

На правах рукописи

Поплевченков Константин Николаевич

**Персонализированный подход к терапии пациентов
с зависимостью от психостимуляторов с учетом клинических,
личностных и генетических факторов**

3.1.17. Психиатрия и наркология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2024

Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Московский научно-практический центр наркологии Департамента здравоохранения города Москвы»

Научный консультант:

доктор медицинских наук **Агибалова Татьяна Васильевна**

Официальные оппоненты:

Сиволап Юрий Павлович, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», кафедра психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института, профессор кафедры

Асадуллин Азат Раилевич, доктор медицинских наук, доцент, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра психиатрии, наркологии и психотерапии, профессор кафедры

Соловьев Андрей Горгоньевич, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра психиатрии и клинической психологии, заведующий кафедрой

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «__» _____ 2025 г. в ___ на заседании объединенного диссертационного совета 99.2.083.02, созданного на базе ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России по адресу: 390026, г. Рязань, ул. Высоковольтная, д. 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (390026, г. Рязань, ул. Шевченко, 34) и на сайте www.rzgmu.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2024 г.

Ученый секретарь
объединенного диссертационного совета,
кандидат медицинских наук, доцент

И.А. Федотов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

По данным международной статистики, в последние годы наблюдается увеличение производства и потребления различных психостимуляторов. По данным Организации Объединенных Наций (ООН), за период с 2010 г. по 2020 г. в 5 раз возросло производство и изъятие различных психостимуляторов (кокаин, амфетамин, метамфетамин) [UNODC, 2023]. С каждым годом регистрируются новые психоактивные вещества (НПВ) со стимулирующим действием. В 2020 г. было зарегистрировано 548 НПВ в мире. В Европе в 2020 г. было выявлено 46 НПВ, значительную часть которых составляют синтетические катиноны, оказывающие выраженный психостимулирующий эффект [European Drug Report, 2023]. В России последние годы наблюдается рост «популярности» психостимуляторов на основе амфетаминоподобных веществ [Грановская Е.А. и др. 2019; Хохлов М.С., 2019; Кошкина Е.А. и др., 2020]. За период с 2016 г. по 2020 г. наблюдается рост показателя общей заболеваемости зависимостью от психостимуляторов на 35,7 % (с 9,8 чел. до 13,3 чел. на 100 тысяч населения), а зависимостью от других наркотиков и их сочетаний (значительную часть которых составляют психостимуляторы) – на 25,1 % (с 31,5 чел. до 39,4 чел. на 100 тыс. населения) [Брюн Е.А. и др., 2022]. При ежегодном росте производства, потребления психостимуляторов и заболеваемости зависимостью от психостимуляторов отсутствуют современные подходы к терапии таких расстройств, учитывающие генетические и клинические характеристики больных в рамках персонализированной наркологии [Бохан Н.А. и др., 2022].

Степень разработанности проблемы

Все современные подходы к лечению опираются на биопсихосоциальную модель развития психиатрической и наркологической патологии [Незнанов Н.Г.

и др., 2020; Федотов И.А., Сахаров А.В., 2022]. В рамках данной модели исследован ряд факторов, оказывающих влияние на формирование и лечение зависимости от психостимуляторов. Во-первых, доказана роль преморбидных личностных особенностей [Дмитриева Т.Б. и др., 2003; Белокрылов И.В., 2005; Ветрова М.В. и др., 2017; González-Gallo I., Rueda-Fernández L.S., 2019; Lueck J.A., Costantini R., Knobloch M., 2020; Шаар Маалоули М., 2021; Личко А.Е., 2022]. Показано влияние социальной среды, в том числе «моды», на употребление психоактивных веществ (ПАВ) [Воробьевский О.И., 2007; Есауленко И.Э. и др., 2017; Егоров А.Ю., 2018; Михайлов М.А., 2019], гипер- или гипоопеки в воспитании, отношений между родителями и детьми [Москаленко В.Д., 2014; Воробьева Е.В., Шульгина И.П., Ермаков П.Н., 2015; Гуткевич Е.В., Бохан Н.А., Перчаткина О.Э., 2021], социально-экономического положения и социальной политики в стране [Семке В.Я., 2001; Александровский Ю.А., 2010; Меринов А.В. и др., 2021], травмирующих переживаний в детстве [Катан Е.А., Асадуллин А.Р., Карпец В.В., 2023]. Доказано, что такой фактор, как коморбидность, также играет немаловажную роль в процессе формирования зависимости [Сиволап Ю.П., Янушкевич М.В., Савченков В.А., 2017; Anderson N.L. et al., 2017; Новиков В.В., Хритинин Д.Ф., 2020; Федотов И.А., Кватрон Д., Шустов Д.И., 2020; Шмилович А.А., Пышкина Н.В., 2020; Шустов Д.И. и др., 2020]. Наследственная отягощенность наркологическими и психиатрическими заболеваниями, которую признает большинство исследователей, наблюдается у 40–70 % больных с зависимостью от психостимуляторов [Кибитов А.О., 2021].

Несмотря на то, что факторы, оказывающие влияние на формирование зависимости от психостимуляторов, хорошо изучены, в методах терапии они не всегда используются в комплексе, часто не учитывается состояние генетических биомаркеров больных. Поэтому эффективность лечебной работы остается низкой, подходы к терапии – общими [Иванец Н.Н., Анохина И.П., Винникова М.А., 2016]. Для повышения эффективности терапии необходимо на основе изученных факторов, влияющих на формирование и течение

зависимости от психостимуляторов, создать комплексный подход, учитывающий клинические, личностные и генетические характеристики пациентов. Наиболее разработанный метод – психофармакотерапия зависимости от психостимуляторов. На основе патогенетических механизмов развития зависимости от психостимуляторов [Рохлина М.Л., 2010; Matsui A., Alvarez V.A., 2018; Jayanthi S., Daiwile A.P., Cadet J.L., 2021; Li Y. et al., 2021] для купирования аффективных расстройств в рамках синдрома отмены (СО) и патологического влечения к наркотику (ПВН) активно используется антидепрессивная фармакотерапия селективными ингибиторами обратного захвата серотонина (СИОЗС) и Эсциталопрамом в частности [Сиволап Ю.П., 2017; 2021; Винникова М.А., Комаров С.Д., 2021]. Однако стандартное применение СИОЗС не у всех больных оказывает должный эффект [Медведев В.Э. и др., 2020; Михеенкова Н.М., Рывкин П.В., Мосолов С.Н., 2022]. На сегодняшний день один из наиболее эффективных методов терапии зависимости – это психотерапевтическое воздействие на больных [Тучина О.Д. и др., 2016; Агибалова Т.В., Тучина О.Д., Смышляев А.В., 2017; Володин Б.Ю., 2018; Агибалова Т.В. и др., 2019; Агибалова Т.В., Нобатова В.Н., 2020]. Разработаны и внедрены в практику реабилитационные программы для больных с наркотической зависимостью, не всегда оказывающие должный эффект [Брюн Е.А. и др., 2019].

В последнее время большинство исследователей признает преимущество персонализированного подхода в терапии различных видов зависимостей, учитывающей, прежде всего, состояние фармакогенетических биомаркеров. Персонализированный подход к терапии зависимости, в том числе зависимости от психостимуляторов, позволит сократить время пребывания пациента в стационаре и увеличит длительность ремиссии, повысит ее качество [Кибитов А.О., Шамакина И.Ю., 2021]. Это позволяет ускорить наступление желаемого эффекта от психофармакотерапии, сократить время для подбора препарата и его дозировки, избежать нежелательных лекарственных реакций [Застрожин М.С. и др. 2017; 2018]. В других исследованиях

представлен персонализированный подход к профилактике наркологических заболеваний, базирующийся на определении генетического риска развития зависимости от ПАВ [Кибитов А.О., 2021]. В некоторых работах предлагается использовать основы персонализированного подхода с целью прогноза тяжелых осложнений СО ПАВ [Шувалов С.А. и др., 2014]. Существуют исследования, в которых успешно используется персонализированный подход в мотивации больных на лечение и реабилитацию [Исаев Р.Н. и др., 2015; Кибитов А.О. и др. 2018]. В одном из предыдущих исследований автора показана ассоциация полиморфизма гена, контролирующего активность нейротрофического фактора головного мозга (*BDNF*), с длительностью ремиссии у пациентов с зависимостью от психостимуляторов [Поплевченков К.Н. и др., 2021]. Таким образом, несмотря на большое количество работ, степень разработанности остается недостаточной. Полноценных исследований по изучению корреляции эффективности комплексной терапии у пациентов с зависимостью от психостимуляторов с состоянием патогенетических биомаркеров не проводилось.

Цель исследования

Целью исследования является разработка персонализированного подхода к терапии пациентов с зависимостью от психостимуляторов с учетом личностных, клинико-психопатологических и генетических факторов.

Задачи исследования

1. Создать персонализированные клинико-генетические профили пациентов с зависимостью от психостимуляторов для формирования персонализированного подхода к терапии.

2. Изучить динамику клинико-психопатологических особенностей формирования и течения зависимости от психостимуляторов для формирования персонализированного подхода к терапии.

3. Изучить структуру и тяжесть коморбидных психических расстройств у пациентов с зависимостью от психостимуляторов для формирования персонализированного подхода к терапии.

4. Оценить качество и результативность терапии преобладающих аффективных нарушений в рамках ПВН у больных с зависимостью от психостимуляторов в зависимости от полиморфизма генов, контролирующих работу изоферментов системы цитохрома Р-450 *CYP2C19* (*CYP2C19*17* и *CYP2C19*2*).

5. Оценить влияние полиморфных вариантов генов, контролирующих работу серотониновой системы (*SLC6A4* (*5-HTTLPR*), *HTR2A*, *HTR2C*) и нейропластических процессов (*BDNF*) головного мозга, на эффективность лечебных и реабилитационных мероприятий у больных с зависимостью от психостимуляторов.

6. Разработать алгоритм персонализированной терапии пациентов с зависимостью от психостимуляторов с учетом выявленных клинико-генетических профилей.

Научная новизна

Изучена роль наследственной отягощенности больных с зависимостью от психостимуляторов психическими и наркологическими заболеваниями как биологического фактора, оказывающего влияние на эффективность лечебных и реабилитационных мероприятий. Впервые выявлены особенности темперамента и характера у больных с зависимостью от психостимуляторов, оказывающие влияние на эффективность лечебных и реабилитационных мероприятий. Установлено, что у больных с зависимостью от психостимуляторов выраженное заострение антисоциальных личностных черт встречалось значительно чаще ($p < 0,05$). Пациенты с зависимостью от психостимуляторов и эпизодическим приемом других ПАВ отличались более ранним возрастом формирования основных клинических проявлений синдрома

зависимости и более тяжелым ее течением. Впервые определены основные клинические проявления синдрома зависимости, оказывающие влияние на эффективность лечебных и реабилитационных мероприятий у больных с зависимостью от психостимуляторов. Впервые доказана ассоциация определенных клинических характеристик больных и активности *CYP2C19* (*CYP2C19*17* и *CYP2C19*2*) с эффективностью фармакотерапии аффективных нарушений в рамках ПВН у больных с зависимостью от психостимуляторов. Впервые доказана ассоциация клинических характеристик больных и полиморфизма генов *SLC6A4* (*5-HTTLPR*), *HTR2A*, *HTR2C* и *BDNF* с эффективностью мотивационной работы нахождение программы реабилитации, ее длительностью и продолжительностью ремиссий у больных с зависимостью от психостимуляторов. Впервые определены основные жизненные сферы пациентов с зависимостью от психостимуляторов, подверженные наибольшему нарушению в процессе употребления наркотиков. Впервые выявлены жизненные сферы, требующие дополнительной терапии у таких пациентов. На основании изучения ряда клинических и генетических характеристик больных разработан персонализированный алгоритм по планированию и проведению лечебных и реабилитационных мероприятий у больных с зависимостью от психостимуляторов.

