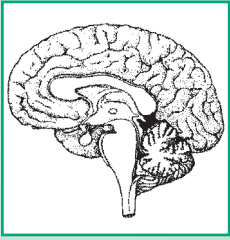


ISSN 2079-0325

DOI: <https://doi.org/10.36927/2079-0325>



Український ВІСНИК ПСИХОНЕВРОЛОГІЇ

Ukrains'kyi VISNYK PSYKHONEVROLOHII



- **Том 28, випуск 3 (104), 2020**
- **Volume 28, issue 3 (104), 2020**

DOI: <https://doi.org/10.36927/2079-0325-V28-is3-2020>

Український Вісник Психоневрології UKRAINS'KYI VISNYK PSYKHONEVROLOHII

Засновник і видавець: ГРОМАДСЬКА ОРГАНІЗАЦІЯ «АСОЦІАЦІЯ НЕВРОЛОГІВ, ПСИХІАТРІВ І НАРКОЛОГІВ УКРАЇНИ»,
ДУ «ІНСТИТУТ НЕВРОЛОГІЇ, ПСИХІАТРІЇ ТА НАРКОЛОГІЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»
Founder and publisher: PUBLIC ORGANIZATION "ASSOCIATION OF NEUROLOGISTS, PSYCHIATRISTS AND NARCOLOGISTS
OF UKRAINE", STATE INSTITUTION "INSTITUTE OF NEUROLOGY, PSYCHIATRY AND NARCOLOGY OF THE NATIONAL
ACADEMY OF MEDICAL SCIENCES OF UKRAINE"

Рецензований науково-практичний медичний журнал
Peer-reviewed scientific and practical journal of medicine

Заснований у вересні 1993 р.

Founded in September, 1993

Періодичність — щокварталу

The journal is published quarterly

Журнал внесений до переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук за галузями медичних наук (наказ МОН України від 28.12.2019 р. № 1643).

The journal is included in the list of specialized scientific publications of Ukraine, in which the results of dissertations for the degree of doctor and candidate of sciences in the fields of medical sciences can be published (order of the Ministry of Education and Science of Ukraine dated 28 December 2019, No. 1643)

Головний редактор
Марута Наталія

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

Венгер Олена (Тернопіль, Україна)
Волошин Петро (Харків, Україна)
Волошина Наталія (Харків, Україна)
Дубенко Андрій (Харків, Україна)
Карабань Ірина (Київ, Україна)
Кожина Ганна (Харків, Україна) —
заступник головного редактора
Колядко Світлана (Харків, Україна)
Козьявкін Володимир (Київ, Україна)
Лінський Ігор (Харків, Україна)
Мінко Олександр (Харків, Україна)
Мішиєв Вячеслав (Київ, Україна)
Міщенко Владислав (Харків, Україна)
Міщенко Тамара (Харків, Україна)
Негрич Тетяна (Львів, Україна)
Овчаренко Микола (Рубіжне, Україна)
Пашковський Валерій (Чернівці, Україна)
Підкоритов Валерій (Харків, Україна)
Пшук Наталія (Вінниця, Україна)
Сосін Іван (Харків, Україна)
Танцур Людмила (Харків, Україна)
Федченко Вікторія (Харків, Україна) —
відповідальний секретар
Чабан Олег (Київ, Україна)
Чугунов Вадим (Запоріжжя, Україна)
Юр'єва Людмила (Дніпро, Україна)
Борнштейн Натан (Тель-Авів, Ізраїль)
Брайнін Майкл (Кремс-на-Дунаї, Австрія)
Хабрат Богуслав (Варшава, Польща)
Зукер Роберт (Мічиган, США)

Chief Editor
Maruta Nataliya

EDITORIAL STAFF:

Venger Olena (Ternopil, Ukraine)
Voloshyn Petro (Kharkiv, Ukraine)
Voloshyna Nataliia (Kharkiv, Ukraine)
Dubenko Andrii (Kharkiv, Ukraine)
Karaban Iryna (Kyiv, Ukraine)
Kozhyna Hanna (Kharkiv, Ukraine) — **deputy
chief editor**
Kolyadko Svitlana (Kharkiv, Ukraine)
Kozyavkin Volodymyr (Kyiv, Ukraine)
Lynskiy Ihor (Kharkiv, Ukraine)
Minko Oleksandr (Kharkiv, Ukraine)
Mishyiev Viacheslav (Kyiv, Ukraine)
Mishchenko Vladyslav (Kharkiv, Ukraine)
Mishchenko Tamara (Kharkiv, Ukraine)
Nehrych Tetiana (Lviv, Ukraine)
Ovcharenko Mykola (Rubizhne, Ukraine)
Pashkovskyy Valerii (Chernivtsi, Ukraine)
Pidkorytov Valerii (Kharkiv, Ukraine)
Pshuk Nataliia (Vinnytsia, Ukraine)
Sosin Ivan (Kharkiv, Ukraine)
Tantsura Liudmyla (Kharkiv, Ukraine)
Fedchenko Viktoriia (Kharkiv, Ukraine) —
executive secretary
Chaban Oleh (Kyiv, Ukraine)
Chugunov Vadym (Zaporizhzhia, Ukraine)
Yuryeva Lyudmyla (Dnipro, Ukraine)
Bornshtein Natan (Tel-Aviv, Israel)
Brainin Michael (Krems an der Donau, Austria)
Habratt Boguslaw (Warsaw, Poland)
Zucker Robert (Michigan, USA)

Журнал представлений у міжнародних базах даних: РИНЦ (Российский индекс научного цитирования); Ulrich's Periodicals Directory, Google Scholar.

The journal is presented in international periodicals, bibliographic and scientometric international databases, such as:

- RSCI (Russian Science Citation Index);
- Ulrich's Periodicals Directory;
- Google Scholar

Том 28, випуск 3 (104)
Харків, 2020



АДРЕСА РЕДАКЦІЇ:

вул. Академіка Павлова, 46, м. Харків, 61068
ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології
Національної академії медичних наук України».
Адреса сайту журналу: www.uvnpn.com.ua

ADDRESS OF EDITORSHIP:

46, Academician Pavlov Str., Kharkiv, Ukraine, 61068,
SI "Institute of neurology, psychiatry and narcology
of the NAMS of Ukraine".

Web-site of the journal: www.uvnpn.com.ua

Свідоцтво про державну реєстрацію

КВ № 16345-4817ПР від 10.02.2010 р.

Certificate for state registration of print mass media
KV № 16345-4817PR, dated 10 Feb, 2010

Рекомендовано до друку вченою радою
ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології
НАМН України» (протокол № 7 від 28.08.2020 р.)

Approved for publication by the Academic Council
of SI "Institute of neurology, psychiatry and narco-
logy of the NAMS of Ukraine" (protocol no. 7 dated
28 August, 2020)

РЕЦЕНЗЕНТИ З ПИТАНЬ НЕВРОЛОГІЇ:

Волошина Наталія (м. Харків, Україна),
Карабань Ірина (м. Київ, Україна),
Дубенко Євген (м. Харків, Україна),
Міщенко Тамара (м. Харків, Україна).

РЕЦЕНЗЕНТИ З ПИТАНЬ ПСИХІАТРІЇ:

Колядко Світлана (м. Харків, Україна),
Венгер Олена (м. Тернопіль, Україна),
Підкоритов Валерій (м. Харків, Україна),
Чабан Олег (м. Київ, Україна).

РЕЦЕНЗЕНТИ З ПИТАНЬ НАРКОЛОГІЇ:

Лінський Ігор (м. Харків, Україна),
Мінко Олександр (м. Харків, Україна),
Сосін Іван (м. Харків, Україна),
Чугунов Вадим (м. Запоріжжя, Україна).

До уваги авторів

До опублікування у журналі «Український вісник психоневрології» приймаються статті з проблем клінічної та експериментальної неврології, психіатрії та наркології, психотерапії, судової фармації, інших суміжних наук, оригінальні дослідження, огляди, лекції, спостереження з практики, дискусійні статті, наукова хроніка, короткі повідомлення, рецензії, а також роботи з питань викладання нейронаук, організації та управління психоневрологічною службою, статті історичного характеру, інформація про новітні лікарські засоби, про минулі та майбутні з'їзди, науково-практичні конференції та семінари.

Під час підготовки робіт до друку треба брати до уваги таке:

1. До розгляду редакційною колегією журналу приймаються роботи, що не публікувалися та не подавалися до друку раніше.

2. Оригінал роботи подається до редакції українською, російською або англійською мовами.

3. Статті надсилаються до редакції у двох примірниках з офіційним направленням установи (1 примірник), експертним висновком (2 примірники) та електронною версією у текстовому редакторі Microsoft Word. Не треба ділити текст статті на окремі файли (крім рисунків, що виконані в інших програмах).

4. Обсяг статей не повинен перевищувати: для проблемних та оригінальних досліджень, лекцій та оглядів — 10 сторінок, для дискусійних статей — 8 сторінок, для наукової хроніки — 5 сторінок, для коротких повідомлень — 3-х сторінок.

5. Роботи друкуються кеглем 14, через 1,5 інтервали з полями: ліворуч — 3,5 см, праворуч — 1 см, зверху та знизу — по 2,5 см (28—30 рядків на сторінці, 60—70 знаків у рядку).

6. Викладення робіт повинно бути чітким, містити такі розділи: вступ (з обґрунтуванням актуальності), матеріал та методи дослідження, отримані результати, їх обговорення, висновки, перелік літературних джерел.

7. Тексту статті повинні передувати індекс УДК; українською, російською та англійською мовами: прізвище та ініціали авторів, назва статті, резюме обсягом не менш як 1800 знаків, включаючи ключові слова, відповідно до вимог до наукових фахових видань України (наказ Міністерства освіти і науки України № 32 від 6.02.2018). У тексті статті посилання на літературні джерела наводити в квадратних дужках і нумерувати в порядку їх згадування.

8. Перелік використаної літератури оформлюється відповідно до ДСТУ ГОСТ 7.1:2006 та ДСТУ 8302:2015 і містить джерела мовою оригіналу за останні 10 років (більш ранні публікації вносять до переліку тільки у разі потреби). **Обов'язково вказувати цифровий ідентифікатор статті (збірника) DOI, в разі його відсутності — PMID або адресу статті в Інтернеті URL.** Окрім того, перелік літератури має бути транслітерований в романському алфавіті (References).

9. Після переліку літератури наводять українською та англійською мовами без скорочень *відомості про авторів*: прізвище, ім'я, по батькові, науковий ступінь, вчене звання, посада або професія, основне місце роботи чи навчання (підрозділ, кафедра, найменування установи або організації); ID ORCID у форматі <https://orcid.org/XXXX-XXXX-XXXX-XXXX>; e-mail; контактні телефони — окремим рядком.

10. Усі фізичні величини та одиниці треба наводити за системою SI, терміни — згідно з анатомічною та гістологічною номенклатурами, діагностику — за допомогою Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду.

11. Таблиці повинні бути компактними, мати назву, що відповідає змісту. На усі рисунки та таблиці у тексті мають бути посилання.

12. Ілюстрації до роботи (рисунки, фотографії, графіки та діаграми) подаються у чорно-білому зображенні, з можливістю редагування. Фотографії мають бути контрастними (у цифровому форматі з роздільною здатністю не менш ніж 240 dpi), рисунки та графіки — чіткими, тонові рисунки — у форматі *.tif, 240—300 dpi, без компресії.

13. Полноформатні кольорові ілюстрації мають бути подані в електронній версії для комп'ютера типу IBM PC. Колірна модель — CMYK, 300 dpi. Векторна графіка — у форматі *.pdf. Текст (шрифти) і логотипи подавати тільки в кривих. Розмір ілюстрації — 205 x 295 мм, від цих меж має бути не менш ніж 10 мм до значимих об'єктів.

14. Текст статті та усі супровідні матеріали мають бути відредагованими та перевіреними. Стаття має бути підписаною усіма авторами.

15. Автори обов'язково заповнюють дві форми XML (українська/російська та англійська версії) та надсилають разом зі статтею (форми XML з прикладом заповнення наведені на офіційному сайті журналу www.uvnpn.com.ua у рубриці «Авторам»).

16. Редакція залишає за собою право скорочення та виправлення надісланих статей (відповідно до «Порядку розгляду публікацій» та «Порядку рецензування публікацій», розміщених на сайті журналу).

17. Відхилені у процесі рецензування рукописи авторам не повертаються. Статті, що оформлені без дотримання вказаних правил, не розглядаються.

За зміст та оформлення статей (публікацій) відповідальність несе автор.

Статті надсилати на адресу:

вул. Ак. Павлова, 46, м. Харків, Україна, 61068
ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України»,
редакція журналу «Український вісник психоневрології»,
e-mail: visnuk.pn@gmail.com

Офіційний сайт журналу: www.uvnpn.com.ua

DOI журналу: <https://doi.org/10.36927/2079-0325>

Свідоцтво про держ. реєстрацію КВ № 16345-4817ПП від 10.02.2010 р. Формат 60×84/8. Ум. друк. арк. 8,835 + 0,81 вкл. Обл.-вид. арк. 10,64. Тираж 300 пр. Замовлення №
Громадська організація «Асоціація неврологів, психіатрів і наркологів України», ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України»,
Адреса редакції та видавця: вул. Ак. Павлова, 46, м. Харків, 61068, тел./факс: 738-32-25; e-mail: inpn@ukr.net; visnuk.pn@gmail.com
Надруковано з оригінал-макета, виготовленого ФО-П Строков Д. В., Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ХК № 247 від 19.11.2009 р.,
у ФОП Ожого-Масловський Г. В., вул. Чернишевська, буд. 13, оф. 508, м. Харків, 61057. Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 4975 від 31.07.2015 р.

ISSN 2079-0325

DOI випуску: <https://doi.org/10.36927/2079-0325-V28-is3-2020>

ЗМІСТ

МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ ТА СУЧАСНІ ПРИНЦИПИ ТЕРАПІЇ НЕВРОЛОГІЧНИХ РОЗЛАДІВ

- Козьолкін О. А., Кузнєцов А. А. (Запоріжжя)*
Прогнозування летального виходу гострого періоду спонтанного супратенторіального внутрішньомозкового крововиливу на ґрунті спектрального аналізу біоелектричної активності головного мозку 4
- Личко В. С. (Суми)*
Імунні предиктори гострого періоду інфаркту головного мозку 12
- Мищенко Т. С., Мищенко В. М., Здесенко І. В., Харіна К. В. (Харків)*
Фактори ризику розвитку цереброваскулярних порушень у хворих після кардіохірургічних втручань 16
- Нікішкова І. М., Кутіков Д. О., Кутіков О. Є., Кіжуріна Ю. В. (Харків)*
Особливості оцінки когнітивної ефективності при розсіяному склерозі 21

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- Durgam^a Suresh, Earley^a Willie, Li^a Rui, Li^a Dayong, Lu^a Kaifeng, Laszlovszky^b István, Fleischhacker^c W. Wolfgang, Nasrallah^d Henry A. (^aNew Jersey, USA; ^bBudapest, Hungary; ^cInnsbruck, Austria; ^dSt. Louis, USA)*
Длительное лечение карипразином для профилактики рецидивов у пациентов с шизофренией: рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование 27

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ПСИХІЧНИХ ТА НАРКОЛОГІЧНИХ РОЗЛАДІВ

- Денисенко М. М. (Харків)*
Аддикції та невротичні розлади (механізми та специфіка клініко-психопатологічних проявів коморбідності) 38
- Злобін О. О. (Харків)*
Сталі комплекси нейропсихіатричної симптоматики, притаманні хворим з судинною деменцією з різною локалізацією вогнищ ураження головного мозку 44
- Марута Н. О., Колядко С. П., Атраментова Л. О., Утевська О. М., Федченко В. Ю., Явдак І. О., Денисенко М. М. (Харків)*
Структура факторів спадковості та їх зв'язок з клініко-психопатологічними проявами у хворих на рекурентну депресію 51
- Ярославцев С. О. (Херсонська область, Степанівка)*
Особливості процесу сприйняття у пацієнтів з когнітивними порушеннями при депресивних розладах 58

ЛІТЕРАТУРНІ ОГЛЯДИ

- Терещенко Л. П., Волошина Н. П. (Харьков)*
Микробиота кишечника и аутоиммунные заболевания (Обзор литературы) 63
- Юр'єва Л. М., Лященко Ю. В. (Дніпро)*
Діагностика та лікування диссомнічних порушень у хворих на тривожно-депресивні розлади (огляд літератури) 70

CONTENTS

MECHANISMS OF FORMATION AND MODERN PRINCIPLES OF TREATMENT OF NEUROLOGICAL DISORDERS

- Kozyolkin O., Kuznetsov A. (Zaporizhzhia)*
Acute spontaneous intracerebral hemorrhage lethal outcome prediction on the ground of bioelectrical brain activity spectral analysis 4
- Lychko V. (Sumy)*
Immune predictors in acute phase of ischemic stroke 12
- Mishchenko T. S., Mishchenko V. M., Zdesenko I. V., Kharina K. V. (Kharkiv)*
Risk factors for the development of cerebrovascular disorders in patients after cardiosurgical interventions 16
- Nikishkova I. M., Kutikov D. O., Kutikov O. Ye., Kizurina Ju. V. (Kharkiv)*
Peculiarities of an assessment of a cognitive efficacy in multiple sclerosis 21

ORIGINAL RESEARCHES

- Durgam^a Suresh, Earley^a Willie, Li^a Rui, Li^a Dayong, Lu^a Kaifeng, Laszlovszky^b István, Fleischhacker^c W. Wolfgang, Nasrallah^d Henry A. (^aNew Jersey, USA; ^bBudapest, Hungary; ^cInnsbruck, Austria; ^dSt. Louis, USA)*
Long-term cariprazine treatment for the prevention of relapse in patients with schizophrenia: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial 27

DIAGNOSTICS AND THERAPY OF MENTAL AND NARCOLOGICAL DISORDERS

- Denysenko M. M. (Kharkiv)*
Addiction and neurotic disorders (mechanisms and specificity of clinical and psychopathological manifestations of comorbidity) 38
- Zlobin O. O. (Kharkiv)*
Stable complexes of neuropsychiatric symptoms in patients with vascular dementia with different localization of brain pathological focuses 44
- Maruta N. O., Kolyadko S. P., Atramentova L. O., Utevska O. M., Fedchenko V. Yu., Yavdak I. O., Denysenko M. M. (Kharkiv)*
The structure of heredity factors and their relationship with clinical and psychopathological manifestations of patients with recurrent depression 51
- Yaroslavtsev S. O. (Kherson region, Stepanivka)*
Peculiarities of the perception process in patients with cognitive impairments in depressive disorders 58

LITERATURE REVIEW

- Tereshchenko L., Voloshyna N. (Kharkiv)*
Gut microbiota and autoimmune diseases (Literature review) 63
- Yuryeva L., Liashchenko Yu. (Dnipro)*
Diagnosis and treatment of dyssomnic impairment in patients with anxiety-depressive disorders (literature review) 70

О. А. Козьолкін, А. А. Кузнецов

ПРОГНОЗУВАННЯ ЛЕТАЛЬНОГО ВИХОДУ ГОСТРОГО ПЕРІОДУ СПОНТАННОГО СУПРАТЕНТОРІАЛЬНОГО ВНУТРІШНЬОМОЗКОВОГО КРОВОВИЛИВУ НА ҐРУНТІ СПЕКТРАЛЬНОГО АНАЛІЗУ БІОЕЛЕКТРИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

А. А. Козелкин, А. А. Кузнецов

Прогнозирование летального исхода острого периода спонтанного супратенториального внутримозгового кровоизлияния на основе спектрального анализа биоэлектрической активности головного мозга

O. Kozyolkin, A. Kuznietsov

Acute spontaneous intracerebral hemorrhage lethal outcome prediction on the ground of bioelectrical brain activity spectral analysis

Мета — визначити електроенцефалографічні критерії несприятливого вітального прогнозу виходу гострого періоду спонтанного супратенторіального внутрішньомозкового крововиливу (ССВМК). Проведено проспективне, когортне дослідження 156 пацієнтів (середній вік — $66,7 \pm 0,8$ років) в гострому періоді ССВМК на тлі консервативної терапії. Діагноз встановлювали за даними клініко-нейровізуалізаційного обстеження. Дослідження біоелектричної активності головного мозку проводили в перші 2 доби від дебюту захворювання. Для розроблення критеріїв прогнозування використовували логістичний регресійний аналіз. Встановлено, що з ризиком летального виходу гострого періоду ССВМК незалежно асоційовані такі показники спектрального аналізу ЕЕГ-паттерну: відносна спектральна потужність ритмів δ -діапазону інтактної гемисфери (відношення шансів ВШ (95 % довірчий інтервал ДІ) дорівнює 1,12 (1,08—1,17), $p < 0,0001$), лобно-потиличний градієнт ритмів α -діапазону інтактної гемисфери (ВШ (95 % ДІ) = 5,96 (1,08—33,04), $p = 0,0410$) та міжпівкульова асиметрія абсолютної спектральної потужності ритмів β_2 -піддіапазону (ВШ (95 % ДІ) = 0,03 (0,001—0,88), $p = 0,0419$). Зазначені предиктори інтегровані в математичну модель для визначення індивідуального ризику летального виходу гострого періоду ССВМК (AUC (95 % ДІ) = 0,95 (0,90—0,98), $p < 0,0001$; точність прогнозування становить 89,7 %). Білатеральне домінування в структурі електроенцефалографічного паттерну ритмів δ -діапазону, інверсія від'ємного лобно-потиличного градієнта ритмів α -діапазону в обох півкулях, формування від'ємної міжпівкульової асиметрії абсолютної спектральної потужності ритмів δ -діапазону, α_2 -піддіапазону у фронтальних відділах та θ -, β -діапазонів у каудальних відділах головного мозку в перші 2 доби від дебюту ССВМК є електроенцефалографічними критеріями несприятливого вітального прогнозу виходу гострого періоду захворювання.

Ключові слова: внутрішньомозковий крововилив, електроенцефалографія, вітальний прогноз

Цель — определить электроэнцефалографические критерии неблагоприятного витального прогноза исхода острого периода спонтанного супратенториального внутримозгового кровоизлияния (ССВМК). Проведено проспективное, когортное исследование 156 пациентов (средний возраст — $66,7 \pm 0,8$ лет) в остром периоде ССВМК на фоне консервативной терапии. Диагноз устанавливали по данным клинико-нейровизуализационного обследования. Исследование биоэлектрической активности головного мозга проводили в первые 2 суток от дебюта заболевания. Для разработки критериев прогнозирования использовали логистический регрессионный анализ. Установлено, что с риском летального исхода острого периода ССВМК независимо ассоциированы следующие показатели спектрального анализа ЭЕГ-паттерна: относительная спектральная мощность ритмов δ -диапазона интактной гемисферы (отношение шансов ВШ (95 % доверительный интервал ДИ) равно 1,12 (1,08—1,17), $p < 0,0001$), лобно-затылочный градиент ритмов α -диапазона интактной гемисферы (ОШ (95 % ДИ) = 5,96 (1,08—33,04), $p = 0,0410$) и межполушарная асимметрия абсолютной спектральной мощности ритмов β_2 -поддиапазона (ОШ (95 % ДИ) = 0,03 (0,001—0,88), $p = 0,0419$). Указанные предикторы интегрированы в математическую модель для определения индивидуального риска летального исхода острого периода ССВМК (AUC (95 % ДИ) = 0,95 (0,90—0,98), $p < 0,0001$, точность прогнозирования составляет 89,7 %). Билатеральное доминирование в структуре электроэнцефалографического паттерна ритмов δ -диапазона, инверсия отрицательного лобно-затылочного градиента ритмов α -диапазона в обоих полушариях, формирование отрицательной межполушарной асимметрии абсолютной спектральной мощности ритмов δ -диапазона, α_2 -поддиапазона во фронтальных отделах и θ -, β -диапазонов в каудальных отделах головного мозга в первые 2 суток от дебюта ССВМК выступают электроэнцефалографическими критериями неблагоприятного витального прогноза исхода острого периода заболевания.

Ключевые слова: внутримозговое кровоизлияние, электроэнцефалография, витальный прогноз

Aim of the study — to detect electroencephalographic criteria of unfavorable vital outcome of spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage (SSICH). Prospective cohort study of 156 patients (mean age $66,7 \pm 0,8$ years) in acute period of SSICH on the ground of conservative treatment. Diagnosis was made based on clinical neurological and visualization data. Bioelectrical brain activity was done during first 2 days of the onset. Logistic regressive analysis was used for elaboration of prognostic criteria. It was detected, that risk of lethal SSICH outcome is independently associated with the next spectral EEG-pattern parameters: relative spectral rhythm of δ -band of intact hemisphere (odds ratio (OR) (95 % confidence interval (CI) is equal to 1.12 (1.08—1.17), $p < 0.0001$), frontal occipital rhythm gradient of α -band of intact hemisphere (OR (95 % CI) = 5,96 (1.08—33.04), $p = 0.0410$) and interhemispheric asymmetry of absolute spectral rhythm power of β_2 -band (OR (95 % CI) = 0.03 (0.001—0.88), $p = 0.0419$). These predictors were integrated into the mathematic model for individual prognosis of SSICH lethal outcome (AUC (95 % CI) = 0.95 (0.90—0.98), $p < 0.0001$, predictive accuracy is equal to 89.7 %). Bilateral predominance of electroencephalographic pattern of δ -band rhythm, inversion of negative frontal occipital rhythm gradients of α -band in both hemispheres, formation of negative interhemispheric asymmetry of absolute spectral rhythm power of δ -band, α_2 -band in frontal region and θ -, β -bands in parietal occipital regions in first 2 days from the SSICH onset are the EEG criteria for unfavorable vital outcome of SSICH.

Key words: intracerebral hemorrhage, electroencephalography, vital prognosis

Гострі порушення мозкового кровообігу (ГПМК) є глобальною проблемою сучасної ангіоневрології, посідаючи провідні позиції в структурі причин смертності та інвалідизації дорослого населення у більшості країн світу [1]. Серед усіх форм ГПМК найвищими показниками летальності в гострому періоді захворювання характеризується спонтанний супратенторіальний внутрішньомозковий крововилив (ССВМК), тому проблема оптимізації надання допомоги вказаному контингенту хворих є вельми актуальною [2, 3].

Одним з найбільш перспективних шляхів підвищення ефективності лікувальних заходів у пацієнтів зі ССВМК є розроблення диференційованого підходу до вибору оптимальної тактики ведення на підставі індивідуального прогнозу [4, 5]. З огляду на вище наведене надзвичайно важливим вбачається якомога рання верифікація короткострокового вітального прогнозу для своєчасної ідентифікації пацієнтів з критично високим ризиком летального виходу гострого періоду ССВМК, які потребують нейрохірургічного втручання [6]. Підвищення точності прогнозу лежить в площині реалізації мультипараметричного діагностичного підходу, а саме в аспекті доповнення діагностичної цінності результатів клініко-нейровізуалізаційного дослідження використанням додаткових методів об'єктивізації тяжкості пошкодження мозку в дебюті мозкового геморагічного інсульту [7]. Перспективним є використання електроенцефалографічного (ЕЕГ) дослідження для оцінювання функціонального стану церебральних структур [8]. У багатьох дослідженнях останніх років переконливо доведено високу діагностичну та прогностичну цінність спектрального аналізу біоелектричної активності головного мозку у пацієнтів з гострими ураженнями головного мозку ішемічного та травматичного генезів [9—12]. Дослідженню ЕЕГ-паттерну у пацієнтів з геморагічним півкульовим інсультом у зіставленні з виходом гострого періоду захворювання присвячені поодинокі роботи [13, 14], що обґрунтовує актуальність досліджень, спрямованих на розробку електроенцефалографічних критеріїв прогнозування летального виходу гострого періоду ССВМК.

Мета роботи — визначити електроенцефалографічні критерії несприятливого вітального прогнозу виходу гострого періоду спонтанного супратенторіального внутрішньомозкового крововиливу.

Для досягнення поставленої мети проведено проспективне, когортне, порівняльне клініко-параклінічне дослідження 156 пацієнтів (90 чоловіків та 66 жінок, середній вік — $66,7 \pm 0,8$ років) з підтвердженням за даними клініко-нейровізуалізаційного обстеження гіпертензивним ССВМК, що виник вперше, які були госпіталізовані у відділення гострих порушень мозкового кровообігу Комунального некомерційного підприємства «Міська лікарня № 6» Запорізької міської ради протягом 24 годин від дебюту захворювання і отримували консервативну терапію. Обов'язковою була підписана інформована згода на участь пацієнта у дослідженні.

Клініко-неврологічне дослідження становило оцінювання вираженості загальнономозкового синдрому за шкалою коми Full Outline of UnResponsiveness (FOUR) та рівня неврологічного дефіциту за National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) в динаміці перебігу гострого періоду захворювання.

Візуалізацію церебральних структур здійснювали з використанням комп'ютерного томографа «Siemens Somatom Spirit» (Федеративна Республіка Німеччина). Під час дослідження визначали такі показники: локалізація осередку ураження, об'єм внутрішньомозкової геморагії (за формулою еліпсоїду), вираженість зсуву серединних структур мозку.

З дослідження виключали пацієнтів з даними щодо відповідності хоча б одному з наведених нижче критеріїв: 1) гострі порушення мозкового кровообігу в анамнезі; 2) два та більше осередки ураження церебральних структур; 3) наявність аневризми чи артеріовенозної мальформації церебральних судин, підтвердженої за даними нейровізуалізаційного дослідження чи аутопсії; 4) вторинний внутрішньомозковий крововилив, зумовлений ішемічним інсультом, пухлиною головного мозку, прийманням антикоагулянтів; 5) наявність показань до оперативного лікування за результатами консультації нейрохірурга; 6) соматична патологія в стадії декомпенсації; 7) злоякісні новоутворення; 8) екстрацеребральна причина летального виходу за даними аутопсії.

Електроенцефалографічне дослідження проводили в перші 48 годин від дебюту ССВМК за допомогою 21-канального електроенцефалографа «NeuroCom» виробництва «ХАІ-Медика» (Україна). Електроди встановлювали за міжнародною системою «10—20». Для спектрального аналізу відбирали безартефактну епоху фонові проби тривалістю 30 секунд. Визначали такі показники спонтанної біоелектричної активності головного мозку:

1) відносна спектральна потужність (ВСП) ритмів δ -, θ -, α -, β -діапазонів, θ_1 -, θ_2 -, α_1 -, α_2 -, β_1 -, β_2 -піддіапазонів (%) окремо для ураженої гемісфери (УГ) та інтактної гемісфери (ІГ);

2) лобно-потиличні градієнти (ЛПГ) ритмів зазначених вище діапазонів та піддіапазонів окремо для ураженої та інтактної гемісфер за такою формулою:

$$\text{ЛПГ} = \frac{(\text{АСП}_{\text{ритму певного діапазону у ФД}} - \text{АСП}_{\text{ритму відповідного діапазону у КД}})}{(\text{АСП}_{\text{ритму відповідного діапазону у ФД}} + \text{АСП}_{\text{ритму відповідного діапазону у КД}})}$$

де: АСП — абсолютна спектральна потужність ритму;

ФД — фронтальна ділянка; КД — каудальна ділянка;

3) міжпівкульові асиметрії (МПА) ритмів зазначених вище діапазонів та піддіапазонів, серед них окремо для фронтальних та каудальних ділянок за формулою:

$$\text{МПА} = \frac{(\text{АСП}_{\text{ритму певного діапазону в УГ}} - \text{АСП}_{\text{ритму відповідного діапазону в ІГ}})}{(\text{АСП}_{\text{ритму відповідного діапазону в УГ}} + \text{АСП}_{\text{ритму відповідного діапазону в ІГ}})}$$

Усі пацієнти отримували консервативну терапію відповідно до Уніфікованого протоколу надання медичної допомоги пацієнтам з мозковим геморагічним інсультом, затвердженого наказом Міністерства охорони здоров'я України № 275 від 17.04.2014 року [15].

