее ОКР (дебют наступает через месяцы после употребления, переходит в хроническую форму у 3/4 респондентов).

6. Среди всех пациентов, находящихся на диспансерном наблюдении, доля лиц с психотическим расстройством, вызванными воздействием НВ, составила 16,2% при одномоментном исследовании. Выявлены клинические особенности пациентов после перенесенного психотического расстройства на амбулаторном этапе: у них чаще встречается коморбидный алкоголизм, они чаще добровольно обращаются за лечением, чаще предпочитают синтетические катиноны, но более редко предпочитают опиоиды или природные каннабиноиды, и имеют меньше судимостей в анамнезе. Статистически значимых различий между группами по динамике выбытия с диспансерного наблюдения за 12 месяцев не выявлено, что демонстрирует сопоставимые результаты формирования ремиссии у пациентов с наличием и отсутствием психотических расстройств.

7.1. В сравнительном исследовании нейропсихологических и нейрофизиологических показателей шизофренического эндофенотипа у пациентов с синдромом зависимости от психостимуляторов, психотическими расстройствами, вызванными синтетическими катинонами, и шизофренией выявлен статистически значимый нарастающий характер нарушений когнитивных

функций и нейрофизиологических маркеров по мере увеличения срока и интенсивности наркопотребления и хронизации психотических нарушений.

7.2. Компьютерное моделирование продемонстрировало, что синтетические катионы (мефедрон, МДПВ и альфа-ПВФ) способны образовывать высокоаффинные связи с ортостерическим центром мембранного дофаминового транспортера не отличающиеся от амфетамина и кокаина, что подтверждает их способность к инициации дофаминовой (поведенческой) сенситизации. Полученными нами данные *in silico* подтверждены также результатами *in vitro* экспериментов на клеточных линиях, описанных в литературе.

7.3. Подтверждена концепция дофаминовой (поведенческой) сенситизации как патогенетической основы для трансформации индуцированных воздействием наркотических веществ психозов в шизофрению, в том числе и для психотических расстройств, вызванных воздействием синтетических катионов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В связи с выявленными тенденциями к ежегодному росту числа обращений пациентов с индуцированными наркотиками психическими расстройствами и появлением высокопотентных наркотических веществ следует учитывать этот спектр осложнений при оценке федеральной и региональной статистики и акцентировать внимание врачей на активном выявлении данных нарушений.

2. В связи со стабильно высокой долей пациентов с ПР, вызванными воздействием НВ, с потенциальной тенденцией к ее росту на фоне снижения числа обращений пациентов с алкогольными психозами, рекомендуется адаптировать лечебные программы в отделениях интенсивной терапии при наркологических больницах и диспансерах для проведения таким пациентам краткосрочных курсов детоксикации и терапии антипсихотиками.

3. Для пациентов с психотическими расстройствами, вызванными синтетическими катинонами, рекомендуется расширить программы реабилитации с семейно-ориентированным подходом с учетом преобладания пациентов старше 35 лет с коморбидной алкогольной зависимостью, а также усилить меры инфекционной безопасности в связи с высокой распространенностью вирусного гепатита С (38,4 %) и ВИЧ-инфекции (11,4 %) среди данных пациентов.

4. Рекомендуется внедрить в протоколы экстренной помощи при отравлениях наркотическими веществами не установленного состава назначение налоксона в первые часы после госпитализации, учитывая, что метадон обнаруживается у каждого второго пациента с тяжелым отравлением. Также рекомендуется на этапе стационарного лечения использовать разработанную модель прогнозирования летального исхода пациентов с отравлениями НВ, осложненными психозами, для раннего выделения пациентов высокого риска.

5. Для пациентов с наркоманиями, находящимся на диспансерном наблюдении, при наличии в анамнезе психотических расстройств необходимо уделять внимание их коморбидным состояниям, а также выполнять регулярный мониторинг возможной хронизации субпсихотического состояния с трансформацией симптомов в шизофрению.

6. Рекомендуется внедрить в клиническую практику дифференциально-диагностический алгоритм, включающий оценку дополнительных критериев при затруднениях клинической диагностики, а именно наследственной отягощенности по шизофрении, характера дебюта психоза (внезапное или постепенное начало), возраста начала психоза, преморбидной социальной адаптации и структуры продуктивных симптомов (галлюцинации, бред, психические автоматизмы). Также рекомендуется использовать шкалу CAINS для количественной оценки негативных симптомов при дифференциальной диагностике.

7. Рекомендуется при терапии пациентов с ПР, вызванных природными каннабиноидами, ожидать выраженный амотивационный синдром, требующий длительных реабилитационных программ с активацией социального функционирования, а при ПР, вызванных воздействием синтетических катинонов и смеси НВ – сохраненную мотивацию, позволяющую более широко использовать когнитивно-поведенческие и мотивационные техники, а также использовать сохраненное антиципаторное удовольствие как ресурс для формирования ремиссии.

8. Рекомендуется внедрить в протоколы комплексной диагностики при психотических расстройствах обязательный скрининг непсихотических расстройств (депрессии, тревоги, ОКР), при этом критически оценивая анамнестические данные для дифференциации интоксикации, абстиненции и индуцированных эпизодов. Рекомендуется дифференцировать два клинических варианта вторичного ОКР у наркопотребителей: 1) кратковременный клинический вариант (длится часы-дни после употребления, чаще при употреблении психостимуляторов) требует наблюдения без фармакотерапии, т.к. склонен к саморазрешению; 2) прогредиентный клинический вариант (дебют через месяцы, хроническое течение у 75% пациентов), который требует психотерапевтического и, при стабильной ремиссии синдрома зависимости, фармакологического вмешательства с учетом высокого риска серотонинового синдрома. Важно учитывать при планировании лечения наркозависимых с выраженной ОКР-симптоматикой их склонность к рискованному употреблению НВ, предпочтение

галлюциногенов и более высокую тяжесть аддикции, что требует интенсификации интервенций.

9. Рекомендуется внедрить в клиническую практику нейропсихологический скрининг (методики RAVLT, TMT, тест Струпа) и ЭЭГ методики (спектральный анализ ЭЭГ покоя, вызванные потенциалы N100, P300) для пациентов с ПРСК как маркер риска трансформации в хронический психоз шизофренического спектра, а также как биомаркер для дифференциальной диагностики. Также рекомендуется разработать специализированные программы когнитивной реабилитации для пациентов с ПРСК, направленные на компенсацию дефицитов исполнительных функций и вербальной памяти и обеспечить длительное диспансерное наблюдение с повторной оценкой нейрокогнитивных показателей для раннего выявления признаков хронизации психотического процесса.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- альфа-ПВФ – альфа-пирролидиновалерофенон
- АТФ – аденозинтрифосфорная кислота
- БАР – биполярное аффективное расстройство
- БСМП – Больница скорой медицинской помощи
- ВАК – Высшая аттестационная комиссия
- ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
- ВП – вызванные потенциалы
- ГАМК – гамма-аминомасляная кислота
- ГКБ11 – Городская клиническая больница № 11
- ГЭБ – гематоэнцефалический барьер
- ДИ – доверительный интервал
- ДИП – Диагностическое интервью для психозов
- ДН – диспансерное наблюдение
- ИАПР – индуцированные алкоголем психические расстройства
- ИНПР – индуцированные наркотиками психические расстройства
- КВП – когнитивные вызванные потенциалы
- КПТ – когнитивно-поведенческая терапия
- КРСП – компульсивное расстройство сексуального поведения
- ЛСД – лизергиновая кислота диэтиламид
- МДА – 3,4-метилendioксиамфетамин
- МДМА – 3,4-метилendioксиметамфетамин
- МДПВ – метилendioксипировалерон
- Мини-СМИЛ – Миннесотский многофазный личностный опросник
(модифицированный)
- МКБ – Международная классификация болезней
- НВ – наркотические вещества
- НС – наркотические средства
- ОКБ – Областная клиническая больница
- ОКНД – Областной клинический наркологический диспансер

ОКР – обсессивно-компульсивное расстройство
ООН – Организация Объединенных Наций
ОФК – орбито-фронтальная кора
ОШ – отношение шансов
ПАВ – психоактивные вещества
ПИТ – палата интенсивной терапии
ПН – группа пациентов с первичной шизофренией, затем осложнившейся приемом наркотических веществ
ПНР – потенциал негативности рассогласования
ПР – психотическое расстройство
ПРСК – психотическое расстройство, вызванное синтетическими катинонами
ПРНВ – психотическое расстройство, вызванное наркотическими веществами
ПРНВ – психотическое расстройство, вызванное несколькими наркотическими веществами
ПРПК – психотическое расстройство, вызванное природными каннабиноидами
ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
РО – Рязанская область
РФ – Российская Федерация
СЗА – синдром зависимости от алкоголя
СЗП – синдром зависимости от психостимуляторов
СК – синтетические катиноны
ТГК – тетрагидроканнабинол
УК – Уголовный кодекс
фМРТ – функциональная магнитно-резонансная томография
ХТИ – химико-токсикологическое исследование
цАМФ – циклический аденозинмонофосфат
ЦФО – Центральный федеральный округ
ЭВМ – электронная вычислительная машина
ЭЭГ – электроэнцефалография

5-HT_{1A} – серотониновые рецепторы типа 1A

AIC – информационный критерий Акаике

AMPA – рецептор α -амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолпропионовой кислоты

ANOVA – ANalysis Of VAriance (анализ дисперсии)

BACS – Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (Шкала для краткой оценки когнитивных функций при шизофрении)

BDNF – Brain-Derived Neurotrophic Factor (нейротрофический фактор мозга)

BIC – байесовский информационный критерий

BIS-11 – Barrat Impulsivity Scale (Шкала импульсивности Баррата)

BPRS – Brief Psychiatric Rating Scale (Краткая психиатрическая оценочная шкала)

CAINS – Clinical Assessment Interview for Negative Symptoms (Клиническое интервью для оценки негативных симптомов)

CHERRIES – Checklist for Reporting Results of Internet E-Surveys (Чек-лист для описания интернет-исследований)

CNKI – China National Knowledge Infrastructure (Китайская национальная инфраструктура знаний)

CPT-IP – Continuous Performance Test – Identical Pairs (Непрерывный тест производительности – идентификация пар)

DARPP-32 – фосфопротеин, регулируемый дофамином и цАМФ размером 32К

DAST-10

DIP – The diagnostic interview for psychoses (Диагностическое интервью для психозов)

DSM-V-TR – Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision (Диагностическое и статистическое руководство по психическим расстройствам, пятое издание, исправленное)

EHI – Edinburg handedness inventory (Эдинбургская шкала оценки ведущей руки)

FDA – Food and Drug Administration (Управление по пищевым продуктам и лекарствам)

FDR – False Discovery Rate (ожидаемая доля ложных отклонений гипотез)

GATHER – Guidelines for Accurate and Transparent Health Estimates Reporting

(Руководство по точному описанию переменных)

GCP – Good Clinical Practices (Надлежащая клиническая практика)

HCL-32 – Hypomania check-list (Чек лист для выявления гипомании)

IC50 – полумаксимальная концентрация

LMG – индекс Линдемана, Меренды и Голда

MMN – mismatch negativity (негативность рассогласования)

MMPI – Minnesota Multiphasic Personality Inventory (Миннесотский многофакторный листный опросник)

NMDA – N-метил-D-аспартат

NO – оксид азота

OPCRIT – Operational Criteria Checklist for Psychotic and Affective Illness (контрольный список операционных критериев для диагностики психотических и аффективных расстройств)

PANSS – Positive and Negative Syndrome Scale (шкала позитивных и негативных синдромов)

RAVLT – Rey Auditory Verbal Learning Test (Тест слухоречевой памяти Рея)

ROC – Receiver Operating Characteristic (характеристика модели)

SD – standart deviation (стандартное отклонение)

SE – standart error (стандартная ошибка)

STROBE – The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (Рекомендации по описанию наблюдательных исследований в эпидемиологии)

TEDS-A – Treatment Episode Data Set – Admissions (набор данных о случаях лечения – поступлениях)

TMT – Trail Making Test (Тест прокладывания пути)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адаптация и валидизация компьютеризированной версии Эдинбургского теста на определение доминирующей руки: пилотажное исследование / И.А. Федотов, Д.И. Шустов, А.Г. Фаустова [и др.]. – Текст : непосредственный // Личность в меняющемся мире: здоровье, адаптация, развитие. – 2025. – Т. 13, № 4. – С. 323-334.
2. Алексеев, И.А. Анализ когнитивных профилей при шизофрении и НПВ-индуцированных психозах / И.А. Алексеев, А.Ш. Тхостов, А.Д. Шустов. – Текст : непосредственный // Психология и Психотехника. – 2025. – № 2. – С. 124-143.
3. Алфимова, М.В. Применение «Теста слухоречевой памяти Рея» у больных шизофренией: методические рекомендации / М.В. Алфимова, В.Е. Голимбет. – Москва : ГБУЗ «ПКБ № 1 ДЗМ», 2024. – 29 с. – Текст : непосредственный.
4. Алфимова, М.В. Кривая запоминания и позиционные эффекты в Тесте слухоречевой памяти Рея: диагностическое значение при шизофрении / М.В. Алфимова, В.В. Плакунова, В.Е. Голимбет. – Текст : непосредственный // Клиническая и специальная психология. – 2024. – Т. 13, № 3. – С. 124-143.
5. Анализ клиники, подходов к терапии и исходов при делирии, вызванном воздействием синтетических катинонов: систематический обзор / И.А. Федотов, Б.Ю. Володин, В.В. Новиков [и др.]. – Текст : непосредственный // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2023. – Т. 11, № 2. – С. 257-270.
6. Анализ ремиссий у пациентов с сочетанной зависимостью от психостимуляторов и других психоактивных веществ и коморбидной психиатрической патологией после прохождения реабилитации / К.Н. Поплевченков, Т.Н. Агибалова, О.Ж. Бузик [и др.]. – Текст : непосредственный // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2024. – Т. 17, № 8. – С. 1010-1018.
7. Арзуманов, Ю.Л. Личностные особенности людей с зависимостью от

синтетического психоактивного вещества / Ю.Л. Арзуманов, О.В. Коротина, А.А. Абакумова. – Текст : непосредственный // Системная психология и социология. – 2019. – № 2(30). – С. 13-23.

8. Асадуллин, А.Р. Новые психоактивные вещества: конец эволюции наркотиков или первая ступень / А.Р. Асадуллин, А.В. Анцыборов. – Текст : непосредственный // Медицинский Вестник Башкортостана. – 2017. – Т. 12, № 4 (70). – С. 98-103.

9. Асадуллин, А.Р. Синтетические катиноны: эпидемиология, экспериментальная фармакология, токсикология, клинические аспекты / А.Р. Асадуллин, А.В. Анцыборов. – Текст : непосредственный // Вопросы наркологии. – 2017. – № 8 (156). – С. 58-71.

10. Асадуллин, А.Р. Динамика потребления психоактивных веществ в Республике Башкортостан с углубленным клинико-генетическим изучением формирования зависимости от веществ группы синтетических катинонов: диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / А.Р. Асадуллин. – Санкт-Петербург : Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, 2018. – 352 с. – Текст : непосредственный.