Теоретическая и практическая значимость работы

Впервые разработана концепция персонализированного подхода к лечению зависимости от психостимуляторов с учетом состояния ряда клинических и биологических маркеров у пациентов. Сформирована концепция персонализированного клинико-генетического профиля зависимости от психостимуляторов. Показано, что формирование, течение, эпизодическое употребление других ПАВ пациентами с зависимостью от психостимуляторов, а также эффективность лечебных и реабилитационных мероприятий зависят от определенного сочетания клинических, личностных и генетических факторов.

Доказана эффективность определения сочетания ряда факторов при зависимости от психостимуляторов для формирования персонализированного плана мотивационной работы с пациентом, а также мероприятий в рамках программы реабилитации. К таким факторам относятся: особенности темперамента, характера и личности пациента, уровень наследственной отягощенности, клинические особенности формирования и течения зависимости, эпизодическое употребление других ПАВ, наличие коморбидной психиатрической патологии, состояние основных жизненных сфер пациента. Важным биомаркером эффективности реабилитационных мероприятий при зависимости от психостимуляторов является определение вариантов генов, кодирующих работу серотониновой нейромедиации (*SLC6A4* (*5-HTTLPR*), *HTR2A*, *HTR2C*) и нейропластических процессов (*BDNF*) головного мозга. Доказана эффективность фармакогенетического тестирования с целью определения полиморфизма гена *CYP2C19* (*CYP2C19*17* и *CYP2C19*2*) для персонализированного подхода к психофармакотерапии с целью купирования преобладающих аффективных нарушений в рамках ПВН у больных с зависимостью от психостимуляторов.

Разработанный персонализированный алгоритм терапии, основанный на определении персонализированного клинико-генетического профиля пациента с зависимостью от психостимуляторов, позволяет практикующим специалистам использовать существующие современные методы диагностики клинических, личностных и генетических характеристик больных для повышения эффективности терапии.

Внедрение результатов в практику

Результаты диссертационного исследования используются в учебном процессе кафедры психиатрии, психотерапии и психосоматической патологии факультета непрерывного медицинского образования Медицинского института РУДН (справка о внедрении от 28.05.2024), в практической деятельности

отделения медицинской реабилитации для лиц с наркологическими расстройствами № 1 Клинического филиала № 1 ГБУЗ «МНПЦ наркологии ДЗМ» (акт внедрения от 29.08.2024); отделения медицинской реабилитации для лиц с наркологическими расстройствами Наркологического диспансера № 6, филиала ГБУЗ «МНПЦ наркологии ДЗМ» (акт внедрения от 30.08.2024).

Методология и методы исследования

Исследование является наблюдательным, проспективным, открытым и рандомизированным. В исследовании использовались следующие методы: клиничко-психопатологический, анамнестический, катамнестический, молекулярно-генетический, психометрический, статистический. Было обследовано 325 человек. Средний возраст больных составил $28,8 \pm 8,4$ года. Мужчин было 243 человека (75 %), женщин – 82 человека (25 %).

Для исследования характера и темперамента больных использовался опросник темперамента и характера (Temperament and Character Inventory, TCI-125) [Cloninger C.R., Svrakic D.M., Przybeck T.R., 1993; в адаптации Ениколопова С.Н., Ефремова А.Г., 2001], для субъективной оценки степени интенсивности патологического влечения к ПАВ использовалась визуально-аналоговая шкала (Visual Analogue Scale, VAS) [Huskisson E.C., 1974; в адаптации Крупицкого Е.М., Борцова А.В., 2005], для оценки тяжести депрессии использовалась шкала Монтгомери – Асберга (Montgomery – Asberg Depression Rating, MADRS) [Montgomery S.A., Asberg M.A., 1979; многие годы используемая для диагностики депрессивных нарушений и адаптированная для русскоязычной популяции Ассановичем М.А., 2019; Иванец Н.Н. и др., 2016; Кибитов А.О. и др., 2020], для самодиагностики уровня депрессии применялся тест-опросник «Шкала депрессии Бека» (Beck Depression Inventory, BDI) [Beck A.T. et al., 1961; много лет используемая для самодиагностики депрессивных нарушений и адаптированная для русскоязычной популяции Елшанским С.П. и др., 2016; Иванец Н.Н. и др., 2016], для комплексной оценки

медицинского, психологического, социального статуса пациентов с зависимостью от психостимуляторов использовался опросник «Индекс тяжести зависимости» (Addiction Severity Index, ASI), версия TREATNET [Маклеллан Т., Каризе Д., 2009; Roos C.R. et al., 2019; Kiluk B.D. et al., 2021]. Генотипирование осуществлялось методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), для этого использовалась венозная кровь пациентов.

Положения, выносимые на защиту

1. Формирование, течение зависимости от психостимуляторов, эпизодический прием других ПАВ пациентами, а также эффективность лечебных и реабилитационных мероприятий зависят от определенного сочетания клинических, личностных и генетических факторов.

2. Качество и результативность терапии преобладающих аффективных нарушений в рамках ПВН у пациентов с зависимостью от психостимуляторов ассоциированы с клинико-психопатологическими особенностями больных и полиморфизмом гена *CYP2C19* (*CYP2C19*17* и *CYP2C19*2*).

3. Эффективность мотивационной работы нахождение программы реабилитации и достигнутая длительность ремиссии ассоциированы с клиническими характеристиками больных и обнаруженными у них вариантами генов, контролирующих работу серотониновой системы (*SLC6A4* (*5-HTTLPR*), *HTR2A*, *HTR2C*) и нейропластических процессов (*BDNF*) головного мозга.

4. Пациенты с зависимостью от психостимуляторов и эпизодически употребляющие другие ПАВ, а также с коморбидной психиатрической патологией отличаются более тяжелым течением зависимости, а нарушения в основных жизненных сферах у данных больных требуют более интенсивного вмешательства.

5. Персонализированный подход к терапии пациентов с зависимостью от психостимуляторов с учетом клинико-генетических профилей больных позволит дифференцированно подходить к лечебным и реабилитационным мероприятиям и увеличит продолжительность ремиссий.

Личный вклад автора

Личный вклад автора состоит в клинической работе с больными (выявление клинических и личностных особенностей больных, составление клинико-генетических профилей), анализе отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации, обосновании актуальности темы диссертации, формулировке цели и задач диссертационной работы, определении методологий исследования, обработке полученных результатов исследования. Автор участвовал в исследованиях по выделению дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) из образцов венозной крови пациентов, в проведении генотипирования. Автором осуществлен анализ статистической обработки полученных результатов, сформулированы положения, выносимые на защиту, выводы и практические рекомендации, подготовлены публикации по теме диссертации, проведена апробация результатов научного исследования в клинических условиях.

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность научных положений и выводов обеспечивается репрезентативностью материала, адекватностью и комплексностью методов исследования (клинико-психопатологический, анамнестический, катамнестический, молекулярно-генетический, психометрический, статистический), соответствующих поставленным задачам.

Проведение диссертационного исследования одобрено Локальным этическим комитетом при ГБУЗ «МНПЦ наркологии ДЗМ» (протокол № 01/18 от 22.02.2018).

Основные положения диссертационной работы доложены на: XVI Съезде психиатров России, Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Психиатрия на этапах реформ: проблемы и перспективы» (23-26 сентября 2015 года, г. Казань, Россия); Российской

конференции с международным участием и школе-семинаре молодых ученых «Биомаркеры в психиатрии: поиск и перспективы» (12-13 мая 2016 года, г. Томск, Россия); на Шестом национальном конгрессе по социальной психиатрии и наркологии «Общественное психическое здоровье: настоящее и будущее» (18-20 мая 2016 года, г. Уфа, Россия); на Всероссийской научно-практической конференции психиатров «Психиатрия – любовь моя!» (23-24 сентября 2016 года, г. Ростов-на-Дону, Россия); на Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Школа В.М. Бехтерева: от истоков до современности» (18-19 мая 2017 года, г. Санкт-Петербург, Россия); на Научно-практической конференции «Междисциплинарные подходы к изучению психического здоровья человека и общества» (29 октября 2018 года, г. Москва, Россия); на 15-й Всероссийской общественной профессиональной медицинской психотерапевтической конференции и 16-й юбилейной Всероссийской общественной профессиональной медицинской психотерапевтической конференции «Амбулаторная и больничная психотерапевтическая и психосоциальная помощь на современном этапе. Амбулаторная и больничная психотерапия, психосоциальная реабилитация и психологическая помощь сегодня» (28 февраля 2019 года, г. Москва, Россия); на Международном конгрессе «Современные технологии в диагностике и терапии психических и неврологических расстройств» (17-18 октября 2019 года, г. Санкт-Петербург, Россия); на Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы психиатрии, наркологии и клинической психологии, к 115-летию со дня рождения австрийского психиатра и психолога В.Э. Франкла» (18 сентября 2020 года, г. Кемерово, Россия); на XVII Съезде психиатров России совместно с Международным конгрессом Всемирной психиатрической ассоциации «Интердисциплинарный подход к коморбидности психических расстройств на пути к интегративному лечению» (15-18 мая 2021 года, г. Санкт-Петербург, Россия); на Российском национальном конгрессе «Человек и лекарство» (6 апреля 2022 года, г. Москва, Россия); на Всероссийском конгрессе с

международным участием «Психоневрология: век XIX – век XXI» (12-13 мая 2022 года, г. Санкт-Петербург, Россия); на II Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Персонализированная психиатрия, наркология и неврология (13-14 мая 2022 года, г. Санкт-Петербург, Россия); на VIII Всероссийской научно-практической конференции «Современные проблемы и психическое здоровье» (3-4 июня 2022 года, г. Рязань, Россия); на Международной научно-практической конференции «Психиатрия и аддиктология в XXI веке: новые задачи и пути решения» (22-23 сентября 2022 года, г. Москва, Россия).

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 46 научных трудов, в том числе 15 работ в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации результатов диссертационных исследований, 5 из которых в журналах, индексируемых в международной цитатно-аналитической базе данных Scopus.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, 10 глав, заключения, выводов, списка литературы (418 наименований), включающего 141 отечественный и 277 зарубежных источников, списка сокращений и условных обозначений и приложения. Работа изложена на 269 страницах машинописного текста, содержит 97 таблиц и 5 рисунков.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

В исследование было включено 325 пациентов. Критерии включения в исследование: выставленные диагнозы «Психические и поведенческие

расстройства, вызванные употреблением кокаина» (F14.2 по МКБ-10), «Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением других стимуляторов (включая кофеин)» (F15.2 по МКБ-10), «Психические и поведенческие расстройства, вызванные одновременным употреблением нескольких наркотических средств и использованием других ПАВ» (F19.2 по МКБ-10, обязательное условие – наличие систематического употребления кокаина или других психостимуляторов как основного вида зависимости), мужчины и женщины в возрасте от 18 до 50 лет, этнически русские, подписание информированного согласия. Критерии исключения: эндогенная психическая патология (шизофрения, шизоаффективные психозы, биполярное расстройство, деменция, эпилепсия), пациенты с обострением неврологических, сердечно-сосудистых, почечных или печеночных болезней, открытой формой туберкулеза, пациенты с ВИЧ-инфекцией. В исследование были включены все госпитализированные пациенты, отвечающие критериям включения и невключения и подписавшие информированное согласие. Рандомизация больных, вошедших в исследование, осуществлялась при помощи факторного анализа на основании собранного первичного клинического материала (анамнез заболевания, анамнез жизни, данные первичного осмотра пациента). Факторный анализ проводился на переменных с высокой степенью корреляции (0,6 и более, корреляция Пирсона). Данному критерию удовлетворяло 15 переменных из 92:1 – «Зависимость от психостимуляторов», 2 – «Зависимость от психостимуляторов и эпизодическое употребление каннабиноидов», 3 – «Зависимость от психостимуляторов и эпизодическое употребление опиоидов», 4 – «Зависимость от психостимуляторов и эпизодическое употребление алкоголя», 5 – «Коморбидная психиатрическая патология», 6 – «Шизотипическое расстройство», 7 – «Социальный статус», 8 – «Личностные особенности», 9 – «Возраст первой пробы ПАВ», 10 – «Возраст первой пробы психостимуляторов», 11 – «Сопутствующее употребление алкоголя», 12 – «Сопутствующее употребление каннабиноидов», 13 – «Сопутствующее употребление опиоидов», 14 – «Депрессивные нарушения»,

15 – «Наличие работы и средств к существованию». После отбора переменных по степени корреляции была проведена оценка собственных значений (Eigenvalues) для того, чтобы оценить дисперсию каждого фактора (Рисунок 1). На Рисунке 1 представлена зависимость количества факторов от описываемых ими переменных. Видно, что после четвертого фактора «информативность» (величина дисперсии) последующих факторов снижается. Исходя из визуального анализа графика и из расчета информативности первых четырех факторов (они описывают 10,4 переменных – 69 %), было принято решение использовать 4 фактора для оценки латентных признаков.