Статистичний аналіз результатів проводили з використанням програм Statistica 13.0 (StatSoft Inc., USA, серійний номер JPZ8041382130ARCN10J) та MedCalc (version 18.2.1). Нормальність розподілу досліджуваних ознак оцінювали за критерієм Шапіро — Уїлка. Оскільки здебільшого показники мали розподіл, що відрізнявся від нормального, описова статистика подана у вигляді медіани і міжквартильного інтервалу. Для визначення міжгрупових відмінностей використовували критерій Манна — Уїтні. Для виявлення незалежних предикторів фактори, які мали достовірне прогностичне значення

при уніваріантному логістичному регресійному аналізі, покроково додавали у мультіваріантну модель. Порогові величини незалежних предикторів з оптимальним співвідношенням чутливості та специфічності визначали на ґрунті ROC-аналізу. Статистично значущими вважали результати з рівнем $p < 0,05$.

Етіологічним фактором ССВМК в усіх обстежених пацієнтів була артеріальна гіпертензія. Несуттєво переважала правопівкульова локалізація крововиливу (53,2 %). Величини клініко-нейровізуалізаційних показників в досліджуваній когорті в першу добу захворювання були такими: сумарний бал за шкалою FOUR — 15 (14; 16), сумарний бал за NIHSS — 15 (9; 20), об'єм осередку ураження — 11,7 (4,7; 37,9) мл, зсув серединних структур мозку (прозорої перетинки / епіфізу) — 2 (0; 4) мм.

Летальний вихід (ЛВ) протягом гострого періоду захворювання був зафіксований в 42 (26,9 %) випадках. Встановлено, що пацієнти, у яких гострий період ССВМК мав ЛВ, в першу добу захворювання відрізнялися за рівнями сумарного бала за шкалою FOUR (8 (5; 14)

проти 16 (15; 16), $p < 0,0001$) та NIHSS (27 (19; 30) проти 11 (7; 16), $p < 0,0001$), об'ємом осередку ураження (56,0 (27,1; 91,7) мл проти 8,5 (3,5; 15,0) мл, $p < 0,0001$), вираженістю зсуву прозорої перетинки (8 (4; 11) проти 1 (0; 3) мм, $p < 0,0001$) та епіфізу (6 (3; 10) проти 1 (0; 3) мм, $p < 0,0001$).

На ґрунті аналізу структури ЕЕГ-паттерну у зіставленні з виходом гострого періоду ССВМК встановлено, що пацієнти, у яких захворювання мало ЛВ, в перші 2 доби від дебюту захворювання відрізнялися за такими параметрами: ВСП ритмів δ -діапазону (67,0 (56,9; 77,6) % проти 26,8 (12,7; 44,8) % в УГ та 66,5 (56,7; 76,8) % проти 23,4 (12,1; 42,7) % в ІГ, $p < 0,0001$ для обох показників), ВСП ритмів θ -діапазону (18,5 (12,8; 35,8) % проти 25,8 (19,9; 33,7) % в УГ, $p = 0,0235$), ВСП ритмів α -діапазону (4,4 (2,7; 6,8) % проти 24,3 (12,9; 43,0) % в УГ та 4,9 (2,8; 6,5) % проти 25,4 (13,4; 44,3) % в ІГ, $p < 0,0001$ для обох показників) та ВСП ритмів β -діапазону (3,2 (1,4; 5,1) % проти 13,1 (5,5; 19,7) % в УГ та 3,0 (1,2; 5,0) % проти 11,9 (6,3; 15,6) %, $p < 0,0001$ для обох показників) (рис. 1).

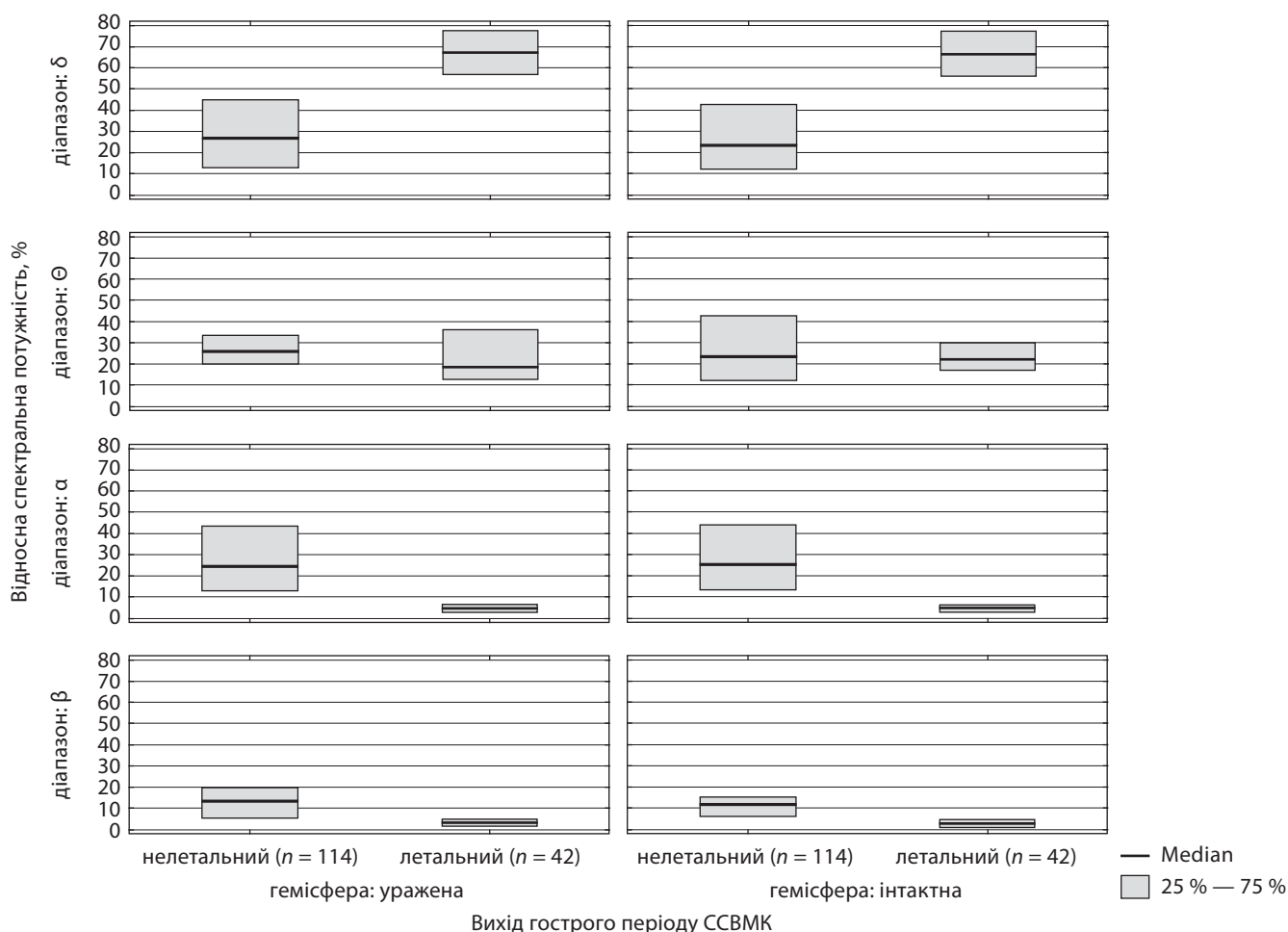


Рис. 1. Рівні ВСП ритмів ураженої та інтактної гемісфер в перші 2 доби від дебюту ССВМК у зіставленні з виходом гострого періоду захворювання

Порівнювані групи пацієнтів також відрізнялися величинами ВСП ритмів θ_1 -піддіапазону (14,2 (12,0; 25,0) % проти 12,0 (8,5; 17,2) % в ІГ, $p = 0,0155$), θ_2 -піддіапазону (5,7 (3,7; 9,1) % проти 11,4 (7,5; 17,7) % в УГ та 5,7 (3,9; 9,9) % проти 12,4 (7,9; 18,4) % в ІГ, $p < 0,0001$

для обох показників), α_1 -піддіапазону (2,5 (1,6; 3,9) % проти 13,8 (7,6; 26,5) % в УГ та 2,8 (1,5; 4,2) % проти 13,4 (7,4; 28,5) % в ІГ, $p < 0,0001$ для обох показників), α_2 -піддіапазону (2,1 (1,0; 2,5) % проти 7,5 (3,6; 14,3) % в УГ та 1,9 (1,1; 2,9) % проти 7,2 (4,3; 13,0) % в ІГ,

$p < 0,0001$ для обох показників), β_1 -піддіапазону (2,3 (1,0; 4,5) % проти 11,2 (4,8; 17,2) % в УГ та 2,7 (1,0; 4,2) % проти 9,5 (5,1; 13,8) %, $p < 0,0001$ для обох показників) та β_2 -піддіапазону (0,4 (0,2; 0,9) % проти 1,5 (0,9; 2,5) % в УГ та 0,4 (0,2; 0,9) % проти 1,4 (0,7; 2,3) %, $p < 0,0001$ для обох показників).

Встановлено, що пацієнти, у яких ССВМК мав ЛВ, на 1—2 добу захворювання відрізнялися більш вираженим переважанням сумарної абсолютної спектральної потужності ритмів у фронтальних відділах порівняно з каудальними: 0,225 (0,036; 0,506) проти 0,016 (–0,156; 0,148) в УГ та 0,199 (0,023; 0,426) проти –0,071 (–0,218;

0,055) в ІГ, $p < 0,0001$ для обох показників. Виявлені відмінності в УГ були зумовлені вищими показниками ЛПГ ритмів θ -діапазону (0,326 (0,066; 0,419) проти 0,078 (–0,116; 0,264), $p = 0,0002$) та α -діапазону (0,140 (–0,007; 0,342) проти –0,080 (–0,406; 0,123), $p < 0,0001$) переважно α_1 -піддіапазону (0,201 (–0,157; 0,393) проти –0,101 (–0,418; 0,129), $p = 0,0008$), в ІГ — більш високими показниками ЛПГ ритмів δ -діапазону (0,240 (0,035; 0,506) проти 0,064 (–0,098; 0,205), $p = 0,0008$) та α -діапазону (0,084 (–0,169; 0,287) проти –0,222 (–0,502; 0,006), $p < 0,0001$) переважно α_1 -піддіапазону (0,165 (–0,250; 0,370) проти –0,227 (–0,505; 0,067), $p = 0,0001$) (рис. 2).

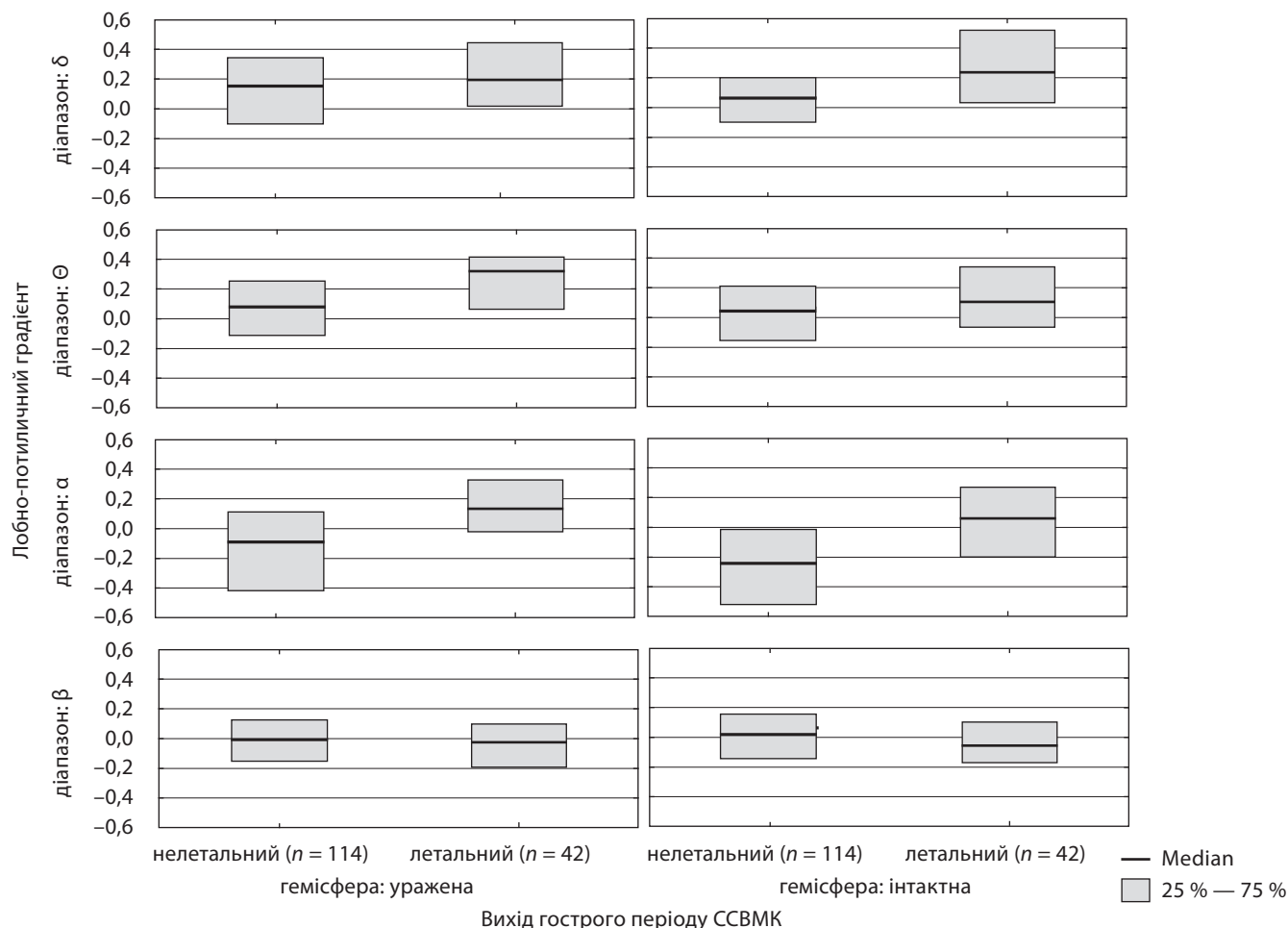


Рис. 2. Рівні ЛПГ ритмів ураженої та інтактної гемісфер в перші 2 доби від дебюту ССВМК у зіставленні з виходом гострого періоду захворювання

Пацієнти, у яких гострий період ССВМК мав не-летальний вихід, в дебюті захворювання відрізнялися наявністю додатного ЛПГ ритмів β_2 -піддіапазону в УГ (0,141 (–0,139; 0,310) проти –0,095 (–0,258; 0,044), $p = 0,0017$) та ІГ (0,146 (–0,099; 0,374) проти 0,010 (–0,077; 0,190), $p = 0,0387$).

На ґрунті аналізу особливостей міжпівкульової організації ЕЕГ-паттерну встановлено, що для пацієнтів, у яких ССВМК мав ЛВ, в перші 2 доби від дебюту захворювання характерним було формування від'ємної МПА у фронтальних відділах переважно ритмів δ -діапазону (–0,128 (–0,317; 0,154) проти 0,091 (–0,116; 0,224), $p = 0,0042$) та α -діапазону (–0,090 (–0,311; 0,153) проти 0,023 (–0,135; 0,157), $p = 0,0466$) переважно

α_2 -піддіапазону (–0,051 (–0,339; 0,134) проти 0,061 (–0,111; 0,214), $p = 0,0266$), тоді як у каудальних відділах від'ємна МПА була представлена в θ -діапазоні (–0,184 (–0,373; 0,012) проти 0,038 (–0,157; 0,149), $p = 0,0003$) та β -діапазоні (–0,065 (–0,215; 0,065) проти 0,003 (–0,163; 0,102), $p = 0,0269$) переважно β_1 -піддіапазону (–0,087 (–0,214; 0,048) проти –0,008 (–0,176; 0,099), $p = 0,0295$).

Варто наголосити, що міжгрупові відмінності МПА сумарної абсолютної спектральної потужності також були представлені в θ -діапазоні (–0,174 (–0,353; 0,030) проти –0,056 (–0,218; 0,109), $p = 0,0351$) та β -діапазоні (–0,078 (–0,174; –0,003) проти –0,030 (–0,123; 0,111), $p = 0,0145$) (рис. 3).

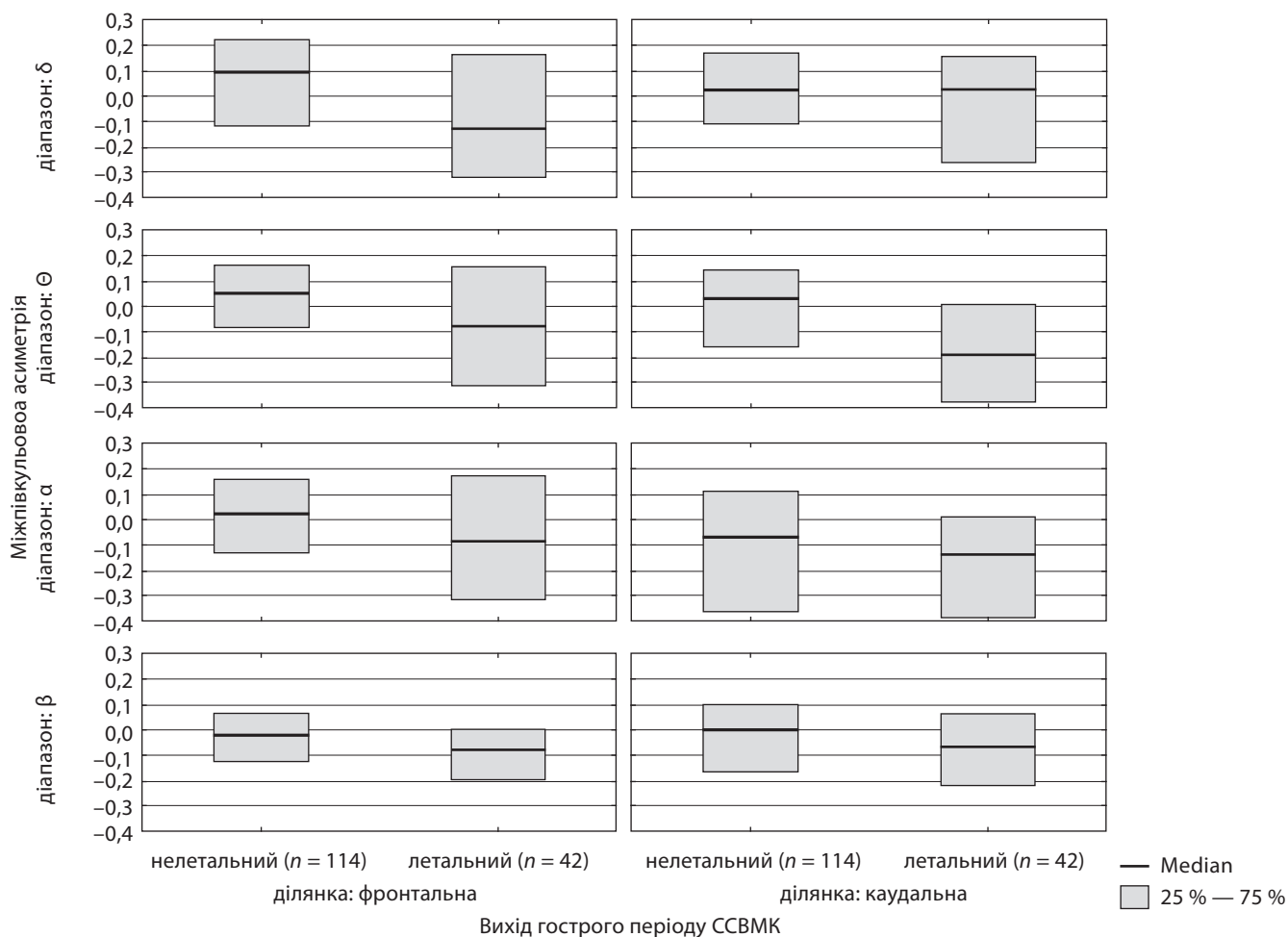


Рис. 3. Рівні МПА ритмів у фронтальних та каудальних відділах в перші 2 доби від дебюту ССВМК у зіставленні з виходом гострого періоду захворювання

На ґрунті уніваріантного логістичного регресійного аналізу визначені найбільш інформативні показники ВСП (табл. 1), ЛПГ (табл. 2) та МПА ритмів ЕЕГ-паттерну

(табл. 3), які асоційовані з ризиком летального виходу гострого періоду ССВМК.

Таблиця 1. Показники ВСП ритмів ЕЕГ-паттерну в перші 2 доби від дебюту ССВМК, асоційовані з ризиком летального виходу гострого періоду захворювання (за даними уніваріантного логістичного регресійного аналізу)

Показники	Відношення шансів (ВШ)	95 % довірчий інтервал (ДІ)	p
ВСП ритмів δ -діапазону УГ	1,11	1,07—1,15	< 0,0001
ВСП ритмів θ_2 -піддіапазону УГ	0,80	0,73—0,89	< 0,0001
ВСП ритмів α_1 -піддіапазону УГ	0,62	0,52—0,76	< 0,0001
ВСП ритмів α_2 -піддіапазону УГ	0,36	0,24—0,55	< 0,0001
ВСП ритмів α -діапазону УГ	0,69	0,59—0,80	< 0,0001
ВСП ритмів β_1 -піддіапазону УГ	0,73	0,64—0,85	< 0,0001
ВСП ритмів β_2 -піддіапазону УГ	0,21	0,11—0,41	< 0,0001
ВСП ритмів δ -діапазону ІГ	1,13	1,08—1,17	< 0,0001
ВСП ритмів θ_2 -піддіапазону ІГ	0,83	0,77—0,91	< 0,0001
ВСП ритмів θ -діапазону ІГ	0,97	0,94—1,00	0,0462
ВСП ритмів α_1 -піддіапазону ІГ	0,53	0,41—0,69	< 0,0001
ВСП ритмів α_2 -піддіапазону ІГ	0,46	0,34—0,63	< 0,0001
ВСП ритмів α -діапазону ІГ	0,67	0,57—0,79	< 0,0001

Таблиця 2. Показники ЛПГ ритмів ЕЕГ-паттерну в перші 2 доби від дебюту ССВМК, асоційовані з ризиком летального виходу гострого періоду захворювання (за даними уніваріантного логістичного регресійного аналізу)

Показники	ВШ	95 % ДІ	p
ЛПГ ритмів θ_1 -піддіапазону УГ	3,60	1,02—12,68	0,0458
ЛПГ ритмів θ_2 -піддіапазону УГ	9,73	2,84—33,38	0,0003
ЛПГ ритмів θ -діапазону УГ	14,14	3,15—63,44	0,0005
ЛПГ ритмів α_1 -піддіапазону УГ	4,42	1,69—11,60	0,0024
ЛПГ ритмів α_2 -піддіапазону УГ	13,54	3,68—49,87	0,0001
ЛПГ ритмів α -діапазону УГ	9,35	2,87—30,45	0,0002
ЛПГ ритмів β_2 -піддіапазону УГ	0,19	0,05—0,70	0,0124
ЛПГ ритмів сумарний ІГ	63,93	10,38—393,62	0,0001
ЛПГ ритмів δ -діапазону	12,19	2,84—52,28	0,0008
ЛПГ ритмів θ_2 -піддіапазону ІГ	3,40	1,11—10,35	0,0316
ЛПГ ритмів α_1 -піддіапазону ІГ	7,67	2,60—22,59	0,0002
ЛПГ ритмів α_2 -піддіапазону ІГ	23,96	5,68—101,05	< 0,0001
ЛПГ ритмів α -діапазону ІГ	20,98	5,00—80,08	< 0,0001
ЛПГ ритмів β_2 -піддіапазону ІГ	0,24	0,08—0,76	0,0152
ЛПГ ритмів сумарний ІГ	105,18	17,49—632,63	< 0,0001

Таблиця 3. Показники МПА ритмів ЕЕГ-паттерну в перші 2 доби від дебюту ССВМК, асоційовані з ризиком летального виходу гострого періоду захворювання за даними (уніваріантного логістичного регресійного аналізу)

Показники	ВШ	95 % ДІ	p
МПА ритмів δ -діапазону ФВ	0,14	0,04—0,55	0,0038
МПА ритмів α_2 -піддіапазону ФВ	0,21	0,06—0,76	0,0182
МПА ритмів θ_1 -піддіапазону КВ	0,10	0,02—0,38	0,0006
МПА ритмів θ_2 -піддіапазону КВ	0,23	0,07—0,72	0,0120
МПА ритмів θ -діапазону КВ	0,06	0,01—0,29	0,0004
МПА ритмів β_1 -піддіапазону КВ	0,11	0,02—0,73	0,0224
МПА ритмів θ_1 -піддіапазону	0,19	0,05—0,73	0,0153
МПА ритмів θ -діапазону	0,17	0,03—0,83	0,0292
МПА ритмів β_1 -піддіапазону	0,05	0,01—0,56	0,0141
МПА ритмів β_2 -піддіапазону	0,09	0,01—0,73	0,0239
МПА ритмів β -діапазону	0,05	0,01—0,40	0,0081

Застосування мультivarіантного логістичного регресійного аналізу дало змогу встановити, що незалежну асоціацію з виходом гострого періоду ССВМК серед наведеного вище пулу показників спектрального аналізу біоелектричної активності головного мозку мають такі: ВСП ритмів δ -діапазону ІГ (ВШ (95 % ДІ) = 1,12 (1,08—1,17), $p < 0,0001$), ЛПГ ритмів α -діапазону ІГ (ВШ (95 % ДІ) = 5,96 (1,08—33,04), $p = 0,0410$) та МПА ритмів β_2 -піддіапазону (ВШ (95 % ДІ) = 0,03 (0,001—0,88), $p = 0,0419$). Зазначені показники зберігали статистично значущий зв'язок з летальним виходом гострого періоду ССВМК і у разі додавання в перелік потенційних предикторів клініко-нейровізуалізаційних критеріїв оцінки

тяжкості ураження церебральних структур, як-от величина сумарного бала за шкалою FOUR та NIHSS, об'єм осередку ураження, ступінь зсуву серединних структур мозку.

Розроблена математична модель для визначення індивідуального ризику летального виходу гострого періоду ССВМК на ґрунті результатів спектрального аналізу біоелектричної активності головного мозку в перші 2 доби від дебюту захворювання, яка виражена рівнянням бінарної логістичної регресії такого вигляду:

$\beta = -6,55 + 0,12 \cdot \text{Pred1} + 1,79 \cdot \text{Pred2} - 3,59 \cdot \text{Pred3}$,
де: $-6,55$ — вільний член рівняння β_0 (intercept);
Pred1 — ВСП ритмів δ -діапазону ІГ;
Pred2 — ЛПГ ритмів α -діапазону ІГ;
Pred3 — МПА ритмів β_2 -піддіапазону.

На ґрунті ROC-аналізу встановлено, що величина $\beta > -1,62$ є інтегральним електроенцефалографічним предиктором летального виходу гострого періоду ССВМК (чутливість дорівнює 97,6 %; специфічність — 80,7 %; AUC (95 % ДІ) = 0,95 (0,90—0,98), $p < 0,0001$) (рис. 4).

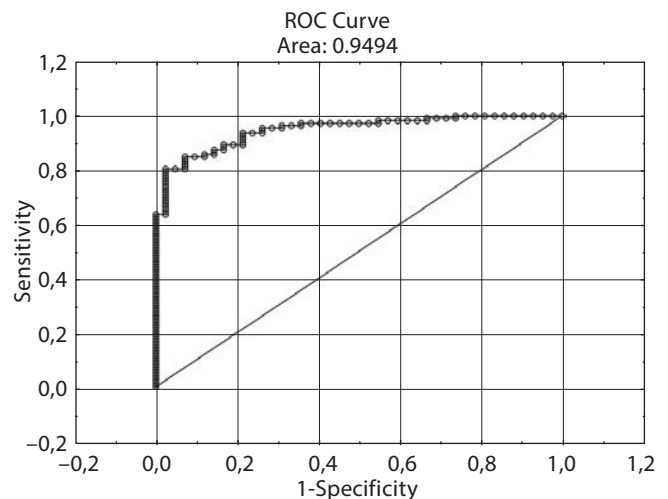


Рис. 4. ROC-крива розробленої математичної моделі для прогнозування летального виходу гострого періоду ССВМК

Частка правильно класифікованих спостережень з використанням зазначеної моделі становила 89,7 % (рівень статистичної значущості тесту Хосмера — Лемешова $p = 0,9607$).

На ґрунті порівняльного аналізу параметрів спектрального аналізу біоелектричної активності головного мозку встановлено, що пацієнти, у яких гострий період ССВМК мав ЛВ, в перші 2 доби від дебюту захворювання відрізнялися білатеральним домінуванням в структурі ЕЕГ-паттерну ритмів δ -діапазону. Величини ВСП ритмів δ -діапазону у зазначеного контингенту хворих були вище в 2,5—2,8 разів. Реципрокними були нижчі рівні ВСП ритмів α -діапазону (в 5,2—5,5 разів), β -діапазону (в 3,9—4,1 рази) в обох півкулях та ВСП ритмів θ -діапазону в УГ (на 39,5 %). Наявність достовірних відмінностей досліджуваних груп за клініко-нейровізуалізаційними критеріями оцінки тяжкості ураження церебральних структур дає змогу розглядати вказані зміни ЕЕГ-паттерну як нейрофізіологічні маркери глибокої депресії синхронізуючих систем діенцефального

та понто-бульбарного рівнів, зумовленої явищами латерального та транстензоріального зсуву стовбурових структур внаслідок об'ємного впливу гострої внутрішньомозкової геморагії супратенторіальної локалізації в інтеграції з перифокальним набряком.