11. Аффективные расстройства, вызванные воздействием кокаина и синтетических психостимуляторов: систематический обзор / И.А. Федотов, Д.И. Шустов, А.В. Марков [и др.]. – Текст : непосредственный // Вопросы наркологии. – 2023. – Т. 35, № 6. – С. 5-24. – Текст : непосредственный.

12. Бохан, Н.А. Клиническая типология психопатологических расстройств у потребителей синтетических канабиноидов (спайсов) / Н.А. Бохан, Г.Ю. Селиванов. – Текст : непосредственный // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2015. – № 4 (89). – С. 18-23.

13. Валидация русскоязычной версии шкалы обсессивно-компульсивной симптоматики Модели (МОСИ) на популяционной и клинической выборках / Д.С. Карпов, М.А. Карпова, С.П. Попова [и др.]. – Текст : непосредственный // Консультативная психология и психотерапия. – 2022. – Т. 30, № 3. – С. 21-41.

14. Валидизация Российской версии опросника HCL-32 для выявления пациентов с биполярным аффективным расстройством II типа среди больных, наблюдающихся с диагнозом рекуррентного депрессивного расстройства / С.Н. Мосолов, А.В. Ушкалова, Е.Г. Костюкова [и др.]. – Текст : непосредственный // Социальная и клиническая психиатрия. – 2015. – Т. 25, № 1. – С. 21-30.

15. Валидизация русскоязычной версии методики «Тест по оценке непрерывной производительности — идентичные пары», реализованной на компьютерной платформе Inquisit / И.А. Федотов, Д.И. Шустов, А.Г. Фаустова [и др.]. – Текст : непосредственный // Неврологический вестник. – 2025. – Т. 57, № 3. – С. 274-283.

16. Винникова, М.А. Факторы риска развития психозов после употребления синтетических катинонов / М.А. Винникова, В.В. Северцев. – Текст : непосредственный // Наркология. – 2022. – Т. 21, № 12. – С. 62-63.

17. Григорик, В.А. Процессы когнитивного контроля в тесте Струпа и их отражение в связанных с событиями потенциалах (обзор) / В.А. Григорик, М.В. Пронина, М.Г. Старченко. – Текст : непосредственный // Журнал медико-биологических исследований. – 2024. – Т. 12, № 1. – С. 114-128.

18. Деятельность наркологической службы в Российской Федерации в 2018-2019 годах: Аналитический обзор / В.В. Киржанова, Н.И. Григорова, Е.Н. Бобков [и др.]. – Москва : ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, 2020. – Текст : непосредственный.

19. Динамика детекции наркотических соединений за 2013-2021 годы на примере Республики Башкортостан / И.С. Ефремов, Е.Х. Галеева, И.В. Николаев [и др.]. – Текст : непосредственный // Научные результаты биомедицинских исследований. – 2023. – Т. 9, № 3. – С. 402-417.

20. Доклад о наркоситуации в Российской Федерации в 2024 году. – URL: <https://media.mvd.ru/files/embed/6440403> (дата обращения: 29.04.2026). – Текст : электронный.

21. Дралюк, Н.М. Некоторые характеристики зависимости от синтетических катинонов / Н.М. Дралюк. – Текст : непосредственный //

Наркология. – 2018. – № 10. – С. 54-57.

22. Заидова (Магомедгазиева), М.У. Наркотики, проблемы XXI века / М.У. Заидова (Магомедгазиева), А.М. Алиев. – Текст : непосредственный // Novainfo.ru. – 2021. – № 123. – С. 33-35.

23. Киржанова, В.В. Основные показатели деятельности наркологической службы в Российской Федерации в 2008-2009 годах / Киржанова В.В. – Москва : ФГУ ННЦ наркологии, 2010. – 127 с. – Текст : непосредственный.

24. Киржанова, В.В. Основные показатели деятельности наркологической службы в Российской Федерации в 2012-2013 годах / В.В. Киржанова. – Москва : ФГБУ «ННЦ наркологии» Минздрава России, 2014. – 173 с. – Текст : непосредственный.

25. Кошкина, Е.А. Основные показатели деятельности наркологической службы в Российской Федерации в 2006-2007 годах / Е.А. Кошкина, В.В. Киржанова. – Москва : ФГУ ННЦ наркологии, 2008. – 125 с. – Текст : непосредственный.

26. Кошкина, Е.А. Оценка распространенности употребления психоактивных веществ в различных регионах Российской Федерации. Аналитический обзор / Е.А. Кошкина, В.В. Киржанова, О.В. Сидорюк. – Москва : ННЦ наркологии Минздрава России, 2002. – 52 с. – Текст : непосредственный.

27. Кошкина, Е.А. Распространенность наркологических расстройств в России в 1999-2003 годах. Статистический сборник / Е.А. Кошкина, В.В. Киржанова, О.В. Сидорюк. – Москва : ННЦ наркологии, 2004. – 96 с. – Текст : непосредственный.

28. Кошкина, Е.А. Распространенность наркологических расстройств в Российской Федерации в 2004-2005 годах : статистический сборник / Е.А. Кошкина, В.В. Киржанова, О.В. Сидорюк. – Москва : ФГУ ННЦ наркологии, 2006. – 73 с. – Текст : непосредственный.

29. Крупицкий, Е.М. Фармакогенетика химических зависимостей / Е.М. Крупицкий, Э.А. Ахметова, А.Р. Асадуллин. – Текст : непосредственный // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М.Бехтерева. – 2019. –

№ 4-1. – С. 12-20.

30. Марков, А.В. Психические расстройства у потребителей синтетических катинонов на этапе становления ремиссии (клинико-психопатологические и реабилитационные аспекты): диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / А.В. Марков. – Санкт-Петербург : ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, 2023. – Текст : непосредственный.

31. Менделевич, В.Д. Органические психические расстройства вне закона: прощание с Карлом Бонхеффером / В.Д. Менделевич. – Текст : непосредственный // Неврология, нейропсихиатрии, психосоматика. – 2024. – Т. 16, № 5. – С. 4-8.

32. Менделевич, В.Д. Психотические расстройства в результате употребления наркотиков: современное состояние проблемы / В.Д. Менделевич. – Текст : непосредственный // Наркология. – 2014. – Т. 13, № 7 (151). – С. 93-100.

33. МКБ-11. Глава 06. Психические и поведенческие расстройства и нарушения нейропсихического развития. Статистическая классификация. – М. / Г.П. Костюк ред. – Москва : «КДУ», «Университетская книга», 2021. – 432 с. – Текст : непосредственный.

34. Многоцентровое клиническое исследование русскоязычной версии диагностического интервью для психозов / Д.Ю. Смирнова, Н.Н. Петрова, А.В. Павличенко [и др.]. – Текст : непосредственный // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118, № 1. – С. 50-60.

35. Моделирование обсессивно-компульсивного и аддиктивного игрового поведения у крыс введением фенамина в тесте закапывания шариков / П.Д. Шабанов, А.А. Лебедев, Н.Д. Надбитова (Якушина) [и др.]. – Текст : непосредственный // Наркология. – 2017. – Т. 16, № 1 (181). – С. 32-38.

36. Мосолов, С.Н. Психозы дофаминовой гиперчувствительности на современном этапе антипсихотической фармакотерапии шизофрении: что нужно знать практикующему врачу / С.Н. Мосолов. – Текст : непосредственный // Современная Терапия Психических Расстройств. – 2018. – № 4(47). – С. 41-49.

37. Мохначев, С.О. Клиника сравнительного анализа синдрома отмены

психостимуляторов амфетаминового ряда с учетом возраста больных / С.О. Мохначев, М.Л. Рохлина, М.С. Саунова. – Текст : непосредственный // Наркология. – 2015. – Т. 14, № 12 (168). – С. 12-17.

38. Нормативная оценка когнитивных функций по шкале «краткая оценка когнитивных функций у пациентов с шизофренией» (BACS) в Томской популяции: конституциональные факторы вариативности / А.Н. Корнетов, К.Г. Языков, Е.Г. Корнетова [и др.]. – Текст : непосредственный // Сибирский психиатрический журнал. – 2021. – № 82. – С. 137-152.

39. Основные показатели деятельности наркологической службы в Российской Федерации в 2010 – 2011 годах : статистический сборник / Е.А. Кошкина, В.В. Киржанова, О.В. Сидорюк, Н.И. Григорова. – Москва : Национальный научный центр наркологии, 2012. – 146 с. – Текст : непосредственный.

40. Основные показатели деятельности наркологической службы в Российской Федерации в 2014-2015 годах : статистический сборник / В.В. Киржанова, Н.И. Григорлва, В.Н. Киржанов [др.]. – Москва : ФГБУ «ФМИЦПН им.В.П.Сербского» Минздрава России, 2016. – 182 с. – Текст : непосредственный.

41. Основные показатели деятельности наркологической службы в Российской Федерации в 2015-2016 годах : статистический сборник / В.В. Киржанова, Н.И. Григорова, В.Н. Киржанов [и др.]. – Москва : Национальный научный центр наркологии – филиал ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского» Минздрава России, 2017. – 184 с. – Текст : непосредственный.

42. Пашевкин, О.Е. Заболеваемость наркологическими расстройствами и совершенствование наркологической помощи в Кабардино-Балкарской Республике: диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / О.Е. Пашевкин. – Москва: ГОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М Сеченова, 2011. – 181 с. – Текст : непосредственный.

43. Потерянные годы потенциальной жизни от отравлений алкоголем и

наркотиками в Самарской области / С.А. Суслин, С.А. Царев, А.В. Щербань [и др.]. – Текст : непосредственный // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2023. – № 4. – С. 1049-1061.

44. Применение вызванных потенциалов, связанных с событием (P300), у лиц, злоупотребляющих психоактивными веществами / И.Ю. Березина, А.Ю. Михайлов, Т.А. Горецкая [и др.]. – Текст : непосредственный // Вопросы наркологии. – 2020. – № 12 (195). – С. 19-43.

45. Психические расстройства и расстройства поведения (F00-F99) (Класс V МКБ-10, адаптированный для использования в Российской Федерации) / В.А. Концевой, В.Н. Козырев, А.Л. МаксUTOва [и др.]. – Москва : Минздрав России, 1998. – 512 с. – Текст : непосредственный.

46. Ракитин, С.А. Клинико-динамические особенности психозов, развившихся на фоне употребления современных синтетических психоактивных веществ: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / С.А. Ракитин. – Томск : ФГБОУ ВО ОмГМУ МЗ РФ, 2023. – 156 с. – Текст : непосредственный.

47. Ракитин, С.А. Типология психотических расстройств, развившихся на фоне употребления современных синтетических психоактивных веществ / С.А. Ракитин, Г.М. Усов. – Текст : непосредственный // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2020. – Т. 22, № 6. – С. 31-36.

48. Результаты многоцентрового клинического исследования по адаптации и валидации русскоязычной версии «Клинического интервью для оценки негативных симптомов» (CAINS) / И.А. Федотов, А.В. Павличенк, Е.М. Чумаков [и др.]. – Текст : непосредственный // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. – 2024. – Т. 58, № 4-1. – С. 107-119.

49. Рохлина, М.Л. Злоупотребление психостимуляторами: психические и поведенческие расстройства / М.Л. Рохлина. – Текст : непосредственный // Вопросы Наркологии. – 2013. – № 5. – С. 135-145.

50. Рычкова, О.В. Нарушения социального познания при шизофрении: исследования и перспективы / О.В. Рычкова. – Текст : непосредственный //

Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2010. – Т. 18, № 3. – С. 79-84.

51. Сабаев, А.В. Гендерно-возрастные особенности госпитализированной заболеваемости населения города Омска в результате острых отравлений наркотиками и психодислептиками (галлюциногенами) / А.В. Сабаев, О.А. Пасечник, С.В. Канарская. – Текст : непосредственный // Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. – 2022. – № 3. – С. 711-727.

52. Сахаров, А.В. Клинический случай внутривенного употребления синтетических стимуляторов / А.В. Сахаров, Л.А. Краузе. – Текст : непосредственный // Сибирский Вестник Психиатрии И Наркологии. – 2015. – № 4 (89). – С. 24-28.

53. Сахарова, П.Б. Распространенность и медико-социальные последствия злоупотребления психоактивными веществами: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / П.Б. Сахарова. – Санкт-Петербург, 2008. – 122 с. – Текст : непосредственный.

54. Северцев, В.В. Психотические расстройства, связанные с употреблением синтетических катинонов: клинические особенности, подходы к лечению, прогноз: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / В.В. Северцев. – Москва: ПМГМУ им. И.М. Сеченова, 2023. – 148 с. – Текст : непосредственный.

55. Снижение устойчивости ЭЭГ-паттернов, соответствующих разным типам мышления, при шизофрении / М.Е. Баклушев, Г.А. Иваницкий, М.С. Атанов [и др.]. – Текст : непосредственный // Журнал высшей нервной деятельности им. И. В. Павлова. – 2016. – Т. 66, № 5. – С. 579-589.

56. Собчик, Л.Н. СМИЛ (ММРІ). Стандартизированный многофакторный метод исследования личности / Л.Н. Собчик. – СПб. : Речь, 2003. – Текст : непосредственный.

57. Состояние и деятельность наркологической службы в Российской Федерации в 2017 году: Аналитический обзор / В.В. Киржанова, Н.И. Григорова, В.Н. Киржанов, О.В. Сидорюк. – Москва: ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского»

Минздрава России, 2019. – Текст : непосредственный.

58. Состояние и деятельность наркологической службы в Российской Федерации в 2021 году: Аналитический обзор / В.В. Киржанова, Н.И. Григорова, Е.Н. Бобков [и др.]. – Москва: ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, 2022. – 202 с. – Текст : непосредственный.

59. Состояние и деятельность наркологической службы Российской Федерации в 2021 году / В.В. Киржанова, Н.И. Григорова, Е.Н. Бобков [и др.]. – Москва: ННЦ наркологии – филиал ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, 2022. – 202 с. – Текст : непосредственный.

60. Состояние наркологической службы и основные тенденции учтенной заболеваемости в Российской Федерации в 2006 году / Е.А. Кошкина, В.В. Киржанова, Н.Г. Ванисова [и др.]. – Москва : ФГУ ННЦ наркологии, 2007. – 93 с. – Текст : непосредственный.

61. Социально-экономическое бремя психических расстройств и расстройств поведения, связанных с употреблением алкоголя и наркотиков / С.В. Шпорт, Т.В. Клименко, А.Б. Шмуклер [и др.]. – Текст : непосредственный // Российский психиатрический журнал. – 2024. – № 2. – С. 4-19.

62. Спектор, Ш.И. Социально-гигиеническое исследование наркомании и алкоголизма с целью разработки комплекса мер по их профилактике (на примере Свердловской обл.): диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Ш.И. Спектор. – Москва, 2005. – 166 с. – Текст : непосредственный.

63. Сырыгина, О.Л. Наркологическая ситуация в Амурской обл. за период 1997 – 2001 гг. (клинико-эпидемиологический аспект): диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / О.Л. Сырыгина. – Владивосток, 2004. – 122 с. – Текст : непосредственный.