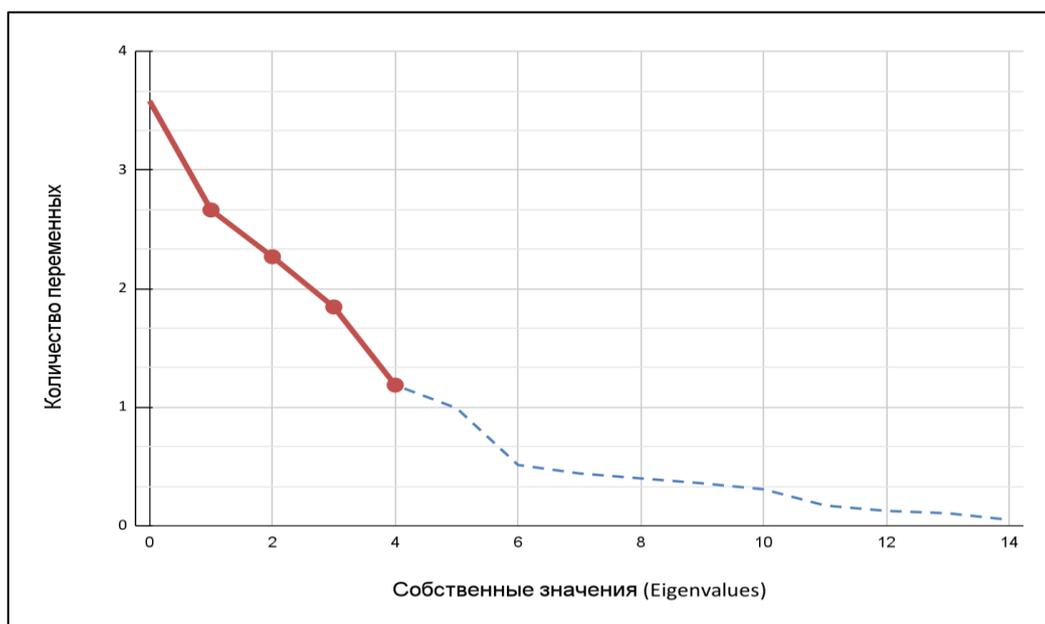


Рисунок 1 – Зависимость количества факторов от описываемых ими переменных

Факторный анализ проводился с применением ортогонального вращения (varimax) для максимизации факторных нагрузок с высоким и низким значением и минимизации факторных нагрузок со средним значением. Для каждого фактора проводилось отсечение нагрузки ниже 0,2 (Таблица 1).

В Таблице 1 представлена нагрузка каждого фактора. Можно отметить, что фактор 1 имеет высокую нагрузку по отношению к зависимости от психостимуляторов и эпизодическому употреблению тетрагидроканнабинола (ТГК). Фактор 2 – к ТГК и психостимуляторам. Нагрузка фактора 3

недостаточна для дальнейшего использования в расчетах, а фактор 4 описывает зависимость только от психостимуляторов.

Таблица 1 – Факторный анализ признаков

Признаки	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 4
1	-0,651003	0,413881	-0,3711	0,510918
2	0,759337	0,165572	0,177473	0,176583
3	-0,104874	-0,966228	0,111754	0,096589
4	-0,172749	0,116559	0,115479	-0,879459
5	-0,034719	0,052096	-0,79661	0,080528
6	-0,050985	0,049308	-0,810524	0,068316
7	-0,179592	0,156284	0,122184	-0,047586
8	-0,180256	0,173957	-0,607398	0,126533
9	0,130917	-0,167836	-0,001236	0,10992
10	0,186605	-0,084207	0,027506	0,083373
11	-0,014023	0,157917	0,084343	-0,826794
12	0,862605	0,227414	-0,002578	0,165509
13	-0,061612	-0,890911	0,046612	0,088215
14	-0,115775	0,085818	-0,925402	0,102865
15	-0,157448	0,189805	0,108527	0,014339

Для исключения дублирующих факторов (1 и 2) была проведена оценка согласованности значений при помощи критерия альфа Кронбаха (Таблица 2).

Таблица 2 – Оценка согласованности факторной нагрузки

Факторы	Альфа Кронбаха
Фактор 1	0,801877
Фактор 2	-1,237292

Из Таблицы 2 видно, что значение согласованности факторной нагрузки (альфа Кронбаха) для фактора 1 больше 0,6, что указывает на достаточную согласованность полученных данных, в отличие от фактора 2. Соответственно, в дальнейшем анализе использовались факторы 1 и 4. Исходя из факторной нагрузки, можно предположить, что фактор 4 описывает пациентов с зависимостью от психостимуляторов, а фактор 1 – с зависимостью от психостимуляторов и эпизодическим употреблением каннабиноидов.

В Таблице 3 представлены средние значения факторных нагрузок в группах.

Таблица 3 – Средние значения факторных нагрузок в группах

	Группа 1	Группа 2	Группа 3
Фактор 1	-1,106682	0,524031	-0,284103
Фактор 4	0,851817	-0,411268	0,252423

В группе 1 отмечается высокая положительная факторная нагрузка для фактора 4 (зависимость от психостимуляторов), в группе 2 – положительная нагрузка для фактора 1 (зависимость от психостимуляторов и эпизодическое употребление каннабиноидов). В 3-й группе нагрузки для обоих факторов были сравнительно ниже, чем в остальных. Их модули практически равны друг другу.

Исходя из данных факторного анализа, можно сделать вывод о том, что пациентов первой группы объединял основной фактор – это зависимость от психостимуляторов. Мощность выборок пациентов с зависимостью от психостимуляторов и эпизодическим употреблением опиоидов, алкоголя или нескольких ПАВ сразу была меньше, по сравнению с мощностью выборки больных с зависимостью от психостимуляторов и эпизодическим употреблением каннабиноидов, поэтому фактор 1 (сочетанная зависимость от психостимуляторов и каннабиноидов) являлся общим для больных 2-й группы как фактор наличия зависимости от психостимуляторов и эпизодического употребления других ПАВ. Пациенты 3-й группы, вероятнее всего, выделялись на основании других критериев (наличие коморбидной психической патологии), которые не вошли в факторный анализ. Таким образом, все пациенты, включенные в исследование, были разделены на три группы. В первую группу вошли больные с зависимостью только от психостимуляторов, не употребляющие другие ПАВ (1-я группа, 74 человека – 23 %). Во вторую группу вошли 204 пациента (63 %) с зависимостью от психостимуляторов и эпизодическим употреблением других ПАВ (каннабиноиды, опиоиды, алкоголь, одновременно несколько ПАВ). В третью группу были включены 47 пациентов (14 %), которые, наряду с зависимостью от психостимуляторов, имели сопутствующую коморбидную психиатрическую патологию. У данных

пациентов психические расстройства были выявлены до формирования зависимости от психостимуляторов. Чаще других встречались: «Шизотипическое расстройство» – 30 человек, 64 % (F21), «Генерализованное тревожное расстройство» – 10 человек, 21 % (F41.1), «Депрессивный эпизод» – 7 человек, 15 % (F32).

В исследовании применялись следующие методы: клинико-психопатологический, анамнестический, катамнестический, молекулярно-генетический, психометрический, статистический.

Статистическая обработка результатов, полученных в результате исследования, осуществлялась при помощи параметрических и непараметрических методов с использованием программ STATISTICA V10.0 компании «StatSoftInc.» (США). Нормальность распределения выборок оценивалась с помощью W-критерия Шапиро – Уилка, на этой основе выбирался метод статистической обработки. Статистически значимыми были различия при $p < 0,05$. При этом статистическая мощность была > 80 %. Доверительный интервал включал интервал значений, в пределах которого находился предполагаемый результат интересующего параметра с вероятностью, равной 95 %. При сравнении двух выборок количественных переменных применялись t-тест Стьюдента с поправкой Уэлча на равенство дисперсий, а также его непараметрический аналог: U-тест Манна-Уитни с поправкой Бонферрони на множественное сравнение. Сравнение количественных данных одновременно нескольких выборок выполнялось с помощью параметрического однофакторного дисперсионного анализа и его непараметрического аналога: анализа Краскела-Уоллиса. При описании количественных данных, подчиняющихся закону нормального распределения, применялись среднее арифметическое и стандартное отклонение. Для данных, не подчиняющихся закону нормального распределения, применялись медиана и интерквартильный размах.

Для проведения факторного анализа применялись методы описательной, сравнительной статистики. Базовым программным обеспечением для

выполнения статистического анализа являлся язык программирования Python версии 3.10.6, библиотеки SciPy, NumPy, Pandas. Корреляционный анализ данных с нормальным распределением проводился по критерию Пирсона. Факторный анализ проводился с использованием модуля Factor Analysis библиотеки Scikit-Learn версии 1.5.3.

Дизайн исследования включал несколько этапов (Таблица 4).

Таблица 4 – Дизайн исследования

Методы исследования	Визиты						
	Дни стационарной / амбулаторной реабилитации			Месяцы катamnестического наблюдения			
	1	10	30	1	3	6	12
Шкала VAS	+	+	+	+	+	+	+
Шкала MADRS	+	+	+	–	–	–	–
Шкала BDI	+	+	+	–	–	–	–
ТСИ-125	–	–	+	–	–	–	–
Шкала ASI	+	–	–	–	–	–	+
Генотипирование	+	–	–	–	–	–	–

На первом этапе на пациентов, включенных в исследование, заводилась индивидуальная карта исследования, куда вносилась первичная информация, включающая анамнез жизни и заболевания. На втором этапе проводился забор крови для генотипирования. На третьем этапе пациенты в каждой группе исследовались при помощи шкал и опросников. На четвертом этапе исследования проводилось катamnестическое наблюдение за пациентами в течение года после выписки из стационара. Согласно дизайну, психофармакотерапия пациентам назначалась сразу после купирования СО (8–10-е сутки лечения). Показанием к назначению психофармакотерапии являлось обострение ПВН, в зависимости от преобладания определенного компонента ПВН. У большинства пациентов преобладал аффективный компонент ПВН в виде различных депрессивных нарушений. В основе депрессивных расстройств при зависимости от психостимуляторов лежат нарушения в обмене серотонина в головном мозге, в частности снижение его концентрации в синаптической щели [Neisewander J.L. et al., 2014; Tu W. et al., 2014; Taracha E., 2021]. Для повышения уровня серотонина в синаптической щели, и тем самым –

купирования аффективных нарушений, снижения патологического влечения к ПАВ, препаратами выбора считаются СИОЗС и Эсциталопрам в частности как один из наиболее эффективных и безопасных антидепрессантов по данным множества исследований [Крупницкий Е.М. и др., 2019; Винникова М.А., Комаров С.Д., 2021; Сиволап Ю.П., 2021] и собственного многолетнего клинического опыта применения данного препарата.

В настоящем исследовании для купирования аффективных нарушений во всех группах назначался Эсциталопрам в дозе 10–20 мг в сутки на срок до 6 месяцев. При наличии поведенческого (психомоторное возбуждение, ажитация, враждебность и агрессия) и идеаторного (интенсивные мысли, рассуждения, воспоминания про употребление ПАВ, доходящие до уровня сверхценных идей) компонентов ПВН назначался Перициазин в дозе 15–30 мг в сутки на срок от 2 суток до 1 месяца. При аффективных колебаниях, сопровождающихся обострением ПВН, назначался нормотимик Карбамазепин в дозе 400–800 мг в сутки на срок до 6 месяцев.