Також визначені особливості внутрішньо- та міжпівкульової організації ЕЕГ-паттерну, які зумовлені значним об'ємом осередку ураження у поєднанні з вираженим зсувом серединних структур мозку і тому асоційовані з підвищеним ризиком летального виходу гострого періоду ССВМК. Зокрема, для пацієнтів, які вижили, в перші 2 доби від дебюту захворювання характерними були від'ємні величини ЛПГ ритмів α -діапазону в обох півкулях, зумовлені більш високими рівнями абсолютної спектральної потужності у фронтальних ділянках порівняно з каудальними відділами. Рівні ЛПГ ритмів α -діапазону у зазначеного контингенту хворих свідчили про збереження їх зональних відмінностей в ІГ та певне згладжування таких в УГ, тоді як в групі пацієнтів, у яких гострий період ССВМК мав ЛВ, вже в перші 2 доби від дебюту захворювання були зареєстровані додатні величини ЛПГ ритмів α -діапазону в обох півкулях з невеликим акцентом на боці ураження. Зазначені зміни в УГ та ІГ, на нашу думку, мають дещо різний генез: інверсія ЛПГ ритмів α -діапазону в УГ відображає іпсилатеральну депресію абсолютної спектральної потужності вказаних ритмів внаслідок осередкового ураження специфічних систем мозку супратенторіальної локалізації, тоді як інверсія ЛПГ α -діапазону в ІГ зумовлена також елевацією абсолютної спектральної потужності переважно ритмів α_2 -піддіапазону у фронтальній ділянці, що підтверджувалося відповідними величинами МПА зазначених ритмів і відображало вираженість зсуву серединних структур мозку. Отримані результати певною мірою узгоджуються з результатами дослідження М. Purandare et al. (2018) [14], в якому було продемонстровано інформативність редукції фронто-окципітального градієнта ритмів як електроенцефалографічного предиктора несприятливих варіантів виходу внутрішньомозкового крововиливу.

Деталізований аналіз міжгрупових відмінностей показників МПА виявив такі особливості МПА, які асоційовані з підвищеним ризиком ЛВ гострого періоду ССВМК: 1) формування від'ємної МПА ритмів δ -діапазону у фронтальних відділах внаслідок переважання вказаної активності в ІГ порівняно з УГ за рівнем абсолютної спектральної потужності; 2) формування від'ємної МПА ритмів α_2 -піддіапазону у фронтальних відділах внаслідок переважання вказаної активності в ІГ порівняно з УГ за рівнем абсолютної спектральної потужності; 3) формування від'ємної МПА ритмів θ -діапазону у каудальних відділах внаслідок переважання вказаної активності в ІГ порівняно з УГ за рівнем абсолютної спектральної потужності; 4) формування від'ємної МПА ритмів β -діапазону у каудальних відділах внаслідок більш вагомого зниження вказаної активності в УГ порівняно з ІГ за рівнем абсолютної спектральної потужності. Отримані дані узгоджуються з результатами дослідження С. Finnigan et al. (2018) [16], в якому було виявлено зв'язок між контралатеральною елевацією потужності ритмів δ -діапазону та клінічним погіршенням і летальним виходом у пацієнтів з гострим інсультом.

За результатами дослідження G. Assenza et al. (2013) [17] вказані зміни МПА ритмів δ -діапазону виступають нейрофізіологічним маркером міжгемісферного діашизу в найгострішому періоді захворювання. Водночас, проведене дослідження дало змогу деталізувати діагностичне значення оцінки показників МПА ритмів різних діапазонів та піддіапазонів (загалом та окремо у фронтальних та каудальних відділах) у визначенні короткострокового вітального прогнозу виходу гострого періоду ССВМК. Зокрема, показано, що прогностично несприятливими є контралатеральна активація ритмів δ -діапазону, α_2 -піддіапазону у фронтальних відділах, а також контралатеральна активація ритмів θ -діапазону та іпсилатеральна депресія ритмів β -діапазону у каудальних відділах.

На ґрунті уніваріантного логістичного регресійного аналізу були визначені найбільш інформативні показники ВСП, ЛПГ та МПА ритмів для прогнозування летального виходу гострого періоду ССВМК. Застосування мультиваріантного логістичного регресійного аналізу дало змогу верифікувати незалежні електроенцефалографічні предиктори (ВСП ритмів δ -діапазону ІГ, ЛПГ ритмів α -діапазону ІГ та МПА ритмів β_2 -піддіапазону) та інтегрувати їх у математичну модель, яка дає змогу ідентифікувати пацієнтів з підвищеним ризиком ЛВ гострого періоду ССВМК вже в перші 2 доби від дебюту захворювання з точністю 89,4 %. Аналіз коефіцієнтів електроенцефалографічних предикторів, які увійшли до математичної моделі, дає змогу визначити спрямованість зв'язків зазначених показників з ризиком летального виходу захворювання. Зокрема, коефіцієнти ВСП ритмів δ -діапазону ІГ та ЛПГ ритмів α -діапазону ІГ мають додатні величини, тоді як коефіцієнт МПА ритмів β_2 -піддіапазону — від'ємну величину. Викладене підтверджує, що з летальним виходом гострого періоду ССВМК асоційовані високі рівні ВСП ритмів δ -діапазону ІГ, високі рівні ЛПГ ритмів α -діапазону ІГ та низькі (зокрема від'ємні) рівні МПА ритмів β_2 -піддіапазону.

Величина показника AUC (95 % ДІ) розробленої математичної моделі дорівнювала 0,95 (0,90—0,98) ($p < 0,0001$), що свідчить про високу точність прогнозування і у поєднанні з певними перевагами електроенцефалографічного дослідження, як-от неінвазивність, економічна доступність, відсутність протипоказань, можливість здійснення моніторингу функціонального стану церебральних структур, обґрунтовує доцільність її застосування в рутинній клінічній практиці у пацієнтів зі ССВМК в структурі комплексу діагностичних процедур з метою верифікації короткострокового вітального прогнозу виходу гострого періоду захворювання як підґрунтя для подальшого прийняття оптимальних лікувально-тактичних рішень.

Отже, проведене дослідження дає змогу зробити такі висновки.

Білатеральне домінування в структурі електроенцефалографічного паттерну ритмів δ -діапазону, інверсія від'ємного лобно-потиличного градієнта ритмів α -діапазону в обох півкулях з іпсилатеральним акцентом, формування від'ємної міжпівкульової асиметрії абсолютної спектральної потужності ритмів δ -діапазону, α_2 -піддіапазону у фронтальних відділах та θ -, β -діапазонів у каудальних відділах головного мозку в перші 2 доби

від дебюту ССВМК виступають електроенцефалографічними критеріями несприятливого вітального прогнозу виходу гострого періоду захворювання.

Незалежна асоціація з ризиком летального виходу гострого періоду ССВМК доведена для таких показників спектрального аналізу ЕЕГ-паттерну в перші 2 доби від дебюту захворювання: відносна спектральна потужність ритмів δ -діапазону інтактної гемісфери (ВШ (95 % ДІ) = 1,12 (1,08—1,17), $p < 0,0001$), лобно-потиличний градієнт ритмів α -діапазону інтактної гемісфери (ВШ (95 % ДІ) = 5,96 (1,08—33,04), $p = 0,0410$) та міжпівкульова асиметрія абсолютної спектральної потужності ритмів β_2 -піддіапазону (ВШ (95 % ДІ) = 0,03 (0,001—0,88), $p = 0,0419$).

Розроблена математична модель для визначення індивідуального ризику летального виходу гострого періоду ССВМК, яка враховує найбільш інформативні показники спектрального аналізу біоелектричної активності головного мозку в перші 2 доби від дебюту захворювання (AUC (95 % ДІ) = 0,95 (0,90—0,98), $p < 0,0001$; точність прогнозування дорівнює 89,7 %).

Перспективою подальших досліджень є підвищення точності визначення короткострокового вітального прогнозу у пацієнтів зі ССВМК на ґрунті оцінювання реорганізації ЕЕГ-паттерну в найгострішому періоді захворювання.

Список літератури

1. Мищенко Т. С. Епидемиология цереброваскулярных заболеваний и организация помощи больным с мозговым инсультом в Украине // Український вісник психоневрології. 2017. Т. 25, вип. 1 (90). С. 22—24. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uvp_2017_25_1_5.
2. Katan M., Luft A. Global Burden of Stroke // *Semin Neurol*. 2018. Vol. 38 (2). P. 208—211. DOI: 10.1055/s-0038-1649503.
3. Sansing L. H. Intracerebral Hemorrhage // *Semin Neurol*. 2016. Vol. 36 (3). P. 223—224. DOI: 10.1055/s-0036-1583296.
4. Thabet A. M., Kottapally M., Claude Hemphill J. 3rd. Management of intracerebral hemorrhage // *Handb Clin Neurol*. 2017. Vol. 140. P. 177—194. DOI: 10.1016/B978-0-444-63600-3.00011-8.
5. Veltkamp R., Puruckar J. Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage // *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017. Vol. 17(10). P. 80. DOI: 10.1007/s11910-017-0783-5.
6. Ziai W. C., Carhuapoma J. R. Intracerebral Hemorrhage // *Continuum (Minneapolis)*. 2018. Vol. 24(6). P. 1603—1622. DOI: 10.1212/CON.0000000000000672.
7. Kirkman M. A., Smith M. Supratentorial intracerebral hemorrhage: a review of the underlying pathophysiology and its relevance for multimodality neuromonitoring in neurointensive care // *J Neurosurg*. 2013. Vol. 118(3). P. 228—239. DOI: 10.3171/2013.1.JUN.12.12.
8. Utility of EEG measures of brain function in patients with acute stroke / J. Wu, R. Srinivasan, E. Burke Quinlan [et al.] // *J Neurophysiol*. 2016. Vol. 115(5). P. 2399—2405. DOI: 10.1152/jn.00978.2015.
9. Kuznietsov A. A. Prediction of the functional outcome of cerebral ischemic supratentorial stroke acute period on the basis of spectral analysis of the brain bioelectrical activity // *Zaporozhye Medical Journal*. 2018. Vol. 20(3). P. 324—329. DOI: 10.14739/2310-1210.2018.3.132127.
10. Li J., Shalabi A., Ji F., Meng L. Monitoring cerebral ischemia during carotid endarterectomy and stenting // *J Biomed Res*. 2017. Vol. 31(1). P. 11—16. DOI: 10.7555/JBR.31.20150171.
11. van Putten M. J., Hofmeijer J. EEG Monitoring in Cerebral Ischemia: Basic Concepts and Clinical Applications // *J Clin Neurophysiol*. 2016. Vol. 33(3). P. 203—210. DOI: 10.1097/WNP.0000000000000272.
12. Longitudinal quantitative electroencephalographic study in mono-hemispheric stroke patients / F. Zappasodi, F. Tecchio, L. Marzetti [et al.] // *Neural Regeneration Research*. 2019. Vol. 14(7). P. 1237—1246. DOI: 10.4103/1673-5374.251331.
13. Transcranial Doppler combined with quantitative EEG brain function monitoring and outcome prediction in patients with severe acute intracerebral hemorrhage / Y. Chen, W. Xu, L. Wang [et al.] // *Clin Neurophysiol*. 2018. Vol. 129(8). P. 1680—1687. DOI: 10.1186/s13054-018-1951-y.
14. The role of cEEG as a predictor of patient outcome and survival in patients with intraparenchymal hemorrhages / M. Purandare, A. N. Ehlert, H. Vaitkevicius [et al.] // *Seizure*. 2018. Vol. 61. P. 122—127. DOI: 10.1016/j.seizure.2018.08.014.
15. Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Геморагічний інсульт (внутрішньомозкова гематома, аневризмальний субарахноїдальний крововилив)». URL: http://moz.gov.ua/docfiles/dod275_ukp_2014.pdf.
16. Finnigan S. P., Rose S. E., Chalk J. B. Contralateral hemisphere delta EEG in acute stroke precedes worsening of symptoms and death // *Clin Neurophysiol*. 2018. Vol. 119(7). P. 1690—1694. DOI: 10.1016/j.clinph.2008.03.006.
17. A contralesional EEG power increase mediated by inter-hemispheric disconnection provides negative prognosis in acute stroke / G. Assenza, F. Zappasodi, P. Pasqualetti [et al.] // *Restor Neurol Neurosci*. 2013. Vol. 31(2). P. 177—188. DOI: 10.3233/RNN-120244.

Надійшла до редакції 07.07.2020

КОЗЬОЛКІН Олександр Анатолійович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри нервових хвороб Запорізького державного медичного університету (ЗДМУ), м. Запоріжжя, Україна, e-mail: o.kozyolkina@gmail.com

КУЗНЕЦОВ Антон Анатолійович, кандидат медичних наук, доцент кафедри нервових хвороб ЗДМУ, м. Запоріжжя, Україна, e-mail: kuznietsov.zsmu@gmail.com

KOZYOLKIN Oleksandr, Doctor of Medical Science, Professor, Head of the Department of Nervous Diseases of the Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine, e-mail: o.kozyolkina@gmail.com

KUZNIETSOV Anton, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Nervous Diseases of the Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine, e-mail: kuznietsov.zsmu@gmail.com

В. С. Личко

ІМУННІ ПРЕДИКТОРИ ГОСТРОГО ПЕРІОДУ ІНФАРКТУ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

В. С. Лычко

Иммунные предикторы острого периода инфаркта головного мозга

V. Lychko

Immune predictors in acute phase of ischemic stroke

Гострий період інфаркту головного мозку (ІГМ) завжди супроводжується істотними змінами цитокінового статусу хворих, впливає на подальший перебіг захворювання, визначає ступінь його тяжкості і прогноз.

Мета дослідження — вивчити комплексні особливості зміни цитокінового профілю у пацієнтів різного ступеня тяжкості в гострій фазі ІГМ для оптимізації діагностики та виявлення нових прогностичних факторів.

Було проведено імунологічний моніторинг хворих на ІГМ: визначено рівні прозапальних (інтерлейкін-6 (ІЛ-6) і ФНП-α) та протизапальних цитокінів (ІЛ-4 і ІЛ-10) в сироватці крові 350 пацієнтів з ІГМ під час госпіталізації на 1-у, 10-у і 21-у добу лікування. Результати дослідження продемонстрували високі рівні зазначених речовин в дебюті ІГМ і в динаміці захворювання, що визначали ступінь тяжкості стану хворих. Отримані дані дали змогу розробити нові прогностичні критерії важкості гострого періоду ІГМ.

Концентрація ІЛ-6 в плазмі крові в дебюті захворювання може досягати $32,75 \pm 3,44$ пг/мл. Рівні від $34,77 \pm 2,9$ пг/мл до $35,26 \pm 1,96$ пг/мл вказують на тяжкість місцевої запальної відповіді. Рівень TNF-α на 1-у добу досягає $16,13 \pm 0,77$ пг/мл. Несприятливими для прогнозу слід вважати концентрації в межах $18,69 \pm 0,64$ — $18,87 \pm 0,83$ пг/мл. У 1-у добу концентрація ІЛ-4 може досягати $4,51 \pm 1,67$ пг/мл, а ІЛ-10 — $2,36 \pm 0,31$ пг/мл. Високий рівень ІЛ-4 в сироватці крові від $5,15 \pm 1,17$ пг/мл до $5,42 \pm 0,27$ пг/мл і ІЛ-10 — від $2,48 \pm 0,33$ пг/мл до $2,57 \pm 0,11$ пг/мл може свідчити про істотну інтенсивність запальних процесів в зоні ураження, що також завжди негативно впливає на результат хвороби.

Ключові слова: цитокіни, інтерлейкін, гострий період, запалення, предиктор

Острый период инфаркта головного мозга (ИГМ) всегда сопровождается значительными изменениями цитокінового статуса больных, влияет на дальнейшее течение заболевания, определяет степень его тяжести и прогноз.

Цель исследования — изучить комплексные особенности изменения цитокінового профиля у пациентов разной степени тяжести в острой фазе ИГМ для оптимизации диагностики и выявления новых прогностических факторов.

Было проведено иммунологический мониторинг больных ИГМ: определены уровни провоспалительных (интерлейкин-6 (ИЛ-6) и ФНО-α) и противовоспалительных цитокінов (ИЛ-4 и ИЛ-10) в сыворотке крови 350 пациентов с ИГМ при госпитализации на 1, 10 и 21 сутки лечения. Результаты исследования продемонстрировали высокие уровни указанных веществ в дебюте ИГМ и в динамике заболевания, что определяли степень тяжести состояния больных. Полученные данные позволили разработать новые прогностические критерии тяжести острого периода ИГМ.

Концентрация ИЛ-6 в плазме крови в дебюте заболевания может достигать $32,75 \pm 3,44$ пг/мл. Уровни от $34,77 \pm 2,9$ пг/мл до $35,26 \pm 1,96$ пг/мл указывают на тяжесть местного воспалительного ответа. Уровень TNF-α на 1 сутки достигает $16,13 \pm 0,77$ пг/мл. Неблагоприятными для прогноза следует считать концентрации в пределах $18,69 \pm 0,64$ — $18,87 \pm 0,83$ пг/мл. В 1-е сутки концентрация ИЛ-4 может достигать $4,51 \pm 1,67$ пг/мл, а ИЛ-10 — $2,36 \pm 0,31$ пг/мл. Высокий уровень ИЛ-4 в сыворотке крови от $5,15 \pm 1,17$ пг/мл до $5,42 \pm 0,27$ пг/мл и ИЛ-10 от $2,48 \pm 0,33$ пг/мл до $2,57 \pm 0,11$ пг/мл может свидетельствовать о значительной интенсивности воспалительных процессов в области поражения, что также всегда негативно влияет на исход болезни.

Ключевые слова: цитокин, интерлейкин, острый период, воспаление, предиктор

The acute phase of ischemic stroke (IS) is always accompanied by significant changes in the cytokine status of patients, which affects the further course of disease, determines the severity and prognosis. The purpose of the research was to study complex features peculiarities of changes in cytokine profile in patients of various degrees of severity in the acute phase of IS to optimize diagnosis and identify new prognostic factors.

Immunological monitoring of 350 patients with IS was performed to determine the plasma levels of main pro- and anti-inflammatory cytokines. The results of the study showed high levels of these substances in debut of IS and in dynamics of the disease, which determined the severity of patients. The data obtained allowed us to develop new prognostic criteria for severity in the acute phase of IS.

The levels of proinflammatory (interleukin-6 (IL-6) and TNF-α) and anti-inflammatory cytokines (IL-4 and IL-10) in the serum of 350 patients with IS during hospitalization on the 1st, 10th and 21st day of treatment were performed.

The plasma concentration of IL-6 in the debut of the disease can reach $32,75 \pm 3,44$ pg/ml. The levels from $34,77 \pm 2,9$ pg/ml to $35,26 \pm 1,96$ pg/ml indicate the severity of local inflammatory response. The levels of TNF-α at day 1 reaches $16,13 \pm 0,77$ pg/ml unfavorable for the forecast should be considered concentrations within $18,69 \pm 0,64$ — $18,87 \pm 0,83$ pg/ml. On the 1st day, the concentration of IL-4 can reach $4,51 \pm 1,67$ pg/ml, and IL-10 — $2,36 \pm 0,31$ pg/ml. High levels of IL-4 in serum from $5,15 \pm 1,17$ pg/ml to $5,42 \pm 0,27$ pg/ml, and IL-10 from $2,48 \pm 0,33$ pg/ml to $2,57 \pm 0,11$ pg/ml can indicate a significant intensity of inflammatory processes in the lesion area, which is also always adversely affected by the outcome of the disease.

Keywords: cytokine, interleukin, acute phase, inflammation, predictor

Імунозапальні реакції різного ступеня вираженості виявляються практично при всіх формах гострої цереброваскулярної патології, а інфаркт головного мозку (ІГМ) є класичним прикладом асептичного запального процесу, що розгортається разом із формуванням зони некрозу мозкової тканини, та напряму впливає на ступінь пошкодження. Інтенсивність

системних реакцій під час розвитку запалення насамперед визначається рівнями прозапальних цитокінів, простагландинів, кінінів, деяких гормонів, серед яких найважливішу роль відіграють інтерлейкін-6 (ІЛ-6) та фактор некрозу пухлин-α (ФНП-α) [1—3]. Швидке збільшення вмісту в крові останніх є відповідною реакцією імунної системи на пошкодження і має сприяти мобілізації захисних сил організму. Тому особливої актуальності набуває імунологічний моніторинг в ди-

наміці розвитку ІГМ, що дає змогу оцінювати тяжкість ураження, прогнозувати подальший перебіг і виходи захворювання [4, 5].

Водночас, зниження інтенсивності локального запального процесу в пошкодженій мозковій речовині пов'язане з продукцією протизапальних цитокінів, найважливішими з яких є ІЛ-4 і ІЛ-10, що інгібують синтез прозапальних імунних факторів, пригнічують проліферативну відповідь імуніцитів на антигени та активність макрофагів, а також підвищують синтез імуноглобулінів [6—8].

Метою роботи було комплексне вивчення особливостей змін цитокінового профілю хворих різного ступеня тяжкості в гострому періоді ІГМ для оптимізації діагностики та визначення нових прогностичних факторів.

Для визначення ступеня дисфункції цитокінової системи під час ІГМ було проведено дослідження рівнів прозапальних (ІЛ-6 і ФНП- α) і протизапальних цитокінів (ІЛ-4 і ІЛ-10) в сироватці крові 350 хворих з цієї патологією під час госпіталізації на 1-у, 10-у і 21-у добу лікування. Як групу порівняння додатково було обстежено 30 умовно здорових осіб (17 чоловіків і 13 жінок, середній вік — $60,4 \pm 0,8$ років), що однорідні за статтю та віком із групою хворих на ІГМ.

Тяжкість стану оцінювали за допомогою шкали інсульту Національного інституту здоров'я США (NIHSS) з оцінкою за 15 показниками [9], що виражалася в балах, у перші години захворювання, в динаміці лікування на 10-у та 21-у добу. На підставі цього усіх хворих було поділено на дві клінічні групи: перша ($n = 183$) — хворі в стані середнього ступеня тяжкості (середній бал за шкалою NIHSS — $11,74 \pm 0,33$); друга ($n = 167$) — хворі в тяжкому стані (середній бал за шкалою NIHSS — $23,11 \pm 0,37$).

Визначення плазмових рівнів ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10, ФНП- α проводили методом твердофазного імуноферментного аналізу з використанням тест-систем виробництва ТОВ «Укрмед-Дон» (Україна), за протоколом фірми-виробника, на імуноферментному планшетному аналізаторі «Stat Fax 3200» (Awareness Technology, США).

Плазмовий рівень ІЛ-6 в контрольній групі становив $3,51 \pm 0,28$ пг/мл, що загалом відповідало літературним даним [5]. Загальний вміст ІЛ-6 в обох групах хворих на ІГМ на 1-у, 10-у і 21-у добу захворювання виявився вищим за контрольні величини ($p < 0,05$). Середня концентрація ІЛ-6 в обох групах хворих у дебюті захворювання становила $32,75 \pm 3,44$ пг/мл, на 10-у добу — $22,64 \pm 3,11$ пг/мл та на 21-у — $9,24 \pm 3,62$ пг/мл.

На 10-у добу захворювання в обох групах хворих спостерігалось достовірне зниження рівнів ІЛ-6 порівняно з показниками 1-ї доби, тоді як на 21-у — цей показник практично наближався до контрольних величин ($p < 0,05$).

Під час аналізу середніх величин ІЛ-6 у хворих на ІГМ було виявлено, що найвищі рівні ІЛ-6 в сироватці крові визначалися у хворих із процесом тяжкого ступеня під час госпіталізації ($34,33 \pm 2,9$ пг/мл), водночас їх рівні перевищували показники контрольної групи ($3,51 \pm 0,28$ пг/мл) майже в 10 разів, $p < 0,001$.

У хворих на ІГМ середнього ступеня тяжкості рівні ІЛ-6 перевищували показники контрольної групи в 5 разів ($17,62 \pm 2,3$ пг/мл, $p < 0,001$). Виявлені зміни

вказують на суттєве та раннє напруження цитокінової системи в усіх хворих, що найбільш характерне для тяжких ІГМ.

Оцінюючи динаміку рівнів ІЛ-6 на 21-у добу лікування, можна простежити позитивні зміни показника, який наближався до контрольних величин у середньотяжких хворих, а максимальні величини були виявлені у хворих на тяжкий ІГМ ($10,84 \pm 1,44$ пг/мл), що все ще більше ніж втричі перевищували контрольні показники.

В дебюті захворювання та на 10-у добу також були виявлені достовірно вищі за контрольні величини концентрації ФНП- α в обох групах хворих без винятку, які становили відповідно $16,13 \pm 0,77$ пг/мл та $13,2 \pm 0,66$ пг/мл при контрольному значенні $4,12 \pm 0,34$ пг/мл. Як видно — перевищення рівнів було майже в 4 та 3,2 рази відповідно.

На 10-у добу захворювання в групах хворих спостерігалось достовірне зниження рівнів ФНП- α порівняно з величинами в дебюті захворювання. На 21-у добу після появи гострої неврологічної симптоматики в групах всіх хворих зберігалася загальна тенденція до зниження концентрації ФНП- α , але все ще рівень показника, що вивчали, перевищував контрольні величини — $7,02 \pm 0,44$ пг/мл проти $4,12 \pm 0,34$ пг/мл відповідно.

В обох групах хворих за ступенем тяжкості виявлено підвищені рівні ФНП- α порівняно з контролем ($p < 0,05$). Максимальні величини ФНП- α визначені у групі тяжких хворих ($21,06 \pm 0,50$ пг/мл).

У обох групах хворих за ступенем тяжкості виявлено тенденцію до зниження рівнів ФНП- α на 10-у добу ІГМ порівняно з вихідними показниками, що фіксували на 1-у добу, але вона досягала ступеня достовірності тільки в групі тяжких хворих ($p < 0,05$). Оцінюючи динаміку рівнів ФНП- α на 21-у добу лікування, виявили, що максимально наближеними до контролю величини показника були в групі хворих із середньотяжким станом ($5,34 \pm 0,15$ пг/мл).

Рівень ІЛ-4 в контрольній групі становив $1,48 \pm 0,21$ пг/мл. Загальний вміст ІЛ-4 в обох групах хворих на ІГМ на 1-у, 10-у і 21-у добу захворювання виявився достовірно вищим за контрольні величини. Середня концентрація ІЛ-4 в обох групах хворих у дебюті захворювання становила $4,51 \pm 1,67$ пг/мл, що втричі перевищувала контрольні величини.

На 10-у добу захворювання в обох групах хворих спостерігалось несуттєве зниження сироваткових рівнів ІЛ-4, але воно не досягало достовірних величин порівняно з показниками 1-ї доби ($p > 0,05$). В динаміці на 21-у добу цей показник і далі знижувався, але все ще не наближався до контрольних величин, перевищуючи їх у 1,5 рази ($p < 0,05$).

Аналіз отриманих середніх величин виявив, що найвищий вміст ІЛ-4 в сироватці крові визначено у хворих із тяжким ІГМ під час госпіталізації, до того ж їх рівні перевищували показники контрольної групи майже в 3,6 рази ($5,28 \pm 0,34$ пг/мл проти $1,48 \pm 0,21$ пг/мл групи контролю, $p < 0,001$). У хворих на ІГМ середнього ступеня тяжкості рівні ІЛ-4 також перевищували показники контрольної групи, але лише в 2,5 рази ($3,74 \pm 0,69$ пг/мл, $p < 0,05$). Виявлені зміни можуть вказувати на функціональну напруженість

протизапальної системи в усіх хворих на ІГМ, що найвищою мірою виражена при тяжких процесах.

У хворих на ІГМ середнього ступеня тяжкості рівні ІЛ-4 на 10-у добу захворювання несуттєво знижувалися порівняно з показниками на 1-у добу після появи гострої неврологічної симптоматики ($p > 0,05$). Це можна пояснити тим, що при несуттєвому ураженні мозкової тканини локальна запальна реакція не досягає критичного рівня, і її розвиток здатні обмежити фізіологічні протизапальні системи, складником яких і є ІЛ-4.

У хворих на тяжкий ІГМ були виявлені нижчі величини ІЛ-4 на 10-у добу порівняно з відповідними показниками 1-ї групи ($p < 0,05$). У відносному виразі рівні ІЛ-4 у хворих на тяжкий ІГМ на 10-у добу достовірно знижувалися на 28,3 %.

Якщо оцінювати динаміку рівнів цього показника на 21-у добу лікування, то можна простежити позитивні зміни його, що виражалось в наближенні до контрольних величин практично в обох групах хворих за ступенем тяжкості. Особливо це було видно у хворих середнього ступеня тяжкості. Максимальні величини рівнів ІЛ-4 на 21-у добу були виявлені у хворих на тяжкий ІГМ ($3,25 \pm 0,29$ пг/мл), що все ще у 2,2 раза перевищували контрольні показники.

Рівень ІЛ-10 в контрольній групі становив $0,57 \pm 0,17$ пг/мл, що загалом відповідало літературним даним [10]. Загальний вміст ІЛ-10 в обох групах хворих на ІГМ протягом усього періоду спостереження виявився достовірно вищим за контрольні величини. Зокрема, середня концентрація показника в обох групах хворих під час госпіталізації становила $2,36 \pm 0,31$ пг/мл, що більше ніж в 4 рази перевищувала контрольні величини.

На 10-у добу захворювання в обох групах хворих спостерігалось несуттєве зниження плазмових рівнів ІЛ-10, але воно не досягало достовірних величин порівняно з показниками, що були зафіксовані під час госпіталізації ($p > 0,05$). В динаміці лікування на 21-у добу цей показник і далі знижувався, але все ще не наближався до контрольних величин і в 2,4 раза перевищував їх ($p < 0,05$).

Подібна тенденція до зниження величин ІЛ-10 в сироватці крові також простежувалася у хворих на 21-у добу захворювання: рівень становив $1,14 \pm 0,13$ пг/мл, що в 2,1 раза нижче за величини на 1-у добу ($p < 0,05$).

Найвищий вміст ІЛ-10 в сироватці крові визначався у хворих на тяжкий ІГМ на 1-у добу, його рівень перевищував показники контрольної групи майже в 4,4 раза ($2,52 \pm 0,44$ пг/мл проти $0,57 \pm 0,17$ пг/мл групи контролю, $p < 0,001$). У хворих на ІГМ середнього ступеня тяжкості рівні ІЛ-10 також перевищували в 3,5 раза ($2,00 \pm 0,16$ пг/мл, $p < 0,05$) показники контрольної групи. Виявлені в процесі дослідження факти вказують на ранню активацію протизапальних цитокінів у дебюті ІГМ в усіх групах хворих.

У хворих на ІГМ середнього ступеня тяжкості на 10-у добу спостерігалось несуттєве зниження величин показника порівняно з концентраціями на час госпіталізації, але воно не досягало рівня достовірності. Аналогічна тенденція простежувалася в групі хворих із тяжким ступенем ураження ($p > 0,05$).

Оцінення динаміки рівнів ІЛ-10 сироватки крові на 21-у добу захворювання показало подальше їх зни-

ження практично в обох групах хворих за ступенем тяжкості, але говорити хоча б про наближення до величин контрольної групи не можна. Достовірне зниження рівнів ІЛ-10 зафіксоване тільки з порівняння величин, що отримані під час госпіталізації та на 21-у добу захворювання, в обох групах хворих.

Про залежність ступеня тяжкості хворих в дебюті захворювання від рівнів цитокінів у плазмі крові свідчать прямі кореляційні зв'язки з величинами ІЛ-6 ($r = 0,89$; $p < 0,05$), ФНП- α ($r = 0,89$; $p < 0,05$), ІЛ-4 ($r = 0,95$; $p < 0,05$), ІЛ-10 ($r = 0,97$; $p < 0,05$), що не втрачали своєї сили та спрямування в динаміці лікування.