64. Тарабрина, Н.В. Практикум по психологии посттравматического стресса / Н.В. Тарабрина. – СПб. : Питер, 2001. – 272 с. – Текст : непосредственный.

65. Усов, Г.М. Психопатологическая структура психозов, развившихся на фоне употребления современных синтетических психоактивных веществ / Г.М.

Усов, С.А. Ракитин. – Текст : непосредственный // Неврологический вестник. – 2020. – № 2. – С. 40-45.

66. Федотов, И.А. База данных случаев стационарного лечения пациентов с интоксикационными психотическими расстройствами: база данных / И.А. Федотов, Д.И. Шустов. – URL: <https://www1.fips.ru/iiss/document.xhtml?faces-redirect=true&id=aec3b3a1b65568e399ff5b1ef43afde0> (дата обращения: 29.04.2026). – Режим доступа: для зарегистрированных пользователей. – Текст : электронный.

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

68. Федотов, И.А. Программа для реализации алгоритма обработки и анализа вызванных потенциалов P50, P300, N400 и MMN у больных с психозом / И.А. Федотов, Д.И. Шустов. – URL: <https://www1.fips.ru/iiss/document.xhtml?faces-redirect=true&id=6e2cea2861b82c8602cdcbfbee328a88> (дата обращения: 29.04.2026). – Режим доступа: для зарегистрированных пользователей. – Текст : электронный.

69. Федотов, И.А. Программа для реализации алгоритма обработки и анализа электроэнцефалографии покоя у больных с психозом / И.А. Федотов, Д.И. Шустов. – URL: <https://www1.fips.ru/iiss/document.xhtml?faces-redirect=true&id=ef758a55ed59cbd924f61c223394078c> (дата обращения: 29.04.2026). – Режим доступа: для зарегистрированных пользователей. – Текст : электронный.

70. Федотов, И.А. Способ прогнозирования исхода отравления наркотическими веществами, осложненного интоксикационным психозом / И.А. Федотов, Д.И. Шустов. – URL: <https://www1.fips.ru/iiss/document.xhtml?faces-redirect=true&id=077d63a01cfb671b2fd23cb61a54e5bc> (дата обращения: 29.04.2026). – Режим доступа: для зарегистрированных пользователей. – Текст : электронный.

71. Федотов, И.А. Шизофрения, вызванная употреблением наркотиков: возможные механизмы патогенеза / И.А. Федотов, Д.И. Шустов. – Текст : непосредственный // Неврологический вестник. – 2025. – Т. 57, № 1. – С. 46-53.

72. Феноменологические особенности психотических расстройств у

потребителей синтетических катинонов / В.К. Шамрей, А.В. Марков, Е.С. Курасов [и др.]. – Текст : непосредственный // Социальная и клиническая психиатрия. – 2022. – Т. 32, № 1. – С. 102-109.

73. Хохлов, М.С. Суицидальное поведение больных, злоупотребляющих синтетическими психостимуляторами: клинико-динамические, реабилитационные, превентивные аспекты, учет: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / М.С. Хохлов. – Томск: Томский национальный медицинский исследовательский центр РАН, 2019. – Текст : непосредственный.

74. Шайдукова, Л.К. Особенности «ремиссионных» психических расстройств у больных наркоманиями / Л.К. Шайдукова. – Текст : непосредственный // Наркология. – 2006. – Т. 5, № 11 (59). – С. 53-58.

75. Шайдукова, Л.К. «Эпилептогенная» концепция патологического влечения к психоактивным веществам – опыт применения топирамата / Л.К. Шайдукова. – Текст : непосредственный // Наркология. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 50-51.

76. Шпорт, С.В. Медицинские аспекты наркоситуации в Российской Федерации в 2019-2023 гг / С.В. Шпорт, Т.В. Клименко, В.В. Киржанова. – Текст : непосредственный // Вопросы наркологии. – 2024. – Т. 36, № 3. – С. 5-21.

77. Шпорт, С.В. Приоритетные зарубежные исследования в области психического здоровья / С.В. Шпорт, О.А. Макушкина, Е.В. Леурда. – Текст : непосредственный // Социальная и клиническая психиатрия. – 2024. – Т. 34, № 1. – С. 5-18.

78. Шпорт, С.В. Состояние и деятельность наркологической службы в Российской Федерации в 2022-2023 года году: Аналитический обзор / С.В. Шпорт, Т.В. Клименко, В.В. Киржанова. – Москва: ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, 2025. – 88 с. – Текст : непосредственный.

79. Шумская, Д.С. Краткая русскоязычная версия шкалы импульсивности барратта (BIS-11): разработка и валидизация / Д.С. Шумская, А.В. Трусова, А.О. Кибитов. – Текст : непосредственный // Психология. Журнал Высшей школы экономики. – 2023. – Т. 20, № 2. – С. 211-230.

80. Экспериментальное моделирование обсессивно-компульсивного расстройства / И.В. Антонова (Демянко), Е.В. Филатова, А.Е. Веракса, А.Ю. Егоров. – Текст : непосредственный // Психическое здоровье. – 2019. – № 10. – С. 21-26.
81. 15 Years of Microstate Research in Schizophrenia – Where Are We? A Meta-Analysis / K. Rieger, L. Diaz Hernandez, A. Baenninger [et al.]. – Text : visual // *Frontiers in Psychiatry*. – 2016. – Vol. 7, № 22. – P. 1-7.
82. A case of extreme agitation and death after the use of mephedrone in The Netherlands / K.J. Lusthof, R. Oosting, A. Maes [et al.]. – Text : visual // *Forensic Science International*. – 2011. – Vol. 206, № 1-3. – P. e93-e95.
83. A case of fatal idiosyncratic reaction to the designer drug 3,4-methylenedioxypropylamphetamine (MDPV) and review of the literature / B. Desharnais, Y. Dazé, L.M. Huppertz [et al.]. – Text : visual // *Forensic Science, Medicine and Pathology*. – 2017. – Vol. 13, № 3. – P. 350-354.
84. A case of venlafaxine-induced kleptomania / B. Demartini, A. D'Agostino, C. Basi [et al.]. – Text : visual // *European Journal of Clinical Pharmacology*. – 2016. – Vol. 72, № 4. – P. 509-510.
85. A comparison of regional brain volumes and white matter connectivity in subjects with stimulant induced psychosis versus schizophrenia / P.D. Alexander, K.M. Gicas, A. Cheng [et al.]. – Text : visual // *Psychopharmacology*. – 2019. – Vol. 236, № 12. – P. 3385-3399.
86. A Genetic Assessment of Dopamine Agonist-Induced Impulse Control Disorder in Patients With Prolactinoma / S. Sahin, T. Sudutan, Y. Kavla [et al.]. – Text : visual // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. – 2023. – Vol. 108, № 6. – P. e275-e282.
87. A meta-analysis of P50 studies in patients with schizophrenia and relatives: Differences in methodology between research groups / O.M. De Wilde, L.J. Bour, P.M. Dingemans [et al.]. – Text : visual // *Schizophrenia Research*. – 2007. – Vol. 97, № 1-3. – P. 137-151.
88. A mixed MDPV and benzodiazepine intoxication in a chronic drug abuser:

Determination of MDPV metabolites by LC–HRMS and discussion of the case / E. Bertol, F. Mari, R. Boscolo Berto [et al.]. – Text : visual // *Forensic Science International*. – 2014. – Vol. 243. – P. 149-155.

89. A prospective 2-year study of emergency department patients with early-phase primary psychosis or substance-induced psychosis / R.E. Drake, C.L.M. Caton, H. Xie [et al.]. – Text : visual // *The American Journal of Psychiatry*. – 2011. – Vol. 168, № 7. – P. 742-748.

90. A review of psychological and pharmacological treatment options for methamphetamine dependence / S. Ciketic, M.R. Hayatbakhsh, C.M. Doran [et al.]. – Text : visual // *Journal of Substance Use*. – 2012. – Vol. 17, № 4. – P. 363-383.

91. A simple and sensitive method to measure timing accuracy / A. De Clercq, G. Crombez, A. Buysse, H. Roeyers. – Text : visual // *Behavior Research Methods, Instruments & Computers*. – 2003. – Vol. 35, № 1. – P. 109-115.

92. A systematic review and meta-analysis of synthetic cathinone use and psychosis / R.R. Daswani, C.M. Choles, D.D. Kim [et al.]. – Text : visual // *Psychopharmacology*. – 2024. – Vol. 241, № 5. – P. 875-896.

93. Abbott, R. The New Designer Drug Wave: A Clinical, Toxicological, and Legal Analysis / R. Abbott, D.E. Smith. – Text : visual // *Journal of Psychoactive Drugs*. – 2015. – Vol. 47, № 5. – P. 368-371.

94. Abebe, W. Khat and synthetic cathinones: Emerging drugs of abuse with dental implications / W. Abebe. – Text : visual // *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. – 2018. – Vol. 125, № 2. – P. 140-146.

95. Abnormal Spontaneous Gamma Power Is Associated With Verbal Learning and Memory Dysfunction in Schizophrenia / K. Tanaka-Koshiyama, D. Koshiyama, M. Miyakoshi [et al.]. – Text : visual // *Frontiers in Psychiatry*. – 2020. – Vol. 11. – P. 832.

96. Acute and repeated administration of MDPV increases aggressive behavior in mice: forensic implications / F. De-Giorgio, S. Bilel, A. Ossato [et al.]. – Text : visual // *International Journal of Legal Medicine*. – 2019. – Vol. 133, № 6. – P. 1797-1808.

97. Amphetamine maintenance therapy during intermittent cocaine self-administration in rats attenuates psychomotor and dopamine sensitization and reduces

addiction-like behavior / F. Allain, B. Delignat-Lavaud, M.-P. Beaudoin [et al.]. – Text : visual // *Neuropsychopharmacology*. – 2021. – Vol. 46, № 2. – P. 305-315.

98. Amphetamine-Related Emergency Department Visits in Ontario, Canada, 2003-2020 / J.A.G. Crispo, L. Liu, P. Bach [et al.]. – Text : visual // *The Canadian Journal of Psychiatry*. – 2023. – Vol. 68, № 11. – P. 838-849.

99. Anhedonia associated with stimulant use and dependence in a population-based sample of American adults / A.M. Leventhal, M. Brightman, K.J. Ameringer [et al.]. – Text : visual // *Experimental and Clinical Psychopharmacology*. – 2010. – Vol. 18, № 6. – P. 562-569.

100. Annual incidence of substance-induced psychoses in Scandinavia from 2000 to 2016 / E.B. Rognli, H. Taipale, C. Hjorthøj [et al.]. – Text : visual // *Psychological Medicine*. – 2023. – Vol. 53, № 11. – P. 5246-5255.

101. Antipsychotic Potential of Opioids: Rethinking Substance-Induced Psychosis and Treatment Stratification / A.G.I. Maremmanni, F. Della Rocca, S. Bacciardi [et al.]. – Text : visual // *Journal of Clinical Medicine*. – 2025. – Vol. 14, № 15. – P. 5596.

102. Antonini, A. Behavioural Adverse Effects of Dopaminergic Treatments in Parkinson's Disease: Incidence, Neurobiological Basis, Management and Prevention / A. Antonini, R. Cilia. – Text : visual // *Drug Safety*. – 2009. – Vol. 32, № 6. – P. 475-488.

103. Antonowicz, J.L. Missed diagnoses in consultation liaison psychiatry / J.L. Antonowicz. – Text : visual // *The Psychiatric clinics of North America*. – 1998. – Vol. 21, № 3. – P. 705-14.

104. Antonowicz, J.L. Paranoid psychosis induced by consumption of methylenedioxypropylamphetamine: two cases / J.L. Antonowicz, A.K. Metzger, S.L. Ramanujam. – Text : visual // *General Hospital Psychiatry*. – 2011. – P. S0163834311001332.

105. Anxiety and Substance Use Disorders: Co-occurrence and Clinical Issues / F. Vorspan, W. Mehtelli, G. Dupuy [et al.]. – Text : visual // *Current Psychiatry Reports*. – 2015. – Vol. 17, № 2. – P. 4.

106. Anxiety level and correlates in methamphetamine-dependent patients during acute withdrawal / H. Su, J. Zhang, W. Ren [et al.]. – Text : visual // *Medicine*. – 2017. –

Vol. 96, № 15. – P. e6434.

107. Aripiprazole attenuates established behavioral sensitization induced by methamphetamine / T. Futamura, S. Akiyama, H. Sugino [et al.]. – Text : visual // *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. – 2010. – Vol. 34, № 6. – P. 1115-1119.

108. Assessing long-term test-retest reliability of the CPT-IP in schizophrenia / E. Hahn, A. Vollath, T.T.M. Ta [et al.]. – Text : visual // *PloS One*. – 2014. – Vol. 9, № 1. – P. e84780.

109. Association of Obsessive-Compulsive Disorder and Obsessive-Compulsive Symptoms With Substance Misuse in 2 Longitudinal Cohorts in Sweden / S. Virtanen, R. Kuja-Halkola, A. Sidorchuk [et al.]. – Text : visual // *JAMA Network Open*. – 2022. – Vol. 5, № 6. – P. e2214779.

110. Atmaca, M. Drug-Induced Impulse Control Disorders: A Review / M. Atmaca. – Text : visual // *Current Clinical Pharmacology*. – 2014. – Vol. 9, № 1. – P. 70-74.

111. Attentional abilities and measures of schizotypy: their variation and covariation in schizophrenic patients, their siblings, and normal control subjects / P. Franke, W. Maier, J. Hardt [et al.]. – Text : visual // *Psychiatry Research*. – 1994. – Vol. 54, № 3. – P. 259-272.

112. Attention/vigilance in schizophrenia: performance results from a large multi-site study of the Consortium on the Genetics of Schizophrenia (COGS) / K.H. Nuechterlein, M.F. Green, M.E. Calkins [et al.]. – Text : visual // *Schizophrenia Research*. – 2015. – Vol. 163, № 1-3. – P. 38-46.

113. Auditory Mismatch Negativity Under Predictive Coding Framework and Its Role in Psychotic Disorders / C.Y. Fong, W.H.C. Law, T. Uka [et al.]. – Text : visual // *Frontiers in Psychiatry*. – 2020. – Vol. 11. – P. 557932.

114. Auditory sensory gating in patients with bipolar disorders: A meta-analysis / C.-H. Cheng, P.-Y.S. Chan, C.-Y. Liu, S.-C. Hsu. – Text : visual // *Journal of Affective Disorders*. – 2016. – № 203. – P. 199-203.

115. Azizi, S. Schizophrenia Classification Using Resting State EEG Functional

Connectivity: Source Level Outperforms Sensor Level / S. Azizi, D.B. Hier, D.C. Wunsch. – Text : visual // Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 2021. – P. 1770-1773.

116. Baselt, R.C. Disposition of toxic drugs and chemicals in man / R.C. Baselt. – Foster City, Calif : Biomedical Publ, 2008. – 1717 p. – Text : visual.