Критерии эффективности психофармакотерапии: 1) динамика психического статуса пациента, определенная клинико-психопатологическим методом; 2) динамика показателей визуально-аналоговой шкалы ПВН (VAS); 3) динамика показателей шкалы оценки уровня депрессии Монтгомери – Асберга (MADRS); 4) динамика показателей шкалы самооценки депрессии Бека (BDI); 5) наличие или отсутствие нежелательных лекарственных реакций.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ эффективности психофармакотерапии показал, что монотерапия СИОЗС была наиболее эффективна у большинства больных 1-й группы (63 %), в других группах таких больных было значительно меньше ($p < 0,005$).

Спустя 10–14 дней монотерапии СИОЗС у пациентов 1-й группы наблюдались повышение эмоционального фона, уменьшение раздражительности, пациенты охотнее шли на контакт со специалистами.

Наблюдались положительная динамика показателей шкал VAS, MADRS, BDI, единичные случаи нежелательных реакций в виде жалоб на тошноту.

Во 2-й и 3-й группах у большинства больных для купирования ПВН и стабилизации психического состояния монотерапия СИОЗС была неэффективна или ее было недостаточно. У больных спустя 7–10 дней терапии сохранялась выраженная депрессивная симптоматика с повышенной раздражительностью, злобностью, идеями самообвинения, выраженной тревогой, дисфорическими вспышками и бессонницей. У пациентов 2-й и 3-й групп отсутствовала положительная динамика показателей шкал VAS, MADRS, BDI, отмечалось большое количество жалоб на тошноту у больных 2-й группы (29 % больных) и 3-й группы (60 % больных) (Таблица 5).

Таблица 5 – Динамика показателей психометрических шкал

Шкалы	1-й день терапии, среднее значение ± стандартное отклонение	10-й день терапии, среднее значение ± стандартное отклонение	30-й день терапии, среднее значение ± стандартное отклонение
<i>1-я группа</i>			
VAS (мм)	38,37 ± 29,06*	30,42 ± 21,04*	24,46 ± 21,03*
MADRS (баллы)	24,4 ± 4,37**	22,33 ± 4,33**	20,69 ± 4,47**
BDI (баллы)	17,44 ± 7,24***	15 ± 5,43***	14,27 ± 6,71***
<i>2-я группа</i>			
VAS (мм)	66,22 ± 21,56*	64,00 ± 20,34*	41,76 ± 17,27*
MADRS (баллы)	25,42 ± 3,04**	24,77 ± 3,60**	22,58 ± 3,39**
BDI (баллы)	19,29 ± 5,29***	18,41 ± 4,46***	16,49 ± 5,91***
<i>3-я группа</i>			
VAS (мм)	58,75 ± 24,78*	56,45 ± 21,46*	32,86 ± 17,87*
MADRS (баллы)	25,82 ± 3,94**	24,71 ± 3,44**	22,18 ± 3,81**
BDI (баллы)	19,82 ± 5,85***	18,61 ± 4,62***	16,14 ± 6,35***
Примечание – * – p – p-value (критерий Краскела – Уоллиса) < 0,05; **– p – p-value (критерий Краскела – Уоллиса) < 0,05; ***– p – p-value (критерий Краскела – Уоллиса) < 0,05.			

Опираясь на критерии эффективности, большинству больных 2-й и 3-й групп назначалась комбинированная психофармакотерапия в зависимости от преобладания того или иного компонента ПВН (Таблица 6).

Таблица 6 – Анализ эффективности психофармакотерапии

	1-я группа	2-я группа	3-я группа	p
<i>n</i>	74	204	47	
Монотерапия СИОЗС	47 (63 %)	72 (35 %)	7 (15 %)	< 0,005
Комбинированная психофармакотерапия	20 (27 %)	128 (62 %)	40 (85 %)	< 0,001
Примечание – p – p-value (критерий χ^2 Пирсона).				

При отсутствии антидепрессивного эффекта от терапии СИОЗС больным назначались Амитриптилин в дозе 150–200 мг в сутки на срок до 6 месяцев или Миртазапин в дозе 30–60 мг в сутки на срок до 6 месяцев. Выявлено, что у пациентов с зависимостью от психостимуляторов чаще всего в качестве эпизодического употребления встречается прием каннабиноидов, опиоидов, алкоголя и нескольких ПАВ одновременно. У 14,5 % больных с зависимостью от психостимуляторов встречалась коморбидная психиатрическая патология.

Клиническая характеристика пациентов (особенности наследственной отягощенности, формирования зависимости) по группам представлена в Таблице 7.

Таблица 7 – Клинические характеристики больных по группам

	1-я группа	2-я группа	3-я группа	p	
<i>n</i>	74	204	47		
Наследственная отягощенность	наркологические заболевания	40 (54 %)	133 (65 %)	17 (36 %)	< 0,05
	психиатрические заболевания	4 (5 %)	15 (20 %)	29 (62 %)	< 0,05
Первые пробы наркотиков (кроме психостимуляторов) (лет \pm стандартное отклонение)	16 \pm 2,63	14,16 \pm 2,13	15,39 \pm 2,53	< 0,05	
Первые пробы алкоголя (лет \pm стандартное отклонение)	14 \pm 2,93	12,00 \pm 2,51	13,25 \pm 1,86	< 0,05	
Сроки формирования СО (дни)	> 14	< 14	< 14	< 0,05	
Структура СО	АН, ДС	АН, ДС, ПП, СР	АН, ДС		
Длительность СО (сутки \pm стандартное отклонение)	2,78 \pm 2,85	от 3,06 \pm 3,14 до 6,47 \pm 5,18	4,25 \pm 3,11	< 0,05	
Примечание – p – p-value (критерий Краскела – Уоллиса); АН – аффективные нарушения; ДС – диссомнические расстройства; ПП – психопатологические проявления; СР – соматовегетативные расстройства.					

В результате генотипирования была выявлена частота встречаемости полиморфных вариантов исследуемых генов у больных по группам (Таблица 8).

Таблица 8 – Частота встречаемости полиморфных вариантов исследуемых генов у больных по группам

		1-я группа	2-я группа	3-я группа
<i>n</i>		74	204	47
<i>CYP2C19*17</i>	<i>CC</i>	57 (77 %)	72 (35 %)	14 (30 %)
	<i>CT</i>	12 (16 %)	115 (56 %)	30 (64 %)
	<i>TT</i>	5 (7 %)	17 (8 %)	3 (6 %)
HWE p-value		0,597	0,597	0,597
<i>CYP2C19*2</i>	<i>GG</i>	62 (84 %)	131 (64 %)	33 (70 %)
	<i>GA</i>	10 (13,5 %)	58 (28 %)	12 (26 %)
	<i>AA</i>	2 (2,7 %)	15 (7 %)	2 (4 %)
HWE p-value		0,617	0,617	0,617
<i>5-HTTLPR</i>	<i>LL</i>	30 (40,5 %)	79 (39 %)	16 (33 %)
	<i>SL</i>	33 (45 %)	91 (45 %)	24 (52 %)
	<i>SS</i>	11 (15 %)	34 (17 %)	7 (15 %)
HWE p-value		0,217	0,217	0,217
<i>HTR2A</i>	<i>GG</i>	34 (42 %)	67 (33 %)	17 (37 %)
	<i>GA</i>	37 (46 %)	97 (48 %)	23 (48 %)
	<i>AA</i>	10 (12 %)	41 (20 %)	7 (15 %)
HWE p-value		0,393	0,393	0,393
<i>HTR2C</i>	<i>G</i>	71 (87 %)	161 (79 %)	42 (89 %)
	<i>CG</i>	2 (2,5 %)	13 (6 %)	2 (4 %)
	<i>C</i>	8 (10 %)	30 (15 %)	3 (7 %)
p-value (критерий χ^2 Пирсона)		0,851	0,851	0,851
<i>BDNF</i>	<i>GG</i>	50 (68 %)	132 (65 %)	26 (55 %)
	<i>GA</i>	20 (27 %)	54 (26 %)	16 (34 %)
	<i>AA</i>	4 (5 %)	18 (9 %)	5 (11 %)
HWE p-value		0,491	0,491	0,491
Примечание – HWE p-value – частота распределения генотипов согласно закону Харди – Вайнберга.				

В результате факторного анализа наиболее значимых клинических характеристик и генетических биомаркеров пациентов было сформировано понятие персонализированного клинико-генетического профиля пациента с зависимостью от психостимуляторов. Персонализированный клинико-генетический профиль – это совокупность клинических, личностных и генетических факторов, влияющих на формирование и течение зависимости, а также эффективность лечебных и реабилитационных мероприятий.

1 – Персонализированный клинико-генетический профиль пациентов с зависимостью только от психостимуляторов.

Личностные характеристики. Темперамент: низкие показатели по шкале «Стремление к новизне» (11,00 [10,00; 15,00] баллов), низкие показатели по шкалам «Предотвращение вреда» (8,00 [6,00; 11,00] баллов), «Зависимость от награды» (8,00 [7,00; 10,00] баллов) и «Выносливость» (3,00 [2,00; 4,00] баллов).

Эти характеристики определяют личность с преобладанием шизоидных черт. Внимание их, как правило, избирательно и направлено на поиск и употребление наркотических веществ. Согласно психобиологической модели Р. Клонинджера, для пациентов с такими показателями характерно снижение критического отношения к своему состоянию и заболеванию, а также самоконтроля и саморегуляции поведения согласно ситуации.

Характер: высокие показатели по шкале «Самоуправляемость» (17,00 [15,00; 19,00] баллов), средние – по шкале «Кооперация» (12,00 [10,00; 16,00] баллов) и низкие – по шкале «Самотрансцендентность» (8,00 [5,00; 11,00] баллов). Благодаря высокой внушаемости и умению сотрудничать, пациенты легко идут на контакт и поддерживают его, быстро адаптируются к изменяющимся внешним условиям, в том числе к лечебно-реабилитационному процессу. Это выражается в наибольшем количестве больных данного профиля, прошедших стационарную реабилитацию (71 %, $p < 0,01$).

Клинические характеристики. Высокий удельный вес наследственной отягощенности наркологическими заболеваниями. Медленное формирование зависимости: более поздний возрастом первых проб наркотиков (кроме психостимуляторов) ($16 \pm 2,63$ лет) и алкоголя ($14 \pm 2,93$ лет). Сроки формирования СО составили 2 недели и больше. В структуре СО преобладают аффективные нарушения и диссомнические расстройства. Длительность СО составляет до 3 суток ($2,78 \pm 2,85$ сут.).

В постабстинентный период преобладают депрессивно-дисфорические расстройства в виде сниженного фона настроения без выраженной моторной и

идеаторной заторможенности, отмечается повышенная раздражительность при внешних воздействиях, не доходящая до уровня дисфорических вспышек (шкала MADRS: 22,00 [20,00; 25,00] баллов, $p = 0,007$; шкала BDI: 19,00 [10,00; 23,00] баллов, $p = 0,02$) (Таблица 9).

Таблица 9 – Клиника постабстинентного периода у больных 1-го персонализированного клинико-генетического профиля

Вид ПАВ	Клинические проявления
Психостимуляторы	Депрессивно-дисфорические нарушения; Тоскливый фон настроения; Раздражительность

Интенсивность ПВН у пациентов данного профиля умеренная и быстро снижается (шкала VAS: $38,37 \pm 29,06$ мм; 30,00 [10,00; 60,00] мм, $p = 0,001$). Среди компонентов ПВН преобладают аффективные нарушения (Таблица 10).

Таблица 10 – Характеристика ПВН у больных 1-го персонализированного клинико-генетического профиля

Показатель	Характеристика
Интенсивность ПВН (шкала VAS)	$38,37 \pm 29,06$ мм
Компоненты ПВН	Аффективный

Тяжесть зависимости. Нарушениям значительной тяжести соответствует ряд жизненных сфер: работа или средства к существованию (шкала ASI: 9,00 [1,00; 9,00] баллов, $p = 0,001$), употребление наркотиков (шкала ASI: 9,00 [9,00; 9,00] баллов, $p = 0,001$), семейный и социальный статус (шкала ASI: 9,00 [5,00; 9,00] баллов, $p = 0,012$), психический статус (шкала ASI: 5,00 [2,00; 8,00] баллов, $p = 0,001$).