Про одночасну потужну активацію про- та протизапальної цитокінових систем в перебігу ІГМ свідчить наявність прямих кореляційних зв'язків між рівнями ІЛ-6 та ІЛ-4 ($r = 0,87$; $p < 0,05$), ФНП- α та ІЛ-4 ($r = 0,86$; $p < 0,05$), ІЛ-6 та ІЛ-10 ($r = 0,91$; $p < 0,05$), ФНП- α та ІЛ-10 ($r = 0,88$; $p < 0,05$).

Підсумовуючи вищеведене, можна стверджувати, що вже з перших годин ІГМ спостерігається дисбаланс у функціонуванні імунної системи, який проявляється в одночасному літичному підвищенні рівнів як прозапальних (ІЛ-6, ФНП- α), так і протизапальних (ІЛ-4, ІЛ-10) цитокінів.

Виявлені особливості підтверджують прямий стосунок вказаних факторів до ранньої ініціації процесів як активації, так і пригнічення локальної запальної реакції у відповідь на ішемічне пошкодження мозкової тканини та подальшу участь їх у патогенетичних механізмах розвитку гострої церебральної ішемії.

Для визначення ступеня активації системи тригерних прозапальних цитокінів у гострому періоді ІГМ доцільним є визначення плазмової концентрації ІЛ-6, що в дебюті захворювання може досягати $32,75 \pm 3,44$ пг/мл. Рівні від $34,77 \pm 2,9$ пг/мл до $35,26 \pm 1,96$ пг/мл свідчать про вираженість локальної запальної реакції. З подібною метою також рекомендується вимірювати рівень ФНП- α в сироватці крові хворих, що на 1-у добу досягає $16,13 \pm 0,77$ пг/мл. Неприятливими для прогнозу слід вважати концентрації цього чинника в межах $18,69 \pm 0,64$ — $18,87 \pm 0,83$ пг/мл.

В дебюті захворювання рекомендується визначення плазмових рівнів протизапальних цитокінів ІЛ-4 та ІЛ-10 для оцінення прогнозу захворювання. На 1-у добу концентрація ІЛ-4 може сягати $4,51 \pm 1,67$ пг/мл, а ІЛ-10 — $2,36 \pm 0,31$ пг/мл. Високі рівні ІЛ-4 в сироватці крові від $5,15 \pm 1,17$ пг/мл до $5,42 \pm 0,27$ пг/мл, а ІЛ-10 — від $2,48 \pm 0,33$ пг/мл до $2,57 \pm 0,11$ пг/мл можуть вказувати на суттєву інтенсивність запальних процесів у зоні ураження, що також завжди несприятливо відбивається на виході захворювання.

Список літератури

1. Release of IL-6 After Stroke Contributes to Impaired Cerebral Autoregulation and Hippocampal Neuronal Necrosis Through NMDA Receptor Activation and Upregulation of ET-1 and JNK / Armstead W. M., Hekierski H., Pastor P. [et al.] // Translational Stroke Research. 2019. Vol. 10, no. 1. P. 104—111. DOI: 10.1007/s12975-018-0617-z.
2. IL-6 Plasma Levels Correlate With Cerebral Perfusion Deficits and Infarct Sizes in Stroke Patients Without Associated Infections / Hotter B., Hoffmann S., Ulm L. [et al.] // Frontiers in Neurology. 2019. Vol. 10. P. 1—8. DOI: 10.3389/fneur.2019.00083.

3. Microglia-derived TNF-alpha mediates endothelial necroptosis aggravating blood brain-barrier disruption after ischemic Stroke / Chen A. Q., Fang Z., Chen X. L. [et al.] // Cell Death & Disease. 2019. Vol. 10. P. 1—18. DOI: 10.1038/s41419-019-1716-9.

4. Anrather J., Iadecola C. Inflammation and Stroke: An Overview // Neurotherapeutics. 2016. Vol. 13, no. 4. P. 661—670. DOI: 10.1007/s13311-016-0483-x.

5. Inflammatory Markers and Outcomes After Lacunar Stroke Levels of Inflammatory Markers in Treatment of Stroke Study / Boehme A. K., McClure L. A., Zhang Y. [et al.] // Stroke. 2016. Vol. 47, no. 3. P. 659—667. DOI: 10.1161/strokeaha.115.012166.

6. Role of interleukin-10 in Acute Brain injuries / Garcia J. M., Stillings S. A., Leclerc J. L. [et al.] // Frontiers in Neurology. 2017. Vol. 8. DOI: 10.3389/fneur.2017.00244.

7. Changes in the cellular immune system and circulating inflammatory markers of stroke patients / Jiang C., Kong W. X., Wang Y. J. [et al.] // Oncotarget. 2017. Vol. 8, no. 2. P. 3553—3567. DOI: 10.18632/oncotarget.12201.

8. Lively S., Hutchings S., Schlichter L. C. Molecular and Cellular Responses to Interleukin-4 Treatment in a Rat Model of Transient Ischemia // Journal of Neuropathology and Experimental

Neurology. 2016. Vol. 75, no. 11. P. 1058—1071. DOI: 10.1093/jnen/nlw081.

9. Baseline NIH Stroke Scale is an inferior predictor of functional outcome in the era of acute stroke intervention / Reznik M. E., Yaghi S., Jayaraman M. V. [et al.] // International Journal of Stroke. 2018. Vol. 13, no. 8. P. 806—810. DOI: 10.1177/1747493018783759.

10. Link between Interleukin-10 Level and Outcome after Ischemic Stroke / Chang L. T., Yuen C. M., Liou C. W. [et al.] // Neuroimmunomodulation. 2010. Vol. 17, no. 4. P. 223—228. DOI: 10.1159/000290038.

Надійшла до редакції 30.07.2020

ЛИЧКО Володимир Станіславович, кандидат медичних наук, доцент кафедри нейрохірургії та неврології медичного інституту Сумського державного університету, м. Суми, Україна; e-mail: volodlychko@gmail.com

LYCHKO Volodymyr, MD, PhD, Associate Professor of Department of Neurosurgery and Neurology of the Sumy State University, Sumy, Ukraine; e-mail: volodlychko@gmail.com

Т. С. Міщенко, В. М. Міщенко, І. В. Здесенко, К. В. Харіна
**ФАКТОРИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ
 ПІСЛЯ КАРДІОХІРУРГІЧНИХ ВТРУЧАНЬ**

Т. С. Мищенко, В. Н. Мищенко, И. В. Здесенко, Е. В. Харина
**Факторы риска развития цереброваскулярных нарушений у больных
 после кардиохирургических вмешательств**

T. S. Mishchenko, V. M. Mishchenko, I. V. Zdesenko, K. V. Kharina
Risk factors for the development of cerebrovascular disorders in patients after cardiosurgical interventions

Статтю присвячено вивченню факторів ризику розвитку цереброваскулярних порушень після кардіохірургічних втручань. Показано, що найбільш значущими факторами є артеріальна гіпертензія — 100,0 %, гіперхолестеринемія — 100,0 %, множинне ураження брахіоцефальних артерій (73,3 %) та артерій нижніх кінцівок (26,7 %), наявність цукрового діабету 2 типу (53,3 %) та ниркової недостатності (40 %), наявність шкідливих звичок, пов'язаних з хронічною інтоксикацією (46,7 %), психоемоційне перенавантаження (76,7 %), вплив технологій оперативного впливу і наявність хронічної судинно-мозкової недостатності у пацієнтів, що направляються на операцію.

Повноцінне лабораторно-інструментальне та неврологічне передопераційне обстеження, адекватна оцінка стану системи церебральної гемодинаміки створюють базу для зниження післяопераційних церебральних порушень та основу для розробки комплексу профілактичних заходів.

Ключові слова: фактори ризику, кардіохірургічне втручання, цереброваскулярні порушення

Статья посвящена изучению факторов риска развития цереброваскулярных нарушений после кардиохирургических вмешательств. Показано, что наиболее значимыми факторами являются артериальная гипертензия — 100,0 %, гиперхолестеринемия — 100,0 %, множественное поражение брахиоцефальных артерий (73,3 %) и артерий нижних конечностей (26,7 %), наличие сахарного диабета 2 типа (53,3 %) и почечной недостаточности (40 %), наличие вредных привычек, связанных с хронической интоксикацией (46,7 %), психоэмоциональное перенапряжение (76,7 %), влияние технологий оперативного воздействия и наличие хронической сосудисто-мозговой недостаточности у пациентов, направляемых на операцию.

Полноценное лабораторно-инструментальное и неврологическое предоперационное обследование, адекватная оценка состояния системы церебральной гемодинамики создают базу для снижения послеоперационных церебральных нарушений и основу для разработки комплекса профилактических мероприятий.

Ключевые слова: факторы риска, кардиохирургическое вмешательство, цереброваскулярные нарушения

The article is dedicated to the study the risk factors of cerebrovascular disorders development after cardiosurgical interventions. It was shown that the most significant factors are: arterial hypertension — 100.0 %, hypercholesterolemia — 100.0 %, multiple lesions of the brachiocephalic arteries (73.3 %) and arteries of the lower extremities (26.7 %), type II diabetes mellitus (53.3 %) and renal failure (40 %), the presence of bad habits associated with chronic intoxication (46.7 %), psychoemotional overstrain (76.7 %), the impact of surgical techniques interventions and the presence of chronic cerebrovascular insufficiency in patients which sent to the operation.

A complete laboratory-instrumental and neurological preoperative examination, an adequate assessment of the cerebral hemodynamics system creates the basis for reducing postoperative cerebral disorders and the basis for the development of a complex of preventive measures.

Key words: risk factors, cardiosurgical interventions, cerebrovascular disorders

Серце і головний мозок є взаємозв'язаними органами — мішенями судинної патології, клінічні варіанти якої (ішемічна хвороба серця (ІХС), мозковий інсульт (МІ)) і далі лідирують в смертності розвинених країн [1—3, 5, 7].

Варто наголосити, що судинні хвороби нервової системи найчастіше є не самостійними захворюваннями, а частиною загального захворювання всієї серцево-судинної системи. Саме тому останніми роками почала швидко розвиватися галузь клінічної неврології кардіоневрологія, яка розвинулася на стику неврології, кардіології та кардіохірургії. В рамках кардіоневрології нині розв'язується низка актуальних клінічних проблем, що потребують системного підходу з боку неврологів і кардіологів, основні з яких є попередження церебральних ускладнень під час і після операцій на серце, а також переосмислення ролі судинних мозкових катастроф в ініціюванні та посиленні кардіальної патології.

Освоєння високих технологій на сучасному рівні дає змогу розширити показання до оперативного лікування хворих з коронарною патологією.

Кількість прооперованих з приводу коронарної недостатності збільшується щороку. Використання нових технологій в сучасній кардіохірургії дало змогу

суттєво змінити структуру інвалідності і летальності у пацієнтів з фатальним перебігом ішемічної хвороби серця. Незважаючи на останні досягнення, є думка, що всі пацієнти, які перенесли будь-яке кардіохірургічне втручання, мають клінічні ознаки ушкодження головного мозку [6—8, 10, 12]. Післяопераційні цереброваскулярні ускладнення залишаються серйозною проблемою, яка значною мірою ускладнює перебіг післяопераційного періоду і впливає на результат операції. Незважаючи на відносно невисокий ризик, абсолютна кількість хворих з періопераційними і післяопераційними церебральними ускладненнями різного ступеня тяжкості досить велика [1, 3, 10, 18, 19, 21, 23, 30].

У рекомендаціях Американської Кардіологічної Асоціації та Американського Кардіологічного Коледжу церебральні ускладнення при коронарних втручаннях запропоновано поділяти на 2 типи: до першого належать інсульти, минулі ішемічні атаки і фатальні церебральні порушення, до другого — дифузні пошкодження, що супроводжуються короточасною дезорієнтацією або зворотним зниженням інтелекту і пам'яті (енцефалопатія) [6, 11, 18, 19].

Післяопераційна енцефалопатія та інсульт залишаються серйозною проблемою у хворих, що перенесли кардіохірургічні втручання.

Однак клінічна практика демонструє велику різноманітність варіантів церебральної дисфункції, які виникають після оперативного лікування, що, мабуть, диктує нагальну потребу детальнішого вивчення питань толерантності мозкової тканини до кардіохірургічних втручань.

На думку багатьох дослідників, причинами церебральних ускладнень є періопераційна емболія, гіперперфузія на основних етапах оперативного втручання і пов'язана з нею гіпоксія, крововиливи, метаболічні порушення, післяопераційний гіперперфузійний синдром [5, 7, 11—13, 18, 20, 26].

Незважаючи на те, що відновлення кровотоку в коронарних артеріях приводить до об'єктивного поліпшення соматичного статусу у більшості пацієнтів (понад 80 %), до трудової діяльності без зниження передопераційного рівня працездатності і кваліфікації повертаються лише 40—49 % прооперованих [3—5, 12, 21]. Це ставить під сумнів соціально-економічну значимість ревазуляризації міокарда і потребує також вивчення факторів, що перешкоджають відновленню повноцінного соціального функціонування хворих.

Незважаючи на накопичені дані з проблеми серцево-судинних ускладнень після кардіохірургічних втручань, низка питань залишаються суперечливими і не до кінця вивченими. Зокрема, потребують уточнення фактори ризику (ФР) розвитку цереброваскулярних порушень у хворих після кардіохірургічних втручань.

Уточнення спектра ускладнень, факторів їх ризику сприяє більш ефективній профілактиці за допомогою оптимізації ведення пацієнтів в перед- і періопераційному періодах, що так само призведе до поліпшення віддаленого прогнозу.

У зв'язку з вищевикладеним, метою цього дослідження було вивчення факторів ризику розвитку цереброваскулярних порушень у хворих після кардіохірургічних втручань.

Були застосовані такі методи дослідження: клініко-неврологічні, нейропсихологічні, ультразвукові, методи нейровізуалізації. Також вивчали медичну документацію.

В дослідження було залучено 30 хворих (чоловіків — 20, жінок — 10) з цереброваскулярними порушеннями (ЦВП) після кардіохірургічних втручань, віком від 49 до 75 років.

Залежно від технології оперативного втручання (давність оперативного втручання — від одного до восьми років) виокремлено такі групи хворих: I — хворі, що перенесли аортокоронарне шунтування (АКШ) (8 пацієнтів) і протезування серцевих клапанів (2 пацієнти) — 10 пацієнтів; II — хворі, що перенесли стентування коронарних артерій — 14 пацієнтів; III — хворі, що перенесли хірургічну корекцію порушень ритму (ендокардіальна радіочастотна деструкція субстрату аритмії, імплантація електрокардіостимулятора) — 6 пацієнтів.

Усім хворим проводили клініко-неврологічне (зокрема оцінка неврологічної дефіцитарності до оперативного втручання), нейропсихологічне, ультразвукове, нейровізуалізаційне, біохімічне обстеження.

Для оцінення внутрішніх ФР аналізували клініко-інструментальні, лабораторні показники, проводили клініко-анамнестичне опитування. Оцінювання зовнішніх ФР здійснювали за допомогою розробленої анкети ризику розвитку ЦВП після кардіохірургічних втручань.

Характеристики обстежених пацієнтів наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Характеристика пацієнтів за основними демографічними, клініко-анамнестичними і соціальними параметрами

Параметр	Група хворих		
	I (n = 10)	II (n = 14)	III (n = 6)
Вік (роки)	63,8 ± 6,7	62,8 ± 8,5	61,7 ± 6,4
Стать (ч/ж)	7/3	11/3	2/4
Індекс маси тіла	30,4 ± 0,9	31,2 ± 0,3	28,8 ± 0,7
Давність ІХС (роки)	6,8 ± 0,5	5,4 ± 0,7	4,2 ± 0,3
Функціональний клас ІХС (n/%):			
I—II стадії	6 (60,0)	8 (57,1)	6 (100,0)
III стадії	4 (40,0)	6 (42,9)	—
Неврологічна дефіцитарність до кардіохірургічного втручання (n/%):	6 (60,0)	8 (57,1)	2 (33,3)
Сімейний стан (n/%):			
— одружені	7 (70,0)	9 (64,3)	4 (66,7)
— розлучені	3 (30,0)	3 (21,4)	2 (33,3)
— неодружені	—	2 (14,3)	—
Освіта (n/%):			
— неповна середня	2 (20,0)	3 (21,4)	—
— середня спеціальна	3 (30,0)	4 (28,6)	2 (33,3)
— вища	5 (50,0)	7 (50,0)	4 (66,7)

Примітка. Тут і далі: n — кількість пацієнтів

Середній вік обстежених становив 62,8 ± 8,5 років. Серед пацієнтів, які перенесли АКШ і стентування коронарних артерій, переважали чоловіки, серед пацієнтів з корекцією порушень серцевого ритму — жінки.

Всі пацієнти мали надмірну масу тіла (індекс маси тіла — від 28,8 ± 0,7 до 31,2 ± 0,3). Давність ІХС становила від 4,2 ± 0,3 до 6,8 ± 0,5 років. Симптоми хронічної серцевої недостатності I—II стадії були у 20 (66,7 %) хворих. У більшості пацієнтів (16 хворих — 53,3 %)

до кардіохірургічного втручання за даними медичної документації спостерігалася неврологічна дефіцитарність у вигляді хронічної недостатності мозкового кровообігу — дисциркуляторної енцефалопатії (ДЕ), транзиторних ішемічних атак (ТІА) (6 хворих — 20 %), мозкових інсультів (3 хворих — 10 %). Більша частина за сімейним станом були одружені, що сприяло позитивному психологічному настрою пацієнтів. Кількість хворих з вищою та спеціальною середньою освітою перевищувала кількість пацієнтів, які мали неповну середню освіту. Цей факт вказує на те, що більш освічені пацієнти, ймовірно, мають вищий рівень медичної грамотності і більше можливостей для пошуку, розуміння і застосування інформації про методи лікування і профілактики хвороби.

Структура ЦВП у обстежених хворих після кардіохірургічних втручань наведена в табл. 2.

Таблиця 2. Структура цереброваскулярних порушень у обстежених після кардіохірургічних втручань

Цереброваскулярні порушення	Кількість хворих у групах, n (%)		
	I (n = 10)	II (n = 14)	III (n = 6)
ДЕ	10 (100,0)	14 (100,0)	6 (100,0)
ТІА	3 (30,0)	2 (14,3)	1 (16,7)
МІ	4 (40,0)	2 (14,3)	—
Асимптомне церебральне ураження	2 (20,0)	1 (7,2)	2 (33,3)

В усіх пацієнтів після кардіохірургічних втручань спостерігалися клінічні прояви хронічної судинної мозкової недостатності з розсіяною неврологічною симптоматикою (пірамідний синдром, екстрапірамідні, вестибулярні, афективні, когнітивні розлади), які відповідали ДЕ I—II стадії. Афективні розлади (переважно тривожні та депресивні) були більш вираженими у самотніх хворих. У 12 (40 %) пацієнтів зафіксовано клінічно значущі церебральні події: МІ — у 6 (20 %) хворих, ТІА — у 6 (20 %) хворих, асимптомне церебральне ураження — у 5 (16,7 %) хворих (див. табл. 2).

Проведене дослідження дало змогу виявити основні ФР розвитку ЦВП після кардіохірургічних втручань (табл. 3).

Загальне вивчення всіх пацієнтів показало, що основним внутрішнім фактором, що асоціювався з розвитком ЦВП після кардіохірургічних втручань, була артеріальна гіпертензія (АГ), яка виявлялась в усіх пацієнтів (100 %), у 23 (73,3 %) вона поєднувалась з атеросклерозом судин, у 16 (53,3 %) — з цукровим діабетом.

Переважають «м'які» і помірні форми АГ (73,3 % усіх обстежених), рівень артеріального тиску (АТ) становив 140/90 — 180/105 мм рт. ст. Зазвичай хворі знали про наявність у себе підвищених показників АТ, але регулярну антигіпертензивну терапію проводили лише 20 % обстежених, а 40 % лікувалися епізодично або препаратами, які вони приймали, не були підібрані адекватно.

У основної частини хворих було множинне ураження брахіоцефальних артерій, до того ж у 12 (40,0 %) пацієнтів були стенози двох артерій, у 5 (16,7 %) — трьох артерій, що кровопостачають головний мозок. У 8 (26,7 %) пацієнтів виявлялися стенози артерій нижніх кінцівок з наявністю облітеруючого атероскле-

розу артерій нижніх кінцівок. Ці стенози виявлялися не тільки у хворих з клінічною картиною переміжної кульгавості, але й у асимптомних пацієнтів, у яких стенози артерій ніг виявлялися при ультразвуковому дослідженні. Варто наголосити, що незважаючи на високу частоту атеросклерозу у таких пацієнтів, ступінь стенозу здебільшого був гемодинамічно несуттєвим.

Цукровий діабет спостерігався у 53,3 % обстежених хворих, часто сполучався з порушеннями ліпідного обміну та АГ.

Гіперхолестеринемія виявлялась у 100 % пацієнтів. Під гіперхолестеринемією розуміли перевищення «бажаного» рівня холестерину — 5,2 ммоль/л (рекомендації Американської національної освітньої програми щодо холестерину (МСЕР)). Під час обстеження в усіх пацієнтів виявлено підвищення рівня загального холестерину до $5,8 \pm 1,1$ ммоль/л, ліпопротеїдів низької щільності до $2,78 \pm 0,7$ ммоль/л і у багатьох пацієнтів — рівня тригліцеридів до $1,6 \pm 0,5$ ммоль/л. Показники істотно перевищували цільові величини, рекомендовані для пацієнтів високого серцево-судинного ризику.

Серед осіб, що мали ЦВП після кардіохірургічних втручань, часто виявляли курців (46,7 %). До «поточних» курців зараховували осіб, що мали стаж паління понад 2 роки і вкурювали не менш ніж одну пачку сигарет на день.

Зловживання алкоголем сприяло гострому перебігу судинних захворювань мозку. Зловживання алкоголем констатували у разі систематичного вживання спиртних напоїв у дозі понад 30 мл етанолу на добу. Алкоголем зловживали 46,7 % пацієнтів.

Таблиця 3. Фактори ризику розвитку цереброваскулярних порушень у хворих, що перенесли кардіохірургічні втручання

Фактор ризику	Частота зустрічальності, %
Артеріальна гіпертензія	100,0
Ішемічна хвороба серця	100,0
Гіперхолестеринемія	100,0
Атеросклероз судин: — брахіоцефальних артерій — нижніх кінцівок	73,3 26,7
Гіпокінезія	56,7
Неврологічна дефіцитарність до кардіохірургічного втручання	53,3
Цукровий діабет	53,3
Паління	46,7
Зловживання алкоголем	46,7
Коморбідні стани: — ниркова недостатність — хронічний гастрит — хронічне обструктивне захворювання легень	40,0 33,3 23,3
Хірургічна тактика	23,3
Фібриляція передсердя	20,0
Ожиріння	20,0
Психоемоційне перенавантаження	76,7

Вірогідне збільшення кількості стресових ситуацій відзначено у обстежених пацієнтів ($p < 0,05$), що підкреслює значення цього ФР в розвитку ЦВП після кардіохірургічних втручань. Само кардіохірургічне втручання ставало стресогенним фактором, який провокував розвиток цереброваскулярних розладів. Психоемоційні травми частіше виявляли в осіб, які були молодші 60 років, і переважно жінок. Також більша частота і вираженість цього ФР була у самотніх пацієнтів.

Серед усіх обстежених пацієнтів тільки 12 (40,0 %) повернулися до передопераційного рівня працездатності, що дає змогу припустити істотну роль психологічних факторів у відновленні повноцінного соціального функціонування хворих з ЦВП, які перенесли кардіохірургічні втручання.

Виявлено також гіпокінезію й ожиріння — у 63,3 % та 20,0 % хворих відповідно.

Фібриляція передсердь (ФП) виявлялася у 20,0 % випадків, констатована асоціація ФП з жіночою статтю, що підтверджується іншими, раніше проведеними цілеспрямованими дослідженнями. Постінфарктний кардіосклероз відзначено у 26,7 % хворих.

Істотний вплив на ймовірність розвитку церебральних ускладнень (переважно гострих порушень мозкового кровообігу) надає хірургічна тактика проведення операції. Зокрема, у 7 (23,3 %) хворих проведення оперативного втручання (АКШ, протезування серцевих клапанів) в умовах штучного кровообігу в 100 % випадків призводило до розвитку цереброваскулярних розладів.

Вивчення коморбідних станів показало, що у хворих з цереброваскулярними порушеннями після кардіохірургічних втручань виявлялися ниркова недостатність у 12 (40 %) пацієнтів із збільшенням рівня креатиніну ($115 \pm 5,5$ мкмоль/л), хронічний гастрит у 10 (33,3 %) хворих, хронічне обструктивне захворювання легень у 7 (23,3 %) хворих.

Отже, аналіз ФР розвитку ЦВП після кардіохірургічних втручань, дає змогу стверджувати, що найбільш значущими внутрішніми факторами є артеріальна гіпертензія, яку виявлено у 100 % пацієнтів, гіперхолестеринемія (у 100 %), атеросклероз судин (множинне ураження брахіоцефальних артерій (73,3 %) та атеросклероз артерій нижніх кінцівок (у 26,7 %), наявність супутніх захворювань (супутній цукровий діабет 2 типу у 53,3 %, ниркова недостатність у 40 %), вплив технологій оперативного впливу і наявність хронічної судинно-мозкової недостатності у пацієнтів, що направляють на операцію. Проведення операцій в умовах штучного кровообігу супроводжується більш частим розвитком церебральних ускладнень на відміну від операцій на працюючому серці. В умовах наявної дисциркуляторної (гіпертонічної та/або атеросклеротичної) енцефалопатії кардіохірургічні втручання, насамперед операція коронарного шунтування, стають самостійними факторами ризику поглиблення недостатності мозкового кровообігу, що потребують спеціальних профілактичних заходів.

Повноцінне лабораторно-інструментальне та неврологічне передопераційне обстеження, адекватне оцінення стану системи церебральної гемодинаміки створюють базу для зниження післяопераційних церебральних порушень та основу для розроблення комплексу профілактичних заходів.

Проведене дослідження дало змогу дійти таких висновків.

Основними факторами ризику розвитку цереброваскулярних порушень після кардіохірургічних втручань є артеріальна гіпертензія — 100,0 %, гіперхолестеринемія — 100,0 %, множинне ураження брахіоцефальних артерій (73,3 %) та артерій нижніх кінцівок (26,7 %), наявність цукрового діабету 2 типу (53,3 %) та ниркової недостатності (40 %), наявність шкідливих звичок, пов'язаних з хронічною інтоксикацією (46,7 %), психоемоційне перенавантаження (76,7 %).

В умовах наявної неврологічної дефіцитарності (дисциркуляторної гіпертонічної та/або атеросклеротичної енцефалопатії) кардіохірургічні втручання, насамперед операція коронарного шунтування, стають самостійними факторами ризику поглиблення недостатності мозкового кровообігу, що потребує спеціальних профілактичних заходів.

Проведення операцій в умовах штучного кровообігу супроводжується більш частим розвитком церебральних ускладнень на відміну від операцій на працюючому серці.

Усім пацієнтам, запланованим на кардіохірургічне втручання, в доопераційному періоді доцільно проводити обстеження, спрямоване на виявлення факторів ризику розвитку цереброваскулярних ускладнень — ультразвукового дуплексного сканування брахіоцефальних артерій, транскраніальної доплерографії з визначенням резерву цереброваскулярної реактивності, комп'ютерної чи магнітно-резонансної томографії з метою виявлення локалізації та поширеності ураження речовини мозку, біохімічних досліджень. Адекватне оцінення факторів ризику розвитку цереброваскулярних ускладнень, стану неврологічних функцій та церебральної гемодинаміки в передопераційному періоді дає змогу прогнозувати ризик розвитку неврологічних ускладнень та визначити тактику післяопераційного ведення хворих, щоб поліпшити результати хірургічного втручання і виробити раціональні методи профілактики.

Список літератури

1. Міщенко Т. С., Зінченко О. М., Голубчиков М. В. Стан неврологічної служби України в 2016 р. Х., 2017. 22 с.
2. Бокерія Л. А., Бухарин В. А., Работников В. С., Алшибая М. Д. Хирургическое лечение больных ишемической болезнью сердца с поражением брахиоцефальных артерий. Изд. 2-е, испр. и дополн. М.: Изд-во НЦ ССХ им. А. Н. Бакулева РАМН, 1999. 194 с.
3. Сердечно-сосудистые заболевания: Информационный бюллетень № 317. Январь 2015 г. / Всемирная организация здравоохранения. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru> (дата обращения: 15.07.2015).
4. Cerebral blood flow and cognitive dysfunction after coronary surgery / H. Abildstrom, S. Yndgaard, L. Rasmussen [et al.] // Annals of Thoracic Surgery. 2002. Vol. 73. P. 1174—1178. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(01\)03618-9](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(01)03618-9).
5. Мировая статистика здравоохранения 2012 / Всемирная организация здравоохранения. Женева: ВОЗ, 2013. 180 с.
6. Бокерія Л. А., Голухова Е. З., Сигаев І. Ю., Керен М. А. Современные подходы к хирургическому лечению ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом // Вестник Российской Академии медицинских наук. 2012. № 1. С. 20—26.
7. Гусев Е. И., Скворцова В. И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. 328 с.
8. Профілактика порушень мозкової перфузії та нейрокогнітивної дисфункції у хворих ішемічною хворобою

сердца, перенесших аортокоронарное шунтирование / Н. Ю. Ефимова, В. И. Чернов, И. Ю. Ефимова [и др.] // Патология кровообращения и кардиохирургия. 2002. № 3. С. 17—21.

9. Современная практическая анестезиология в вопросах и ответах / М. Н. Замятин, В. В. Лазарев, В. В. Лихванцева [и др.]. М., 2012.

10. Постнов В. Г., Караськов, А. М. Ломиворотов В. В. Неврология в кардиохирургии : руководство для врачей. Новосибирск : СибРегион Инфо, 2007. 255 с.

11. Increased extracellular brain water after coronary artery bypass grafting is avoided by off-pump surgery / R. E. Anderson, T. Q. Li, T. Hindmarsh, J. Vaage // Journal of Cardiothoracic and Vascular Anaesthesia. 1999. Vol. 13. P. 698—702. DOI: 10.1016/s1053-0770(99)90123-4.

12. Nussmeier N. A., Arlund C., Slogoff S. Neuropsychiatric complications after cardiopulmonary bypass: cerebral protection by a barbiturate // Anesthesiology. 1986. Vol. 64. P. 165—170. DOI: 10.1097/0000542-198602000-00006.

13. Дамулин И. В. Сосудистые когнитивные нарушения у пожилых // Русский медицинский журнал. 2009. № 17 (11). С. 721—725. URL: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Sosudistye_kognitivnye_narusheniya_u_pogilykh/.

14. Шепелюк А. Н., Клыпа Т. В., Никифоров Ю. В. Церебральная оксиметрия в кардиохирургии // Общая реаниматология. 2012. VIII. № 2. С. 67—73.

15. Карпов Ю. А. Выбор метода инвазивного лечения больных хронической ишемической болезнью сердца // Болезни сердца и сосудов. 2010. № 1. С. 4—11.

16. Mitchell S. J., Pellett O., Gorman D. F. Cerebral protection by lidocaine during cardiac operations // Ann. Thorac. Surg. 1999. Vol. 67. P. 1117—1124. DOI: 10.1016/s0003-4975(99)00057-0.