117. “Bath Salts” and “Plant Food” Products: the Experience of One Regional US Poison Center / C.M. Murphy, A.R. Dulaney, M.C. Beuhler, S. Kacinko. – Text : visual // Journal of Medical Toxicology. – 2013. – Vol. 9, № 1. – P. 42-48.

118. Bath Salts Intoxication: A Case Series / S.F. Imam, H. Patel, M. Mahmoud [et al.]. – Text : visual // The Journal of Emergency Medicine. – 2013. – Vol. 45, № 3. – P. 361-365.

119. Bath Salts–Induced Delirium and Brief Psychotic Episode in an Otherwise Healthy Young Man / T.R. Sharma, J.W. Iskandar, R. Ali, U.R. Shah. – Text : visual // The Primary Care Companion For CNS Disorders. – 2012. – Vol. 14, № 2. – P. PCC.11101224.

120. Behavioral sensitization to psychostimulants and opioids: What is known in rodents and what still needs to be explored in humans? / C. Delage, A. Morel, P. De Witt [et al.]. – Text : visual // Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry. – 2023. – Vol. 127. – P. 110824.

121. Brain functional connectivity in stimulant drug dependence and obsessive–compulsive disorder / D. Meunier, K.D. Ersche, K.J. Craig [et al.]. – Text : visual // NeuroImage. – 2012. – Vol. 59, № 2. – P. 1461-1468.

122. Brain morphometric abnormalities and their associations with affective symptoms in males with methamphetamine use disorder during abstinence / X. Hu, P. Jiang, Y. Gao [et al.]. – Text : visual // Frontiers in Psychiatry. – 2022. – Vol. 13. – P. 1003889.

123. Bramon, E. Meta-analysis of the P300 and P50 waveforms in schizophrenia / E. Bramon. – Text : visual // Schizophrenia Research. – 2004. – Vol. 70, № 2-3. – P. 315-329.

124. Cambra Almerge, J. Differences between substance-induced psychotic

disorders and non-substance-induced psychotic disorders and diagnostic stability / J. Cambra Almerge, S. Sánchez-Romero, F. Arias Horcajadas. – Text : visual // *Adicciones*. – 2023. – Vol. 35, № 2. – P. 95-106.

125. Campanella, S. Early visual components (P100, N170) are disrupted in chronic schizophrenic patients: an event-related potentials study / S. Campanella, C. Montedoro, E. Streel, P. Verbanck. – Text : visual // *Clinical neurophysiology*. – 2006. – Vol. 36, №2. – P.71-78.

126. Campanella, S. Event-Related Potentials in Substance Use Disorders: A Narrative Review Based on Articles from 1984 to 2012 / S. Campanella, O. Pogarell, N. Boutros. – Text : visual // *Clinical EEG and Neuroscience*. – 2014. – Vol. 45, № 2. – P. 67-76.

127. Can symptoms help in differential diagnosis between substance-induced vs independent psychosis in adults with a lifetime diagnosis of cocaine use disorder? / E. Vergara-Moragues, J.I. Mestre-Pintó, P.A. Gómez [et al.]. – Text : visual // *Psychiatry Research*. – 2016. – Vol. 242. – P. 94-100.

128. Cardiac complications of adult methamphetamine exposures / L.A. Hawley, J.D. Auten, M.J. Matteucci [et al.]. – Text : visual // *The Journal of Emergency Medicine*. – 2013. – Vol. 45, № 6. – P. 821-827.

129. Caton, C.L.M. When Acute-Stage Psychosis and Substance Use Co-Occur: Differentiating Substance-Induced and Primary Psychotic Disorders / C.L.M. Caton, S. Samet, D.S. Hasin. – Text : visual // *Journal of Psychiatric Practice*. – 2000. – Vol. 6, № 5. – P. 256-266.

130. Changes in ALFF and ReHo values in methamphetamine abstinent individuals based on the Harvard-Oxford atlas: A longitudinal resting-state fMRI study / Y. Du, W. Yang, J. Zhang, J. Liu. – Text : visual // *Addiction Biology*. – 2022. – Vol. 27, № 1. – P. e13080.

131. Characterisation of the monoamine transport inhibition of 28 new psychoactive stimulants / M. Persson, D. Stalberga, B. Schranz [et al.]. – Text : visual // *Toxicologie Analytique et Clinique*. – 2022. – Vol. 34, № 3. – P. S30.

132. Characteristics and outcomes of young people with substance induced

psychotic disorder / J. O'Connell, M. Sunwoo, P. McGorry, B. O'Donoghue. – Text : visual // *Schizophrenia Research*. – 2019. – Vol. 206. – P. 257-262.

133. Characteristics of depression, anxiety, impulsivity, and aggression among various types of drug users and factors for developing severe depression: a cross-sectional study / D. Luo, L. Tan, D. Shen [et al.]. – Text : visual // *BMC Psychiatry*. – 2022. – Vol. 22, № 1. – P. 274.

134. Characteristics of incident substance-induced psychosis compared to first-episode psychotic disorders: A nationwide register-linkage study from Sweden / J. Jeyapalan, P. Sassi, E. Mittendorfer Rutz [et al.]. – Text : visual // *Schizophrenia Research*. – 2024. – Vol. 264. – P. 526-533.

135. Chiara, D.G. The role of dopamine in drug abuse viewed from the perspective of its role in motivation : Commonalities in mechanisms of drug dependence / D.G. Chiara. – Text : visual // *Drug and Alcohol Dependence*. – 1995. – Vol. 38, № 2. – P. 95-137.

136. Chronic exposure to cocaine is associated with persistent behavioral disturbances. A cross-sectional dimensional study in outpatients with multiple substance use disorders / F. Vorspan, P. De Witt, E. Zerdazi [et al.]. – Text : visual // *Psychopharmacology*. – 2020. – Vol. 237, № 11. – P. 3399-3407.

137. Clinical characteristics of primary psychotic disorders with concurrent substance abuse and substance-induced psychotic disorders: A systematic review / L. Wilson, A. Sziget, A. Kearney, M. Clarke. – Text : visual // *Schizophrenia Research*. – 2018. – Vol. 197. – P. 78-86.

138. Clinical Profiles, Scope and General Findings of the Western Sydney First Episode Psychosis Project / A. Harris, J. Brennan, J. Anderson [et al.]. – Text : visual // *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. – 2005. – Vol. 39, № 1-2. – P. 36-43.

139. Clustering of antipsychotic-naïve patients with schizophrenia based on functional connectivity from resting-state electroencephalography / K.S. Ambrosen, F. Fredriksson, S. Anhøj [et al.]. – Text : visual // *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. – 2023. – Vol. 273, № 8. – P. 1785-1796.

140. Cocaine addiction: Diffusion tensor imaging study of the inferior frontal and

anterior cingulate white matter / M.J. Romero, S. Asensio, C. Palau [et al.]. – Text : visual // *Psychiatry Research: Neuroimaging*. – 2010. – Vol. 181, № 1. – P. 57-63.

141. Cocaine addiction: From habits to stereotypical-repetitive behaviors and punning / A. Fasano, A. Barra, P. Nicosia [et al.]. – Text : visual // *Drug and Alcohol Dependence*. – 2008. – Vol. 96, № 1-2. – P. 178-182.

142. Cocaine Use Disorder (CUD): Current Clinical Perspectives / E.K.C. Schwartz, N.R. Wolkowicz, J.P. De Aquino [et al.]. – Text : visual // *Substance Abuse and Rehabilitation*. – 2022. – Vol. 13. – P. 25-46.

143. Coccaro, E.F. Intermittent Explosive Disorder and Substance Use Disorder: Analysis of the National Comorbidity Survey Replication Sample / E.F. Coccaro, J.R. Fanning, R. Lee. – Text : visual // *The Journal of Clinical Psychiatry*. – 2017. – Vol. 78, № 6. – P. 697-702.

144. Cognitive and Psychomotor Processing Speed in Medication-Naïve Individuals With First-Episode of Psychosis: The Role of Peripheral Inflammatory Markers / Á. Yorca-Ruiz, C.M. Asensi, R.M. Herrero [et al.]. – Text : visual // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 2025. – P. acps.70006.

145. Cognitive control and schizophrenia: The greatest reliability of the Stroop task / C. Laurensen, P. Gorwood, M. Orsat [et al.]. – Text : visual // *Psychiatry Research*. – 2015. – Vol. 227, № 1. – P. 10-16.

146. Cognitive deficits in relatives of patients with schizophrenia: a meta-analysis / M.M. Sitskoorn, A. Aleman, S.J.H. Ebisch [et al.]. – Text : visual // *Schizophrenia Research*. – 2004. – Vol. 71, № 2-3. – P. 285-295.

147. Cognitive Function as a Transdiagnostic Treatment Target in Stimulant Use Disorders / M. Sofuoglu, E.E. DeVito, A.J. Waters, K.M. Carroll. – Text : visual // *Journal of Dual Diagnosis*. – 2016. – Vol. 12, № 1. – P. 90-106.

148. Cognitive impairment across the schizophrenia spectrum: a comparative neuropsychological study / X.-Y. He, A.-P. Wei, Z.-H. Huang [et al.]. – Text : visual // *Frontiers in Psychiatry*. – 2025. – Vol. 16. – P. 1581756.

149. Cognitive-behavioural treatment for amphetamine-type stimulants (ATS)-use disorders / T. Harada, H. Tsutomi, R. Mori, D.B. Wilson. – Text : visual // *Campbell*

Systematic Reviews. – 2019. – Vol. 15, № 1-2. – P. e1026.

150. Common and distinct neural correlates of inhibitory dysregulation: stroop fMRI study of cocaine addiction and intermittent explosive disorder / S.J. Moeller, M.I. Froböse, A.B. Konova [et al.]. – Text : visual // Journal of Psychiatric Research. – 2014. – Vol. 58. – P. 55-62.

151. Comparison between substance-induced psychosis and primary psychosis / A.A. Shaheen, Mai A.E. Eissa, G. Shamma, Wesam A.E. Ghareeb. – Text : visual // Tanta Medical Journal. – 2019. – Vol. 47, № 2. – P. 62.

152. Computational modelling reveals contrasting effects on reinforcement learning and cognitive flexibility in stimulant use disorder and obsessive-compulsive disorder: remediating effects of dopaminergic D2/3 receptor agents / J.W. Kanen, K.D. Ersche, N.A. Fineberg [et al.]. – Text : visual // Psychopharmacology. – 2019. – Vol. 236, № 8. – P. 2337-2358.

153. Conditional probabilities of substance use disorders and associated risk factors: Progression from first use to use disorder on alcohol, cannabis, stimulants, sedatives and opioids / C. Marel, M. Sunderland, K.L. Mills [et al.]. – Text : visual // Drug and Alcohol Dependence. – 2019. – Vol. 194. – P. 136-142.

154. Consensus paper of the WFSBP Task Force on Biological Markers: Criteria for biomarkers and endophenotypes of schizophrenia. Part I: Neurophysiology / F. Thibaut, N.N. Boutros, M. Jarema [et al.]. – Text : visual // The World Journal of Biological Psychiatry. – 2015. – Vol. 16, № 5. – P. 280-290.

155. Construct validity of the Trail Making Test: role of task-switching, working memory, inhibition/interference control, and visuomotor abilities / I. Sánchez-Cubillo, J.A. Periáñez, D. Adrover-Roig [et al.]. – Text : visual // Journal of the International Neuropsychological Society. – 2009. – Vol. 15, № 3. – P. 438-450.

156. Crum, R.M. Cocaine use and other suspected risk factors for obsessive-compulsive disorder: a prospective study with data from the Epidemiologic Catchment Area surveys / R.M. Crum, J.C. Anthony. – Text : visual // Drug and Alcohol Dependence. – 1993. – Vol. 31, № 3. – P. 281-295.

157. Cunningham, S.T. Hyperactivity and sensitization to psychostimulants

following cholera toxin infusion into the nucleus accumbens / S.T. Cunningham, A.E. Kelley. – Text : visual // *The Journal of Neuroscience*. – 1993. – Vol. 13, № 6. – P. 2342-2350.

158. Curran, C. Stimulant psychosis: systematic review / C. Curran, N. Byrappa, A. McBride. – Text : visual // *British Journal of Psychiatry*. – 2004. – Vol. 185, № 3. – P. 196-204.

159. Current State of EEG/ERP Microstate Research / C.M. Michel, L. Brechet, B. Schiller, T. Koenig. – Text : visual // *Brain Topography*. – 2024. – Vol. 37, № 2. – P. 169-180.

160. Cyanidin prevents MDPV withdrawal-induced anxiety-like effects and dysregulation of cytokine systems in rats / S. Inan, J.J. Meissler, A. Shekarabi [et al.]. – Text : visual // *Brain Research*. – 2023. – Vol. 1806. – P. 148310.

161. D3 dopamine receptor, behavioral sensitization, and psychosis / N.M. Richtand, S.C. Woods, S.P. Berger, S.M. Strakowski. – Text : visual // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. – 2001. – Vol. 25, № 5. – P. 427-443.

162. Daiwile, A.P. Sex differences in methamphetamine use disorder perused from pre-clinical and clinical studies: Potential therapeutic impacts / A.P. Daiwile, S. Jayanthi, J.L. Cadet. – Text : visual // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. – 2022. – Vol. 137. – P. 104674.

163. Defective motor behavior and neural gene expression in RIIbeta-protein kinase A mutant mice / E.P. Brandon, S.F. Logue, M.R. Adams [et al.]. – Text : visual // *The Journal of Neuroscience*. – 1998. – Vol. 18, № 10. – P. 3639-3649.

164. Dela Peña, I. Psychostimulants affect dopamine transmission through both dopamine transporter-dependent and independent mechanisms / I. Dela Peña, R. Gevorkiana, W.-X. Shi. – Text : visual // *European Journal of Pharmacology*. – 2015. – Vol. 764. – P. 562-570.

165. Demir, N. A Comparison of the Relationship Between C-Reactive Protein Levels and Cognitive Functions in Patients with Schizophrenia, First-Episode Psychosis, and Healthy Controls / N. Demir, O. Yıldırım. – Text : visual // *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology*. – 2022. – Vol. 32, № 4. – P. 274-284.

166. Designer Cathinones N-Ethylhexedrone and Buphedrone Show Different In Vitro Neurotoxicity and Mice Behaviour Impairment / C. Mello-Sampayo, A.R. Vaz, S.C. Henriques [et al.]. – Text : visual // Neurotoxicity Research. – 2021. – Vol. 39, № 2. – P. 392-412.

167. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5-TR. – Fifth edition. – Washington : American Psychiatric Association Publishing, 2022. – 1050 p. – Text : visual.

168. Differences Among Major Depressive Disorder With and Without Co-occurring Substance Use Disorders and Substance-Induced Depressive Disorder: Results From the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions / C. Blanco, A.A. Alegría, S.-M. Liu [et al.]. – Text : visual // The Journal of Clinical Psychiatry. – 2012. – Vol. 73, № 6. – P. 865-873.

169. Differentiating first episode substance induced and primary psychotic disorders with concurrent substance use in young people / S. Fraser, L. Hides, L. Philips [et al.]. – Text : visual // Schizophrenia Research. – 2012. – Vol. 136, № 1-3. – P. 110-115.