Генетические характеристики профиля. Фармакогенетические биомаркеры: преобладают генотип *CC* гена *CYP2C19*17* (77 %) и генотип *GG* гена *CYP2C19*2* (84 %), соответствующие нормальному метаболизму СИОЗС (Эсциталопрам) в организме. Для коррекции психического статуса наиболее эффективна монотерапия СИОЗС в среднетерапевтических дозировках (63 %, $p < 0,005$). Спустя 10–14 дней монотерапии СИОЗС у пациентов 1-й группы

наблюдались повышение эмоционального фона, уменьшение раздражительности, пациенты охотнее шли на контакт со специалистами. Наблюдалась положительная динамика показателей шкалы VAS ($30,42 \pm 21,04$ мм), шкалы MADRS ($22,33 \pm 4,33$ баллов), шкалы BDI ($15 \pm 5,43$ баллов), отмечались единичные случаи нежелательных реакций в виде жалоб на тошноту. У пациентов с генотипами *SS* и *SL* (35 %) полиморфного варианта 5-*HTTLPR* гена *SLC6A4*; *GA* и *AA* (36 %) гена *HTR2A*; *G* (56 %) гена *HTR2C*; *GG* (53 %) гена *BDNF* эффективна стандартная мотивационная работа (мотивационное интервью, когнитивно-поведенческая терапия, поведенческий тренинг) на прохождение амбулаторной и стационарной реабилитации. У пациентов сочетание генотипов *SS* и *SL* полиморфного варианта 5-*HTTLPR* гена *SLC6A4* ($10,33 \pm 3,39$ мес.); *GA* и *AA* гена *HTR2A* ($9,66 \pm 4,38$ мес.); *CG* и *G* гена *HTR2C* ($10,50 \pm 3,81$ мес.); *GG* гена *BDNF* ($9,91 \pm 4,23$ мес.) ассоциировано с более продолжительными ремиссиями.

Оценка тяжести зависимости в динамике. У больных данного профиля наблюдается наиболее положительная динамика основных жизненных сфер в результате проведенных лечебно-реабилитационных мероприятий: работа или средства к существованию (шкала ASI: 1,00 [0,00; 3,00] баллов, $p = 0,001$), употребление наркотиков (шкала ASI: 1,00 [0,00; 2,00] баллов, $p = 0,001$), семейный и социальный статус (шкала ASI: 1,00 [1,00; 2,00] баллов, $p = 0,001$), психический статус (шкала ASI: 1,00 [0,00; 1,00] баллов, $p = 0,001$). Это выражается в наименьшем количестве рецидивов заболевания (15 %, $p < 0,001$) и ремиссиях от 6 до 12 месяцев у 81 % пациентов данного профиля ($p < 0,001$).

2 – Персонализированный клинико-генетический профиль пациентов с зависимостью от психостимуляторов и эпизодическим употреблением других ПАВ.

Личностные характеристики. Темперамент: высокие показатели по шкале «Стремление к новизне» ($15,00 [12,00; 17,00]$ баллов) и низкие показатели по шкалам «Предотвращение вреда» ($8,00 [5,50; 10,50]$ баллов), «Зависимость от

награды» (8,00 [6,50; 9,00] баллов) и «Выносливость» (2,00 [2,00; 3,50] баллов). Данные характеристики соответствуют выраженным антисоциальным чертам личности. Согласно психобиологической модели Р. Клонинджера, больные с такими показателями отличаются криминальным поведением, судимостями, агрессивностью. Всю свою энергию они направляют на поиск и употребление ПАВ, часто для усиления эйфории, получения новых ощущений или смягчения СО употребляли несколько ПАВ. При этом наблюдается сниженная критика к заболеванию и своему состоянию, несмотря на очевидные вредные последствия. Пациенты отличаются низкой привязанностью к социальному окружению, низкой работоспособностью и невозможностью выносить длительное эмоциональное и психическое напряжение.

Характер: средние или низкие показатели по шкале «Кооперация» (12,00 [12,00; 18,00] баллов), высокие – по шкале «Самоуправляемость» (17,00 [11,00; 18,00] баллов) и низкие – по шкале «Самотрансцендентность» (7,00 [5,00; 9,00] баллов). Низкая «Кооперация» у больных проявляется в нежелании идти на контакт и считаться с мнением окружающих, крайнем эгоизме и себялюбии, подозрительности. Высокая «Самоуправляемость» отражается в упрямстве, тугоподвижности и вязкости мышления по отношению к изменению своего поведения и привычной деятельности, направленной на употребление ПАВ. Низкая «Самотрансцендентность» говорит об их низкой духовности. Специалистам требуется приложить максимум усилий для удержания пациентов данного профиля в лечебно-реабилитационной программе, в конечном итоге это выражается в большем количестве срывов (69 %, $p < 0,03$) и рецидивов (64 %, $p < 0,001$) заболевания.

Клинические характеристики профиля: зависимость от психостимуляторов и эпизодическое употребление других ПАВ (каннабиноиды, опиоиды, алкоголь и сразу несколько ПАВ). Высокий удельный вес наследственной отягощенности психическими и наркологическими заболеваниями. Быстрое формирование зависимости. Ранний возраст первых проб наркотиков ($14,16 \pm 2,13$ лет) и алкоголя

(12,00 ± 2,51 лет). Сроки формирования СО составили меньше 2 недель. В структуре СО преобладают аффективные нарушения, диссомнические расстройства, психопатологические проявления, соматовегетативные расстройства. Длительность СО составляет от 3,06 ± 3,14 сут. до 6,47 ± 5,18 сут. Клинические проявления в постабстинентном периоде различаются в зависимости от ПАВ, употребляемого вместе с психостимуляторами (Таблица 11).

Таблица 11 – Клиника постабстинентного периода у больных 2-го персонализированного клинико-генетического профиля

Вид ПАВ	Клинические проявления
Психостимуляторы + каннабиноиды	Тревожно-депрессивные нарушения; Тревожно-ипохондрические переживания; Моторная ажитация
Психостимуляторы + опиоиды	Дисфорические нарушения; Тревожно-злобный фон настроения; Дисфорические вспышки; Тревожные переживания с соматовегетативными жалобами; Стойкая бессонница
Психостимуляторы + алкоголь	Астено-депрессивные нарушения; Гипостения
Психостимуляторы + несколько ПАВ	Депрессивно-дисфорические нарушения; Тревожные переживания; Дисфорические вспышки; Суицидальные мысли

Наблюдались выраженные депрессивные расстройства у большинства больных (шкала MADRS: от 20,00 [18,00; 24,00] баллов до 23,00 [21,00; 25,00] баллов, $p = 0,001$; шкала BDI: от 18,00 [14,00; 20,00] баллов до 20,00 [18,00; 22,00] баллов, $p = 0,004$).

Интенсивность ПВН у пациентов данного профиля была максимальной. Наибольшие значения наблюдаются у больных, эпизодически употребляющих вместе с психостимуляторами опиоиды, и составляют 66,22 ± 21,56 мм (Таблица 12).

Среди компонентов ПВН преобладают аффективный, идеаторный и поведенческий (Таблица 13). Интенсивность ПВН снижается медленно.

Таблица 12 – Интенсивность ПВН в постабстинентный период у больных 2-го персонализированного клинико-генетического профиля (VAS)

Сочетание ПАВ	p-value (тест Шапиро – Уилка)	n	Медиана [Квартиль 1; Квартиль 3]	Среднее значение ± стандартное отклонение	Минимум	Максимум
ПС + ТГК	< 0,05	67	50,00 [20,00; 70,00]	46,63 ± 27,98	0,00	90,00
ПС + ОПИ	< 0,05	44	70,00 [60,00; 80,00]	66,22 ± 21,56	10,00	90,00
ПС + АЛК	< 0,05	48	70,00 [55,00; 80,00]	65,00 ± 21,34	5,00	90,00
ПС + ПАВ	0,15	45	70,00 [35,00; 80,00]	56,92 ± 28,16	5,00	90,00

Примечание – p-value = 0,001 (тест Краскела – Уоллиса); ПС – психостимуляторы; ТГК – тетрагидроканнабинол; ОПИ – опиоиды; АЛК – алкоголь; ПАВ – несколько ПАВ.

Таблица 13 – Компоненты ПВН, преобладающие у обследованных больных 2-го персонализированного клинико-генетического профиля

Сочетание ПАВ	Компоненты ПВН
ПС + ТГК	Аффективный + идеаторный
ПС + ОПИ	Аффективный + поведенческий + вегетативный
ПС + АЛК	Аффективный + идеаторный
ПС + ПАВ	Аффективный + поведенческий + сенсорный

Примечание – ПС – психостимуляторы; ТГК – тетрагидроканнабинол; ОПИ – опиоиды; АЛК – алкоголь; ПАВ – несколько ПАВ.

Тяжесть зависимости. Нарушениям значительной и крайне тяжелой степени соответствует ряд жизненных сфер: работа или средства к существованию (шкала ASI: 9,00 [3,00; 9,00] баллов, $p = 0,001$), употребление наркотиков и алкоголя (шкала ASI: 9,00 [9,00; 9,00] баллов, $p = 0,001$), семейный и социальный статус (шкала ASI: 9,00 [5,00; 9,00] баллов, $p = 0,012$), психический статус (шкала ASI: 5,00 [2,00; 7,00] баллов, $p = 0,001$).

Генетические характеристики профиля. Фармакогенетические биомаркеры: преобладают генотипы *CT* и *TT* (65 %) гена *CYP2C19*17*; *GA* и *AA* (36 %) гена *CYP2C19*2*, соответствующие сверхбыстрому, замедленному или отсутствию метаболизма СИОЗС (Эсциталопрам). Для коррекции психического статуса неэффективна монотерапия СИОЗС (35 %, $p < 0,005$). У большинства больных применяются антидепрессанты других групп (Амитриптилин и Миртазапин) и комбинированная психофармакотерапия (62 %, $p < 0,001$). У большинства больных для купирования ПВН и стабилизации психического

состояния монотерапия СИОЗС была неэффективна или ее было недостаточно. У больных спустя 7–10 дней терапии сохранялась выраженная депрессивная симптоматика с повышенной раздражительностью, злобностью, идеями самообвинения, выраженной тревогой, дисфорическими вспышками и бессонницей. У пациентов отсутствовала положительная динамика показателей шкалы VAS ($64,00 \pm 20,34$ мм), шкалы MADRS ($24,77 \pm 3,60$ баллов), шкалы BDI ($18,41 \pm 4,46$ баллов), отмечалось большое количество жалоб на тошноту (29 % больных). В зависимости от интенсивности патологического влечения к ПАВ и преобладающего компонента ПВН назначались антипсихотик (Перициазин) и/или нормотимик (Карбамазепин) и/или антидепрессант (Амитриптилин или Миртазапин). После этого наблюдались уменьшение интенсивности ПВН и стабилизация психического состояния большинства пациентов.

У пациентов с генотипами *SS* и *SL* (от 32 % до 45 %) полиморфного варианта 5-*HTTLPR* гена *SLC6A4*; *GA* и *AA* (от 29 % до 45 %) гена *HTR2A*; *G* (от 48 % до 51 %) гена *HTR2C*; *GG* (от 32 % до 51 %) гена *BDNF* эффективны усиленные модифицированные мотивационные техники (выездная мотивационная интервенция, семейная мотивационная интервенция), направленные на прохождение реабилитации только в стационарных условиях. У пациентов сочетание генотипов *SS* и *SL* (от $5,59 \pm 5,16$ мес. до $8,78 \pm 4,99$ мес.) полиморфного варианта 5-*HTTLPR* гена *SLC6A4*; *GG* (от $5,82 \pm 5,27$ мес. до $8,73 \pm 4,95$ мес.) гена *HTR2A*; *CG* и *C* (от $5,75 \pm 5,39$ мес. до $9,43 \pm 4,39$ мес.) гена *HTR2C*; *GA* и *AA* (от $6,25 \pm 4,97$ мес. до $9,60 \pm 4,22$ мес.) гена *BDNF* ассоциировано с более продолжительными ремиссиями.