17. Monitoring of selective antegrade cerebral perfusion using near infrared spectroscopy in neonatal aortic arch surgery / A. Hofer, B. Haizinger, G. Geiselseder [et al.] // European Journal of Anaesthesiology. 2005. Vol. 22(4). P. 293—298. DOI: 10.1017/s0265021505000499.

18. Report of the substudy assessing the impact of neurocognitive function on quality of life 5 years after cardiac surgery / M. F. Newman, H. P. Grocott, J. P. Mathew [et al.]; Neurologic Outcome Research Group and the Cardiothoracic Anesthesia Research Endeavors (CARE) Investigators of the Duke Heart Center // Stroke. 2001. Vol. 32, no. 12. P. 2874—2881. DOI: <https://doi.org/10.1161/hs1201.099803>.

19. Newmun S. P., Harrison M. J. Coronary artery bypass surgery and the brain: persisting concerns // The Lancet Neurology. 2002. Vol. 1 (2). P. 119—125. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(02\)00043-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(02)00043-1).

20. The rewarming rate and increased peak temperature alter neurocognitive outcome after cardiac surgery / A. M. Grigore, H. P. Grocott, J. P. Mathew [et al.] // Anesth. Analg. 2002. Vol. 94 (1). P. 4—10. DOI: 10.1213/00005539-200201000-00002.

21. Лубинская Е. И. Клиническая и социально-экономическая эффективность многопрофильной реабилитации больных ишемической болезнью сердца, перенесших плановое коронарное шунтирование : дис. ... канд. мед. наук / Лубинская Екатерина Игоревна. СПб., 2013. 135 с.

22. Elevated levels of inflammatory biomarkers in the cerebrospinal fluid after coronary artery bypass surgery are predictors of cognitive decline / J. Kalman, A. Juhasz, G. Bogats [et al.] // Neurochem Int. Feb. 2006. 48 (3). P. 177—180. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuint.2005.10.007>.

23. Доказательная медицина и сердечно-сосудистые заболевания / под ред. Л. А. Бокерия. М. : НЦССХ, 2006. 256 с.

24. Newman S. P. Analysis and Interpretation of Neuropsychological Tests in Cardiac Surgery // Annals of Thoracic Surgery. 1995. Vol. 59 (5). P. 1351—1355. DOI: 10.1016/0003-4975(95)00215-7.

25. Погосова Г. В., Белова Ю. С., Рославцева А. Н. Приверженность к лечению артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца — ключевой элемент снижения сердечно-сосудистой смертности // Кардиоваскулярная терапия и профи-

лактика. 2007. Т. 6, № 1. С. 99—104. URL: <https://cardiovascular.elpub.ru/jour/article/view/1174>.

26. Absence of cognitive decline one year after coronary bypass surgery: comparison to nonsurgical and healthy controls / J. J. Sweet, E. Finnin, P. L. Wolfe [et al.] // The Annals of Thoracic Surgery. 2008. Vol. 85 (5). P. 1571—1578. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2008.01.090.

27. Baker W. L., White C. M. Post-cardiothoracic surgery atrial fibrillation: a review of preventive strategies // Ann Pharmacother. 2007. Vol. 4. P. 487—598. DOI: 10.1345/aph.1H594.

28. Фоякин А. В., Гераскина Л. А., Магомедова А. Р., Атаян А. С. Сердечно-сосудистые заболевания и нарушение когнитивных функций. Профилактика и лечение // Русский медицинский журнал. 2011. Т. 19, № 9 (403). С. 538—544. URL: https://www.rmj.ru/articles/nevrologiya/Serdechno-sosudistye_zabolevaniya_i_narusheniye_kognitivnykh_funktsiy_Profilaktika_i_lechenie/.

29. Светлова Н. Ю. Сравнительная характеристика методов защиты мозга при хирургической коррекции патологии коронарных артерий : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.37 / Наталия Юрьевна Светлова. М., 2005. 139 с.

30. Мозалев А. С., Шахмаева С. В., Корниенко А. Н. Профилактика нейропсихологических расстройств у кардиохирургических больных // Тезисы X ежегодной сессии научного центра сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева РАМН с всероссийской конференцией молодых ученых. Бюллетень НЦССХ им. А. Н. Бакулева РАМН. 2006. Т. 7, № 3. С. 285.

31. Magnesium as a neuroprotectant in cardiac surgery: a randomized clinical trial / S. K. Bhudia, D. M. Cosgrove, R. I. Naugle [et al.] // J Thorac Cardiovasc Surg. 2006. Vol. 131 (4). P. 853—861. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2005.11.018>.

Надійшла до редакції 26.06.2020

МИЩЕНКО Тамара Сергіївна, доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри клінічної неврології, психіатрії та наркології Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, м. Харків, Україна; e-mail: mishchenko11@ukr.net

МИЩЕНКО Владислав Миколайович, доктор медичних наук, науковий керівник відділу судинної патології головного мозку та реабілітації Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України» (ДУ «ІНПН НАМН України»), м. Харків, Україна; e-mail: 1976mv@ukr.net

ЗДЕСЕНКО Ірина Володимирівна, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, провідний науковий співробітник відділу судинної патології головного мозку та реабілітації ДУ «ІНПН НАМН України», м. Харків, Україна; e-mail: zdesenkoiv@gmail.com

ХАРИНА Катерина Василівна, кандидат медичних наук, провідний науковий співробітник відділу судинної патології головного мозку та реабілітації ДУ «ІНПН НАМНУ», м. Харків, Україна; e-mail: kharina09@gmail.com

MISHCHENKO Tamara, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Clinical Neurology, Psychiatry and Narcology of the V. N. Karazin's Kharkiv National University, Kharkiv; e-mail: mishchenko11@ukr.net

MISHCHENKO Vladyslav, Doctor of Medical Sciences Head of the Department of Brain Vascular Pathology and Rehabilitation of the State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Science of Ukraine" ("INPN of NAMS of Ukraine", SI), Kharkiv; e-mail: 1976mv@ukr.net

ZDESENKO Iryna, MD, PhD, Associate Professor, Leading Researcher of the Department of Brain Vascular Pathology and Rehabilitation of the "INPN of the NAMS of Ukraine" SI, Kharkiv; e-mail: zdesenkoiv@gmail.com

KHARINA Kateryna, MD, PhD, Leading Researcher of the Department of the Department of Brain Vascular Pathology and Rehabilitation of the "INPN of NAMS of Ukraine" SI, Kharkiv, e-mail: kharina09@gmail.com

І. М. Нікішкова, Д. О. Кутіков, О. Є. Кутіков, Ю. В. Кізюріна

ОСОБЛИВОСТІ ОЦІНКИ КОГНІТИВНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРИ РОЗСІЯНОМУ СКЛЕРОЗІ

И. Н. Никишкова, Д. А. Кутиков, А. Е. Кутиков, Ю. В. Кизюрин

Особенности оценки когнитивной эффективности при рассеянном склерозе

I. M. Nikishkova, D. O. Kutikov, O. Ye. Kutikov, Ju. V. Kizurina

Peculiarities of an assessment of a cognitive efficacy in multiple sclerosis

Ключовим когнітивним дефіцитом при розсіяному склерозі (РС) є низька ефективність обробки інформації, складниками виникнення якої є порушення робочої пам'яті та зниження швидкості обробки інформації. Незважаючи на достатню кількість окремих когнітивних тестів та тестових батарей, залишаються ключові прогалини знань та методологічні обмеження, пов'язані з розумінням та вимірюванням когнітивного дефіциту при РС.

Для дослідження справжніх причин змін когнітивної ефективності при РС 25 пацієнтам з РС (серед них 17 жінок) (середній вік — $34,14 \pm 2,13$ років) та 25 практично здоровим особам (серед них 15 жінок) (середній вік — $31,80 \pm 2,60$ років) було проведено: нейрокогнітивне тестування за допомогою оригінального набору тестів Set for Assessment of Cognitive Capacity and Switchability (cSACCAS), оцінку рівня тривоги/депресії, оцінку рівня втоми. Для встановлення нейрофізіологічних корелятів когнітивного функціонування було проведено дослідження когнітивних викликаних потенціалів (КВП).

Дослідження щільності розподілу показників тестування пацієнтів з РС виявило серед них 3 групи, які відрізнялися за часом виконання тестових завдань, «коефіцієнтом справжньої помилки», здатністю до перемикавання, параметрами N2-, P3-компонентів КВП, локалізацією максимального піку P3. Швидкість моторної реакції більшою мірою була пов'язаною з увагою та швидкістю обробки інформації, ніж з візуально-просторовою орієнтацією, а втома більшою мірою впливала на швидкість зіставлення та прийняття рішення, ніж на увагу. У 44 % випадків час відповіді у тестах збільшувало уповільнення оцінювання модальності стимулу, у 24 % випадків тривала затримка відповіді, окрім низької швидкості когнітивних процесів, була пов'язаною з порушенням робочої пам'яті.

Отримані результати підтверджують важливість комплексного підходу для розуміння причин змін когнітивної ефективності та адекватної оцінки когнітивних порушень при РС.

Ключові слова: нейрокогнітивне комп'ютеризоване тестування, когнітивна ефективність, когнітивні викликані потенціали, розсіяний склероз

Ключевой когнитивный дефицит при рассеянном склерозе (РС) — низкая эффективность обработки информации, составляющими возникновения которой являются нарушения рабочей памяти и снижение скорости обработки информации. Несмотря на достаточное количество отдельных когнитивных тестов и тестовых батарей, остаются ключевые пробелы в знаниях и методологические ограничения, связанные с пониманием и измерением когнитивного дефицита при РС.

Для изучения истинных причин изменений когнитивной эффективности при РС 25 пациентам с РС (в т. ч. 17 женщин) (средний возраст — $34,14 \pm 2,13$ лет) и 25 практически здоровым лицам (в т. ч. 15 женщин) (средний возраст — $31,80 \pm 2,60$ лет) были проведены: нейрокогнитивное тестирование с помощью оригинального набора тестов Set for Assessment of Cognitive Capacity and Switchability (cSACCAS), оценка уровня тревоги/депрессии, оценка уровня усталости. Для установления нейрофизиологических коррелятов когнитивного функционирования было выполнено исследование когнитивных вызванных потенциалов (КВП).

Исследование плотности распределения показателей тестирования пациентов с РС выявило среди них 3 группы, отличавшиеся по времени выполнения тестовых заданий, «коэффициенту истинной ошибки», способности к переключению, параметрам N2-, P3-компонентов КВП, локализации максимального пика P3. Скорость моторной реакции в большей степени была связана с вниманием и скоростью обработки информации, чем с визуально-пространственной ориентацией, а усталость в большей мере влияла на скорость сопоставления и принятия решения, чем на внимание. В 44 % случаев время ответа в тестах увеличивало замедление оценки модальности стимула, в 24 % случаев длительная задержка ответа, кроме низкой скорости когнитивных процессов, была связана с нарушением рабочей памяти. Полученные результаты подтверждают важность комплексного подхода для понимания причин изменений когнитивной эффективности и адекватной оценки когнитивных нарушений при РС.

Ключевые слова: нейрокогнитивное компьютеризированное тестирование, когнитивная эффективность, когнитивные вызванные потенциалы, рассеянный склероз

A key cognitive deficit in multiple sclerosis (MS) is a poor efficacy of the information processing, with working memory impairments and a decreased speed of the information processing as components of formation of this poor efficacy. Despite of a sufficient number of single cognitive tests and test batteries, there are still essential knowledge gaps and methodological limitations connected with understanding and measurements of the cognitive deficit in MS.

To study real reasons of changes of the cognitive efficacy in MS, a neurocognitive testing with the original computerized Set for Assessment of Cognitive Capacity and Switchability (cSACCAS), an assessment of levels anxiety/depression, and an assessment of level of fatigue were performed for 25 patients with MS (including 17 female patients) (with a mean age of $34,14 \pm 2,13$ years old) and 25 practically healthy persons (including 15 females) (with a mean age of $31,80 \pm 2,60$ years old). To determine neurophysiological correlates of the cognitive functioning, an examination of cognitive evoked potentials (CEP) was performed.

An investigation of the distribution density of results of the MS patients' testing defined 3 groups among them. These groups had differences on the time of performing of test tasks, the "real mistake ratio", switchability, parameters of N2- and P3-components of CEP, a localization of a maximal P3 peak. The motor reaction speed was more connected with the attention and the information processing speed, than with a visual-spatial orientation, whereas the fatigue more influenced on the speed of comparison and decision making, than on the attention. In 44 % of cases, the time of reply in tests were increased by a slowing down of assessment of a stimulus modality; in 24 % of cases, a long delay of the reply was connected, besides of a low speed of cognitive processes, with impairments of a working memory. The results obtained confirmed a significance of an integrated approach to understand reasons of changes of the cognitive efficacy and to assess adequately cognitive impairments in MS.

Key words: neurocognitive computerized tests, cognitive efficacy, cognitive evoked potentials, multiple sclerosis

Когнітивні порушення при розсіяному склерозі (РС), поширеність яких серед цієї популяції пацієнтів, згідно з епідеміологічними дослідженнями, колива-

ється у межах від 40 до 70 % [1, 2], є ранніми ознаками захворювання або наслідком його тривалості, перебігу та тяжкості [3, 4]. Окрім того, когнітивні дисфункції серйозно позначаються на поведінці пацієнта, його/її соціальному функціонуванні, повсякденному

житті та зайнятості [5]. Незважаючи на встановлений факт зв'язку когнітивних порушень при РС зі збільшенням інвалідності, ризиком втрати роботи та низькою якістю життя, регулярне когнітивне оцінювання хворих на РС не стало частиною рутинної клінічної практики, так само питанню корекції та профілактики когнітивного зниження при РС надається недостатньо уваги [6, 7].

Здебільшого різноманіття когнітивних симптомів при РС є поєднанням тонких когнітивних дефіцитів [8, 9], водночас практично усі когнітивні домени є вразливими, за винятком загального інтелекту, довготривалої пам'яті, деяких навичок, що є пов'язаними з мовою та мовленням [6, 7]. Розвитку порушень у більшій частині когнітивних domenів може сприяти низька ефективність обробки інформації [9], що розглядають як ключовий когнітивний дефіцит при РС [7]. Складниками виникнення дефіциту ефективності обробки інформації є порушення робочої пам'яті (15—60 % випадків) та зниження швидкості обробки інформації (40—50 % випадків) [10]. На ранніх стадіях захворювання зниження швидкості обробки інформації — основний нейропсихологічний дефіцит, головною причиною виникнення якого є спричинене демієлінізацією зниження швидкості проведення сигналу у нейрональній мережі. На тепер є достатня кількість окремих когнітивних тестів та тестових батареї, зокрема Brief Repeatable Battery of Neuropsychological tests (BRB-N), Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis (MACFIMS), Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) з хорошим і високим рівнем чутливості (від 71 % до 94 %) та специфічності (від 84 % до 94 %) до когнітивних порушень при РС [6—9]. Однак залишаються ключові прогалини знань та методологічні обмеження, пов'язані з розумінням та вимірюванням когнітивного дефіциту при РС [6, 7]. Зокрема, в більшості тестів з ефективності обробки інформації, що оцінюється за кількістю правильних відповідей, наданих протягом чітко обмеженого часу, складно з'ясувати, з чим насправді є пов'язаною низька ефективність: з помилками через зниження якісних/кількісних показників робочої пам'яті або з браком часу через зниження швидкості обробки інформації. Окрім того, здебільшого є можливість викривлення результатів когнітивного тестування внаслідок опосередкованого або безпосереднього впливів певних чинників, як-от психоемоційний стан пацієнта, втоми, зорові/моторні порушення, когнітивна стомлюваність та здатність до перемикання.

У питаннях дослідження справжніх причин змін когнітивної ефективності, врахування впливів на результати тестування пацієнтів з РС достатньо інформативним є створений нами набір тестів для комп'ютеризованої оцінки когнітивної ємності і здатності до перемикання (Set for Assessment of Cognitive Capacity and Switchability (cSACCAS)) [11, 12], який складається з Опитувальника самопочуття (General Wellbeing Questionnaire (GWQ)) та 8-ми психометричних тестів, що охоплюють найбільш вразливі при РС когнітивні домени (увага, швидкість обробки інформації, вербальна та візуальна робоча пам'ять, візуально-просторове сприйняття/обробка, виконавча функція). Окрім якості (правильно/неправильно) кожної реакції/дій/вибору, cSACCAS дозволяє з точністю до 5×10^{-4} с виміряти її кількісні характеристики. Можливість автоматично фіксувати кількість та якість

відповідей у встановлених часових межах дозволяє не обмежувати пацієнта у часі, що, по-перше, зменшує стресогенність тестування, по-друге, дозволяє з'ясувати причину змін ефективності.

Нейрокогнітивне тестування за допомогою cSACCAS було проведено 25 пацієнтам з РС (серед них 17 жінок) віком від 23 до 52 років (середній вік — $34,14 \pm 2,13$ роки) та 25 практично здоровим особам (серед них 15 жінок) віком від 20 до 55 років (середній вік — $31,80 \pm 2,60$ років) (група контролю (ГК)). Було також проведено оцінювання рівня тривоги/депресії за допомогою опитувальника Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) та рівня втоми за допомогою Модифікованої шкали впливу втоми Modified Fatigue Impact Scale (MFIS).

Для встановлення нейрофізіологічних корелятів когнітивного функціонування пацієнтам з РС було проведено дослідження когнітивних викликаних потенціалів (КВП) за допомогою комп'ютерного діагностичного комплексу «Нейроком Про» (виробництва «ХАІ-Медика», Україна) від 21 електроду, що були розташовані згідно з Міжнародною системою «10—20» (Fp1, Fp2, Fp3, Fp4, Fp5, Fp6, Fp7, Fp8, Fp9, Fp10, Fp11, Fp12, Fp13, Fp14, Fp15, Fp16, Fp17, Fp18, Fp19, Fp20, Fp21, Fp22, Fp23, Fp24, Fp25, Fp26, Fp27, Fp28, Fp29, Fp30, Fp31, Fp32, Fp33, Fp34, Fp35, Fp36, Fp37, Fp38, Fp39, Fp40, Fp41, Fp42, Fp43, Fp44, Fp45, Fp46, Fp47, Fp48, Fp49, Fp50, Fp51, Fp52, Fp53, Fp54, Fp55, Fp56, Fp57, Fp58, Fp59, Fp60, Fp61, Fp62, Fp63, Fp64, Fp65, Fp66, Fp67, Fp68, Fp69, Fp70, Fp71, Fp72, Fp73, Fp74, Fp75, Fp76, Fp77, Fp78, Fp79, Fp80, Fp81, Fp82, Fp83, Fp84, Fp85, Fp86, Fp87, Fp88, Fp89, Fp90, Fp91, Fp92, Fp93, Fp94, Fp95, Fp96, Fp97, Fp98, Fp99, Fp100). У тестуванні використовували візуальні стимули у odd-ball парадигмі: 300 проб з тривалістю стимулу 150 с, з псевдовипадковим порядком (період слідування — $1,4 \pm 15$ %). Процедура накопичення проводили після автоматичного видалення артефактів за методом ICA (Independent component analysis). КВП реєстрували у смузі частот 0,5—75 Гц, з епохою аналізу у 1200 мс (150 мс — до подання стимулу, 150 мс — під час стимулу, 900 мс — після стимулу), якість накопичення — від 70 % та більше. Виокремлювали кількісні показники основних компонентів КВП (P1, N1, P2, N2, P3): латентний період (ЛП) (мс) та амплітуду (мкВ), що вимірювали як міжпікову амплітуду.

Статистичне оброблення результатів нейрофізіологічних, нейрокогнітивних та психометричних досліджень проведено за допомогою описової статистики, коефіцієнта Шапіро — Уїлка, *t*-критерія Стюдента, кореляційного аналізу Спірмена. Для виокремлення груп за отриманими показниками використовували статистичний метод AMCASIDD [13]. Для оцінювання КВП за індивідуальними та усередненими по групі величинами КВП-дані обробляли за допомогою комп'ютерного додатку «Visualization, Aggregation, Estimation of EEG» (VisAgEs EEG) [14].

Для дослідження внеску в ефективність обробки інформації певних чинників, як-от зміна швидкості обробки, робочої пам'яті, рівня уваги, психоемоційного стану, моторної швидкості, а також оцінювання когнітивної гнучкості, було використано результати 5 тестів з набору cSACCAS: Simple Action Speed Test (SAST) [12], таблиці Шульте, тест Струпа (Stroop Color and Word Test, SCWT), розширений тест дзвоників (Bells Expanded Test, BET), Direct and Inverse Conversion Test (DICT) [12].

Дослідження щільності розподілу показників тестування пацієнтів з РС виявило три центри тяжіння з істотною відмінністю середнього одного від одного, що дозволило поділити цих пацієнтів на три групи. За віком пацієнти виокремлених груп не відрізнялися, але рівень інвалідності за балом Expanded Disability Status Scale (EDSS) в 1-й групі був меншим, ніж у 2-й та 3-й групах на 1,5 ($p < 0,01$) та 3 бали ($p < 0,01$) відповідно; в 2-й групі — на 1,5 бала меншим, ніж у 3-й групі ($p < 0,01$) (табл. 1).

Таблиця 1. Характеристики виокремлених груп пацієнтів з розсіяним склерозом

Група	Вік, років	Тривалість хвороби	EDSS, бал	MFIS	HADS, бал	
					депресія	тривога
1 (n = 8)	35,38 ± 1,59	9,38 ± 3,36	2,50 ± 0,40	28,00 ± 6,41	4,13 ± 1,23	7,00 ± 1,13
2 (n = 11)	36,00 ± 1,80	8,18 ± 1,78	4,05 ± 0,21*	39,78 ± 7,83	5,45 ± 1,06	8,50 ± 0,93
3 (n = 6)	34,67 ± 2,95	12,83 ± 1,68**2	5,50 ± 0,50*1	25,83 ± 7,88	3,33 ± 1,54	4,83 ± 1,30

Примітка. * — $p < 0,01$; ** — $p < 0,05$ — відмінність від 1-ї групи; ¹ — $p < 0,01$; ² — $p < 0,05$ — відмінність від 2-ї групи; n — кількість пацієнтів

За результатами GWQ, процес тестування не вплинув на настрій, відчуття втоми, тривоги, роздратування, фізичний стан пацієнтів та здорових осіб (табл. 2). На початку тестування пацієнти 1-ї групи вірогідно не відрізнялися за GWQ від ГК, пацієнти 2-ї групи мали гірший настрій ($p < 0,05$), були більш стривоженими (див. табл. 1, 2), пацієнти 3-ї групи мали найгірше фізичне самопочуття, але найнижчий рівень тривоги, що підтверджують дані HADS (див. табл. 1, 2). У пацієнтів з РС бали депресії та тривоги за HADS значущо корелювали з балом настрою ($r = -0,77$ та $r = -0,69$ відповідно), стривоженості ($r = 0,62$ та $r = 0,69$ відповідно), роздратованості ($r = 0,52$ та $r = 0,68$ відповідно). Перед тестуванням, як і після його закінчення, фізичне самопочуття у здорових осіб

було міцно пов'язаним з настроєм ($r = 0,86$ та $r = 0,81$ відповідно) та втомою ($r = -0,70$ та $r = -0,50$ відповідно). У пацієнтів бал втоми за GWQ корелював з балом фізичного самопочуття як на початку тестування, так і наприкінці ($r = -0,52$ та $r = -0,68$ відповідно), а бали фізичного самопочуття та настрою мали значний зв'язок тільки наприкінці тестування ($r = 0,32$ та $r = 0,61$ відповідно). Загальний бал втоми за MFIS значущо корелював з балом втоми за GWQ ($r = 0,66$), меншим був коефіцієнт кореляції між балом соматичної підшкали MFIS та балом фізичного самопочуття за GWQ ($r = -0,54$). Отже, кореляційний аналіз продемонстрував, що Опитувальник самопочуття cSACCAS дозволяє дослідити вплив втоми, психоемоційного та фізичного стану на результати тестування.

Таблиця 2. Бал самооцінки за Опитувальником самопочуття (GWQ)

Група	Режим	Фізичний стан	Настрій	Втома	Тривога	Роздратування
ГК (n = 25)	GWQ1	79,36 ± 4,45	82,16 ± 3,48	20,12 ± 4,07	17,84 ± 4,35	10,84 ± 3,45
	GWQ2	78,36 ± 4,53	84,68 ± 3,27	17,08 ± 3,69	12,04 ± 2,50	8,72 ± 2,73
1 (n = 8)	GWQ1	79,38 ± 4,00	80,63 ± 6,95	24,38 ± 10,59	23,63 ± 9,57	17,75 ± 8,84
	GWQ2	81,88 ± 3,96	84,50 ± 5,98	19,13 ± 9,56	20,00 ± 9,71	16,88 ± 9,39
2 (n = 11)	GWQ1	64,09 ± 8,26	61,27 ± 8,51*	31,82 ± 7,46	30,91 ± 6,99	12,36 ± 3,96
	GWQ2	63,82 ± 6,86*	64,27 ± 9,31*	29,64 ± 5,95	24,91 ± 6,45	14,82 ± 5,58
3 (n = 6)	GWQ1	54,00 ± 9,98*	78,50 ± 9,55	45,83 ± 10,28	9,17 ± 4,66 ¹	8,33 ± 5,71
	GWQ2	66,00 ± 11,66	79,33 ± 9,52	29,33 ± 14,86	7,33 ± 5,14 ²	8,17 ± 5,94

Примітка. * — $p < 0,05$ — відмінність від 1-ї групи; ¹ — $p < 0,01$; ² — $p < 0,05$ — відмінність від 2-ї групи; GWQ1 — на початку тестування; GWQ2 — наприкінці тестування

Вірогідної різниці між показниками SAST на початку та наприкінці тестування виявлено не було (табл. 3). Від здорових осіб пацієнти 1-ї групи вірогідно відрізнялися за моторною швидкістю ($p < 0,05$), а пацієнти з 2-ї та 3-ї групи — за усіма показниками SAST: час простої реакції був більшим у 1,5 та 2 рази відповідно, час реакції локалізації — на 40 % та 53 % відповідно, моторна швидкість була меншою

на 32 % та 45 % відповідно (див. табл. 3). У контрольній групі не було виявлено кореляції між моторною швидкістю та часом відповіді у досліджених тестах. У пацієнтів з РС час простої реакції корелював тільки з часом відповіді у тестах, більшою мірою пов'язаних з увагою та швидкістю обробки SCWT (на різних етапах — від $r = 0,51$ до $r = 79$), DICT (на різних етапах — від $r = 0,65$ до $r = 74$).

Таблиця 3. Показники SAST

Група	Режим	Час простої реакції, мс	Час реакції локалізації, мс	Моторна швидкість, пікс/мс
ГК (n = 25)	SAST1	495,66 ± 23,13	11144,40 ± 587,15	1,53 ± 0,10
	SAST2	523,38 ± 47,09	11330,48 ± 547,53	1,51 ± 0,13
1 (n = 8)	SAST1	486,43 ± 31,50	11836,50 ± 251,40	1,27 ± 0,04 ¹
	SAST2	489,34 ± 19,95	11226,88 ± 163,49	1,33 ± 0,05 ¹
2 (n = 11)	SAST1	729,45 ± 45,30*	15685,91 ± 1205,36*	1,08 ± 0,11**
	SAST2	741,18 ± 45,30*	14533,18 ± 612,61*	1,13 ± 0,07**
3 (n = 6)	SAST1	998,60 ± 167,76*	17111,00 ± 468,99*	0,96 ± 0,06*
	SAST2	942,12 ± 64,21*	17184,67 ± 594,92*	0,89 ± 0,06*

Примітка. * — $p < 0,001$; ** — $p < 0,01$ — відмінність від контролю та від 1-ї групи; ¹ — $p < 0,05$ — відмінність від контролю

У випадку тестів з акцентом на візуально-просторове сприйняття/обробку (таблиці Шульте, BET) величина коефіцієнта кореляції між моторною швидкістю та часом відповіді у досліджених тестах варіювала у межах від 0,20 до 0,50. Так само, як і у випадку показників SAST, величина коефіцієнта кореляції між часом відповіді у тестах залежала від їхньої орієнтованості на оцінку певного когнітивного домену. Час пошуку символів у таблицях Шульте значущо корелював з аналогічним показником у BET1 ($r = 0,84$), BET2 (від $r = 0,79$), DICT LD ($r = 0,84$), DICT DL ($r = 0,82$), а швидкість надання відповіді у SCWT значущо корелювала тільки зі швидкістю кодування в DICT (на різних етапах від $r = 0,63$ до $r = 0,81$).

Результативність виконання пацієнтами в кожному з досліджених тестів становила понад 90 %, але пацієнти

2-ї та 3-ї груп для успішного виконання завдань потребували більше часу для кодування/вибору/пошуку (табл. 4, 5).

Таблиця 4. Середній час відповіді у SCWT

Група	Монохромні слова	Кольорові фігури	Кольорові слова
ГК ($n = 25$)	$0,97 \pm 0,02$	$1,01 \pm 0,04$	$1,30 \pm 0,07$
1 ($n = 8$)	$1,07 \pm 0,03$	$1,03 \pm 0,04$	$1,42 \pm 0,12$
2 ($n = 11$)	$1,25 \pm 0,05^{*1}$	$1,29 \pm 0,06^{**1}$	$1,82 \pm 0,12^{*}$
3 ($n = 6$)	$1,52 \pm 0,08^{**}$	$1,56 \pm 0,10^{**}$	$2,17 \pm 0,17^{*}$

Примітка. * — $p < 0,01$; ** — $p < 0,001$ — відмінність від контролю та від 1-ї групи; ¹ — $p < 0,01$ — відмінність від 3-ї групи

Таблиця 5. Середній час кодування/пошук символу

Група	Таблиці Шульте, с	DICT, с		BET, с	
		LD	DL	1	2
ГК ($n = 25$)	$1,48 \pm 0,07$	$2,45 \pm 0,12$	$2,78 \pm 0,09$	$3,10 \pm 0,22$	$3,22 \pm 0,29$
1 ($n = 8$)	$1,65 \pm 0,14$	$2,91 \pm 0,15$	$3,15 \pm 0,18$	$3,16 \pm 0,26$	$3,8 \pm 0,43$
2 ($n = 11$)	$2,20 \pm 0,17^{*}$	$3,77 \pm 0,16^{**}$	$4,15 \pm 0,16^{***}$	$4,24 \pm 0,51^{*}$	$5,78 \pm 0,78^{*}$
3 ($n = 6$)	$3,19 \pm 0,19^{**1}$	$5,38 \pm 0,23^{**2}$	$6,19 \pm 0,49^{**2}$	$6,38 \pm 0,71^{**1}$	$7,84 \pm 0,48^{**1}$

Примітка. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,001$; *** — $p < 0,01$ — відмінність від контролю та від 1-ї групи; ¹ — $p < 0,05$; ² — $p < 0,001$ — відмінність від 2-ї групи

Відрізнялися пацієнти різних груп також за «коефіцієнтом справжньої помилки» (k_{rm}), що оцінює співвідношення часу неправильних відповідей до часу правильних реакцій. Висока швидкість неправильної відповіді ($k_{rm} < 0,5$) була зумовленою неуважністю та/або утрудненням гальмування реакції відповіді (табл. 6). При зміні на 2-му етапі умов завдання спостерігалось збільшення «коефіцієнта справжньої помилки», що свідчило про наявність труднощів з когнітивним перемиканням, яке посилювало проблему низького контролю дій. З підвищенням складності завдання у пацієнтів, на відміну від здорових осіб, спостерігалось збільшення кількості

«справжніх помилок», час реалізації яких не відрізнявся або перевищував цей показник правильної реакції. Великі величини «коефіцієнта справжньої помилки» ($k_{rm} > 0,5$), зазвичай, є пов'язаними з порушенням пам'яті або нерозумінням завдання [15].