170. Differenzialdiagnostische Unterscheidung zwischen substanzinduzierten und primären Psychosen / D. Hirjak, A. Meyer-Lindenberg, G.A. Brandt, H. Dreßing. – Text : visual // Der Nervenarzt. – 2022. – Bd. 93, № 1. – S. 11-23.

171. Difficulties in emotion regulation and impulse control during cocaine abstinence / H.C. Fox, S.R. Axelrod, P. Paliwal [et al.]. – Text : visual // Drug and Alcohol Dependence. – 2007. – Vol. 89, № 2-3. – P. 298-301.

172. Does Cannabis Use Contribute to Schizophrenia? A Causation Analysis Based on Epidemiological Evidence / S. Pourebrahim, T. Ahmad, E. Rottmann [et al.]. – Text : visual // Biomolecules. – 2025. – Vol. 15, № 3. – P. 368.

173. Donati, F.L. Neurocognitive and neurophysiological endophenotypes in schizophrenia: An overview / F.L. Donati, A. D'Agostino, F. Ferrarelli. – Text : visual // Biomarkers in Neuropsychiatry. – 2020. – Vol. 3. – P. 100017.

174. Dorsal raphe 5-HT_{2C} receptor and GABA networks regulate anxiety produced by cocaine withdrawal / C.P. Craige, S. Lewandowski, L.G. Kirby, E.M.

Unterwald. – Text : visual // *Neuropharmacology*. – 2015. – Vol. 93. – P. 41-51.

175. Dragovic, M. Handedness in schizophrenia: a quantitative review of evidence / M. Dragovic, G. Hammond. – Text : visual // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. – 2005. – Vol. 111, № 6. – P. 410-419.

176. D'Souza, D.C. Marijuana and Madness / D.C. D'Souza, D. Castle, R. Murray. – Cambridge : University Press, 2023. – 379 p. – Text : visual.

177. EEG microstates are a candidate endophenotype for schizophrenia / J.R. Cruz, O. Favrod, M. Roinishvili [et al.]. – Text : visual // *Nature Communications*. – 2020. – Vol. 11, № 1. – P. 3089.

178. EEG microstates as biomarker for psychosis in ultra-high-risk patients / R. Bock, A.J. Mackintosh, F. Maier [et al.]. – Text : visual // *Translational Psychiatry*. – 2020. – Vol. 10. – P. 300.

179. Effect of exercise versus cognitive behavioural therapy or no intervention on anxiety, depression, fitness and quality of life in adults with previous methamphetamine dependency: a systematic review / L. Morris, J. Stander, W. Ebrahim [et al.]. – Text : visual // *Addiction Science & Clinical Practice*. – 2018. – Vol. 13, № 1. – P. 4.

180. Effect of Normal Aging and of Mild Cognitive Impairment on Event-Related Potentials to a Stroop Color-Word Task / M. Ramos-Goicoa, S. Galdo-Álvarez, F. Díaz, M. Zurrón. – Text : visual // *Journal of Alzheimer's disease*. – 2016. – Vol. 52, № 4. – P. 1487-1501.

181. Effects of selective D-1 and D-2 dopamine antagonists on development of methamphetamine-induced behavioral sensitization / H. Ujike, T. Onoue, K. Akiyama [et al.]. – Text : visual // *Psychopharmacology*. – 1989. – Vol. 98, № 1. – P. 89-92.

182. Effects of short-term quetiapine and lithium therapy for acute manic or mixed episodes on the limbic system and emotion regulation circuitry in youth with bipolar disorder / D. Lei, W. Li, K. Qin [et al.]. – Text : visual // *Neuropsychopharmacology*. – 2023. – Vol. 48, № 4. – P. 615-622.

183. Eilam, D. Psychostimulant-Induced Behavior as an Animal Model of Obsessive-Compulsive Disorder: An Ethological Approach to the Form of Compulsive Rituals / D. Eilam, H. Szechtman. – Text : visual // *CNS Spectrums*. – 2005. – Vol. 10,

№ 3. – P. 191-202.

184. Ellis, C.A. A Convolutional Autoencoder-based Explainable Clustering Approach for Resting-State EEG Analysis / C.A. Ellis, R.L. Miller, V.D. Calhoun. – Text : visual // Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. – 2023. – P. 1-4.

185. Enhancement of locomotor activity and conditioned reward to cocaine by brain-derived neurotrophic factor / B.A. Horger, C.A. Iyasere, M.T. Berhow [et al.]. – Text : visual // The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience. – 1999. – Vol. 19, № 10. – P. 4110-4122.

186. Erickson, M.A. A Meta-Analysis of Mismatch Negativity in Schizophrenia: From Clinical Risk to Disease Specificity and Progression / M.A. Erickson, A. Ruffle, J.M. Gold. – Text : visual // Biological Psychiatry. – 2016. – Vol. 79, № 12. – P. 980-987.

187. European drug report 2025: trends and developments. – Luxembourg : Publications Office, 2025. – 255 p. – Text : visual.

188. Evaluation of factors affecting continuous performance test identical pairs version score of schizophrenic patients in a Japanese clinical sample / T. Koide, B. Aleksic, T. Kikuchi [et al.]. – Text : visual // Schizophrenia Research and Treatment. – 2012. – Vol. 2012. – P. 970131.

189. Evaluation of hyperhomocysteinemia prevalence and its influence on the selected cognitive functions in patients with schizophrenia / B. Trzeźniowska-Drukała, S. Kalinowska, K. Safranow [et al.]. – Text : visual // Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry. – 2019. – Vol. 95. – P. 109679.

190. Event-related potentials in clinical research: Guidelines for eliciting, recording, and quantifying mismatch negativity, P300, and N400 / C.C. Duncan, R.J. Barry, J.F. Connolly [et al.]. – Text : visual // Clinical Neurophysiology. – 2009. – Vol. 120, № 11. – P. 1883-1908.

191. Everett, N.A. The effect of chronic oxytocin treatment during abstinence from methamphetamine self-administration on incubation of craving, reinstatement, and anxiety / N.A. Everett, S.J. Baracz, J.L. Cornish. – Text : visual //

Neuropsychopharmacology. – 2020. – Vol. 45, № 4. – P. 597-605.

192. Evidence for involvement of ventral tegmental area cyclic AMP systems in behavioral sensitization to psychostimulants / B.K. Tolliver, L.B. Ho, M.S. Reid, S.P. Berger. – Text : visual // The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics. – 1996. – Vol. 278, № 1. – P. 411-420.

193. Evidence-based medicine and electrophysiology in schizophrenia / S. Galderisi, A. Mucci, U. Volpe, N. Boutros. – Text : visual // Clinical EEG and neuroscience. – 2009. – Vol. 40, № 2. – P. 62-77.

194. Eysenbach, G. Improving the quality of Web surveys: the Checklist for Reporting Results of Internet E-Surveys (CHERRIES) / G. Eysenbach. – Text : visual // Journal of Medical Internet Research. – 2004. – Vol. 6, № 3. – P. e34.

195. Factors associated with methamphetamine withdrawal symptoms among people who inject drugs / J. Zhao, A.H. Kral, K.A. Simpson [et al.]. – Text : visual // Drug and Alcohol Dependence. – 2021. – Vol. 223. – P. 108702.

196. Fals-Stewart, W. The treatment of substance abusers diagnosed with obsessive-compulsive disorder: An outcome study / W. Fals-Stewart, J. Schafer. – Text : visual // Journal of Substance Abuse Treatment. – 1992. – Vol. 9, № 4. – P. 365-370.

197. Familial sinistrality and handedness in patients with first episode schizophrenia: The EUFEST study / S. Dollfus, M. Alary, A. Razafimandimby [et al.]. – Text : visual // Laterality: Asymmetries of Body, Brain and Cognition. – 2012. – Vol. 17, № 2. – P. 217-224.

198. Fattore, L. Synthetic Cannabinoids—Further Evidence Supporting the Relationship Between Cannabinoids and Psychosis / L. Fattore. – Text : visual // Biological Psychiatry. – 2016. – Vol. 79, № 7. – P. 539-548.

199. Forecasting Psychosis by Event-Related Potentials—Systematic Review and Specific Meta-Analysis / M. Bodatsch, A. Brockhaus-Dumke, J. Klosterkötter, S. Ruhrmann. – Text : visual // Biological Psychiatry. – 2015. – Vol. 77, № 11. – P. 951-958.

200. Friedman, J.H. Punding on levodopa / J.H. Friedman. – Text : visual // Biological Psychiatry. – 1994. – Vol. 36, № 5. – P. 350-351.

201. Fu, Y.-P. Amphetamines abuse and depression: Focus on TRPC channels / Y.-P. Fu, Y. Wang. – Text : visual // *Experimental Neurology*. – 2023. – Vol. 364. – P. 114391.
202. Ganesh, S. Cannabis and Psychosis: Recent Epidemiological Findings Continuing the “Causality Debate” / S. Ganesh, D.C. D’Souza. – Text : visual // *The American Journal of Psychiatry*. – 2022. – Vol. 179, № 1. – P. 8-10.
203. GBD 2019 Viewpoint Collaborators. Five insights from the Global Burden of Disease Study 2019. – Text : visual // *Lancet*. – 2020. – Vol. 396, № 10258. – P. 1135-1159.
204. Glasner-Edwards, S. Methamphetamine Psychosis: Epidemiology and Management / S. Glasner-Edwards, L.J. Mooney. – Text : visual // *CNS Drugs*. – 2014. – Vol. 28, № 12. – P. 1115-1126.
205. Global and local morphometric differences in recently abstinent methamphetamine-dependent individuals / D.L. Schwartz, A.D. Mitchell, D.L. Lahna [et al.]. – Text : visual // *NeuroImage*. – 2010. – Vol. 50, № 4. – P. 1392-1401.
206. Goddard, G.V. A permanent change in brain function resulting from daily electrical stimulation / G.V. Goddard, D.C. McIntyre, C.K. Leech. – Text : visual // *Experimental Neurology*. – 1969. – Vol. 25, № 3. – P. 295-330.
207. Goldfrank’s toxicologic emergencies / R.S. Hoffman, M.A. Howland, N.A. Lewin [et al.]. – Tenth edition. – New York : McGraw-Hill Education, 2015. – 1882 p. – Text : visual.
208. González-Giraldo, Y. A functional variant in MIR137, a candidate gene for schizophrenia, affects Stroop test performance in young adults / Y. González-Giraldo, R.E. González-Reyes, D.A. Forero. – Text : visual // *Psychiatry Research*. – 2016. – Vol. 236. – P. 202-205.
209. Gonzalez-Sanchez, A. Memory processes in schizophrenia: impact of comorbidity with substance use disorders / A. Gonzalez-Sanchez, J.F. Navarro, A. Adan. – Text : visual // *Irish Journal of Psychological Medicine*. – 2025. – P. 1-8.
210. G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences / F. Faul, E. Erdfelder, A.-G. Lang, A. Buchner. –

Text : visual // Behavior Research Methods. – 2007. – Vol. 39, № 2. – P. 175-191.

211. Gries, R.R. Manifestations and treatment of central nervous system complications associated with synthetic cathinone (“bath salts”) toxicities / R.R. Gries, K. Straw. – Text : visual // Mental Health Clinician. – 2013. – Vol. 3, № 6. – P. 309-312.

212. Guidelines for Accurate and Transparent Health Estimates Reporting: the GATHER statement / G.A. Stevens, L. Alkema, R.E. Black [et al.]. – Text : visual // The Lancet. – 2016. – Vol. 388, № 10062. – P. e19-e23.

213. Gut microbiota-derived short-chain fatty acids ameliorate methamphetamine-induced depression- and anxiety-like behaviors in a Sigmar-1 receptor-dependent manner / K. Zhang, L. Chen, J. Yang [et al.]. – Text : visual // Acta Pharmaceutica Sinica B. – 2023. – Vol. 13, № 12. – P. 4801-4822.

214. Hamidianjahromi, A. Impulse control disorders in hyperprolactinemic patients on dopamine agonist therapy / A. Hamidianjahromi, N.A. Tritos. – Text : visual // Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders. – 2022. – P. 1089-1099.

215. Handedness, heritability, neurocognition and brain asymmetry in schizophrenia / A. Deep-Soboslay, T.M. Hyde, J.P. Callicott [et al.]. – Text : visual // Brain: A Journal of Neurology. – 2010. – Vol. 133, № 10. – P. 3113-3122.

216. Hearing Voices in Different Cultures: A Social Kindling Hypothesis / T.M. Luhrmann, R. Padmavati, H. Tharoor, A. Osei. – Text : visual // Topics in Cognitive Science. – 2015. – Vol. 7, № 4. – P. 646-663.

217. Hellem, T.L. A Review of Methamphetamine Dependence and Withdrawal Treatment: A Focus on Anxiety Outcomes / T.L. Hellem. – Text : visual // Journal of Substance Abuse Treatment. – 2016. – Vol. 71. – P. 16-22.

218. Heritability of Neuropsychological Measures in Schizophrenia and Nonpsychiatric Populations: A Systematic Review and Meta-analysis / G.A.M. Blokland, R.I. Mesholam-Gately, T. Touloupoulou [et al.]. – Text : visual // Schizophrenia Bulletin. – 2017. – Vol. 43, № 4. – P. 788-800.

219. Hermens, D.F. Mismatch negativity in bipolar disorder: A neurophysiological biomarker of intermediate effect? / D.F. Hermens, K.M. Chitty, M. Kaur. – Text : visual // Schizophrenia Research. – 2018. – Vol. 191. – P. 132-139.

220. Hill, A.B. The Environment and Disease: Association or Causation? / A.B. Hill. – Text : visual // Proceedings of the Royal Society of Medicine. – 1965. – Vol. 58, № 5. – P. 295-300.

221. Hoffman, R. Concurrent use of khat and tobacco is associated with verbal learning and delayed recall deficits / R. Hoffman, M. Absi. – Text : visual // Addiction. – 2013. – Vol. 108, № 10. – P. 1855-1862.

222. Hsieh, J.H. The neurobiology of methamphetamine induced psychosis / J.H. Hsieh, D.J. Stein, F.M. Howells. – Text : visual // Frontiers in Human Neuroscience. – 2014. – Vol. 8. – P. 537.

223. Hughes, J.R. Conventional and quantitative electroencephalography in psychiatry / J.R. Hughes, E.R. John. – Text : visual // The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences. – 1999. – Vol. 11, № 2. – P. 190-208.

224. Impaired Functional Connectivity Within and Between Frontostriatal Circuits and Its Association With Compulsive Drug Use and Trait Impulsivity in Cocaine Addiction / Y. Hu, B.J. Salmeron, H. Gu [et al.]. – Text : visual // JAMA Psychiatry. – 2015. – Vol. 72, № 6. – P. 584.

225. Impulse Control Disorders by Dopamine Partial Agonists: A Pharmacovigilance-Pharmacodynamic Assessment Through the FDA Adverse Event Reporting System / M. Fusaroli, E. Raschi, V. Giunchi [et al.]. – Text : visual // International Journal of Neuropsychopharmacology. – 2022. – Vol. 25, № 9. – P. 727-736.