В данном профиле выделена особая группа пациентов, зависимых от психостимуляторов и с эпизодическим употреблением каннабиноидов, у которых сочетание генотипов *LL* ($9,68 \pm 4,30$ мес.) полиморфного варианта 5-*HTTLPR* гена *SLC6A4*; *GG* ($9,56 \pm 4,58$ мес.) гена *HTR2A*; *G* ($10,31 \pm 3,75$ мес.) гена *HTR2C*; *GG* ($9,69 \pm 4,36$ мес.) гена *BDNF* ассоциировано с более продолжительными ремиссиями.

Оценка тяжести зависимости в динамике. У больных данного профиля при выписке из стационара наблюдается незначительная положительная динамика нарушений в основных жизненных сферах: работа или средства к существованию (шкала ASI: от 1,00 [1,00; 2,00] баллов до 7,00 [3,00; 9,00] баллов, $p = 0,001$), употребление наркотиков и алкоголя (шкала ASI: от 2,00 [2,00; 9,00] баллов до 9,00 [2,00; 9,00] баллов, $p = 0,001$), семейный и социальный статус (шкала ASI: от 2,00 [1,00; 4,00] баллов до 9,00 [3,00; 9,00] баллов, $p = 0,001$), психический статус (шкала ASI: от 2,00 [0,00; 3,00] баллов до 3,00 [2,00; 7,00] баллов, $p = 0,001$). Это выражается в большом количестве срывов (69 %, $p < 0,03$), переходящих в рецидив заболевания (64 %, $p < 0,001$), при этом ремиссий длительностью от 6 до 12 месяцев удалось достичь 54 % больных ($p < 0,001$).

Пациентам этого профиля требуется дополнительная психотерапевтическая проработка (когнитивно-поведенческая и личностно-ориентированная психотерапия) в основных жизненных сферах.

3 – Персонализированный клинико-генетический профиль пациентов с зависимостью от психостимуляторов и коморбидной психиатрической патологией.

Личностные характеристики. Темперамент: высокие показатели по шкале «Стремление к новизне» (13,00 [11,00; 14,25] баллов) и низкие – по шкалам «Предотвращение вреда» (7,00 [5,00; 9,00] баллов), «Зависимость от награды» (7,50 [6,00; 10,00] баллов) и «Выносливость» (3,00 [2,00; 3,00] баллов). Высокое «Стремление к новизне» у данных больных отражается в их нестабильном психическом состоянии и стремлении пациентов стабилизировать его при помощи активного поиска и употребления ПАВ.

Характер: преобладают средние показатели по шкале «Самоуправляемость» (15,00 [14,00; 17,25] баллов), средние – по шкале «Кооперация» (16,00 [9,00; 17,00] баллов) и высокие – по шкале «Самотрансцендентность» (10,00 [7,50; 14,00] баллов). Пациенты с подозрительностью и недоверием относятся ко всему новому, отличаются

сниженным самоконтролем и саморегуляцией своего поведения к изменяющимся внешним условиям. Высокая «Самотрансцендентность» у больных данного профиля отражает сопутствующую психиатрическую патологию.

Клиническая характеристика профиля: зависимость только от психостимуляторов. Высокий удельный вес наследственной отягощенности психическими заболеваниями. У больных данного профиля вместе с зависимостью от психостимуляторов определяется коморбидная психиатрическая патология. Психиатрическая патология у большинства больных была диагностирована психиатром до включения в исследование. Большинство больных из этого профиля находились под наблюдением у психиатра. Во время включения в исследование основным диагнозом был наркологический. У пациентов этого профиля отмечались следующие особенности формирования зависимости. Ранний возраст первых проб наркотиков (кроме психостимуляторов) ($15,39 \pm 2,53$ лет) и алкоголя ($13,25 \pm 1,86$ лет). Первые пробы психостимуляторов у больных данной группы наблюдаются в возрасте $18,39 \pm 4,95$ лет и в большинстве случаев связаны с развитием психического заболевания. Формирование СО у больных данного профиля на фоне коморбидной психиатрической патологии составляет менее 2 недель ($9,36 \pm 11,57$ дней). В структуре СО преобладают аффективные нарушения и диссомнические расстройства. Длительность СО у большинства больных составляет $4,25 \pm 3,11$ суток. В постабстинентный период преобладают различные аффективные нарушения в рамках ПВН (шкала MADRS: 25,00 [22,00; 25,00] баллов, $p = 0,05$; шкала BDI: 20,00 [18,00; 25,00] баллов, $p = 0,005$).

Структура аффективных нарушений отличается в зависимости от сопутствующей коморбидной патологии (Таблица 14).

Интенсивность ПВН у пациентов данного профиля высокая и составляет $58,75 \pm 24,78$ мм. Среди компонентов ПВН преобладают аффективный и идеаторный. Интенсивность ПВН снижается медленно (Таблица 15).

Таблица 14 – Клиника постабстинентного периода у больных 3-го персонализированного клинико-генетического профиля

Шизотипическое расстройство	Депрессивные нарушения с тоской; Тревожные расстройства; Моторная заторможенность
Депрессивный эпизод	Депрессивные нарушения с ангедонией; Самообвинение, суицидальные мысли; Моторная заторможенность
Генерализованное тревожное расстройство	Депрессивные нарушения с выраженными тревожными расстройствами; Чувство страха; Соматические жалобы

Таблица 15 – Характеристика ПВН у больных 3-го персонализированного клинико-генетического профиля

Показатель	Характеристика
Интенсивность ПВН (шкала VAS)	58,75 ± 24,78 мм
Компоненты ПВН	Аффективный + идеаторный

Тяжесть зависимости. Нарушениям значительной и крайне тяжелой степени соответствует ряд жизненных сфер: работа или средства к существованию (шкала ASI: 9,00 [8,00; 9,00] баллов, $p = 0,001$), употребление наркотиков (шкала ASI: 9,00 [9,00; 9,00] баллов, $p = 0,001$), семейный и социальный статус (шкала ASI: 8,00 [5,00; 9,00] баллов, $p = 0,012$), психический статус (шкала ASI: 9,00 [8,00; 9,00] баллов, $p = 0,001$). Все эти сферы требуют немедленного вмешательства и коррекции.

Генетические характеристики профиля. Фармакогенетические биомаркеры: преобладают генотипы *CT* и *TT* (70 %) гена *CYP2C19*17*; больше больных с генотипами *GA* и *AA* (30 %) гена *CYP2C19*2*, соответствующими сверхбыстрому, замедленному или отсутствию метаболизма СИОЗС (Эсциталопрам).

У большинства больных для купирования ПВН и стабилизации психического состояния монотерапия СИОЗС была неэффективна или ее было недостаточно (15 %, $p < 0,005$). У большинства больных применяются антидепрессанты других групп (Амитриптилин и Миртазапин) и комбинированная психофармакотерапия (85 %, $p < 0,001$). Спустя 7–10 дней терапии сохранялись соматические жалобы, жалобы на тревогу, чувство страха,

депрессивные нарушения с тоской, ангедонией, идеи самообвинения, суицидальные мысли.

У пациентов отсутствовала положительная динамика показателей шкал VAS ($56,45 \pm 21,46$ мм), MADRS ($24,71 \pm 3,44$ баллов), BDI ($18,61 \pm 4,62$ баллов), отмечалось большое количество жалоб на тошноту (60 % больных). В зависимости от интенсивности патологического влечения к ПАВ и преобладающего компонента ПВН назначались антипсихотик (Перициазин) и/или нормотимик (Карбамазепин) и/или антидепрессант (Амитриптилин или Миртазапин). После этого наблюдались уменьшение интенсивности ПВН и стабилизация психического состояния большинства пациентов.

Пациенты с генотипами *SS* и *SL* (37 %) полиморфного варианта 5-*HTTLPR* гена *SLC6A4*; *GA* и *AA* (33 %) гена *HTR2A*; *G* (47 %) гена *HTR2C*; *GG* (34 %) гена *BDNF* отличаются особой тяжестью коморбидной патологии, показывают хорошие результаты лечения только при использовании усиленных мотивационных техник, модифицированных для коморбидных больных только в стационарных условиях с привлечением семьи и специалистов социальной службы.

У пациентов сочетание генотипов *SS* и *SL* ($10,33 \pm 3,39$ мес.) полиморфного варианта 5-*HTTLPR* гена *SLC6A4*; *GG* ($9,36 \pm 4,54$ мес.) гена *HTR2A*; *CG* и *C* ($10,50 \pm 3,00$ мес.) гена *HTR2C*; *GA* и *AA* ($8,27 \pm 4,58$ мес.) гена *BDNF* ассоциировано с более продолжительными ремиссиями.

Оценка тяжести зависимости в динамике. У больных данного профиля при выписке из стационара наблюдается незначительная положительная динамика нарушений в основных жизненных сферах: работа или средства к существованию (шкала ASI: 9,00 [8,00; 9,00] баллов, $p = 0,001$), семейный и социальный статус (шкала ASI: 4,00 [3,00; 5,00] баллов, $p = 0,001$), психический статус (шкала ASI: 5,00 [2,75; 5,50] баллов, $p = 0,001$). Это выражается в большом количестве срывов (60 %, $p < 0,03$), переходящих в рецидив заболевания (65 %, $p < 0,001$), при этом ремиссий длительностью от 6 до 12 месяцев удалось достичь 62 % больных ($p < 0,001$).

У пациентов этого профиля требуется дополнительная психотерапевтическая коррекция (когнитивно-поведенческая и личностно-ориентированная психотерапия) психических расстройств в структуре коморбидного психиатрического заболевания.

ВЫВОДЫ

1. В результате факторного анализа наиболее значимых данных для формирования персонализированного подхода к терапии созданы три персонализированных клинико-генетических профиля пациентов с зависимостью от психостимуляторов.

2. Первый профиль характерен для группы пациентов с зависимостью только от психостимуляторов.

2.1. У пациентов данного профиля отмечаются высокий уровень наследственной отягощенности наркологическими заболеваниями, медленное формирование зависимости, умеренная интенсивность патологического влечения к ПАВ с преобладанием в структуре аффективного компонента.

2.2. Для клинических проявлений в постабстинентном периоде наиболее характерны депрессивно-дисфорические нарушения, тоскливый фон настроения, раздражительность.

2.3. В структуре личности преобладают шизоидные черты, ведомость, потребность в помощи со стороны, относительная сохранность критических способностей, что способствует их лучшей адаптации к лечебно-реабилитационному процессу.

2.4. В фармакогенетическом статусе преобладают генотипы *CC* гена *CYP2C19*17* и *GG* гена *CYP2C19*2*. Для коррекции аффективных нарушений показана монотерапия СИОЗС в среднетерапевтических дозировках. Эффективность монотерапии достигает 63 % ($p < 0,005$).

2.5. В фармакодинамическом статусе преобладают генотипы *SS* и *SL* полиморфного варианта *5-HTTLPR* гена *SLC6A4*; *GA* и *AA* гена *HTR2A*; *G* гена

HTR2C; *GG* гена *BDNF*. Для коррекции расстройств в мотивационной сфере показаны стандартизированные мотивационные техники (мотивационное интервью, когнитивно-поведенческая терапия, поведенческий тренинг) в стационарных и амбулаторных условиях. Индекс тяжести зависимости через 12 месяцев реабилитации снижается с 9 до 1 балла.

3. Второй профиль характерен для группы пациентов с зависимостью от психостимуляторов и эпизодическим употреблением других ПАВ (каннабиноиды, опиоиды, алкоголь, несколько ПАВ).

3.1. У пациентов данного профиля отмечаются высокий уровень наследственной отягощенности наркологическими и психическими заболеваниями, быстрое формирование зависимости, максимальная интенсивность патологического влечения к ПАВ с преобладанием аффективного, поведенческого и идеаторного компонентов.

3.2. Для клинических проявлений в постабстинентном периоде наиболее характерны тревожно-ипохондрические переживания, тревожно-злобный фон настроения, дисфорические вспышки, стойкая бессонница, суицидальные мысли.

3.3. В структуре личности преобладают антисоциальные черты, криминальное поведение, эгоцентричность, отсутствие потребности в помощи со стороны, снижение критических способностей, что затрудняет их адаптацию к лечебно-реабилитационному процессу.