Статистичний аналіз даних КВП підтвердив наявність вірогідних відмінностей між групами, виокремленими за показниками cSACCAS. У пацієнтів 2-ї та 3-ї групи фіксувалось збільшення ЛП та зменшення амплітуди N2-компонента (табл. 7), що свідчило про наявність проблеми з фокусуванням уваги на стимулі та про уповільнення оцінювання модальності стимулу [16, 17].

Таблиця 6. Коефіцієнт «справжньої помилки»

Група	DICT		SCWT		
	LD	DL	MC	КФ	КС
ГК ($n = 25$)	$0,18 \pm 0,06$	$0,20 \pm 0,05$	$0,00 \pm 0,00$	$0,10 \pm 0,02$	$0,28 \pm 0,09$
1 PC ($n = 8$)	$0,35 \pm 0,13$	$0,20 \pm 0,09$	$0,00 \pm 0,00$	$0,00 \pm 0,00$	$0,62 \pm 0,10^{*1}$
2 PC ($n = 11$)	$0,28 \pm 0,09$	$0,37 \pm 0,09$	$0,00 \pm 0,00$	$0,26 \pm 0,09^{*1}$	$0,59 \pm 0,17^{*}$
3 PC ($n = 6$)	$0,19 \pm 0,10$	$0,32 \pm 0,12$	$0,00 \pm 0,00$	$0,53 \pm 0,33^{*1}$	$0,66 \pm 0,20$

Примітка. * — $p < 0,05$ — відмінність від контролю; ¹ — $p < 0,05$ — відмінність від 1-ї групи

Таблиця 7. Амплітуда та латентний період максимального піку N2-, P3-компонентів КВП

Група	N2-компонент		P3-компонент	
	ЛП, мс	Амплітуда, мкВ	ЛП, мс	Амплітуда, мкВ
1 ($n = 8$)	$252,00 \pm 8,37$	$7,89 \pm 2,16$	$355,50 \pm 8,92$	$14,40 \pm 2,00$
2 ($n = 11$)	$280,89 \pm 7,96^{*}$	$2,98 \pm 0,70^{*}$	$408,67 \pm 28,09^{*}$	$7,94 \pm 0,87^{**}$
3 ($n = 6$)	$298,33 \pm 18,25^{**}$	$3,38 \pm 0,74^{*}$	$452,33 \pm 27,99^{**}$	$5,47 \pm 1,50^{**}$

Примітка. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ — відмінність від 1-ї групи

Аналогічно відрізнялися пацієнти різних груп за показниками P3-компонента, що відбивають різницю або у перебігу процесу зіставлення пред'явленого

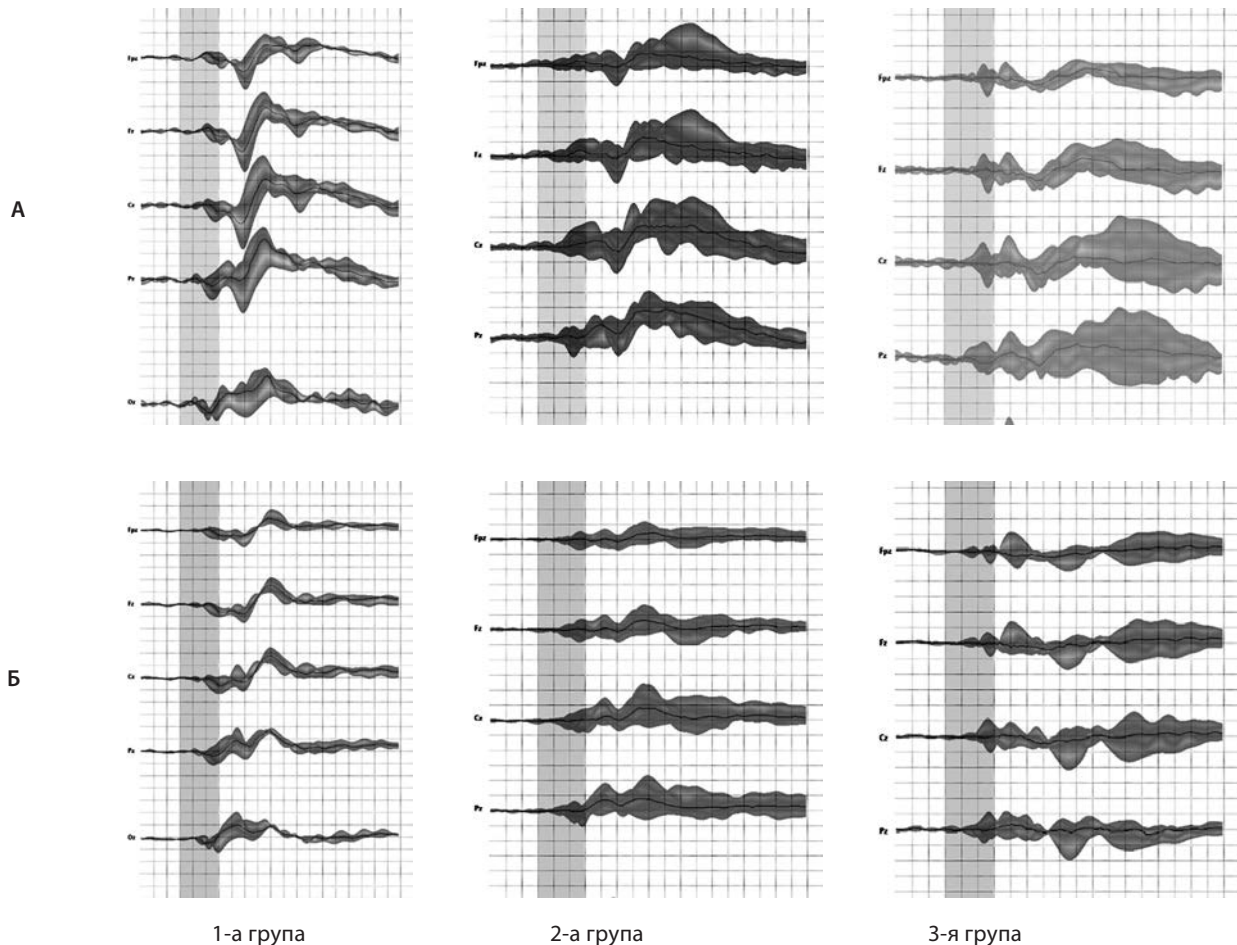
стимулу зі зразком, що зберігається у робочій пам'яті, або у швидкості трансформації рішення про класифікацію стимулу у рішення про дію [17]. Тривала затримка

компонентів N2, P3 та зменшення їхньої амплітуди при РС є пов'язаними з порушеннями когнітивних функцій, як-от увага, обробка інформації, робоча пам'ять, виконавчі функції [16—18]. У нашому дослідженні ЛП та амплітуда P3 корелювали з ЛП N2-компонента ($r = 0,58$ та $r = -0,53$ відповідно), ЛП N2 корелював з часом вибору у SCWT ($r = 0,62$), DICT ($r = 0,56$), а амплітуда P3 — з часом відповіді у таблицях Шульте ($r = -0,52$), SCWT ($r = -0,62$) та DICT ($r = -0,53$).

За даними літератури, зменшення амплітуди та/або ЛП P3-компонента КВП у широкому часовому діапазоні (200—600 мс), що спостерігається при РС, відбиває труднощі з підтримкою постійної уваги, потрібної

для оцінювання модальності подразника та/або з уповільненням швидкості цього оцінювання, зокрема через порушення робочої пам'яті [19, 20]. Відсутність значущих відмінностей між величинами ЛП N1 у групах пацієнтів з РС свідчила, що тривалі ЛП N2-, P3-компонентів не були наслідком зниження пильності або порушення сприйняття [18].

Пацієнти різних груп також відрізнялися за локалізацією максимального піку P3: у 1-й групі — у центральній зоні, у 3-й групі — у центрально-тім'яній зоні, у 2-й групі — у лобовій, центральній татім'яній зонах величини цього показника вірогідно не відрізнялися (рисунк).



КВП пацієнтів з РС на значущий (А) та індивідуальний (Б) стимул: графіки групових діапазонів часово-амплітудної розгортки КВП

Крутизна піку P3 та площа під кривою свідчили, що уповільнення прийняття рішення у пацієнтів 3-ї групи, окрім низької швидкості когнітивних процесів, є пов'язаним з порушенням робочої пам'яті [21].

Між величинами когнітивної та загальної втоми за MFIS та КВП-корелятами пильності та уваги (N1, N2) кореляції виявлено не було, проте бали когнітивної та загальної втоми за MFIS мали сильний зв'язок з КВП-корелятом швидкості когнітивних процесів під час зіставлення та прийняття рішення — ЛП P3 ($r = -0,62$ та $r = -0,68$).

Отже, було показано, що в обстежених пацієнтів певні результати тестування були пов'язаними з чинниками некогнітивного характеру. Зокрема, швидкість моторної реакції більшою мірою впливала на час від-

повіді під час оцінювання уваги та швидкості обробки інформації, ніж візуально-просторової орієнтації, а втом більшою мірою впливала на швидкість зіставлення та прийняття рішення, ніж на увагу. У 44 % випадків час відповіді у тестах збільшувало уповільнення оцінювання модальності стимулу, у 24 % випадків тривала затримка відповіді, окрім низької швидкості когнітивних процесів, була пов'язаною з порушенням робочої пам'яті.

Отримані в дослідженні результати підтверджують значущість комплексного підходу для розуміння причин змін когнітивної ефективності. Адекватне оцінювання когнітивних порушень при розсіяному склерозі має бути скорегованим на поточний психоемоційний та фізичний стан пацієнта. Це є принципово важливим для планування напрямку та форм дієвих нейрореабілітаційних

заходів при РС. Тому проведення загальноприйнятих тестів, спрямованих на виявлення наявності когнітивних порушень при РС, варто доповнювати застосуванням інструментів, що використовують підхід, реалізований у cSACCAS. Його використання для дослідження причин когнітивної дисфункції пацієнтів з РС дозволяє оцінити опосередкований вплив психоемоційного стану та втоми за допомогою опитувальника самопочуття, виключити безпосередній вплив зорових/моторних порушень шляхом комп'ютеризованого тестування, врахувати вплив когнітивного стомлювання та здатності до перемикання спираючись на комбінований та багатоетапний характер кожного з тестів.

Список літератури

1. DiGiuseppe G., Blair M., Morrow S. A. Prevalence of cognitive impairment in newly diagnosed relapsing-remitting multiple sclerosis // *Int. J. MS Care* 2018. Vol. 20. P. 153—157. DOI: 10.7224/1537-2073.2017-029.
2. Vanotti S., Caceres F. J. Cognitive and neuropsychiatric disorders among MS patients from Latin America // *MSJ Exp. Trans. Clin.* 2017. Vol. 3, no. 3. DOI:10.1177/205521731717508.
3. Distinct cognitive impairments in different disease courses of multiple sclerosis — A systematic review and meta-analysis / A. Johnen, N. C. Landmeyer, P. C. Bürkner [et al.] // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2017. Vol. 83. P. 568—578. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.09.005.
4. Cognitive decline in Multiple Sclerosis patients / E. Koutsouraki, T. Kalatha, E. Grosi [et al.] // *Hell. J. Nucl. Med.* 2019. Vol. 22. P. 75—81. PMID: 30877725.
5. Clemens L., Langdon D. How does cognition relate to employment in multiple sclerosis? A systematic review // *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2018. Vol. 26. P. 183—191. DOI: 10.1016/j.msard.2018.09.018.
6. Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care / R. Kalb, M. Beier, R. H. B. Benedict [et al.] // *Mult. Scler. J.* 2018. Vol. 24, no. 13. P. 1665—1680. DOI: 10.1177/1352458518803785.
7. Macías Islas M. A., Ciampi E. Assessment and Impact of Cognitive Impairment in Multiple Sclerosis: An Overview // *Biomedicine*. 2019. Vol. 7, no. 1. P. 22. DOI: 10.3390/biomedicine7010022.
8. Hansen S., Lautenbacher S. Neuropsychological assessment in multiple sclerosis // *Neuropsychologie*. 2017. Vol. 28, no. 2. P. 117—148. DOI: <https://doi.org/10.1024/1016-264X/a000197>.
9. Grzegorski T., Losy J. Cognitive impairment in multiple sclerosis — a review of current knowledge and recent research // *Rev. Neurosci.* 2017. Vol. 28, no. 8. P. 845—860. DOI: 10.1515/revneuro-2017-0011.
10. Brain functional and effective connectivity underlying the information processing speed assessed by the Symbol Digit Modalities Test / P. H. R. Silva, C. T. Spedo, C. R. Baldassarini [et al.] // *Neuroimage*. 2019. Vol. 184. P. 761—770. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2018.09.080.
11. А. с. 93527 України. Комп'ютерна програма «Додаток Computerized Set for Assessment of Cognitive Capacity and Switchability Екосистеми програмних компонентів POTesMANU» («POTesMANU cSACCAS») / Д. О. Кутіков (Україна). № 93527; заявл. 23.09.2019; реєстр. 29.10.2019; опубл. 27.11.2019, Бюл. Автор. право і суміжні права № 55. С. 576.
12. Kutikov D.O., Kizurina J.V., Nikishkova I. M. Assessment of cognitive changes in multiple sclerosis with the computerized direct and inverse conversion test // *Фундаментальная наука в современной медицине: Сб. материалов сателлит. дистанц. научн.-практ. конф. Минск : Изд-во Белорус. гос. мед. ун-та, 2020. С. 78—83.*
13. А. с. 82981 України. Комп'ютерна програма «Automatic Method Complex for Analysis of Samples with Irregular Distribution of Densities» («Комп'ютерна програма AMCASIDD») / Д. О. Кутіков, Ю. В. Кізіуріна (Україна). № 82981; заявл. 17.09.2018; реєстр. 20.11.2018; опубл. 25.01.2019, Бюл. Автор. право і суміжні права № 51. С. 445—446.
14. А. с. 86616 України. Комп'ютерна програма «Visualization, Aggregation, Estimation of EEG» («VisAgEs EEG») / Д. О. Кутіков (Україна). № 86616; заявл. 19.02.2019; реєстр. 07.03.2019; опубл. 26.04.2019, Бюл. Автор. право і суміжні права № 52. С. 1044.
15. Нікішкова І. М., Міщенко В. М., Кутіков Д. О. Чутливість когнітивних доменів до тягаря хвороби малих судин головного мозку // *Український вісник психоневрології*. 2019. Т. 27, вип. 1 (98). С. 20—26.
16. Patel S. H., Azzam P. N. Characterization of N200 and P300: selected studies of the event-related potential // *Int. J. Med. Sci.* 2005. Vol. 2, no. 4. P. 147—154. DOI: 10.7150/ijms.2.147.
17. Polich J. Updating P300: An integrative theory of P3a and P3b // *Clin Neurophysiol.* 2007. Vol. 118, no. 10. P. 2128—2148. DOI: 10.1016/j.clinph.2007.04.019.
18. Event-related potentials and cognitive performance in multiple sclerosis patients with fatigue / A. Pokryszko-Dragan, M. Zagrajek, K. Slotwinski [et al.] // *Neurol Sci.* 2016. Vol. 37. P. 1545—1556. DOI: 10.1007/s10072-016-2622-x.
19. A high-density ERP study reveals latency, amplitude, and topographical differences in multiple sclerosis patients versus controls / R. Whelan, R. Loneran, H. Kiiski [et al.] // *Clin. Neurophysiol.* 2010. Vol. 121, no. 9. P. 1420—1426. DOI: 10.1016/j.clinph.2010.03.019.
20. Only low frequency event-related EEG activity is compromised in multiple sclerosis: insights from an Independent component clustering analysis / H. Kiiski, R. B. Reilly, R. Loneran [et al.] // *PLoS One*. 2012. Vol. 7, no. 9. e45536. DOI: 10.1371/journal.pone.0045536.
21. Levi-Aharoni H., Shriki O., Tishby N. Surprise response as a probe for compressed memory states // *PLOS Computational Biology*. 2020. Vol. 16, no. 2. e1007065. DOI: 10.1371/journal.pcbi.1007065.

Надійшла до редакції 30.06.2020

НІКІШКОВА Ірина Миколаївна, кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник; провідний науковий співробітник відділу аутоімунних та дегенеративних захворювань нервової системи. Центр розсіяного склерозу Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України» (ДУ «ІНПН НАМН України»), м. Харків, Україна; e-mail: irinanikishkova@ukr.net

КУТІКОВ Дамір Олександрович, лаборант відділу аутоімунних та дегенеративних захворювань нервової системи. Центр розсіяного склерозу ДУ «ІНПН НАМН України», м. Харків, Україна; e-mail: damirkut@gmail.com

КУТІКОВ Олександр Євгенович, кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник; учений секретар ДУ «ІНПН НАМН України», м. Харків, Україна; e-mail: akutikov@ukr.net

КІЗІЮРІНА Юлія Віталіївна, студентка 6-го курсу медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, м. Харків, Україна; e-mail: juliibox@gmail.com

NIKISHKOVA Iryna M., MSc, PhD (Biological Sciences), Associate Professor; Leading Researcher of the Department of Autoimmune and Degenerative Disease of Nervous System. Center of Multiple Sclerosis of the "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Science of Ukraine" State Institution ("INPN of the NAMS of Ukraine" SI), Kharkiv, Ukraine; e-mail: irinanikishkova@ukr.net

KUTIKOV Damir O., CMCT, Research Laboratory Assistant of the Department of Autoimmune and Degenerative Disease of Nervous System. Center of Multiple Sclerosis of the "INPN of the NAMS of Ukraine" SI, Kharkiv, Ukraine; e-mail: damirkut@gmail.com

KUTIKOV Oleksandr Ye., MSc, PhD (Biological Sciences), Associate Professor; Academic Secretary of the "INPN of the NAMS of Ukraine" SI, Kharkiv, Ukraine; e-mail: akutikov@ukr.net

KIZURINA Julia V., CMCT, Student of 6th year of the School of Medicine of the V. N. Karazin's Kharkiv State University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: juliibox@gmail.com

УДК: 616.895.8--071-036.65-039.71

DOI: <https://doi.org/10.36927/2079-0325-V28-is3-2020-5>

Suresh Durgam^a, Willie Earley^a, Rui Li^a, Dayong Li^a, Kaifeng Lu^a, István Laszlovszky^b,
W. Wolfgang Fleischhacker^c, Henry A. Nasrallah^d

^aAllergan, Inc., Jersey City, NJ, USA; ^bGedeon Richter Plc, Budapest, Hungary; ^cDepartment of Psychiatry, Psychotherapy and Psychosomatics, Medical University Innsbruck, Innsbruck, Austria; ^dSaint Louis University, St. Louis, MO, USA

ДЛИТЕЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ КАРИПАЗИНОМ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ РЕЦИДИВОВ У ПАЦИЕНТОВ С ШИЗОФРЕНИЕЙ: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ, ДВОЙНОЕ СЛЕПОЕ, ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Тривале лікування карипразином для профілактики рецидивів у пацієнтів з шизофренією:
рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження

Long-term cariprazine treatment for the prevention of relapse in patients with schizophrenia:
A randomized, double-blind, placebo-controlled trial

Ключевые слова:

шизофрения,
карипразин,
длительное лечение,
профилактика рецидивов,
рандомизированное кон-
тролируемое исследование,
пероральные антипсихоти-
ческие препараты

Карипразин, частичный агонист D₃/D₂-дофаминовых рецепторов с преимущественным сродством к D₃-дофаминовым рецепторам, продемонстрировал эффективность в рандомизированных контролируемых исследованиях при шизофрении. В данном многонациональном, рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании, проведенном в параллельных группах, оценивались эффективность, безопасность и переносимость карипразина, применяемого в целях профилактики рецидивов у взрослых пациентов, страдающих шизофренией. Продолжительность исследования составила до 97 недель. Симптомы шизофрении купировали/стабилизировали с помощью карипразина в дозе 3—9 мг/сут в течение 20-недельной фазы лечения в открытом режиме, состоящей из 8-недельной вводной фазы с гибким подбором дозы и 12-недельной фазы стабилизации с применением фиксированной дозы препарата. Пациенты, которые завершили лечение в открытом режиме и состояние которых стабилизировалось, были рандомизированы на две группы для проведения последующей фазы лечения в двойном слепом режиме (до 72 недель): первая группа продолжала получать карипразин (в фиксированной дозе 3, 6 или 9 мг/сут), а пациентам второй группы было назначено плацебо. Первичным параметром эффективности было время до развития рецидива (ухудшение показателей выраженности симптомов, госпитализация в психиатрическое отделение, агрессивное/буйное поведение или риск суицидальных мыслей и действий). Для обеспечения безопасности в случае развивающегося рецидива предпринимали соответствующие клинические меры. Фазу лечения в открытом режиме завершили в общей сложности 264 из 765 пациентов. Для проведения последующей фазы лечения в двойном слепом режиме были рандомизированы 200 пациентов, которые соответствовали критериям включения: 99 человек — в группу приема плацебо и 101 — в группу применения карипразина. Время до развития рецидива было достоверно дольше у пациентов, принимавших карипразин, по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо ($P = 0,0010$, согласно критерию *log-rank*). Рецидив произошел у 24,8 % пациентов, принимавших карипразин, и у 47,5 % пациентов, получавших плацебо (отношение рисков [95 % ДИ] = 0,45 [0,28—0,73]). Нежелательные явления во время фазы лечения в открытом режиме были зарегистрированы у ≥ 10 % пациентов: у 19,2 % пациентов наблюдалась акатизия, у 14,4 % — бессонница и у 12,0 % — головная боль. В фазе лечения в двойном слепом режиме никаких нежелательных явлений карипразина не наблюдалось. Длительное лечение карипразином продемонстрировало достоверно более выраженную эффективность по сравнению с плацебо в плане профилактики рецидивов у пациентов с шизофренией. Долгосрочный профиль безопасности в этом исследовании соответствовал профилю безопасности, который наблюдался в предыдущих клинических исследованиях карипразина. Идентификатор данного клинического исследования ClinicalTrials.gov: NCT01412060.

Введение

Шизофрения является серьезным психоневрологическим заболеванием, которое обычно имеет тяжелое и хроническое течение (Emsley и соавт., 2013) [8]; она составляет существенную долю всех психических заболеваний во всем мире (Whiteford и соавт., 2013) [36]. Течение шизофрении характеризуется частыми рецидивами, при этом каждый последующий рецидив усугубляет клиническую картину, включая ухудшение симптоматики, прогрессирование когнитивных расстройств, снижение социального и профессионального функционирования, а также снижение качества жизни (Fleischhacker и соавт., 2014; Lehman и соавт., 2004; Olivares и соавт., 2013; Taylor и соавт., 2005) [9, 22, 29, 35]. Несмотря на то, что длительное антипсихотическое лечение может существенно снизить риск

развития рецидива в стабильной фазе шизофрении (Kane, 2007) [15], частичное или полное несоблюдение режима и схемы медикаментозного лечения является повсеместной клинической проблемой (Leucht и Heres, 2006; Morken и соавт., 2008) [23, 26]. Профилактика рецидивов является неотъемлемым компонентом комплексного лечения шизофрении.

Карипразин является частичным агонистом D₃/D₂-дофаминовых рецепторов с преимущественным сродством к D₃-дофаминовым рецепторам (Kiss и соавт., 2010) [20]. В отличие от других антипсихотических препаратов нового поколения, которые демонстрируют высокую степень связывания с D₂-дофаминовыми рецепторами, но низкую или незначительную степень связывания с D₃-дофаминовыми рецепторами (Graff-Guerrero и соавт., 2009; Gyertyán и соавт., 2011; Mizrahi и соавт., 2011) [10, 14, 25], карипразин демонстрирует высокое и сбалансированное связывание с D₃- и D₂-рецепторами в дозах, эффективных

для лечения психоза (Gyertyán и соавт., 2011; Kiss и соавт., 2010) [14, 20]. Фармакологический профиль данного препарата может обеспечить преимущества в лечении когнитивных расстройств, негативной симптоматики и симптомов расстройства настроения, связанных с шизофренией (Gyertyán и соавт., 2008; Kiss и соавт., 2008; Laszy и соавт., 2005; Schwartz и соавт., 2000) [13, 19, 21, 32]. Карипразин также имеет уникальный фармакокинетический профиль, содержащий два основных активных метаболита: десметил-карипразин и дидесметил-карипразин. Эффективный период полувыведения для всех активных субстанций — как самого карипразина, так и двух его основных активных метаболитов, — составляет приблизительно 1 неделю (Nakamura и соавт., 2016) [28]. Такой длительный период полувыведения может обеспечивать некоторый постоянный эффект после прекращения приема данного препарата, вероятно, таким образом предотвращая быстрое возникновение рецидива в случаях несоблюдения режима и схемы лечения. Эффективность и безопасность карипразина у пациентов с шизофренией подтверждается в трех рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследованиях, фазах II/III (Durgam и соавт., 2014 и 2015; Kane и соавт., 2015) [6, 7, 17].

Целью данного исследования была оценка эффективности, безопасности и переносимости длительного применения карипразина для профилактики рецидива симптомов у пациентов с шизофренией.

Материалы и методы

Данное исследование проводилось в период с 2011 по 2014 год в 72 клинических центрах (США, Индии, Румынии, Словакии и Украины) в соответствии с Хельсинкской декларацией и Рекомендациями Международной конференции по гармонизации. Перед исследованием все клинические центры США получили одобрение со стороны Институционального наблюдательного совета, а клинические центры, расположенные за пределами США, получили одобрение со стороны Комитета по этическим вопросам/исполнительного органа государственной власти. Все участники дали письменное информированное согласие.

Для выявления ранних признаков рецидива и в целях обеспечения безопасности пациента в случае развития рецидива пациенты должны были предоставить

согласие двух человек, осуществляющих уход за ними, которые также оказывали содействие в вопросах выписки из клиники, соблюдения режима приема исследуемых препаратов и предусмотренных исследованием визитов. В случаях возможного развития рецидива в рамках исследования могли организовываться внеплановые визиты.

Дизайн исследования

Данное исследование состояло из 5 фаз (фазы скрининга, фазы лечения в открытом режиме с гибким подбором дозы, фазы лечения в открытом режиме со стабилизацией и введением фиксированной дозы, фазы лечения в двойном слепом режиме и фазы контроля безопасности). Общая продолжительность исследования составляла до 97 недель. В зависимости от фазы исследования, режим дозирования исследуемого препарата был гибким (карипразин назначали в дозе от 3 до 9 мг/сут) или фиксированным (карипразин назначали в фиксированной дозе 3, 6 или 9 мг/сут) (рис. 1). Для перехода из фазы лечения в открытом режиме с гибким подбором дозы в фазу лечения в открытом режиме со стабилизацией и введением фиксированной дозы (конец 8-й недели) и из фазы лечения в открытом режиме со стабилизацией и введением фиксированной дозы в фазу лечения в двойном слепом режиме (конец 20-й недели) пациенты должны были завершить предшествующую фазу исследования и соответствовать всем следующим критериям включения: общая оценка ≤ 60 баллов по шкале оценки позитивных и негативных синдромов (PANSS) (Kay и соавт., 1987) [18]; снижение общей балльной оценки по шкале PANSS не менее чем на 20 %; общая оценка ≤ 4 баллов по шкале общего клинического впечатления о тяжести заболевания (CGI-S) (Guy, 1976) [11, 12]; общая оценка ≤ 4 баллов по каждому из 7 пунктов шкалы PANSS (бред, концептуальная дезорганизация, галлюцинаторное поведение, мнительность/мания преследования, враждебность, неконтактность и ослабление контроля импульсивности); и отсутствие каких-либо существенных проблем с переносимостью исследуемого препарата (по мнению исследователя). Пациентов, которые не соответствовали критериям включения в конце каждой фазы лечения в открытом режиме, исключали из исследования и подвергали осмотру на визите окончательного/досрочного прекращения участия в исследовании.

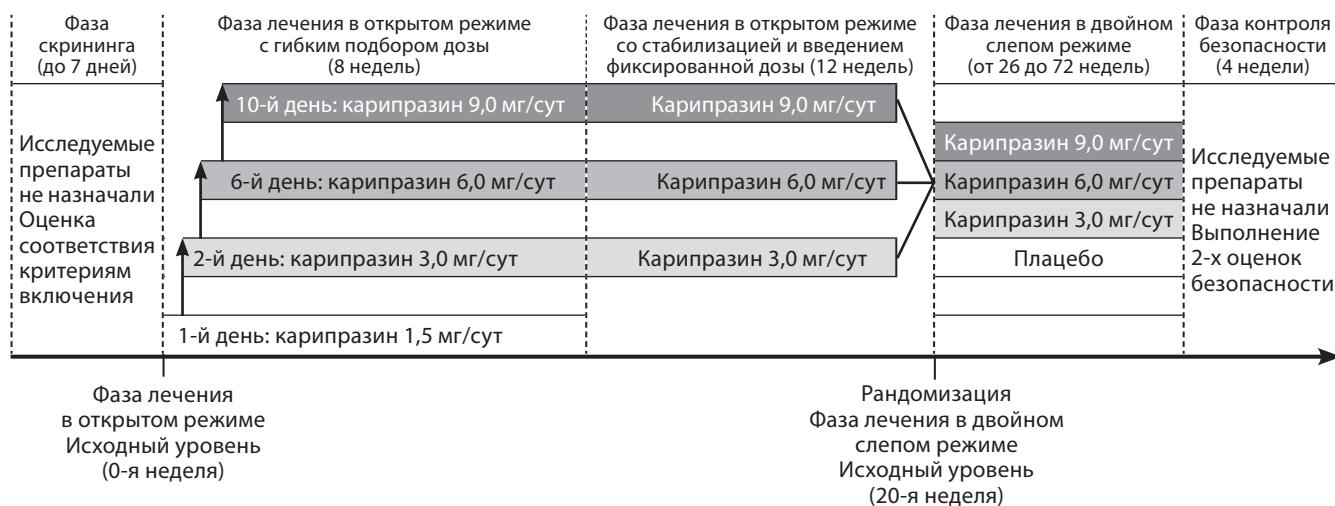


Рис. 1. Дизайн клинического исследования

Пациентов оценивали на соответствие критериям включения в фазу лечения в открытом режиме с гибким подбором дозы. В фазе скрининга исследуемые препараты не назначали. Для дальнейшего участия в исследовании пациенты должны были соответствовать критериям включения в фазу лечения в открытом режиме, оценку соответствия критериям включения проводили в конце фазы лечения в открытом режиме с гибким подбором дозы (8-я неделя) и фазы лечения в открытом режиме со стабилизацией и введением фиксированной дозы (20-я неделя). Пациенты, которые завершили фазу лечения в открытом режиме и соответствовали критериям включения после каждой подфазы, были рандомизированы (в соотношении 1 : 1) для участия в фазе лечения в двойном слепом режиме. Карипразин назначали начиная с дозы 1,5 мг/сут и увеличивали дозу до 3,0 мг/сут на 2-й день. Пациентам, которые демонстрировали неадекватный терапевтический ответ, и у которых отсутствовали значительные проблемы с переносимостью (по мнению исследователя), допускалось увеличение дозы на 6-й день (до 6,0 мг/сут [на 4-й день промежуточная доза составляла 4,5 мг/сут]) и на 10-й день (до 9,0 мг/сут) при необходимости. Назначение карипразина в гибкой дозе от 3 до 9 мг/сут продолжалось до 6 недели фазы с гибким подбором дозы. Карипразин в фиксированной дозе 3, 6 или 9 мг/сут (корректировка дозы не допускалась) вводили в течение 7-й и 8-й недель. В фазе лечения в открытом режиме со стабилизацией карипразин продолжали назначать в той же фиксированной дозе, что и в последние 2 недели фазы с гибким подбором дозы. При возникновении значительных проблем с переносимостью допускалось снижение дозы до 3 или 6 мг/сут. В фазе лечения в двойном слепом режиме карипразин назначали в той же фиксированной дозе, что и в фазе стабилизации, но никакие корректировки не допускались. В фазе контроля безопасности пациенты продолжали амбулаторное лечение — им назначали обычную терапию на усмотрение исследователя, пациенты не получали исследуемого препарата.