226. Intoxication from the novel synthetic cannabinoids AB-PINACA and ADB-PINACA: A case series and review of the literature / P. Armenian, M. Darracq, J. Gevorkyan [et al.]. – Text : visual // Neuropharmacology. – 2018. – Vol. 134. – P. 82-91.

227. Is the P300 wave an endophenotype for schizophrenia? A meta-analysis and a family study / E. Bramon, C. McDonald, R.J. Croft [et al.]. – Text : visual // NeuroImage. – 2005. – Vol. 27, № 4. – P. 960-968.

228. Is there an association between inflammatory/anti-oxidant markers and the presence of psychotic symptoms or severity of illness in mood and psychotic disorders? A multi-centric study on a drug-free sample / A. Caldiroli, E. Capuzzi, J.L. Barkin [et

- al.]. – Text : visual // *Brain, Behavior, & Immunity – Health*. – 2022. – № 22. – P. 100453.
229. Itzhak, Y. Modulation of cocaine- and methamphetamine-induced behavioral sensitization by inhibition of brain nitric oxide synthase / Y. Itzhak. – Text : visual // *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. – 1997. – Vol. 282, № 2. – P. 521-527.
230. Jeon, Y. Meta-analysis of P300 and schizophrenia: Patients, paradigms, and practical implications / Y. Jeon, J. Polich. – Text : visual // *Psychophysiology*. – 2003. – Vol. 40, № 5. – P. 684-701.
231. Jeon, Y.-W. P300 asymmetry in schizophrenia: a meta-analysis / Y.-W. Jeon, J. Polich. – Text : visual // *Psychiatry Research*. – 2001. – Vol. 104, № 1. – P. 61-74.
232. Kaplan, K. Substance-induced anxiety disorder after one dose of 3,4-methylenedioxymethamphetamine: a case report / K. Kaplan, F. Kurtz, K. Serafini. – Text : visual // *Journal of Medical Case Reports*. – 2018. – Vol. 12, № 1. – P. 142.
233. Karch, S. Cathinone Neurotoxicity (“The “3Ms”) / S. Karch. – Text : visual // *Current Neuropharmacology*. – 2015. – Vol. 13, № 1. – P. 21-25.
234. Karyakina, M. Network analysis of cognitive deficit in patients with schizophrenia spectrum disorders / M. Karyakina, A. Shmukler. – Text : visual // *Schizophrenia Research. Cognition*. – 2021. – Vol. 26. – P. 100213.
235. Kasick, D.P. “Bath Salt” Ingestion Leading to Severe Intoxication Delirium: Two Cases and a Brief Review of the Emergence of Mephedrone Use / D.P. Kasick, C.A. McKnight, E. Klisovic. – Text : visual // *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. – 2012. – Vol. 38, № 2. – P. 176-180.
236. Kim, H.K. Neurophysiological Biomarkers in Schizophrenia-P50, Mismatch Negativity, and TMS-EMG and TMS-EEG / H.K. Kim, D.M. Blumberger, Z.J. Daskalakis. – Text : visual // *Frontiers in Psychiatry*. – 2020. – Vol. 11. – P. 795.
237. Kim, J.-Y. EEG Source Network for the Diagnosis of Schizophrenia and the Identification of Subtypes Based on Symptom Severity-A Machine Learning Approach / J.-Y. Kim, H.S. Lee, S.-H. Lee. – Text : visual // *Journal of Clinical Medicine*. – 2020. – Vol. 9, № 12. – P. 3934.
238. Kleptomania Induced by Venlafaxine / K. Sakurada, M. Nibuya, K. Yamada

[et al.]. – Text : visual // Case Reports in Psychiatry. – 2021. – Vol. 2021. – P. 1-3.

239. Laere, E. Assessment of Cognition in Schizophrenia Using Trail Making Test: A Meta-Analysis / E. Laere, S.F. Tee, P.Y. Tang. – Text : visual // Psychiatry Investigation. – 2018. – Vol. 15, № 10. – P. 945-955.

240. Laruelle, M. The role of endogenous sensitization in the pathophysiology of schizophrenia: implications from recent brain imaging studies / M. Laruelle. – Text : visual // Brain Research. Brain Research Reviews. – 2000. – Vol. 31, № 2-3. – P. 371-384.

241. Lee, R.S.C. A Systematic Meta-Review of Impulsivity and Compulsivity in Addictive Behaviors / R.S.C. Lee, S. Hoppenbrouwers, I. Franken. – Text : visual // Neuropsychology Review. – 2019. – Vol. 29, № 1. – P. 14-26.

242. Lehmann, D. EEG alpha map series: brain micro-states by space-oriented adaptive segmentation / D. Lehmann, H. Ozaki, I. Pal. – Text : visual // Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. – 1987. – Vol. 67, № 3. – P. 271-288.

243. Lev-Ran, S. A Case of Treating Cathinone Dependence and Comorbid Depression Using Bupropion / S. Lev-Ran. – Text : visual // Journal of Psychoactive Drugs. – 2012. – Vol. 44, № 5. – P. 434-436.

244. Li, C. Effects of cocaine history on postsynaptic GABA receptors on dorsal raphe serotonin neurons in a stress-induced relapse model in rats / C. Li, L.G. Kirby. – Text : visual // European Neuropsychopharmacology. – 2016. – Vol. 26, № 1. – P. 45-54.

245. Lifetime Comorbidity of DSM-IV Mood and Anxiety Disorders and Specific Drug Use Disorders: Results From the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions / K.P. Conway, W. Compton, F.S. Stinson, B.F. Grant. – Text : visual // The Journal of Clinical Psychiatry. – 2006. – Vol. 67, № 02. – P. 247-258.

246. Looking for pyromania: Characteristics of a consecutive sample of Finnish male criminals with histories of recidivist fire-setting between 1973 and 1993 / N. Lindberg, M.M. Holi, P. Tani, M. Virkkunen. – Text : visual // BMC Psychiatry. – 2005. – Vol. 5, № 1. – P. 47.

247. Mahoney, J.J. Cognitive dysfunction in individuals with cocaine use

disorder: Potential moderating factors and pharmacological treatments. / J.J. Mahoney. – Text : visual // *Experimental and Clinical Psychopharmacology*. – 2019. – Vol. 27, № 3. – P. 203-214.

248. Making Sense of: Sensitization in Schizophrenia / A. Weidenauer, M. Bauer, U. Sauerzopf [et al.]. – Text : visual // *International Journal of Neuropsychopharmacology*. – 2017. – Vol. 20, № 1. – P. 1-10.

249. Marshall, B.D.L. Health outcomes associated with methamphetamine use among young people: a systematic review / B.D.L. Marshall, D. Werb. – Text : visual // *Addiction*. – 2010. – Vol. 105, № 6. – P. 991-1002.

250. Marusich, J.A. Analysis of neurotransmitter levels in addiction-related brain regions during synthetic cathinone self-administration in male Sprague-Dawley rats / J.A. Marusich, E.A. Gay, B.E. Blough. – Text : visual // *Psychopharmacology*. – 2019. – Vol. 236, № 3. – P. 903-914.

251. McKetin, R. Methamphetamine psychosis: insights from the past / R. McKetin. – Text : visual // *Addiction*. – 2018. – Vol. 113, № 8. – P. 1522-1527.

252. MDPV and α -PVP use in humans: The twisted sisters / L. Karila, G. Lafaye, A. Scocard [et al.]. – Text : visual // *Neuropharmacology*. – 2018. – Vol. 134. – P. 65-72.

253. Measuring inhibition of monoamine reuptake transporters by new psychoactive substances (NPS) in real-time using a high-throughput, fluorescence-based assay / A. Zwartsen, A.H.A. Verboven, R.G.D.M. Van Kleef [et al.]. – Text : visual // *Toxicology in Vitro*. – 2017. – Vol. 45. – P. 60-71.

254. Medication discovery for addiction: Translating the dopamine D3 receptor hypothesis / A.H. Newman, B.L. Blaylock, M.A. Nader [et al.]. – Text : visual // *Biochemical Pharmacology*. – 2012. – Vol. 84, № 7. – P. 882-890.

255. Menne, V. Schizophrenia and drug addiction comorbidity: recent advances in our understanding of behavioural susceptibility and neural mechanisms / V. Menne, R. Chesworth. – Text : visual // *Neuroanatomy and Behaviour*. – 2020. – Vol. 2, № 1. – P. e10-e10.

256. Mephedrone induces partial release at human dopamine transporters but full release at human serotonin transporters / F.P. Mayer, M. Niello, S. Bulling [et al.]. – Text

: visual // *Neuropharmacology*. – 2023. – Vol. 240. – P. 109704.

257. Mephedrone related fatalities: a review / F.P. Busardò, C. Kyriakou, S. Napoletano [et al.]. – Text : visual // *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. – 2015. – Vol. 19, № 19. – P. 3777-3790.

258. Merrill, R.M. Sleep disorders related to index and comorbid mental disorders and psychotropic drugs / R.M. Merrill, M.K. Ashton, E. Angell. – Text : visual // *Annals of General Psychiatry*. – 2023. – Vol. 22, № 1. – P. 23.

259. Meta-analysis of auditory P50 sensory gating in schizophrenia and bipolar disorder / M.I. Atagun, M. Drukker, M.H. Hall [et al.]. – Text : visual // *Psychiatry Research: Neuroimaging*. – 2020. – Vol. 300. – P. 111078.

260. Meta-analysis of mismatch negativity to simple versus complex deviants in schizophrenia / M. Avissar, S. Xie, B. Vail [et al.]. – Text : visual // *Schizophrenia Research*. – 2018. – Vol. 191. – P. 25-34.

261. Meta-analysis of studies in China about changes in P300 latency and amplitude that occur in patients with schizophrenia during treatment with antipsychotic medication / L. Su, Y. Cai, S. Shi, L. Wang. – Text : visual // *Shanghai Archives of Psychiatry*. – 2012. – Vol. 24, № 4. – P. 200-207.

262. Methamphetamine and its immune-modulating effects / M. Papageorgiou, A. Raza, S. Fraser [et al.]. – Text : visual // *Maturitas*. – 2019. – Vol. 121. – P. 13-21.

263. Methamphetamine: Effects on the brain, gut and immune system / M.D. Prakash, K. Tangalakis, J. Antonipillai [et al.]. – Text : visual // *Pharmacological Research*. – 2017. – Vol. 120. – P. 60-67.

264. Methamphetamine Induces Systemic Inflammation and Anxiety: The Role of the Gut–Immune–Brain Axis / M. Davidson, M. Mayer, A. Habib [et al.]. – Text : visual // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2022. – Vol. 23, № 19. – P. 11224.

265. Methamphetamine-Related Disorders / E. Gouzoulis-Mayfrank, R. Härtel-Petri, W. Hamdorf [et al.]. – Text : visual // *Deutsches Arzteblatt international*. – 2017. – P. 1-15.

266. Methylenedioxypropylone (“Bath Salts”), Related Death: Case Report and Review of the Literature, / K. Kesha, C.L. Boggs, M.G. Ripple [et al.]. – Text : visual

// Journal of Forensic Sciences. – 2013. – Vol. 58, № 6. – P. 1654-1659.

267. Midbrain functional connectivity and ventral striatal dopamine D2-type receptors: link to impulsivity in methamphetamine users / M. Kohno, K. Okita, A.M. Morales [et al.]. – Text : visual // Molecular Psychiatry. – 2016. – Vol. 21, № 11. – P. 1554-1560.

268. Mismatch Negativity in Han Chinese Patients with Schizophrenia: A Meta-Analysis / Y. Xiong, X. Li, L. Zhao, C. Wang. – Text : visual // Shanghai Archives of Psychiatry. – 2017. – Vol. 29, № 5. – P. 259-267.

269. Mouaffak, F. Naltrexone for High-Dose Venlafaxine-Associated Kleptomania / F. Mouaffak. – Text : visual // Journal of Clinical Psychopharmacology. – 2020. – Vol. 40, № 3. – P. 315-316.

270. Nakum, S. The prevalence and clinical characteristics of hypersexuality in patients with Parkinson's disease following dopaminergic therapy: A systematic literature review / S. Nakum, A.E. Cavanna. – Text : visual // Parkinsonism & Related Disorders. – 2016. – Vol. 25. – P. 10-16.

271. Navigating Treatment Challenges: A Case Study on Refractory Psychosis in a Chronic MDMA (3,4-Methylenedioxymethamphetamine) User / M.N. Litenski, A.B. O'Reardon, N. Pabon [et al.]. – Text : visual // Cureus. – 2024. – Vol. 16, № 5. – P. e59641.

272. Nelis, E.A. Hypersexuality and other impulse control disorders in Parkinson's disease / E.A. Nelis, H.W. Berendse, O.A. Heuvel. – Text : visual // Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde. – 2016. – Vol. 160. – P. A9359.

273. Neuroadaptive changes and behavioral effects after a sensitization regime of MDPV / L. Duart-Castells, R. López-Arnau, M. Buenrostro-Jáuregui [et al.]. – Text : visual // Neuropharmacology. – 2019. – Vol. 144. – P. 271-281.

274. Neuropharmacology of Synthetic Cathinones / M.H. Baumann, H.M. Walters, M. Niello, H.H. Sitte // New Psychoactive Substances : Pharmacology, Clinical, Forensic and Analytical Toxicology / eds. : H.H. Maurer, S.D. Brandt. – Cham : Springer International Publishing, 2018. – P. 113-142.

275. Neuropsychiatric effects of Synthetic Cathinones – a review / J.M. Coelho,

M. Bicho, C. Peixoto, H. Fontes. – Text : visual // *European Psychiatry*. – 2023. – Vol. 66, № S1. – P. S663-S663.

276. New psychoactive substances (NPS) and serotonin syndrome onset: A systematic review / F. Schifano, S. Chiappini, A. Miuli [et al.]. – Text : visual // *Experimental Neurology*. – 2021. – Vol. 339. – P. 113638.

277. Obsessive-compulsive disorder in Chinese methamphetamine patients: Prevalence, demographics, and clinical characteristics / S. Liu, J. Wan, Q. Liang [et al.]. – Text : visual // *The American Journal on Addictions*. – 2022. – P. ajad.13367.

278. Oscillatory brain dynamics supporting impaired Stroop task performance in schizophrenia-spectrum disorder / T. Popov, T. Kustermann, P. Popova [et al.]. – Text : visual // *Schizophrenia Research*. – 2019. – Vol. 204. – P. 146-154.

279. Ovarian hormones prevent methamphetamine-induced anxiety-related behaviors and neuronal damage in ovariectomized rats / H. Ghazvini, F. Tirgar, M. Khodamoradi [et al.]. – Text : visual // *Neuroscience Letters*. – 2021. – Vol. 746. – P. 135652.

280. P300 Aberration in First-Episode Schizophrenia Patients: A Meta-Analysis / Y. Qiu, Y. Tang, R.C.K. Chan [et al.]. – Text : visual // *PLoS ONE*. – 2014. – Vol. 9, № 6. – P. e97794.