3.4. В фармакогенетическом статусе преобладают генотипы *CT* и *TT* гена *CYP2C19*17*; *GA* и *AA* гена *CYP2C19*2*. Для коррекции аффективных нарушений применение СИОЗС не показано, показаны применение антидепрессантов других групп и комбинированная психофармакотерапия.

3.5. В фармакодинамическом статусе преобладают генотипы *SS* и *SL* полиморфного варианта *5-HTTLPR* гена *SLC6A4*; *GA* и *AA* гена *HTR2A*; *G* гена *HTR2C*; *GG* гена *BDNF*. Для коррекции расстройств в мотивационной сфере показаны усиленные модифицированные мотивационные техники только в стационарных условиях. Индекс тяжести зависимости через 12 месяцев

реабилитации снижается с 9 до 6 баллов. Пациентам этого профиля требуется дополнительная психотерапевтическая проработка (когнитивно-поведенческая и личностно-ориентированная психотерапия) в основных жизненных сферах.

4. Третий профиль характерен для группы пациентов с зависимостью от психостимуляторов и коморбидной психиатрической патологией.

4.1. У пациентов данного профиля отмечаются высокий уровень наследственной отягощенности психическими заболеваниями, быстрое формирование зависимости, высокая интенсивность патологического влечения к ПАВ с преобладанием аффективного и идеаторного компонентов.

4.2. В качестве коморбидной психиатрической патологии у пациентов данного профиля чаще всего встречаются «Шизотипическое расстройство» (F21; 64 %), «Генерализованное тревожное расстройство» (F41.1; 21 %), «Депрессивный эпизод» разной степени тяжести (F32; 15 %). У пациентов с шизотипическим расстройством тяжесть коморбидных расстройств усугубляет течение зависимости и проявляется депрессивными нарушениями с тоскливым оттенком, тревожными расстройствами, моторной заторможенностью. У пациентов с генерализованным тревожным расстройством в структуре аффективных нарушений преобладают депрессивные нарушения с выраженной тревогой, чувством страха, соматическими жалобами. У пациентов с депрессивным эпизодом разной степени тяжести в структуре аффективных нарушений преобладают депрессивные нарушения с ангедонией, самообвинением, суицидальными мыслями, моторной заторможенностью.

4.3. В фармакогенетическом статусе преобладают генотипы *CT* и *TT* гена *CYP2C19*17*; *GA* и *AA* гена *CYP2C19*2*. Для коррекции аффективных нарушений применение СИОЗС не показано, показаны применение антидепрессантов других групп и комбинированная психофармакотерапия с учетом коморбидной патологии.

4.4. В фармакодинамическом статусе преобладают генотипы *SS* и *SL* полиморфного варианта *5-HTTLPR* гена *SLC6A4*; *GA* и *AA* гена *HTR2A*; *G* гена *HTR2C*; *GG* гена *BDNF*. Для коррекции расстройств в мотивационной сфере

показаны усиленные мотивационные техники, модифицированные для коморбидных больных только в стационарных условиях с привлечением семьи и специалистов социальной службы. Индекс тяжести зависимости через 12 месяцев реабилитации снижается с 9 до 4 баллов. Пациентам этого профиля требуется дополнительная психотерапевтическая коррекция (когнитивно-поведенческая и личностно-ориентированная психотерапия) психических расстройств в структуре коморбидного психиатрического заболевания.

5. Разработанный персонализированный алгоритм выбора тактики психофармакотерапии и психотерапевтического ведения пациентов с зависимостью от психостимуляторов на основе определения клинико-генетического профиля больного позволяет увеличить продолжительность терапевтических ремиссий и повышает их качество.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Для определения персонализированного клинико-генетического профиля пациента с зависимостью от психостимуляторов необходимо определять:

1. Особенности темперамента и характера пациента, степень заострения патохарактерологических черт личности. Рекомендовано использовать опросник темперамента и характера (Temperament and Character Inventory, TCI-125);

2. Клинические особенности пациента: уровень наследственной отягощенности, употребление других ПАВ вместе с психостимуляторами, наличие и тяжесть коморбидной психиатрической патологии;

3. Интенсивность ПВН и ведущий компонент или компоненты ПВН. Рекомендовано использовать визуально-аналоговую шкалу ПВН (Visual Analogue Scale, VAS) [Крупницкий Е.М., Борцов А.В., 2005];

4. Тяжесть аффективных нарушений в постабстинентном периоде и перед выпиской из стационара. Рекомендовано использовать шкалу оценки тяжести депрессии Монтгомери – Асберга (Montgomery – Asberg Depression Rating,

MADRS), для самодиагностики уровня депрессии – тест-опросник Бека (Beck Depression Inventory, BDI);

5. Тяжесть зависимости от психостимуляторов в постабстинентный период и перед выпиской из стационара путем комплексной оценки основных жизненных сфер. Рекомендовано использовать опросник «Индекс тяжести зависимости» (Addiction Severity Index, ASI);

6. Активность фармакогенетических маркеров (*CYP2C19*17* и *CYP2C19*2*). У пациентов с нормальной активностью (полиморфизмом *CC* гена *CYP2C19*17* и *GG* гена *CYP2C19*2*) для купирования аффективных нарушений показана монотерапия СИОЗС в среднетерапевтических дозировках. У пациентов со сниженной или отсутствием активности *CYP2C19* (полиморфизмы *CT* и *TT* гена *CYP2C19*17*, *GA* и *AA* гена *CYP2C19*2*) монотерапия СИОЗС не показана, эффективны антидепрессанты из других групп и комбинированная (антипсихотик и/или нормотимик) психофармакотерапия;

7. Активность фармакодинамических маркеров, контролирующих работу серотониновой системы (*SLC6A4* (*5-HTTLPR*), *HTR2A*, *HTR2C*) и нейропластических процессов (*BDNF*) головного мозга, с целью более эффективного мотивирования на прохождение курса реабилитации и достижения продолжительной ремиссии.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Агибалова, Т.В. Клинические, личностные и генетические предикторы паттернов употребления психоактивных веществ у больных с зависимостью от психостимуляторов / Т.В. Агибалова, А.О. Кибитов, **К.Н. Поплевченков**. – Текст: непосредственный // Психиатрия на этапах реформ: проблемы и перспективы: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (г. Казань, 23-26 сентября 2015 г.) / Отв. ред.: Н.Г. Незнанов. – Казань: ООО «Альта Астра», 2015. – С. 357-358.

2. Агибалова, Т.В. Клинические, личностные и генетические предикторы вариантов сочетанного употребления психоактивных веществ у пациентов с зависимостью от психостимуляторов. Предварительное исследование /

Т.В. Агибалова, **К.Н. Поплевченков**, А.О. Кибитов. – Текст: непосредственный // Биомаркеры в психиатрии: поиск и перспективы: материалы Российской конференции с международным участием (г. Томск, 12-13 мая 2016 г.). – Томск: Типография «Иван Федоров», 2016. – С. 12-14.

3. Агибалова, Т.В. Клинические, личностные и генетические предикторы вариантов сочетанного употребления психоактивных веществ у пациентов с зависимостью от психостимуляторов. Предварительное исследование / Т.В. Агибалова, А.О. Кибитов, **К.Н. Поплевченков**. – Текст: непосредственный // Актуальные вопросы клинической психиатрии и наркологии: сборник трудов Всероссийской научно-практической конференции психиатров (г. Ростов-на-Дону, 23-24 сентября 2016 г.). – Ростов-на-Дону: ООО «ЛРНЦ «ФЕНИКС», 2016. – С. 43-45.

4. Агибалова, Т.В. Клинические, личностные, генетические предикторы вариантов употребления психоактивных веществ у пациентов с зависимостью от психостимуляторов / Т.В. Агибалова, **К.Н. Поплевченков**, А.О. Кибитов. – Текст: непосредственный // Общественное психическое здоровье: настоящее и будущее: сборник материалов VI Национального конгресса по социальной психиатрии и наркологии (г. Уфа, 18-20 мая 2016 г.). – Москва: Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии имени В.П. Сербского, 2016. – С. 39-40.

5. Агибалова, Т.В. Клинические профили пациентов с зависимостью от психостимуляторов / Т.В. Агибалова, **К.Н. Поплевченков**. – Текст: непосредственный // Наркология. – 2017. – Т. 16, № 6(186). – С. 36-41.

6. **Поплевченков, К.Н.** Клинические и личностные особенности у больных, употребляющих психостимуляторы и другие психоактивные вещества / К.Н. Поплевченков, Т.В. Агибалова. – Текст: непосредственный // Вопросы наркологии. – 2017. – № 8(156). – С. 140-142.

7. Поплевченков, К.Н. Клинические и личностные особенности у больных, употребляющих психостимуляторы и другие психоактивные вещества / **К.Н. Поплевченков**, Т.В. Агибалова. – Текст: непосредственный // Школа В.М. Бехтерева: от истоков до современности: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием (г. Санкт-Петербург, 18-19 мая 2017 г.). – Санкт-Петербург: Альта Астра, 2017. – С. 332-334.

8. Промежуточный анализ результатов реализации программы лечения страдающих наркотической зависимостью пациентов пролонгированным инъекционным Налтрексоном / Т.В. Агибалова, О.В. Недобыльский, **К.Н. Поплевченков** [и др.]. – Текст: непосредственный // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2017. – Т. 117, № 6. – С. 32-34.

9. Агибалова, Т.В. Клинические и личностные особенности больных, употребляющих психостимуляторы и другие психоактивные вещества / Т.В. Агибалова, **К.Н. Поплевченков**. – Текст: непосредственный // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118, № 1-2. – С. 10-15.

10. Исследование синдрома «эмоционального выгорания» у врачей психиатров-наркологов с оценкой его влияния на качество оказания помощи наркологическим больным / Т.В. Агибалова, О.Ж. Бузик, **К.Н. Поплевченков** [и др.]. – Текст: непосредственный // Наркология. – 2018. – Т. 17, № 3. – С. 60-66.

11. Клинический пример формирования панических атак у пациента с алкогольной зависимостью / Т.В. Агибалова, С.В. Золотухин, **К.Н. Поплевченков** [и др.]. – Текст: непосредственный // Наркология. – 2018. – Т. 17, № 5. – С. 54-61.

12. Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя. Синдром зависимости от алкоголя. Клинические рекомендации / Т.В. Агибалова, М.А. Винникова, **К.Н. Поплевченков** [и др.]. – Текст: непосредственный / Научный руководитель: Е.А. Брюн. – Москва, 2018. – 64 с.

13. Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя. Синдром зависимости от алкоголя. Клинические рекомендации. Проект / Е.А. Брюн, Т.В. Агибалова, **К.Н. Поплевченков** [и др.]. – Текст: непосредственный // Наркология. – 2018. – Т. 17, № 12. – С. 8-59.

14. Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя. Синдром отмены алкоголя (алкогольное абстинентное состояние). Клинические рекомендации. Проект / Е.А. Брюн, Т.В. Агибалова, **К.Н. Поплевченков** [и др.]. – Текст: непосредственный // Наркология. – 2018. – Т. 17, № 8. – С. 3-32.

15. Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ. Абстинентное состояние (синдром отмены). Клинические рекомендации. Проект / Е.А. Брюн, Т.В. Агибалова, **К.Н. Поплевченков** [и др.]. – Текст: непосредственный // Наркология. – 2018. – Т. 17, № 9. – С. 3-42.

16. Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ. Абстинентное состояние (синдром отмены) с делирием. Клинические рекомендации. Проект / Е.А. Брюн, Т.В. Агибалова, **К.Н. Поплевченков** [и др.]. – Текст: непосредственный // Наркология. – 2018. – Т. 17, № 11. – С. 3-27.

17. Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ. Пагубное (с вредными последствиями) употребление. Клинические рекомендации. Проект / Е.А. Брюн,

Т.В. Агибалова, **К.Н. Поплевченков** [и др.]. – Текст: непосредственный // Наркология. – 2018. – Т. 17, № 10. – С. 3-51.

18. Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ. Синдром зависимости от психоактивных веществ. Клинические рекомендации / Т.В. Агибалова, О.Ж. Бузик, **К.Н. Поплевченков** [и др.]. – Текст: непосредственный / Научный руководитель: Е.А. Брюн. – Москва, 2018. – 72 с.