В фазе скрининга и в течение первых 2 недель фазы лечения в открытом режиме с гибким подбором дозы пациентов госпитализировали, далее их выписывали и наблюдали за ними амбулаторно или же их дополнительно госпитализировали еще на 2 недели (на усмотрение исследователя). Пациенты, которые не подлежали выписке спустя 4 недели госпитализации, досрочно прекращали участие в исследовании вследствие недостаточного терапевтического ответа или недоступности контакта с человеком, осуществляющим уход за ними.

Далее пациентов рандомизировали (в соотношении 1 : 1) на две группы для проведения следующей фазы лечения в двойном слепом режиме: первая группа продолжала получать карипразин (в фиксированной дозе 3, 6 или 9 мг/сут), а вторая — плацебо. Продолжительность фазы лечения в двойном слепом режиме была различной (от 26 до 72 недель или до досрочного прекращения участия в исследовании в случае развития рецидива) (см. рис. 1). Согласно протоколу, фаза лечения в двойном слепом режиме для всех активных пациентов прекращалась, когда последний рандомизированный пациент завершал 26-недельное лечение, независимо от количества развившихся ре-

цидивов. К распределению в терапевтические группы в фазе лечения в двойном слепом режиме исследователи и пациенты заслеплялись через интерактивную систему с интернет-доступом: на этой фазе применяли идентичные по внешнему виду препараты. Раскрытие кода рандомизации лишало пациента права на дальнейшее участие в исследовании.

Пациенты

В исследование включали пациентов обоих полов (в возрасте от 18 до 60 лет включительно) с диагнозом шизофрении, поставленным минимум 1 год назад в соответствии с действующим Диагностическим и статистическим руководством по психическим расстройствам (DSM-IV-TR) (принятым Американской психиатрической ассоциацией в 2000 году), и наличием текущего психотического эпизода в течение < 4 недель. Пациенты должны были дополнительно иметь общую балльную оценку по шкале PANSS ≥ 70 и ≤ 120 баллов, а также оценку ≥ 4 балла (умеренно тяжелую) по меньшей мере по двум позитивным симптомам по шкале PANSS (бред, галлюцинаторное поведение, концептуальная дезорганизация, мнительность/мания преследования). Критериями исключения являлись: возникновение первого психотического эпизода; различные психиатрические состояния, отличные от шизофрении, или сопутствующие заболевания, которые могли мешать проведению исследования, способствовать ошибочной интерпретации его результатов или ставить под угрозу состояние здоровья пациента.

Оценка эффективности

Первичным параметром эффективности было время до развития первого рецидива в фазе лечения в открытом режиме (количество дней от рандомизации до даты развития рецидива). Рецидив определялся критериями шкал оценок объективных и субъективных клинических показателей (таблица 1); пациенты, отвечавшие любому критерию рецидива, исключались из исследования. Предварительно заданного вторичного параметра эффективности не было. Дополнительные параметры эффективности и оценки безопасности также представлены в таблице 1.

Статистический анализ

Анализ параметров безопасности проводили описательно в популяциях для оценки клинической безопасности изучаемого препарата (в фазе лечения в открытом режиме: среди пациентов, удовлетворяющих критериям включения, которые принимали ≥ 1 дозы карипразина в открытом режиме лечения; в фазе лечения в двойном слепом режиме: среди рандомизированных пациентов, которые принимали ≥ 1 дозу исследуемого препарата в двойном слепом режиме лечения). Анализ результатов эффективности проводили в популяции по назначенному лечению (*intent-to-treat*, ITT): в фазе лечения в открытом режиме — в популяциях для оценки клинической безопасности изучаемого препарата в открытом режиме лечения у пациентов с ≥ 1 оценкой по шкале PANSS после исходного уровня в любое время в течение фазы лечения в открытом режиме; в фазе лечения в двойном слепом режиме — в популяциях для оценки клинической безопасности изучаемого препарата в двойном слепом режиме лечения у пациентов с ≥ 1 оценкой по шкале PANSS или шкале CGI-S в течение фазы лечения в двойном

слепом режиме. Исходные данные фазы лечения в открытом режиме являлись последней оценкой перед началом фазы лечения в открытом режиме. Исходные данные фазы лечения в двойном слепом режиме явля-

лись последней оценкой, выполняемой во время фазы лечения в открытом режиме. Для анализа параметров безопасности использовали исходные данные фазы лечения в открытом режиме.

Таблица 1. Критерии рецидива, дополнительные параметры эффективности и оценка безопасности

Критерии рецидива (соответствие любому из критериев рецидива считалось рецидивом)

Критерии по оценочным шкалам (подтверждались при повторном визите в течение 7 дней по усмотрению исследователя):

Увеличение на ≥ 30 % общей балльной оценки по PANSS для пациентов, набравших ≥ 50 баллов при рандомизации, или увеличение на ≥ 10 баллов у пациентов, набравших менее 50 баллов при рандомизации

Оценка > 4 баллов по любому из 7 пунктов шкалы PANSS, выполняемая при рандомизации (бред, концептуальная дезорганизация, галлюцинаторное поведение, мнительность/мания преследования, враждебность, неконтактность и ослабление контроля импульсивности)

Увеличение оценки по шкале CGI-S на ≥ 2 балла по сравнению с балльной оценкой по этой шкале при рандомизации

Клинические критерии рецидива (по мнению исследователя):

Госпитализация в психиатрическое отделение по причине обострения шизофрении

Умышленное членовредительство или агрессивное/буйное поведение

Клинически значимые суицидальные/гомицидальные идеи

Дополнительные параметры эффективности: среднее изменение балльной оценки по сравнению с исходным уровнем

По шкалам PANSS, CGI-S и CGI-I (на всех визитах в фазе лечения в открытом режиме, на всех предусмотренных исследованиях визитах в фазе лечения в двойном слепом режиме в течение 32-й недели и на всех последующих визитах после этого)

По шкалам NSA-16 и PSP (на 0-й, 8-й и 20-й неделях в фазе лечения в открытом режиме и на 32-й, 46-й, 58-й, 70-й, 82-й и 92-й неделях в фазе лечения в двойном слепом режиме)

Оценка безопасности

Спонтанно сообщаемые нежелательные явления

Оценка показателей жизненно важных функций, клинических лабораторных исследований, электрокардиограмм

Физикальные и офтальмологические исследования

Оценка по шкале C-SSRS (для оценивания суицидальных мыслей и поведения)

Оценки по шкалам AIMS, BARS и SAS (для оценки ЭПС)

AIMS — шкала оценки патологических непроизвольных движений (Guy, 1976a); BARS — шкала Барнса для оценки акатизии (Barnes, 1989); CGI-I — шкала общего клинического впечатления об улучшении (Guy, 1976b); CGI-S — шкала общего клинического впечатления о тяжести заболевания; C-SSRS — шкала Колумбийского университета для оценки степени тяжести суицидальных проявлений (Posner и соавт., 2011); ЭПС — экстрапирамидные симптомы; NSA-16 — шкала из 16 пунктов для оценки негативных симптомов (Axelrod и соавт., 1993); PANSS — шкала оценки позитивных и негативных синдромов; PSP — шкала личностного и социального функционирования (Morosini и соавт., 2000); SAS — шкала Симпсона — Ангуса (Simpson and Angus, 1970)

Анализ первичных параметров эффективности проводили путем сравнения времени до развития рецидива между группами принимавших плацебо и карипразин, с использованием критерия *log-rank*. Оценки отношения рисков (ОР) и 95 % доверительный интервал (ДИ) основывались на модели пропорциональных рисков Кокса, в которой в качестве объясняющей переменной использовали терапевтическую группу. Интегральную функцию распределения времени до развития рецидива оценивали по кривым Каплана — Мейера. Дополнительные параметры эффективности анализировали описательно в ИТТ-популяциях в фазах лечения в открытом режиме и в двойном слепом режиме. Пропущенные значения рассчитывали отдельно для каждой фазы исследования с использованием метода переноса данных последнего наблюдения вперед.

Согласно оценочным данным, в целях достижения мощности 90 % для обнаружения статистически достоверного различия между группами принимавших карипразин и плацебо и ОР 0,48 при общем уровне значимости 5 % необходимо было наблюдать ~ 80 всех случаев развития рецидивов во время фазы лечения в двойном слепом режиме, включая обе группы (как группу карипразина, так и плацебо). А для обеспечения такого общего количества рецидивов в фазе лечения в двойном слепом режиме было необходимо, чтобы общее количество рандомизированных пациентов составляло 180 (~ по 90 на каждую группу).

Результаты

Распределение пациентов

Распределение пациентов и причины досрочного исключения из исследования представлены на рисунке 2. В фазе лечения в открытом режиме наиболее частой причиной досрочного прекращения участия был отзыв информированного согласия (~ 20 %). Пациентов опрашивали, чтобы убедиться, что причиной досрочного прекращения участия не являлись побочные эффекты — некоторые пациенты указывали, что они не могли продолжать участие в исследовании по причине его длительности (до 92 недель) и больших временных затрат. В фазе лечения в двойном слепом режиме наиболее распространенной причиной прекращения лечения, за исключением развития рецидива, было прекращение лечения в рамках выполнения требований протокола (то есть фаза лечения в двойном слепом режиме завершалась для всех активных пациентов, выполнивших требования протокола, после того как последний рандомизированный пациент завершил 26-недельную фазу лечения в двойном слепом режиме); частота таких завершений составляла 20,8 % в группе принимавших карипразин и 9,1 % в группе принимавших плацебо. Большинство демографических характеристик среди групп были одинаковыми, в распределении мужчин и женщин между группами в фазе лечения в двойном слепом режиме наблюдалось статистически значимое различие (таблица 2).

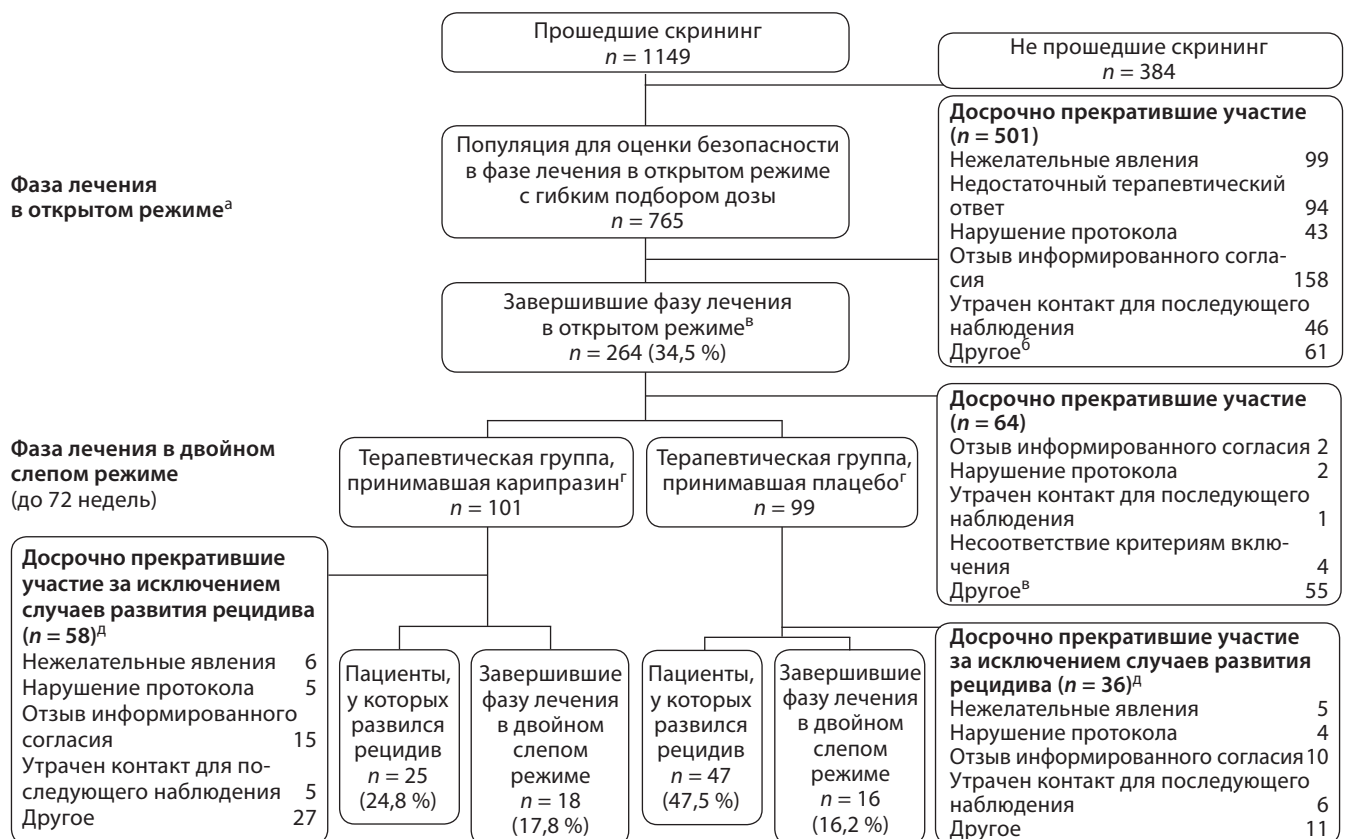


Рис. 2. Распределение пациентов

^а — Фаза лечения в открытом режиме включала фазу с гибким подбором дозы (8 недель) и фазу стабилизации и введения фиксированной дозы (12 недель); ^б — Включает пациентов, которые не соответствовали критериям включения в фазу лечения в открытом режиме со стабилизацией и введением фиксированной дозы; ^в — 55 пациентов завершили фазу лечения в открытом режиме и соответствовали критериям рандомизации, но не были рандомизированы по той причине, что число пациентов превысило заранее установленное предельное значение рандомизации для конкретной страны (Индия); ^г — Количество пациентов в популяции для оценки безопасности в фазе лечения в двойном слепом режиме и популяции «пациентов с назначенным лечением» было идентичными (получавшие карипразин = 101; получавшие плацебо = 99); ^д — В группе получавших карипразин (57,4 %), по сравнению с группой получавших плацебо (36,4 %), было достоверно большее количество пациентов, досрочно прекративших участие в исследовании по причинам, отличным от развития рецидива ($P = 0,0031$)

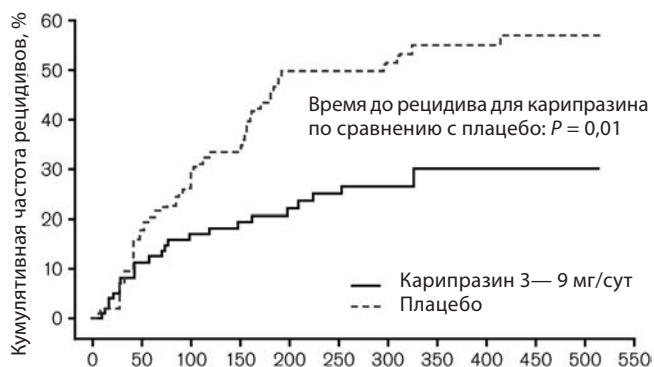
Таблица 2. Характеристики пациентов (популяция для оценки безопасности)

	Фаза лечения в открытом режиме	Фаза лечения в двойном слепом режиме	
	Пациенты, получавшие карипразин в дозе от 3 до 9 мг/сут n = 765	Группа получавших плацебо n = 99	Группа получавших карипразин в дозе от 3 до 9 мг/сут n = 101
Демографические характеристики			
Возраст, среднее значение (СО), лет	38,4 (10,4)	37,7 (10,1)	39,2 (10,9)
Мужчины, n (%)	544 (71,1)	70 (70,7) ^а	62 (61,4) ^а
Женщины, n (%)	221 (28,9)	29 (29,3)	39 (38,6)
Расовая принадлежность, n (%)			
белые	299 (39,1)	38 (38,4)	45 (44,6)
афроамериканцы	313 (40,9)	30 (30,3)	31 (30,7)
азиаты	149 (19,5)	30 (30,3)	25 (24,8)
другие	4 (0,5)	1 (1,0)	0
Масса тела, среднее значение (СО), кг	78,1 (20,1)	74,9 (18,5)	75,8 (20,3)
Индекс массы тела, среднее значение (СО), кг/м ²	26,5 (5,6)	26,2 (5,5)	26,4 (5,9)
Анамнестические данные о шизофрении			
Параноидный тип, n (%)	712 (93,1)	94 (94,9)	97 (96,0)
Продолжительность заболевания, среднее значение (СО), лет	12,9 (10,2)	10,5 (9,5)	11,9 (10,4)
Продолжительность текущего эпизода, среднее значение (СО), недель	2,2 (0,9)	2,2 (1,0)	2,1 (0,9)
Число предшествующих госпитализаций, среднее значение (СО)	6,4 (8,8)	3,8 (4,4)	5,3 (6,1)
Агрессивное поведение в анамнезе, n (%)	70 (9,2)	7 (7,1)	10 (9,9)
Суицидальные попытки в анамнезе, n (%)	123 (16,1)	14 (14,1)	12 (11,9)

^а — В распределении мужчин и женщин между терапевтическими группами в популяции для оценки безопасности в фазе лечения в двойном слепом режиме наблюдалось статистически значимое различие (согласно критерию *log-rank* Кохрана — Мантеля — Гензеля; $P = 0,0361$).

Анализ эффективности

Время до развития рецидива было достоверно больше у пациентов, принимавших карипразин, по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо (рисунок 3).



Продолжительность фазы лечения в двойном слепом режиме, дни

Рис. 3. Кумулятивная частота рецидивов (ИТТ-популяция в фазе лечения в двойном слепом режиме). 25-й процентиль для времени до развития рецидива составлял 92 дня в группе принимавших плацебо, и 224 дня в группе принимавших карипразин. 50-й процентиль (медиана) составлял 296 дней для группы принимавших плацебо, и он не мог быть рассчитан для группы принимавших карипразин, вследствие низкого числа рецидивов в ней. Межгрупповое разделение кривых не происходило примерно до 50 дня

В целом, рецидив произошел у 47,5 % (47/99) пациентов, получавших плацебо, и у 24,8 % (25/101) пациентов, получавших карипразин. Риск развития

рецидива у пациентов, получавших карипразин, согласно оценкам, был достоверно ниже (более чем в два раза), чем у пациентов, получавших плацебо (ОР [95 % ДИ] = 0,45 [0,28; 0,73]). Наиболее часто встречаемыми критериями рецидива в группах принимавших плацебо и карипразин соответственно, были увеличение балльной оценки по шкале PANSS (43,4 % и 20,8 %), увеличение балльной оценки по шкале CGI-S (28,3 % и 4,0 %), а также оценка > 4 баллов по любому из оцениваемых симптомов шкалы PANSS (25,3 % и 10,9 %). Критерий госпитализации в психиатрическое отделение соблюдался у 9,1 % и 8,9 % пациентов, получавших плацебо и карипразин соответственно. Частота развития рецидивов на 2, 4 и 6 неделе соответственно была одинаковой у пациентов, получавших плацебо (2 [2 %], 3 [3 %], 11 [12 %]), и пациентов, получавших карипразин (2 [2 %], 7 [7 %], 8 [8,0 %]); частота развития рецидивов начала различаться на 8 неделе (18 [19 %] у пациентов, получавших плацебо, и 11 [11 %] у пациентов, получавших карипразин).

В конце фазы лечения в открытом режиме наблюдались улучшения средних значений общей балльной оценки по шкале PANSS и балльной оценки по любому из оцениваемых ее симптомов, общих балльных оценок по шкалам CGI-S и NSA-16, а также балльной оценки по шкале PSP. В конце фазы лечения в двойном слепом режиме балльные оценки по этим шкалам ухудшились в большей степени в терапевтической группе пациентов, получавших плацебо, по сравнению с терапевтической группой пациентов, принимавших карипразин (таблица 3).

Таблица 3. Дополнительные результаты эффективности (ИТТ-популяция)

	Фаза лечения в открытом режиме		Фаза лечения в двойном слепом режиме			
	Пациенты, получавшие карипразин в дозе от 3 до 9 мг/сут $n = 751$		Группа получавших плацебо $n = 99$		Группа получавших карипразин в дозе от 3 до 9 мг/сут $n = 101$	
	Исходное значение (CO)	Среднее изменение (CO)	Исходное значение (CO)	Среднее изменение (CO)	Исходное значение (CO)	Среднее изменение (CO)
Балльная оценка по шкале PANSS						
Общая оценка	91,3 (10,1)	-22,8 (19,8)	50,5 (6,1)	13,2 (18,8)	51,3 (7,2)	5,0 (14,2)
Оценка по подшкале позитивных синдромов	24,4 (3,7)	-7,4 (6,5)	11,5 (2,4)	4,3 (6,3)	11,8 (2,9)	1,3 (5,5)
Оценка по подшкале негативных синдромов	22,8 (4,3)	-4,9 (5,3)	14,3 (3,1)	2,4 (4,3)	14,2 (3,4)	1,4 (3,5)
Балльная оценка по шкале CGI-S	4,7 (0,6)	-1,1 (1,1)	2,6 (0,6)	0,7 (1,3)	2,8 (0,6)	0,1 (0,9)
Общая балльная оценка по шкале NSA-16	52,7 (11,8)	-8,2 (11,3)	38,2 (9,4)	4,1 (11,0)	39,1 (10,2)	0,6 (8,3)
Балльная оценка по шкале PSP	48,2 (10,2)	11,1 (14,6)	68,3 (9,2)	-7,2 (16,2)	66,8 (11,4)	0,0 (9,1)
Балльная оценка по шкале CGI-I в конце лечения, среднее значение (CO)	2,8 (1,2)		3,1 (1,7)		2,5 (1,4)	

CGI-I — шкала общего клинического впечатления об улучшении; CGI-S — шкала общего клинического впечатления о тяжести заболевания; NSA-16 — шкала из 16 пунктов для оценки негативных симптомов; PANSS — шкала оценки позитивных и негативных синдромов; PSP — шкала личностного и социального функционирования

Безопасность

Продолжительность лечения. Средняя (CO) продолжительность лечения карипразином составляла 75,7 (54,2) дней и 257 (184,0) дней в популяции пациентов для оценки безопасности в фазах лечения с открытым и двойным слепым режимом соответственно. Средняя продолжительность лечения плацебо

составляла 205,9 (176,7) дней. После рандомизации 14 пациентов принимали карипразин в дозе 3 мг/сут, 37 пациентов принимали его в дозе 6 мг/сут, и 50 пациентов принимали его в дозе 9 мг/сут.

Нежелательные явления. Общее резюме нежелательных явлений (НЯ) представлено в таблице 4. У ≥ 10 % пациентов в фазе лечения в открытом режиме основными

нежелательными явлениями, потенциально связанными с лечением (НЯСЛ), были акатизия, головная боль и бессонница. В фазе лечения в двойном слепом режиме единственными НЯСЛ, о которых сообщалось, у ≥ 5 % пациентов, получавших карипразин, были тремор и боль в спине; частота их возникновения была, по меньшей мере, в два раза выше, чем у пациентов, получавших плацебо. Частота акатизии, наиболее распространенного НЯСЛ в фазе лечения в открытом режиме, была выше в фазе лечения с гибким подбором дозы (18,6 %),

чем в фазе стабилизации и введения фиксированной дозы (6 %) или в фазе лечения в двойном слепом режиме (у 3 % пациентов, получавших плацебо, и у 5 % пациентов, получавших карипразин). В более чем 98 % всех случаев акатизия была легкой или средней степени тяжести. Общая частота экстрапирамидных симптомов (ЭПС) как НЯСЛ (исключая акатизию и ажитацию) составляла 19,7 % в фазе лечения в открытом режиме и 3 % и 15,8 % для пациентов, получавших плацебо и карипразин соответственно, в фазе лечения в двойном слепом режиме.

Таблица 4. Нежелательные явления (в популяциях для оценки безопасности в фазах лечения в открытом и двойном слепом режимах)

	Фаза лечения в открытом режиме	Фаза лечения в двойном слепом режиме	
	Пациенты, получавшие карипразин в дозе от 3 до 9 мг/сут <i>n</i> = 765	Группа получавших плацебо <i>n</i> = 99	Группа получавших карипразин в дозе от 3 до 9 мг/сут <i>n</i> = 101
Резюме НЯ, <i>n</i> (%)			
Летальные исходы	0	0	0
НЯ, потенциально связанные с лечением	612 (80,0)	64 (64,6)	75 (74,3)
НЯ, приведшие к досрочному исключению из исследования	99 (12,9)	15 (15,2)	14 (13,9)
Серьезные НЯ	50 (6,5)	14 (14,1)	14 (13,9)
Впервые выявленные	н/у	64 (64,6)	71 (70,3)
Распространенные нежелательные явления, возникавшие на фоне лечения, <i>n</i> (%)^a			
Акатизия	147 (19,2)	3 (3,0)	5 (5,0)
Бессонница	110 (14,4)	8 (8,1)	8 (7,9)
Головная боль	92 (12,0)	7 (7,1)	7 (6,9)
Ажитация	71 (9,3)	2 (2,0)	2 (2,0)
Экстрапирамидное расстройство	56 (7,3)	3 (3,0)	6 (5,9)
Тошнота	48 (6,3)	2 (2,0)	3 (3,0)
Диспепсия	44 (5,8)	0	0
Увеличение массы тела	44 (5,8)	3 (3,0)	4 (4,0)
Запор	39 (5,1)	3 (3,0)	4 (4,0)
Тревога	38 (5,0)	3 (3,0)	4 (4,0)
Тошнота	48 (6,3)	2 (2,0)	3 (3,0)
Тремор	38 (5,0)	0	8 (7,9)
Диарея	29 (3,8)	5 (5,1)	4 (4,0)
Шизофрения	26 (3,4)	13 (13,1)	8 (7,9)
Назофарингит	13 (1,7)	5 (5,1)	8 (7,9)
Увеличение креатинфосфокиназы в сыворотке крови	21 (2,7)	3 (3,0)	5 (5,0)
Боль в спине	17 (2,2)	2 (2,0)	5 (5,0)

Впервые выявленным считалось такое НЯ, которое не имело места до принятия первой дозы препарата в фазе лечения в двойном слепом режиме или проявление которого усиливалось в фазе лечения в двойном слепом режиме.

НЯ — нежелательное явление; н/у — не указано.

^a — Сообщалось у ≥ 5 % пациентов в популяции для оценки безопасности в фазе лечения в открытом режиме или в любой терапевтической группе в популяции для оценки безопасности в фазе лечения в двойном слепом режиме

Усугубление течения шизофрении было единственным НЯ, приводящим к досрочному прекращению участия в исследовании у ≥ 2 % пациентов в фазе лечения в открытом режиме (3,0 %) и в фазе лечения в двойном слепом режиме (у 9,1 % пациентов, получавших плацебо, и у 5,9 % пациентов, получавших карипразин).

В фазе лечения в открытом режиме акатизия и другие ЭПС как НЯ (исключая акатизию и ажитацию) приводили к досрочному прекращению участия в исследовании примерно у 1 % пациентов. При этом ни одно связанное с ЭПС НЯ не приводило к досрочному прекращению участия в исследовании в фазе лечения в двойном

слепом режимі. НЯ считали зв'язаними з ліченням у 60,5 % і 44,6 % пацієнтів, отримувалих карипразин, в фазах лічення в відкритому і подвійному слепому режимі відповідно, і у 32,3 % пацієнтів, отримувалих плацебо, в фазі лічення в подвійному слепому режимі. Більшість НЯСЛ, виниклих в фазі лічення в подвійному слепому режимі, считалися легкою або середньої ступені тяжкості (у 95,4 % пацієнтів, отримувалих плацебо, і у 95,7 % пацієнтів, отримувалих карипразин).

Єдинственным серйозним НЯ, яке відмічалось у ≥ 2 % пацієнтів в фазі лічення в відкритому режимі, було усугублення течії шизофренії (2,9 %). В фазі лічення в подвійному слепому режимі у ≥ 2 % пацієнтів в групах отримувалих плацебо або карипразин відповідно відмічались наступні серйозні НЯ: усугублення течії шизофренії (7,1 % і 6,9 %) і психотичне розлад (2,0 % і 2,0 %). Всі інші серйозні НЯ, розвинулися в ході дослідження, відмічались у ≤ 1 % пацієнтів.

Середні зміни ліпідних параметрів в кінці фаз лічення в відкритому і подвійному слепому режимі по порівнянню з початковим рівнем, як правило, не були клінічно достовірними. Також не спостігалось клінічно значимих змін середніх значень АД, і ні у одного з пацієнтів во время дослідження довжина інтервала QTcF або QTcB не була > 500 мс. Частота виникнення ортостатическої гіпотензії (зниження САД на ≥ 20 мм рт. ст. або зниження ДАД $\geq$ на 10 мм рт. ст. після переходу з положення лежачи на спині в положення стоя) була нижче в фазі лічення в відкритому режимі (12,2 %), ніж в фазі лічення в подвійному слепому режимі (18,2 % в групі, отримувалих плацебо, і 20,2 % в групі, отримувалих карипразин). Прибавка маси тіла ≥ 7 % відмічалась у 10,6 % пацієнтів в фазі лічення в відкритому режимі, а також у 32,3 % пацієнтів, отримувалих плацебо, і у 27,0 % пацієнтів, отримувалих карипразин, в фазі лічення в подвійному слепому режимі. Офтальмологічне обстеження в цілому не виявило ознак клінічно значимих змін хрусталика. Розвиток катаракти як НЯСЛ відмічалось у 1 пацієнта в фазі лічення в відкритому режимі, а також у 1 пацієнта, отримувалих плацебо, і у 2 пацієнтів, отримувалих карипразин, в фазі лічення в подвійному слепому режимі; в кожному випадку присутствовали фактори, спотворюють результати обстеження.