281. P300 waveform and dopamine transporter availability: a controlled EEG and SPECT study in medication-naïve patients with schizophrenia and a meta-analysis / K.C. Chen, I.H. Lee, Y.K. Yang [et al.]. – Text : visual // *Psychological Medicine*. – 2014. – Vol. 44, № 10. – P. 2151-2162.

282. Panov, G. Comparative Analysis of Lateral Preferences in Patients With Resistant Schizophrenia / G. Panov. – Text : visual // *Frontiers in Psychiatry*. – 2022. – Vol. 13. – P. 868285.

283. Paradoxical anxiolytic effect of the ‘bath salt’ synthetic cathinone MDPV during early abstinence is inhibited by a chemokine CXCR4 or CCR5 receptor antagonist / S.J. Simmons, C.F. Oliver, N.S. McCloskey [et al.]. – Text : visual // *Drug and Alcohol Dependence*. – 2022. – Vol. 230. – P. 109204.

284. Parallel Effects of Methamphetamine on Anxiety and CCL3 in Humans and

a Genetic Mouse Model of High Methamphetamine Intake / M. Huckans, C.J. Wilhelm, T.J. Phillips [et al.]. – Text : visual // *Neuropsychobiology*. – 2017. – Vol. 75, № 4. – P. 169-177.

285. Parvaresh, N. Frequency of Psychiatric Disorders in Children of Opioid or Methamphetamine-Dependent Patients / N. Parvaresh, S. Mazhari, M. Nazari-Noghabi. – Text : visual // *Addiction & Health*. – 2015. – Vol. 7, № 3-4. – P. 140-148.

286. Patterns of synthetic cathinones use and their impact on depressive symptoms and parafunctional oral behaviors / G. Więckiewicz, J. Smardz, T. Wiczorek [et al.]. – Text : visual // *Psychiatria polska*. – 2020. – P. 1-19.

287. Paz-Ramos, M.I. Amphetamine-type stimulants: Novel insights into their actions and use patterns / M.I. Paz-Ramos, S.L. Cruz, V. Violante-Soria. – Text : visual // *Revista de investigacion Clinica*. – 2023. – Vol. 75, № 3. – P. 11265.

288. Pec, O. Basic symptoms of schizophrenia are related to symptoms of traumatic stress: A pivotal role of sensitization. An observational study / O. Pec, P.H. Lysaker, P. Bob. – Text : visual // *Medicine*. – 2022. – Vol. 101, № 28. – P. e29517.

289. Penders, T.M. Excited delirium following use of synthetic cathinones (bath salts) / T.M. Penders, R.E. Gestring, D.A. Vilensky. – Text : visual // *General Hospital Psychiatry*. – 2012. – Vol. 34, № 6. – P. 647-650.

290. Penders, T.M. Hallucinatory delirium following use of MDPV: “Bath Salts” / T.M. Penders, R. Gestring. – Text : visual // *General Hospital Psychiatry*. – 2011. – Vol. 33, № 5. – P. 525-526.

291. Petrucci, A.S. A Comprehensive Examination of the Links between Cannabis Use and Motivation / A.S. Petrucci, E.M. LaFrance, C. Cuttler. – Text : visual // *Substance Use & Misuse*. – 2020. – Vol. 55, № 7. – P. 1155-1164.

292. Pharmacological characterization of designer cathinones in vitro / L. Simmler, T. Buser, M. Donzelli [et al.]. – Text : visual // *British Journal of Pharmacology*. – 2013. – Vol. 168, № 2. – P. 458-470.

293. Pharmacological profile of novel psychoactive benzofurans / A. Rickli, S. Kopf, M.C. Hoener, M.E. Liechti. – Text : visual // *British Journal of Pharmacology*. – 2015. – Vol. 172, № 13. – P. 3412-3425.

294. Pharmacotherapy of impulse control disorders: A systematic review / T. Tahir, M.M. Wong, M. Maaz [et al.]. – Text : visual // *Psychiatry Research*. – 2022. – Vol. 311. – P. 114499.

295. Pierce, R.C. Neurotrophin-3 contributes to the initiation of behavioral sensitization to cocaine by activating the Ras/Mitogen-activated protein kinase signal transduction cascade / R.C. Pierce, A.F. Pierce-Bancroft, B.M. Prasad. – Text : visual // *The Journal of Neuroscience*. – 1999. – Vol. 19, № 19. – P. 8685-8695.

296. Positive and negative symptoms in methamphetamine-induced psychosis compared to schizophrenia: A systematic review and meta-analysis / J. Cohen-Laroque, I. Grangier, N. Perez [et al.]. – Text : visual // *Schizophrenia Research*. – 2024. – Vol. 267. – P. 182-190.

297. Post, R.M. Progressive effects of cocaine on behavior and central amine metabolism in rhesus monkeys: relationship to kindling and psychosis / R.M. Post, R.T. Kopanda, K.E. Black. – Text : visual // *Biological Psychiatry*. – 1976. – Vol. 11, № 4. – P. 403-419.

298. Prediction of Onset of Substance-Induced Psychotic Disorder and Its Progression to Schizophrenia in a Swedish National Sample / K.S. Kendler, H. Ohlsson, J. Sundquist, K. Sundquist. – Text : visual // *The American Journal of Psychiatry*. – 2019. – Vol. 176, № 9. – P. 711-719.

299. Predictors for readmission within one year after discharge from an alcohol rehabilitation program / M. Müller, G. Weniger, S. Prinz [et al.]. – Text : visual // *European Psychiatry*. – 2016. – Vol. 33, № S1. – P. S115-S115.

300. Prehospital Ketamine Administration for Excited Delirium with Illicit Substance Co-Ingestion and Subsequent Intubation in the Emergency Department / J.J. Solano, L.M. Clayton, D.J. Parks [et al.]. – Text : visual // *Prehospital and Disaster Medicine*. – 2021. – Vol. 36, № 6. – P. 697-701.

301. Prescription Stimulant Use and Hospitalization for Psychosis or Mania / A.M. Cressman, E.M. Macdonald, A. Huang [et al.]. – Text : visual // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 2015. – Vol. 35, № 6. – P. 667-671.

302. Prevalence and correlates of fire-setting in the United States: results from the

National Epidemiological Survey on Alcohol and Related Conditions / M.G. Vaughn, Q. Fu, M. DeLisi [et al.]. – Text : visual // *Comprehensive Psychiatry*. – 2010. – Vol. 51, № 3. – P. 217-223.

303. Primary and substance-induced psychotic disorders in methamphetamine users / L. Hides, S. Dawe, R. McKetin [et al.]. – Text : visual // *Psychiatry Research*. – 2015. – Vol. 226, № 1. – P. 91-96.

304. Primary psychosis with comorbid drug abuse and drug-induced psychosis: Diagnostic and clinical evolution at follow up / M.C. Mauri, C. Di Pace, A. Reggiori [et al.]. – Text : visual // *Asian Journal of Psychiatry*. – 2017. – Vol. 29. – P. 117-122.

305. Probing the relative contribution of the first and second responses to sensory gating indices: a meta-analysis / W.-P. Chang, C.L. Arfken, M.P. Sangal, N.N. Boutros. – Text : visual // *Psychophysiology*. – 2011. – Vol. 48, № 7. – P. 980-992.

306. Psychoactive Substance-Induced Psychotic Disorder / E. Küçük, F. Uysal, E. Küçük, F. Uysal. – URL: <https://www.intechopen.com/online-first/1213922> (date of access: 12.08.2025). – Text : electronic.

307. Psychometric properties of the Spanish version of the Edinburgh Handedness Inventory in a sample of Chilean undergraduates / J. Albayay, P. Villarroel-Gruner, C. Bascour-Sandoval [et al.]. – Text : visual // *Brain and Cognition*. – 2019. – Vol. 137. – P. 103-118.

308. Psychophysiological endophenotypes to characterize mechanisms of known schizophrenia genetic loci / M. Liu, S.M. Malone, U. Vaidyanathan [et al.]. – Text : visual // *Psychological Medicine*. – 2017. – Vol. 47, № 6. – P. 1116-1125.

309. Rauhut, A.S. 17 β -Estradiol exacerbates methamphetamine-induced anxiety-like behavior in female mice / A.S. Rauhut, M.A. Curran-Rauhut. – Text : visual // *Neuroscience Letters*. – 2018. – Vol. 681. – P. 44-49.

310. Reduced prefrontal cortex activation using the Trail Making Test in schizophrenia / R. Fujiki, K. Morita, M. Sato [et al.]. – Text : visual // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. – 2013. – Vol. 9. – P. 675-685.

311. Relapse of panic disorder induced by a single intravenous methamphetamine injection / A. Iwanami, D. Kuwakado, T. Otsubo [et al.]. – Text : visual // *Journal of*

Anxiety Disorders. – 1997. – Vol. 11, № 1. – P. 113-116.

312. Repeated cocaine augments excitatory amino acid transmission in the nucleus accumbens only in rats having developed behavioral sensitization / R.C. Pierce, K. Bell, P. Duffy, P.W. Kalivas. – Text : visual // *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*. – 1996. – Vol. 16, № 4. – P. 1550-1560.

313. Repeated stimulation of L-type calcium channels in the rat ventral tegmental area mimics the initiation of behavioral sensitization to cocaine / S.C. Licata, A.Y. Freeman, A.F. Pierce-Bancroft, R.C. Pierce. – Text : visual // *Psychopharmacology*. – 2000. – Vol. 152, № 1. – P. 110-118.

314. Resting-State Functional Connectivity of the Dorsal and Ventral Striatum, Impulsivity, and Severity of Use in Recently Abstinent Cocaine-Dependent Individuals / X. Dong, S. Zhornitsky, W. Wang [et al.]. – Text : visual // *International Journal of Neuropsychopharmacology*. – 2023. – Vol. 26, № 9. – P. 627-638.

315. Risk of Gambling Disorder and Impulse Control Disorder With Aripiprazole, Pramipexole, and Ropinirole: A Pharmacoepidemiologic Study / M. Etminan, M. Sodhi, A. Samii [et al.]. – Text : visual // *Journal of Clinical Psychopharmacology*. – 2017. – Vol. 37, № 1. – P. 102-104.

316. Rosburg, T. Auditory N100 gating in patients with schizophrenia: A systematic meta-analysis / T. Rosburg. – Text : visual // *Clinical Neurophysiology*. – 2018. – Vol. 129, № 10. – P. 2099-2111.

317. Rosenthal, R.N. Differential Diagnosis of Substance-induced Psychosis and Schizophrenia in Patients With Substance Use Disorders / R.N. Rosenthal, C.R. Miner. – Text : visual // *Schizophrenia Bulletin*. – 1997. – Vol. 23, № 2. – P. 187-193.

318. Rutschmann, J. Sustained attention in children at risk for schizophrenia. Report on a continuous performance test / J. Rutschmann, B. Cornblatt, L. Erlenmeyer-Kimling. – Text : visual // *Archives of General Psychiatry*. – 1977. – Vol. 34, № 5. – P. 571-575.

319. Satel, S.L. Cocaine-induced paranoia and psychosis proneness / S.L. Satel, W.S. Edell. – Text : visual // *The American Journal of Psychiatry*. – 1991. – Vol. 148, № 12. – P. 1708-1711.

320. Sato, M. Long-lasting hypersensitivity to methamphetamine following amygdaloid kindling in cats: the relationship between limbic epilepsy and the psychotic state / M. Sato. – Text : visual // *Biological Psychiatry*. – 1983. – Vol. 18, № 5. – P. 525-536.

321. Sato, M. Relapse of paranoid psychotic state in methamphetamine model of schizophrenia / M. Sato, Y. Numachi, T. Hamamura. – Text : visual // *Schizophrenia Bulletin*. – 1992. – Vol. 18, № 1. – P. 115-122.

322. Schizophrenia and the Environment: Within-Person Analyses May be Required to Yield Evidence of Unconfounded and Causal Association-The Example of Cannabis and Psychosis / J. Os, L.-K. Pries, M. Ten Have [et al.]. – Text : visual // *Schizophrenia Bulletin*. – 2021. – Vol. 47, № 3. – P. 594-603.

323. Self-reported impulsivity is negatively correlated with amygdalar volumes in cocaine dependence / S. Mei, J. Xu, K.M. Carroll, M.N. Potenza. – Text : visual // *Psychiatry Research: Neuroimaging*. – 2015. – Vol. 233, № 2. – P. 212-217.

324. Sexual addiction in drug addicts: The impact of drug of choice and poly-addiction / N. Antonio, A. Diehl, M. Niel [et al.]. – Text : visual // *Revista da Associacao Medica Brasileira*. – 2017. – Vol. 63, № 5. – P. 414-421.

325. Sexual Compulsivity in a Sample of HIV-Positive Methamphetamine-using Gay and Bisexual Men / S.J. Semple, J. Zians, I. Grant, T.L. Patterson. – Text : visual // *AIDS and Behavior*. – 2006. – Vol. 10, № 5. – P. 587-598.

326. Sexual cues influence cocaine-induced locomotion, anxiety and the immunoreactivity of oestrogen receptor alpha and tyrosine hydroxylase in both sexes / C. He, J. Wang, M. Ma, H. Wang. – Text : visual // *Journal of Neuroendocrinology*. – 2019. – Vol. 31, № 6. – P. e12720.

327. Sexual Marathons and Methamphetamine Use among HIV-Positive Men Who Have Sex with Men / S.J. Semple, J. Zians, S.A. Strathdee, T.L. Patterson. – Text : visual // *Archives of Sexual Behavior*. – 2009. – Vol. 38, № 4. – P. 583-590.

328. Shared vulnerability between seizures and psychosis in cocaine addiction? / B. Rolland, L. Karila, P.A. Geoffroy, O. Cottencin. – Text : visual // *Epilepsy & Behavior*. – 2011. – Vol. 22, № 3. – P. 596-598.

329. Snitz, B.E. Cognitive Deficits in Unaffected First-Degree Relatives of Schizophrenia Patients: A Meta-analytic Review of Putative Endophenotypes / B.E. Snitz, A.W. MacDonald, C.S. Carter. – Text : visual // *Schizophrenia Bulletin*. – 2006. – Vol. 32, № 1. – P. 179-194.

330. Sottile, R.J. A proposed mechanism for the MDMA-mediated extinction of traumatic memories in PTSD patients treated with MDMA-assisted therapy / R.J. Sottile, T. Vida. – Text : visual // *Frontiers in Psychiatry*. – 2022. – Vol. 13. – P. 991753.

331. Starzer, M.S.K. Rates and Predictors of Conversion to Schizophrenia or Bipolar Disorder Following Substance-Induced Psychosis / M.S.K. Starzer, M. Nordentoft, C. Hjorthoj. – Text : visual // *The American Journal of Psychiatry*. – 2018. – Vol. 175, № 4. – P. 343-350.

332. Subcortical volumes, frontal cortical thickness, and pro-inflammatory cytokines in schizophrenia versus methamphetamine-induced psychosis / L. Blake, K.C. Williams, A.A. Uhlmann [et al.]. – Text : visual // *Brain Imaging and Behavior*. – 2025. – Vol. 19, № 4. – P. 874-888.