19. Психические расстройства и расстройства поведения, связанные с употреблением психоактивных веществ. Амнестический синдром (клинические рекомендации). Проект / Е.А. Брюн, Т.В. Агибалова, **К.Н. Поплевченков** [и др.]. – Текст: непосредственный // Наркология. – 2018. – Т. 17, № 7. – С. 3-20.

20. Эффективность программы медицинской реабилитации с использованием инъекционного Налтрексона у больных с алкогольной зависимостью, находящихся в группе риска по лишению родительских прав / Т.В. Агибалова, И.И. Ахметзянов, **К.Н. Поплевченков** [и др.]. – Текст: непосредственный // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2018. – Т. 118, № 2. – С. 40-44.

21. **Поплевченков, К.Н.** Профилактика рецидивов у пациентов с зависимостью от психостимуляторов на этапе реабилитации / К.Н. Поплевченков. – Текст: непосредственный // Междисциплинарные подходы к изучению психического здоровья человека и общества: материалы научно-практической конференции (г. Москва, 29 октября 2018 г.). – Москва: ООО «Издательский дом КДУ», 2019. – С. 316-320.

22. **Поплевченков, К.Н.** Психотерапия пациентов с зависимостью от психостимуляторов, направленная на удержание их в программе реабилитации / К.Н. Поплевченков. – Текст: непосредственный // Современные технологии в диагностике и терапии психических и неврологических расстройств: материалы Международного конгресса (г. Санкт-Петербург, 17-18 октября 2019 г.). – Санкт-Петербург: ФГБУ «НМИЦПН им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ, 2019. – С. 120.

23. **Поплевченков, К.Н.** Реабилитация пациентов с зависимостью от психостимуляторов / К.Н. Поплевченков. – Текст: непосредственный // Амбулаторная и больничная психотерапевтическая и психосоциальная помощь на современном этапе: материалы 15-й Всероссийской общественной профессиональной медицинской психотерапевтической конференции и 16-й юбилейной Всероссийской общественной профессиональной медицинской психотерапевтической конференции (г. Москва, 28 февраля 2019 г.) / Под ред.: Н.Л. Зуйковой, А.И. Аппенянского, Ю.П. Бойко, Ю.С. Шевченко. – Москва: Российский университет дружбы народов (РУДН), 2019. – С. 184-190.

24. **Поплевченков, К.Н.** Реабилитация пациентов с зависимостью от психостимуляторов и сочетанным употреблением других ПАВ / К.Н. Поплевченков. – Текст: непосредственный // Вопросы наркологии. – 2019. – № 8(179). – С. 51-52.

25. Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением психоактивных веществ. Синдром зависимости от психоактивных веществ. Клинические рекомендации / Е.А. Брюн, Т.В. Агибалова, **К.Н. Поплевченков** [и др.]. – Текст: непосредственный // Наркология. – 2019. – Т. 18, № 2. – С. 3-59.

26. Современные тренды в психотерапии наркологических больных / Т.В. Агибалова, О.Ж. Бузик, **К.Н. Поплевченков** [и др.]. – Текст: непосредственный // Московская медицина. – 2019. – № 6(34). – С. 8.

27. **Поплевченков, К.Н.** Персонализированный подход к терапии пациентов с зависимостью от психостимуляторов с учетом личностных и генетических факторов / К.Н. Поплевченков [и др.]. – Текст: непосредственный // Актуальные вопросы психиатрии, наркологии и клинической психологии: сборник материалов Международной научно-практической конференции, посвященной 115-летию со дня рождения австрийского психиатра и психолога В.Э. Франкла (г. Кемерово, 18 сентября 2020 г.). – Кемерово: КемГМУ, 2020. – С. 213-228.

28. Влияние полиморфизма гена нейротрофического фактора головного мозга на эффективность лечебных и реабилитационных мероприятий у пациентов с зависимостью от психостимуляторов / **К.Н. Поплевченков**, Т.В. Агибалова, М.С. Застрожин [и др.]. – Текст: непосредственный // Неврологический вестник. – 2021. – Т. 53, № 3. – С. 26-32.

29. Полиморфизм гена нейротрофического фактора головного мозга (*BDNF*) у пациентов с зависимостью от психостимуляторов / **К.Н. Поплевченков**, Т.В. Агибалова, М.С. Застрожин [и др.]. – Текст: непосредственный // Наркология. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 32-38.

30. **Поплевченков, К.Н.** Персонализированный (клинико-генетический) подход к терапии пациентов с зависимостью от психостимуляторов / К.Н. Поплевченков, Т.В. Агибалова, О.Ж. Бузик. – Текст: непосредственный // Интердисциплинарный подход к коморбидности психических расстройств на пути к интегративному лечению: сборник тезисов (г. Санкт-Петербург, 15-18 мая 2021 г.). – Санкт-Петербург: ФГБУ «НМИЦ ПИН им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ, 2021. – С. 1027-1028.

31. Комплексная оценка тяжести зависимости от психостимуляторов у больных в процессе реабилитации / **К.Н. Поплевченков**, Т.В. Агибалова, М.С. Застрожин [и др.]. – Текст: непосредственный // Всероссийская научно-практическая конференция «Современные проблемы и психическое здоровье»:

сборник трудов конференции (г. Рязань, 3–4 июня 2022 г.). – Рязань: Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, 2022. – С. 121-126.

32. Особенности темперамента и характера пациентов с коморбидной психиатрической патологией и сочетанной зависимостью от психостимуляторов и других психоактивных веществ / **К.Н. Поплевченков**, Т.В. Агибалова, О.Ж. Бузик [и др.]. – Текст: непосредственный // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2022. – Т. 30, № 4. – С. 507-518.

33. Персонализированный подход к реабилитации пациентов с зависимостью от психостимуляторов / **К.Н. Поплевченков**, Т.В. Агибалова, М.С. Застрожин [и др.]. – Текст: непосредственный // Всероссийский конгресс с международным участием «Психоневрология век XIX – век XXI»: сборник тезисов (г. Санкт-Петербург, 12–13 мая 2022 г.). – Санкт-Петербург: ФГБУ «НМИЦ ПИИ им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ, 2022. – С. 191-193.

34. Персонализированный подход к терапии аффективных нарушений у пациентов с зависимостью от психостимуляторов в постабстинентный период / **К.Н. Поплевченков**, Т.В. Агибалова, М.С. Застрожин [и др.]. – Текст: непосредственный // Наркология. – 2022. – Т. 21, № 10. – С. 40-46.

35. Полиморфизм гена *CYP2C19* и эффективность терапии депрессивных расстройств у пациентов с зависимостью от психостимуляторов / **К.Н. Поплевченков**, Т.В. Агибалова, М.С. Застрожин [и др.]. – Текст: непосредственный // Психическое здоровье. – 2022. – Т. 17, № 11. – С. 42-47.

36. **Поплевченков, К.Н.** Эффективность терапии депрессивных расстройств у пациентов с зависимостью от психостимуляторов с учетом полиморфизма гена *CYP2C19* / К.Н. Поплевченков. – Текст: непосредственный // Наркология. – 2022. – Т. 21, № 12. – С. 102-103.

37. Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя. Алкогольное абстинентное состояние (синдром отмены алкоголя). Клинические рекомендации. Пересмотр 2022 года / М.А. Винникова, А.Ю. Ненастьева, **К.Н. Поплевченков** [и др.]. – Текст: непосредственный // Наркология. – 2022. – Т. 21, № 2. – С. 3-13.

38. Психические и поведенческие расстройства, вызванные употреблением алкоголя. Синдром зависимости от алкоголя. Клинические рекомендации. Пересмотр 2022 года / Т.В. Агибалова, О.Ж. Бузик, **К.Н. Поплевченков** [и др.]. – Текст: непосредственный // Наркология. – 2022. – Т. 21, № 4. – С. 3-21.

39. Ассоциация полиморфизма генов *HTR2A* и *HTR2C* и эффективности реабилитационных мероприятий у наркологических пациентов /

К.Н. Поплевченков, Т.В. Агибалова, О.Ж. Бузик [и др.]. – Текст: непосредственный // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2023. – Т. 16, № 7. – С. 511-518.

40. Оценка длительности и качества терапевтических ремиссий у пациентов с зависимостью от психостимуляторов и коморбидной психиатрической патологией / **К.Н. Поплевченков**, Т.В. Агибалова, О.Ж. Бузик [и др.]. – Текст: непосредственный // Наркология. – 2023. – Т. 22, № 4. – С. 63-68.

41. Оценка эффективности мотивационной работы в программе медицинской реабилитации пациентов с сочетанной зависимостью от психостимуляторов и коморбидной психиатрической патологией / **К.Н. Поплевченков**, Т.В. Агибалова, О.Ж. Бузик [и др.]. – Текст: непосредственный // Наркология. – 2023. – Т. 22, № 3. – С. 52-57.

42. Персонализированная реабилитация пациентов с зависимостью от психостимуляторов с учетом полиморфизма генов, контролирующих работу серотониновой системы и нейропластических процессов головного мозга / **К.Н. Поплевченков**, Т.В. Агибалова, М.С. Застрожин [и др.]. – Текст: непосредственный // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2023. – № 3. – С. 200-212.

43. **Поплевченков, К.Н.** Особенности реабилитации пациентов с сочетанной зависимостью от психоактивных веществ / К.Н. Поплевченков, Т.В. Агибалова, О.Ж. Бузик. – Текст: непосредственный // Наркология. – 2023. – Т. 22, № 12. – С. 81-85.

44. Значение клинико-динамических параметров пациентов с сочетанной зависимостью от психоактивных веществ на этапе медицинской реабилитации / **К.Н. Поплевченков**, Т.В. Агибалова, О.Ж. Бузик, А.В. Масякин // Клинический разбор в общей медицине. – 2024. – Т. 5, № 8. – С. 42-47. – DOI 10.47407/kr2024.5.8.00458. – EDN HOJAJH.

45. Анализ полиморфизма гена SLC6A4 (5-HTTLPR) в зависимости от клинических особенностей и эффективности лечебно-реабилитационных мероприятий у пациентов с зависимостью от психостимуляторов / **К.Н. Поплевченков**, Т.В. Агибалова, О.Ж. Бузик, А.В. Масякин // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2024. – № 3. – С. 364-374. – DOI 10.33920/med-01-2403-09. – EDN HULNUX.

46. Анализ ремиссий у пациентов с сочетанной зависимостью от психостимуляторов и других психоактивных веществ и коморбидной психиатрической патологией после прохождения реабилитации / **К.Н. Поплевченков**, Т.В. Агибалова, О.Ж. Бузик, А.В. Масякин // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2024. – Т. 17, № 8(175). – С. 1010-1018. – DOI 10.33920/med-01-2408-06. – EDN CQXGOX.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

МКБ	международная классификация болезней
НПВ	новое психоактивное вещество
ПАВ	психоактивное вещество
ПВН	патологическое влечение к наркотику
СИОЗС	селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
СО	синдром отмены
ТГК	тетрагидроканнабинол
ASI	Addiction Severity Index (опросник «Индекс тяжести зависимости», ИТЗ)
BDI	Beck Depression Inventory (шкала самооценки депрессии Бека)
BDNF	Brain Derived Neurotrophic Factor (нейротрофический фактор головного мозга)
CYP2C19	цитохром P-450 2C19
HTR2A	5-Hydroxytryptamine Receptor 2A (рецептор серотонина типа 2A)
HTR2C	5-Hydroxytryptamine Receptor 2C (рецептор серотонина типа 2C)
HWE	Hardy – Weinberg Equilibrium (частота распределения генотипов согласно закону Харди – Вайнберга)
MADRS	Montgomery – Asberg Depression Rating (шкала оценки депрессии Монтгомери – Асберга)
SLC6A4 (5-HTTLPR)	Solute Carrier Family 6 Member 4 (Hydroxy Triptamine Transporter Gene-Linked Promoter Region) (полиморфный участок гена, кодирующий транспортер серотонина в синаптической щели)
TCI	Temperament and Character Inventory (опросник темперамента и характера)
VAS	Visual Analogue Scale (визуально-аналоговая шкала патологического влечения)