333. Substance abuse and mental health services administration. Treatment Episode Data Sets on Admissions (TEDS-A). – URL: <https://www.samhsa.gov> (access date: 20.04.2023). – Text : electronic.

334. Substance-Induced Psychoses Converting Into Schizophrenia: A Register-Based Study of 18,478 Finnish Inpatient Cases / J.A. Niemi-Pynttari, R. Sund, H. Putkonen [et al.]. – Text : visual // *The Journal of Clinical Psychiatry*. – 2013. – Vol. 74, № 1. – P. e94-e99.

335. Substituted methcathinones differ in transporter and receptor interactions / A.J. Eshleman, K.M. Wolfrum, M.G. Hatfield [et al.]. – Text : visual // *Biochemical Pharmacology*. – 2013. – Vol. 85, № 12. – P. 1803-1815.

336. Sustained attention deficits in schizophrenia: Effect of memory load on the Identical Pairs Continuous Performance Test / J. Dutterer, S. Bansal, B. Robinson, Jm. Gold. – Text : visual // *Schizophrenia research. Cognition*. – 2023. – Vol. 33. – P. 100288.

337. Symptom Profile of Substance-induced Psychosis Versus Primary Psychosis in a Sample of Egyptian Patients: A Preliminary Study / T.A. Okasha, H.M.E. Azzam,

E.M. Doha, A.K.M. Kassem. – Text : visual // Addictive Disorders & Their Treatment. – 2016. – Vol. 15, № 2. – P. 99-106.

338. Symptom severity and cognitive performance in patients with substance induced psychotic disorder and schizophrenia: a cross-sectional comparative study / K. Stoychev, I. Veleva, E. Mineva-Dimitrova [et al.]. – Text : visual // Schizophrenia Research. Cognition. – 2025. – Vol. 42. – P. 100388.

339. Synthetic cathinones and stereochemistry: S enantiomer of mephedrone reduces anxiety- and depressant-like effects in cocaine- or MDPV-abstinent rats / H.L. Philogene-Khalid, C. Hicks, A.B. Reitz [et al.]. – Text : visual // Drug and Alcohol Dependence. – 2017. – Vol. 178. – P. 119-125.

340. Tao, Y. The toxicology and pharmacology of the synthetic cathinone mephedrone / Y. Tao, J. Li, X. Wang. – Text : visual // Journal of Biomedicine and Biosensors. – 2022. – № 2. – P. 32-38.

341. Test-retest reliability and practice effects of expanded Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery / S.S. Dikmen, R.K. Heaton, I. Grant, N.R. Temkin. – Text : visual // Journal of the International Neuropsychological Society. – 1999. – Vol. 5, № 4. – P. 346-356.

342. The auditory P200 is both increased and reduced in schizophrenia? A meta-analytic dissociation of the effect for standard and target stimuli in the oddball task / F. Ferreira-Santos, C. Silveira, P.R. Almeida [et al.]. – Text : visual // Clinical Neurophysiology. – 2012. – Vol. 123, № 7. – P. 1300-1308.

343. The Bridge Between Classical and “Synthetic”/Chemical Psychoses: Towards a Clinical, Psychopathological, and Therapeutic Perspective / L. Orsolini, S. Chiappini, D. Papanti [et al.]. – Text : visual // Frontiers in Psychiatry. – 2019. – Vol. 10. – P. 851.

344. The Comparison Between Positive and Negative Symptoms Severity in Prolonged Methamphetamine-induced Psychotic Disorder and Schizophrenia / H. Ahmadkhaniha, N. Ayazi, K. Alavi [et al.]. – Text : visual // Basic and Clinical Neuroscience. – 2022. – Vol. 13, № 3. – P. 325-333.

345. The effects and toxicity of cathinones from the users’ perspectives: A

qualitative study / S. Assi, N. Gulyamova, P. Kneller, D. Osselton. – Text : visual // *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*. – 2017. – Vol. 32, № 3. – P. e2610.

346. The effects of acute and repeated methylenedioxypropylamphetamine (MDPV) administration on striatal transcriptome networks in male long evans rats / C.J. Martyniuk, M. Pompilus, J. Schmidt [et al.]. – Text : visual // *Neuroscience Letters*. – 2019. – Vol. 712. – P. 134499.

347. The effects of enriched environment on the behavioral and corticosterone response to methamphetamine in adolescent and adult mice / E.P. Baker, E.C. Magnuson, A.M. Dahly, J.A. Siegel. – Text : visual // *Developmental Psychobiology*. – 2018. – Vol. 60, № 6. – P. 664-673.

348. The Impact of Exercise On Depression and Anxiety Symptoms Among Abstinent Methamphetamine-Dependent Individuals in A Residential Treatment Setting / R.A. Rawson, J. Chudzynski, R. Gonzales [et al.]. – Text : visual // *Journal of Substance Abuse Treatment*. – 2015. – Vol. 57. – P. 36-40.

349. The L-arginine-NO-cGMP pathway mediates the locomotor activity alterations during the expression of sensitization to mephedrone in mice / G. Bielecka-Papierz, E. Poleszak, J. Listos [et al.]. – Text : visual // *Clinical and Experimental Pharmacology & Physiology*. – 2023. – Vol. 50, № 8. – P. 621-633.

350. The link between schizophrenia and substance use disorder: A unifying hypothesis / J.Y. Khokhar, L.L. Dwiel, A.M. Henricks [et al.]. – Text : visual // *Schizophrenia Research*. – 2018. – Vol. 194. – P. 78-85.

351. The long-term effects of methamphetamine exposure during pre-adolescence on depressive-like behaviour in a genetic animal model of depression / M. Mouton, B.H. Harvey, M. Cockeran, C.B. Brink. – Text : visual // *Metabolic Brain Disease*. – 2016. – Vol. 31, № 1. – P. 63-74.

352. The Mini-International Neuropsychiatric Interview is useful and well accepted as part of the clinical assessment for depression and anxiety in primary care: a mixed-methods study / A. Pettersson, S. Modin, R. Wahlström [et al.]. – Text : visual // *BMC Family Practice*. – 2018. – Vol. 19, № 1. – P. 19.

353. The noise in our brain: A systematic review and meta-analysis of neuroimaging and signal-detection studies on source monitoring in psychosis / S. Damiani, M. Cavicchioli, C. Guiot [et al.]. – Text : visual // *Journal of Psychiatric Research*. – 2024. – Vol. 169. – P. 142-151.

354. The Pharmacological Profile of Second Generation Pyrovalerone Cathinones and Related Cathinone Derivative / K.E. Kolaczynska, J. Thomann, M.C. Hoener, M.E. Liechti. – Text : visual // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2021. – Vol. 22, № 15. – P. 8277.

355. The Predictive Coding Account of Psychosis / P. Sterzer, R.A. Adams, P. Fletcher [et al.]. – Text : visual // *Biological Psychiatry*. – 2018. – Vol. 84, № 9. – P. 634-643.

356. The predictive role of impulsivity and perceived social support in psychiatric symptoms of women with methamphetamine use disorder / S. Wang, J. Li, Y. Li [et al.]. – Text : visual // *Frontiers in Psychiatry*. – 2023. – Vol. 14. – P. 1116650.

357. The prevalence and clinical features of amphetamine-induced obsessive compulsive disorder / J. Shakeri, V. Farnia, A.R. Karimi [et al.]. – Text : visual // *Drug and Alcohol Dependence*. – 2016. – Vol. 160. – P. 157-162.

358. The prevalence of mental health disorders among young adults who use amphetamine-type stimulants, compared to young adults who do not / M.R. Thoradeniya, E.L. Wessel, D. Pourmarzi [et al.]. – Text : visual // *Drug and Alcohol Review*. – 2021. – Vol. 40, № 4. – P. 557-566.

359. The Relationship Between Cannabis Use and Schizophrenia As a Risk Factor or For Its Therapeutic Potential: A Systematic Review of Evidence / J. Rajput, S. Narahari, T. Arif [et al.]. – Text : visual // *Cureus*. – 2025. – Vol. 17, № 9. – P. e92793.

360. The side effects of dopamine receptor agonist drugs in Chinese prolactinoma patients: a cross sectional study / X. Ke, L. Wang, M. Chen [et al.]. – Text : visual // *BMC Endocrine Disorders*. – 2022. – Vol. 22, № 1. – P. 97.

361. The status of spectral EEG abnormality as a diagnostic test for schizophrenia / N.N. Boutros, C. Arfken, S. Galderisi [et al.]. – Text : visual // *Schizophrenia Research*. – 2008. – Vol. 99, № 1-3. – P. 225-237.

362. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies / E. Elm, D.G. Altman, M. Egger [et al.]. – Text : visual // *Lancet*. – 2007. – Vol. 370, № 9596. – P. 1453-1457.

363. Thought Suppression in Primary Psychotic Disorders and Substance/Medication Induced Psychotic Disorder / C.O. Popa, R. Predatu, W.C. Lee [et al.]. – Text : visual // *International Journal of Environmental Research and Public Health*. – 2020. – Vol. 18, № 1. – P. 116.

364. Tikka, D.L. Social cognitive endophenotypes in schizophrenia: A study comparing first episode schizophrenia patients and, individuals at clinical- and familial- “at-risk” for psychosis / D.L. Tikka, A.R. Singh, S.K. Tikka. – Text : visual // *Schizophrenia Research*. – 2020. – Vol. 215. – P. 157-166.

365. Tirelli, E. Ontogenesis of behavioral sensitization and conditioned place preference induced by psychostimulants in laboratory rodents / E. Tirelli, G. Laviola, W. Adriani. – Text : visual // *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. – 2003. – Vol. 27, № 1-2. – P. 163-178.

366. Toftdahl, N.G. Prevalence of substance use disorders in psychiatric patients: a nationwide Danish population-based study / N.G. Toftdahl, M. Nordentoft, C. Hjorthøj. – Text : visual // *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. – 2016. – Vol. 51, № 1. – P. 129-140.

367. Toward a neurocircuit-based taxonomy to guide treatment of obsessive–compulsive disorder / E. Shephard, E.R. Stern, O.A. Heuvel [et al.]. – Text : visual // *Molecular Psychiatry*. – 2021. – Vol. 26, № 9. – P. 4583-4604.

368. Toxicity evaluation of α -pyrrolidinovalerophenone (α -PVP): results from intoxication cases within the STRIDA project / O. Beck, L. Franzén, M. Bäckberg [et al.]. – Text : visual // *Clinical Toxicology*. – 2016. – Vol. 54, № 7. – P. 568-575.

369. Toxicology handbook / L. Murray, M. Little, O. Pascu, K. Hoggett. – 3rd edition. – Chatswood : Elsevier, 2015. – 575 p. – Text : visual.

370. Transdiagnostic Neurocognitive Endophenotypes for Schizophrenia, Bipolar I Disorder and a Broad Psychosis/Bipolar I Disorder Phenotype: A Mega-Analysis of

Twin and Sibling Data / E. Kravariti, A.-M. Fragkaki, A. Georgiades [et al.]. – Text : visual // *Schizophrenia Bulletin*. – 2026. – Vol. 52, № 1. – P. sbaf050.

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

372. Transition rates to schizophrenia and early intervention effectiveness in substance-induced and brief psychotic disorders: a randomized controlled trial / M. Abouzed, A. Gabr, M. Elsheikh [et al.]. – Text : visual // *Scientific Reports*. – 2025. – Vol. 15, № 1. – P. 40386.

373. Tudor, M. Hans Berger (1873-1941) – the history of electroencephalography / M. Tudor, L. Tudor, K.I. Tudor. – Text : visual // *Acta Medica Croatica: Casopis Hrvatske Akademije Medicinskih Znanosti*. – 2005. – Vol. 59, № 4. – P. 307-313.

374. Twelve-month course and outcome of methamphetamine-induced psychosis compared with first episode primary psychotic disorders / A. Hajebi, H. Amini, L. Kashani, V. Sharifi. – Text : visual // *Early Intervention in Psychiatry*. – 2018. – Vol. 12, № 5. – P. 928-934.

375. Tyrkkö, E. The Toxicology of New Psychoactive Substances: Synthetic Cathinones and Phenylethylamines / E. Tyrkkö, M. Andersson, R. Kronstrand. – Text : visual // *Therapeutic Drug Monitoring*. – 2016. – Vol. 38, № 2. – P. 190-216.

376. Ujike, H. Stimulant-induced psychosis and schizophrenia: The role of sensitization / H. Ujike. – Text : visual // *Current Psychiatry Reports*. – 2002. – Vol. 4, № 3. – P. 177-184.

377. Unique pharmacodynamic properties and low abuse liability of the μ -opioid receptor ligand (S)-methadone / M.R. Levinstein, P.A. De Oliveira, N. Casajuana-Martin [et al.]. – Text : visual // *Molecular Psychiatry*. – 2023. – P. 624-632.

378. Validation of a digital, tablet-based version of the Trail Making Test in the delta platform / E. Baykara, C. Kuhn, N. Linz [et al.]. – Text : visual // *European Journal of Neuroscience*. – 2022. – Vol. 55, № 2. – P. 461-467.

379. Van Hout, M.C. An Internet Study of User's Experiences of the Synthetic Cathinone 4-Methylethcathinone (4-MEC) / M.C. Van Hout. – Text : visual // *Journal of*

Psychoactive Drugs. – 2014. – Vol. 46, № 4. – P. 273-286.

380. Various effects of antipsychotics on P50 sensory gating in Chinese schizophrenia patients: a meta-analysis / L. Su, Y. Cai, L. Wang, S. Shi. – Text : visual // *Psychiatria Danubina*. – 2012. – Vol. 24, № 1. – P. 44-50.

381. Wacongne, C. A Neuronal Model of Predictive Coding Accounting for the Mismatch Negativity / C. Wacongne, J.-P. Changeux, S. Dehaene. – Text : visual // *The Journal of Neuroscience*. – 2012. – Vol. 32, № 11. – P. 3665-3678.

382. Wada, J.A. The generalized convulsive seizure state induced by daily electrical stimulation of the amygdala in split brain cats / J.A. Wada, M. Sato. – Text : visual // *Epilepsia*. – 1975. – Vol. 16, № 3. – P. 417-430.

383. Wearne, T.A. A Comparison of Methamphetamine-Induced Psychosis and Schizophrenia: A Review of Positive, Negative, and Cognitive Symptomatology / T.A. Wearne, J.L. Cornish. – Text : visual // *Frontiers in Psychiatry*. – 2018. – Vol. 9. – P. 491.

384. Webster, R. Prevalence of Psychotic Symptoms in Delirium / R. Webster, S. Holroyd. – Text : visual // *Psychosomatics*. – 2000. – Vol. 41, № 6. – P. 519-522.

385. Weintraub, D. Impulse Control and Related Disorders in Parkinson's Disease / D. Weintraub, D.O. Claassen. – Text : visual // *International Review of Neurobiology*. – 2017. – Vol. 133. – P. 679-717.

386. World Drug Report 2025. – Bloomfield : United Nations Research Institute for Social Development, 2025. – Text : visual.

387. World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects / World Medical Association. – Text : visual // *JAMA*. – 2013. – Vol. 310, № 20. – P. 2191-2194.