Екстрапірамідні симптоми, виникли на фоні лічення. В фазі лічення в відкритому режимі частота розвитку паркінсонізму, виниклого на фоні лічення, згідно бальної оцінки по шкалі SAS (оцінка по шкалі $SAS \leq 3$ баллів на початковому рівні і > 3 баллів при будь-якій наступній оцінці після початкової) і акатизії (оцінка по шкалі $BARS \leq 2$ баллів на початковому рівні і > 2 баллів при будь-якій наступній оцінці після початкової) складала 16,1 % і 21,0 % відповідно. В фазі лічення в подвійному слепому режимі більше кількість пацієнтів, отримувалих плацебо, по порівнянню з пацієнтами, отримувалими карипразин, повідомляли про виникнення у них паркінсонізму (8,1 % в порівнянні з 5,0 %) і акатизії (10,1 % в порівнянні з 8,0 %) на фоні лічення. Серед пацієнтів в терапевтичних групах, отримувалих карипразин і плацебо, антипаркінсонічні препарати (для купірування ЕПС) застосовували відповідно 19,8 %

і 19,2 %, а пропранолол (для купірування акатизії) відповідно 10,9 % і 8,1 %.

Застосування препаратів для купірування симптомів. В цілому, 193 (25,2 %) пацієнта отримували лоразепам для купірування ажитації, подразливості, ворожобності і неусидчивості в фазі лічення в відкритому режимі; частота використання зменшувалась з течією часу (з 22 % в перші 2 тижні до 1 % к 6-й тижню). В фазі лічення в подвійному слепому режимі 8 (8,1 %) пацієнтів, отримувалих плацебо, і 6 (5,9 %) пацієнтів, отримувалих карипразин, отримували препарати для купірування симптомів (лоразепам або оксазепам в країнах, де лоразепам недоступний).

Суїцидальні думки і поведінка. Згідно бальної оцінки по шкалі Колумбійського університету для оцінки ступеня тяжкості суїцидальних проявів (C-SSRS) (Posner і співавт., 2011) [31], суїцидальні думки відмічались у 29 (3,9 %) пацієнтів в фазі лічення в відкритому режимі, а також у 2 (2,0 %) пацієнтів, отримувалих плацебо, і 1 (1,0 %) пацієнта, отримувалих карипразин, в фазі лічення в подвійному слепому режимі; більшість повідомлень мали найменше серйозні категорії (жестокість, неспецифічні думки про самогубство). Суїцидальні думки як НЯ були зареєстровані у 11 (1,4 %) пацієнтів в фазі лічення в відкритому режимі (5 випадків считалися серйозними НЯ). В фазі лічення в подвійному слепому режимі суїцидальних ідей як НЯСЛ не повідомлялось. Єдине повідомлення про суїцидальну поведінку мало місце в фазі лічення в відкритому режимі у пацієнта, в анамнезі у якого були дані про суїцидальні думки або раніше існували спроби самогубства; дане НЯ було віднесено до серйозних (спроба самогубства), і пацієнт був виключений з дослідження.

Обсуждение

В даному дослідженні по профілактиці рецидивів аналізували дані, отримані у пацієнтів з шизофренією, завершивших 20-тижневий етап лічення карипразином в відкритому режимі, які потім були рандомізовані на дві групи для наступного продовжителного лічення карипразином або плацебо в течеі до 72 тижнів в подвійному слепому режимі. У пацієнтів з групи карипразина, по порівнянню з пацієнтами з групи плацебо, час до розвитку рецидива було достовірно більшим і частота рецидивів достовірно нижче (24,8 % по порівнянню з 47,5 %). Ризик рецидива у пацієнтів, отримувалих карипразин, був нижче, ніж у пацієнтів, отримувалих плацебо. Середні бальні оцінки по додатковим параметрам ефективності злучились в фазі лічення карипразином в відкритому режимі, і відмічалась більше виражена тенденція до погіршення симптомів у пацієнтів, рандомізованих в групу для отримання плацебо, по порівнянню з пацієнтами, отримувалими карипразин, в фазі лічення в подвійному слепому режимі.

Для забезпечення контексту цим результатам розрахункові показники рецидивів в метааналізі, оцінюючому рецидив в течеі 1 року при шизофренії, складала 27 % і 64 % для антипсихотических препаратів і плацебо відповідно (Leucht і співавт., 2012) [24]; дані аналізи включали як пероральні, так і ін'єкційні препарати, при цьому послед-

ние понижали частоту рецидивов в большей степени, чем пероральные препараты. Несмотря на то что сравнение частоты рецидивов среди антипсихотических препаратов затруднено из-за отсутствия единого мнения о том, что собой представляет рецидив шизофрении (Kane, 2007) [15], в нашем исследовании время до развития рецидива у пациентов, получавших плацебо, как оказалось, было более продолжительным, чем в других исследованиях, где изучали возникновение рецидивов. Например, в нескольких клинических исследованиях по профилактике рецидивов шизофрении у пациентов, переходивших с приема антипсихотического препарата на плацебо, частота рецидивов составляла ~ 15—30 % в течение первых 4 недель фазы лечения в двойном слепом режиме, при этом распределение между группами обычно происходило в течение 2—3 недель после рандомизация (Arato и соавт., 2002; Beasley и соавт., 2003; Kane и соавт., 2011; Pigott и соавт., 2003) [2, 5, 16, 30]. В противоположность этому, в нашем исследовании в течение первых 4 недель фазы лечения в двойном слепом режиме рецидив развивался только у 3 % пациентов, принимавших плацебо, что позволяет предположить, что после отмены карипразина мог сохраняться некоторый остаточный эффект. Межгрупповое разделение кривых не происходило до наступления приблизительно 50-го дня, а 25-й процентиль времени развития рецидива составлял 92 дня в группе пациентов, принимавших плацебо. Низкие показатели рецидива в первый месяц после прекращения приема карипразина могут быть связаны с его более длительным периодом полувыведения по сравнению с другими антипсихотическими препаратами, которые практически все имеют период полувыведения из плазмы от 1 до 2 дней (Taylor, 2009) [34]. В отличие от этого, хотя рассчитанный эффективный период полувыведения для карипразина и десметил-карипразина составлял приблизительно 2 дня, он был значительно больше для метаболита дидесметил-карипразина (8,4 дня) и общих активных субстанций (1 неделя) (Nakamura и соавт., 2016) [28].

Хотя рецидив можно уменьшить с помощью непрерывной фармакотерапии (Kane, 2007) [15], большинство пациентов с шизофренией, по крайней мере, частично не соблюдают режима и схемы лечения (Leucht and Heres, 2006) [23]. Поскольку проблемы переносимости способствуют несоблюдению режима приема препаратов (Leucht and Heres, 2006) [23], важно отметить, что в этом долгосрочном исследовании карипразин в целом хорошо переносился, причем подавляющее большинство НЯ считались легкой или средней степени тяжести. Серьезные НЯ и НЯ, которые приводили к досрочному прекращению участия в исследовании, чаще всего были связаны с усугублением течения основного психического заболевания. Акатизия, наиболее часто отмечаемое НЯСЛ в фазе лечения в открытом режиме, у подавляющего большинства пациентов во время исследования была легкой или средней степени тяжести. Она стала причиной досрочного прекращения участия в исследовании только у 1 % пациентов в фазе лечения в открытом режиме, в фазе же лечения в двойном слепом режиме случаев досрочного прекращения участия в исследовании по причине акатизии не было.

Ограничения исследования включают в себя отсутствие активного препарата сравнения и небольшое

количество пациентов, завершивших фазу лечения в открытом режиме. Малое количество пациентов, завершивших фазу лечения в открытом режиме, было в значительной степени обусловлено высокими показателями отзывов информированного согласия и требованием, чтобы пациенты соответствовали строгим критериям эффективности для фазы лечения в открытом режиме. Отзыв информированного согласия был наиболее распространенной причиной досрочного прекращения участия в исследовании, и последующее наблюдение показало, что многие из этих пациентов были неспособны или не желали участвовать в таком долгосрочном исследовании (продолжительностью до 92 недель). Еще одной распространенной причиной досрочного прекращения участия в исследовании были НЯ. Однако следует отметить, что наиболее частой причиной досрочного прекращения участия в исследовании, связанной с развитием НЯ, было усугубление течения основного психического заболевания. Недостаточный терапевтический ответ (например, отсутствие улучшения) также являлся причиной досрочного прекращения участия в исследовании, хотя он и не считается НЯ. В этой связи усугубление течения шизофрении в разумной степени можно рассматривать как событие, которое отражает отсутствие терапевтического ответа, в противоположность непереносимости. Несмотря на то, что высокий уровень исключенных из исследования пациентов в фазе лечения в открытом режиме главным образом не был связан с проблемами переносимости, это может повлиять на возможность обобщения всех полученных результатов. Как это обычно бывает в исследованиях по профилактике рецидивов, популяция пациентов в фазе лечения в двойном слепом режиме уже достигла стабилизации на карипразине, вследствие чего пациенты с неприемлемыми НЯ или проблемами переносимости в фазе лечения в открытом режиме не были включены в анализ фазы лечения в двойном слепом режиме, и профиль НЯ в фазе лечения в двойном слепом режиме следует интерпретировать с осторожностью.

Выводы

В данном исследовании по профилактике рецидивов у пациентов с шизофренией были получены следующие результаты: у пациентов, принимавших карипразин, время до развития рецидива было достоверно большим, а частота рецидивов была достоверно ниже по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо. Риск рецидива у пациентов, принимавших карипразин, согласно проведенной оценке, был ниже, чем у пациентов, принимавших плацебо. Средние балльные оценки по дополнительным параметрам эффективности свидетельствуют об улучшении симптоматики у пациентов, принимавших карипразин, в фазе лечения в открытом режиме, и усугублении симптоматики у пациентов, принимавших плацебо, по сравнению с пациентами, принимавшими карипразин, в фазе лечения в двойном слепом режиме. Долгосрочный профиль безопасности соответствовал профилю безопасности карипразина, наблюдаемому в предыдущих клинических исследованиях. Результаты данного исследования показывают, что карипразин может быть полезен для задержки развития рецидива шизофрении или его профилактики.

Список літератури

1. American Psychiatric Association, 2000. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (fourth ed.), American Psychiatric Association, Washington, DC (Text Revision).
2. Arato, M., O'Connor, R., Meltzer, H. Y., Z. S. Group, 2002. A 1-year, double-blind, placebo-controlled trial of ziprasidone 40, 80 and 160 mg/day in chronic schizophrenia: the Ziprasidone Extended Use in Schizophrenia (ZEUS) study // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 17 (5), 207–215.
3. Axelrod, B. N., Goldman, R. S., Alphas, L. D., 1993. Validation of the 16-item Negative Symptom Assessment // *J. Psychiatr. Res.* 27 (3), 253–258.
4. Barnes, T. R., 1989. A rating scale for drug-induced akathisia. *Br. J. Psychiatry.* 154, 672–676.
5. Beasley Jr., C. M., Sutton, V. K., Hamilton, S. H., Walker, D. J., Dossenbach, M., Taylor, C. C., Alaka, K. J., Bykowski, D., Tollefson, G. D., 2003. Olanzapine Relapse Prevention Study. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of olanzapine in the prevention of psychotic relapse. *J. Clin. Psychopharmacol.* 23 (6), 582–594.
6. Durgam, S., Starace, A., Li, D., Migliore, R., Ruth, A., Németh, G., Laszlovsky, I., 2014. An evaluation of the safety and efficacy of cariprazine in patients with acute exacerbation of schizophrenia: a phase II, randomized clinical trial. *Schizophr. Res.* 152 (2–3), 450–457.
7. Durgam, S., Cutler, A. J., Lu, K., Migliore, R., Ruth, A., Laszlovsky, I., Németh, G., Meltzer, H. Y., 2015. Cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: a fixed-dose, phase III randomized, double-blind, placebo- and active-controlled trial. *J. Clin. Psychiatry* 76 (12), e1574–e1582.
8. Emsley, R., Chiliza, B., Asmal, L., Harvey, B. H., 2013. The nature of relapse in schizophrenia. *BMC Psychiatry* 13, 50.
9. Fleischhacker, W. W., Arango, C., Arteel, P., Barnes, T. R., Carpenter, W., Duckworth, K., Galderisi, S., Halpern, L., Knapp, M., Marder, S. R., Moller, M., Sartorius, N., Woodruff, P., 2014. Schizophrenia — time to commit to policy change. *Schizophr. Bull.* 40 (Suppl. 3), S165–S194.
10. Graff-Guerrero, A., Mamo, D., Shammi, C. M., Mizrahi, R., Marcon, H., Barsoum, P., Rusjan, P., Houle, S., Wilson, A. A., Kapur, S., 2009. The effect of antipsychotics on the high-affinity state of D₂ and D₃ receptors: a positron emission tomography study With [¹¹C]-(+)-PHNO. *Arch. Gen. Psychiatry* 66 (6), 606–615.
11. Guy, W., 1976a. The Abnormal Movement Scale. *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*. National Institute of Mental Health, Rockville, MD, pp. 218–222 (DHEW Publication No. 76-338).
12. Guy, W., 1976b. *ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology*. Revised. DHEW publication, no. (ADM) 76-338. US Dept of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, National Institute of Mental Health, Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs, Rockville, MD (1976. p. 218–22, 534–7).
13. Gyertyán, I., Sághy, K., Laszy, J., Elekes, O., Kedves, R., Gémesi, L. I., Pásztor, G., Zájér-Balázs, M., Kapás, M., Csongor, E. Á., Domány, G., Kiss, B., Szombathelyi, Z., 2008. Subnanomolar dopamine D3 receptor antagonism coupled to moderate D₂ affinity results in favourable antipsychotic-like activity in rodent models: II. Behavioural characterisation of RG-15. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 378 (5), 529–539.
14. Gyertyán, I., Kiss, B., Sághy, K., Laszy, J., Szabó, G., Szabados, T., Gémesi, L. I., Pásztor, G., Zájér-Balázs, M., Kapás, M., Csongor, E. Á., Domány, G., Tihanyi, K., Szombathelyi, Z., 2011. Cariprazine (RGH-188), a potent D3/D2 dopamine receptor partial agonist, binds to dopamine D3 receptors in vivo and shows antipsychotic-like and procognitive effects in rodents. *Neurochem. Int.* 59 (6), 925–935.
15. Kane, J. M., 2007. Treatment strategies to prevent relapse and encourage remission. *J. Clin. Psychiatry* 68 (Suppl. 14), 27–30.
16. Kane, J. M., Mackle, M., Snow-Adami, L., Zhao, J., Szegedi, A., Panagides, J., 2011. A randomized placebo-controlled trial of aripiprazole for the prevention of relapse of schizophrenia after long-term treatment. *J. Clin. Psychiatry* 72 (3), 349–355.
17. Kane, J. M., Zukin, S., Wang, Y., Lu, K., Ruth, A., Nagy, K., Laszlovsky, I., Durgam, S., 2015. Efficacy and safety of cariprazine in acute exacerbation of schizophrenia: results from an international, phase III clinical trial. *J. Clin. Psychopharmacol.* 35 (4), 1–7.
18. Kay, S. R., Fiszbein, A., Opler, L. A., 1987. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 13 (2), 261–276.
19. Kiss, B., Laszlovsky, I., Horváth, A., Némethy, Z., Schmidt, E., Bugovics, G., Fazekas, K., Gyertyán, I., Csongor, E. Á., Domány, G., Szombathelyi, Z., 2008. Subnanomolar dopamine D3 receptor antagonism coupled to moderate D2 affinity results in favourable antipsychotic-like activity in rodent models: I. Neurochemical characterisation of RG-15. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 378 (5), 515–528.
20. Kiss, B., Horváth, A., Némethy, Z., Schmidt, E., Laszlovsky, I., Bugovics, G., Fazekas, K., Hornok, K., Orosz, S., Gyertyán, I., Csongor, E. Á., Domány, G., Tihanyi, K., Adham, N., Szombathelyi, Z., 2010. Cariprazine (RGH-188), a dopamine D(3) receptor-prefering, D(3)/D(2) dopamine receptor antagonist-partial agonist antipsychotic candidate: in vitro and neurochemical profile. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 333 (1), 328–340.
21. Laszy, J., Laszlovsky, I., Gyertyán, I., 2005. Dopamine D3 receptor antagonists improve the learning performance in memory-impaired rats. *Psychopharmacology* 179 (3), 567–575.
22. Lehman, A. F., Lieberman, J. A., Dixon, L. B., McGlashan, T. H., Miller, A. L., Perkins, D. O., Kreyenbuhl, J., American Psychiatric Association; Steering Committee on Practice Guidelines, 2004. Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition. *Am. J. Psychiatry* 161 (2 Suppl.), 1–56.
23. Leucht, S., Heres, S., 2006. Epidemiology, clinical consequences, and psychosocial treatment of nonadherence in schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry* 67 (Suppl. 5), 3–8.
24. Leucht, S., Tardy, M., Komossa, K., Heres, S., Kissling, W., Salanti, G., Davis, J. M., 2012. Antipsychotic drugs versus placebo for relapse prevention in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 379 (9831), 2063–2071.
25. Mizrahi, R., Agid, O., Borlido, C., Suridjan, I., Rusjan, P., Houle, S., Remington, G., Wilson, A. A., Kapur, S., 2011. Effects of antipsychotics on D3 receptors: a clinical PET study in first episode antipsychotic naive patients with schizophrenia using [¹¹C]-(+)-PHNO. *Schizophr. Res.* 131 (1–3), 63–68.
26. Morken, G., Widen, J. H., Grawe, R. W., 2008. Non-adherence to antipsychotic medication, relapse and rehospitalisation in recent-onset schizophrenia. *BMC Psychiatry* 8, 32.
27. Morosini, P. L., Magliano, L., Brambilla, L., Ugolini, S., Pioli, R., 2000. Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning. *Acta Psychiatr. Scand.* 101 (4), 323–329.
28. Nakamura, T., Kubota, T., Iwakaji, A., Imada, M., Kapás, M., Morio, Y., 2016. Clinical pharmacology study of cariprazine (MP-214) in patients with schizophrenia (12-week treatment). *Drug Des. Dev. Ther.* 10, 327–338.
29. Olivares, J. M., Sermon, J., Hemels, M., Schreiner, A., 2013. Definitions and drivers of relapse in patients with schizophrenia: a systematic literature review. *Ann. General Psychiatry* 12 (1), 32.
30. Pigott, T. A., Carson, W. H., Saha, A. R., Torbeyns, A. F., Stock, E. G., Ingenito, G. G., Aripiprazole Study, G., 2003. Aripiprazole for the prevention of relapse in stabilized patients with chronic schizophrenia: a placebo-controlled 26-week study. *J. Clin. Psychiatry* 64 (9), 1048–1056.
31. Posner, K., Brown, G. K., Stanley, B., Brent, D. A., Yershova, K. V., Oquendo, M. A., Currier, G. W., Melvin, G. A., Greenhill, L., Shen, S., Mann, J. J., 2011. The Columbia-Suicide Severity Rating Scale: initial validity and internal consistency findings from three multisite studies with adolescents and adults. *Am. J. Psychiatry* 168 (12), 1266–1277.
32. Schwartz, J. C., Diaz, J., Pilon, C., Sokoloff, P., 2000. Possible implications of the dopamine D(3) receptor in schizophrenia and in antipsychotic drug actions. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 31 (2–3), 277–287.
33. Simpson, G. M., Angus, J. W., 1970. A rating scale for extrapyramidal side effects. *Acta Psychiatr. Scand. Suppl.* 212, 11–19.

34. Taylor, D., 2009. Psychopharmacology and adverse effects of antipsychotic long-acting injections: a review. *Br. J. Psychiatry Suppl.* 52, S13–S19.

35. Taylor, M., Chaudhry, I., Cross, M., McDonald, E., Miller, P., Pilowsky, L., Strickland, P., Relapse Prevention in Schizophrenia Consensus, G., 2005. Towards consensus in the long-term management of relapse prevention in schizophrenia. *Hum. Psychopharmacol.* 20 (3), 175–181.

36. Whiteford, H. A., Degenhardt, L., Rehm, J., Baxter, A. J., Ferrari, A. J., Erskine, H. E., Charlson, F. J., Norman, R. E., Flaxman, A. D.,

Johns, N., Burstein, R., Murray, C. J., Vos, T., 2013. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* 382 (9904), 1575–1586.

Оригінал статті опубліковано в журналі *Schizophrenia Research*. 2016 Oct; 176 (2–3): 264–271.

Переклад з англ. мови Н. Купріненко

Надійшла до редакції 09.06.2020

Карипразин, частковий агоніст D₃/D₂-дофамінових рецепторів з переважною спорідненістю до D₃-дофамінових рецепторів, продемонстрував ефективність у рандомізованих контрольованих дослідженнях при шизофренії. У цьому багатонаціональному, рандомізованому, подвійному сліпому, плацебо-контрольованому дослідженні, проведеному в паралельних групах, оцінювали ефективність, безпеку і переносимість карипразина, що застосовують з метою профілактики рецидивів у дорослих пацієнтів, які хворіють на шизофренію. Тривалість дослідження становила до 97 тижнів. Симптоми шизофренії купірували/стабілізували за допомогою карипразина в дозі 3–9 мг/добу протягом 20-тижневої фази лікування у відкритому режимі, що складається з 8-тижневої початкової фази з гнучким підбором дози і 12-тижневої фази стабілізації із застосуванням фіксованої дози препарату. Пацієнти, які завершили лікування у відкритому режимі, і стан яких стабілізувався, були рандомізовані на дві групи для проведення наступної фази лікування в подвійному сліпому режимі (до 72 тижнів): пацієнти першої групи і далі отримували карипразин (у фіксованій дозі 3, 6 або 9 мг/добу), а пацієнтам другої групи було призначено плацебо. Первинним параметром ефективності був час до розвитку рецидиву (погіршення показників вираженості симптомів, госпіталізація до психіатричного відділення, агресивна/буйна поведінка або ризик суїцидальних думок і дій). Для забезпечення безпеки в разі розвитку рецидиву вживали відповідних клінічних заходів. Фазу лікування у відкритому режимі завершили загалом 264 з 765 пацієнтів. Для проведення наступної фази лікування в подвійному сліпому режимі були рандомізовані 200 пацієнтів, які відповідали критеріям включення: 99 осіб — в групу плацебо і 101 — в групу застосування карипразина. Час до розвитку рецидиву був достовірно довшим у пацієнтів, що приймали карипразин, порівняно з пацієнтами, що приймали плацебо ($P = 0,0010$, відповідно до критерію *log-rank*). Рецидив стався у 24,8 % пацієнтів, що приймали карипразин, і у 47,5 % пацієнтів, які отримували плацебо (відношення ризиків [95 % ДІ] = 0,45 [0,28–0,73]). Небажані явища під час фази лікування у відкритому режимі були зареєстровані у ≥ 10 % пацієнтів: у 19,2 % пацієнтів спостерігалася акатизія, у 14,4 % — безсоння і у 12,0 % — головний біль. У фазі лікування в подвійному сліпому режимі небажаних явищ карипразина не спостерігалось. Тривале лікування карипразином продемонструвало достовірно більш виражену ефективність порівняно з плацебо в плані профілактики рецидивів у пацієнтів з шизофренією. Довгостроковий профіль безпеки в цьому дослідженні відповідав профілю безпеки, який спостерігався в попередніх клінічних дослідженнях карипразина. Ідентифікатор цього клінічного дослідження ClinicalTrials.gov: NCT01412060.

Ключові слова: шизофренія, карипразин, тривале лікування, профілактика рецидивів, рандомізоване контрольоване дослідження, пероральні антипсихотичні препарати

Abstract. Cariprazine, a dopamine D₃/D₂ receptor partial agonist with preference for D₃ receptors, has demonstrated efficacy in randomized controlled trials in schizophrenia. This multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study evaluated the efficacy, safety, and tolerability of cariprazine for relapse prevention in adults with schizophrenia; total study duration was up to 97 weeks. Schizophrenia symptoms were treated/stabilized with cariprazine 3–9 mg/d during 20-week open-label treatment consisting of an 8-week, flexible-dose run-in phase and a 12-week fixed-dose stabilization phase. Stable patients who completed open-label treatment could be randomized to continued cariprazine (3, 6, or 9 mg/d) or placebo for double-blind treatment (up to 72 weeks). The primary efficacy parameter was time to relapse (worsening of symptom scores, psychiatric hospitalization, aggressive/violent behavior, or suicidal risk); clinical measures were implemented to ensure safety in case of impending relapse. A total of 264/765 patients completed open-label treatment; 200 eligible patients were randomized to double-blind placebo ($n = 99$) or cariprazine ($n = 101$). Time to relapse was significantly longer in cariprazine — versus placebo-treated patients ($P = .0010$, log-rank test). Relapse occurred in 24.8% of cariprazine- and 47.5% of placebo-treated patients (hazard ratio [95% CI] = 0.45 [0.28, 0.73]). Akathisia (19.2%), insomnia (14.4%), and headache (12.0%) were reported in $\geq 10\%$ of patients during open-label treatment; there were no cariprazine adverse events $\geq 10\%$ during double-blind treatment. Long-term cariprazine treatment was significantly more effective than placebo for relapse prevention in patients with schizophrenia. The long-term safety profile in this study was consistent with the safety profile observed in previous cariprazine clinical trials. ClinicalTrials.gov identifier: NCT01412060.

Keywords: schizophrenia; cariprazine; long-term treatment; relapse prevention; randomized controlled trial; oral antipsychotics

*М. М. Денисенко***АДДИКЦІЇ ТА НЕВРОТИЧНІ РОЗЛАДИ
(МЕХАНІЗМИ ТА СПЕЦИФІКА КЛІНІКО-ПСИХОПАТОЛОГІЧНИХ ПРОЯВІВ КОМОРБІДНОСТІ)***М. М. Денисенко***Аддикции и невротические расстройства
(механизмы и специфика клинико-психопатологических проявлений коморбидности)***М. М. Denysenko***Addiction and neurotic disorders
(mechanisms and specificity of clinical and psychopathological manifestations of comorbidity)**

В статті наведено результати комплексного аналізу аддиктивного статусу хворих на невротичні розлади: представленість, виразність, варіанти та специфіка аддиктивної поведінки. Проаналізовано особливості клініко-психопатологічної структури та динаміки невротичних розладів з аддикціями, висвітлено механізми та закономірності формування коморбідних поєднань. Визначено, що невротичні розлади часто асоційовані з аддиктивними порушеннями. Виявлено, що аддикції при неврозах представлені ширшим діапазоном варіантів, ніж у здорових осіб та характеризуються мультиморбідністю (схильністю до поєднання декількох аддикцій одночасно). Зазначено, що клінічна структура невротичних розладів в разі їх коморбідності з аддикціями видозмінюється та визначена її клініко-психопатологічна специфіка. Визначено, що в механізмах формування невротичних розладів з аддиктивною поведінкою залучені патопсихологічні чинники, серед яких ключова роль належить потребно-мотиваційній сфері, яка поєднує конкуруючі мотивації, спрямовані на задоволення потреб, що підтримують аддиктивний та невротичний стан.

Ключові слова: невротичний розлад, аддикції, коморбідність, клініко-психопатологічні особливості, механізми формування

В статье представлены результаты комплексного анализа аддиктивного статуса больных невротическими расстройствами: представленность, выраженность, варианты и специфика аддиктивного поведения. Проанализированы особенности клинико-психопатологической структуры и динамики невротических расстройств с аддикциями, освещены механизмы и закономерности формирования коморбидных сочетаний. Установлено, что невротические расстройства часто ассоциированы с аддиктивными нарушениями. Отмечено, что аддикции при неврозах представлены широким диапазоном вариантов и характеризуются мультиморбидностью (склонностью к сочетанию нескольких аддикций одновременно). Определено, что клиническая структура невротических расстройств при их коморбидности с аддикциями видоизменяется и выделена ее клинико-психопатологическая специфика. Определено, что в механизмах формирования невротических расстройств с аддиктивным поведением задействованы патопсихологические факторы, среди которых ключевая роль принадлежит потребностно-мотивационной сфере, которая сочетает конкурирующие мотивации, направленные на удовлетворение потребностей, поддерживающих аддиктивное и невротическое состояния.

Ключевые слова: невротическое расстройство, аддикции, коморбидность, клинико-психопатологические особенности, механизмы формирования

The article presents the results of a comprehensive analysis of the addictive status of patients with neurotic disorders: representation, severity, variants and specificity of addictive behavior. The features of the clinical and psychopathological structure and dynamics of neurotic disorders with addictions are analyzed, the mechanisms and patterns of the formation of comorbid combinations are highlighted. It has been established that neurotic disorders are often associated with addictive disorders. It is noted that addictions in neuroses are represented by a wide range of variants and are characterized by multimorbidity (a tendency to combine several addictions at the same time). It was determined that the clinical structure of neurotic disorders in their comorbidity with addictions is modified and its clinical and psychopathological specificity is highlighted. It has been determined that pathopsychological factors are involved in the mechanisms of formation of neurotic disorders with addictive behavior, among which the key role belongs to the need-motivational sphere, which combines competing motivations aimed at meeting the needs that support the addictive and neurotic states.

Key words: neurotic disorder, addiction, comorbidity, clinical and psychopathological features, mechanisms of formation

Дані статистики щодо захворюваності на психічні та поведінкові розлади за останні роки свідчать про їх прогресивне зростання, зокрема внаслідок несприятливих психічних розладів невротичного ґенезу та різних варіантів аддикцій [1, 2]. Це зростання великою мірою зумовлено глобальними соціальними, економічними та політичними явищами, якими характеризується сьогодення. Кризові процеси, затяжні військові конфлікти, політична напруга, соціально-економічна нестабільність та пандемії, які останнім часом охопили світ, є надзвичайними фруструючими явищами, що занадто перенавантажують адаптаційні можливості людини та сприяють зростанню емоційної напруги, і як наслідок, невротизації [3]. Як один із варіантів зняття емоційної напруги найчастіше використовуються «штучні» стимулятори позитивних емоцій у вигляді хімічних

речовин або нехімічних агентів (певні види активності), що супроводжується розвитком суб'єктивно приємних емоційних станів, які використовуються системно та призводять до формування станів залежності [4, 5].

Маючи спільну патогенетичну основу, що криється в неможливості реалізації власних потреб та емоційній напрузі, невротичні розлади та аддикції найчастіше розвиваються паралельно один з одним, зумовлюючи істотний інтранозологічний патоморфоз клініко-психопатологічної структури та динаміки обох розладів [6, 7]. Однак як в теоретичному, так і в практичному аспектах, складні питання взаємодії і взаємовпливу невротичної хвороби та аддиктивної поведінки на сьогодні залишаються відкритими та потребують вивчення.

Мета запропонованої роботи — на ґрунті комплексного аналізу аддиктивного статусу хворих на невротичні розлади визначити механізми та закономірності формування коморбідного поєднання невротичних

розладів з аддикціями та клініко-психопатологічну специфіку подібного співіснування.

У дослідження залучено 202 особи, з яких 150 осіб — хворі на невротичні розлади (49 осіб — з тривожно-фобічним розладом (F40.8), 55 — зі змішаним дисоціативним розладом (F44.7) та 46 — з неврастенією (F48.0)) та 52 особи із загальної популяції населення (надалі — «здорові»). Дослідження проводили у два етапи: перший етап становив аналіз аддиктивних феноменів у обстежених осіб, другий — аналіз специфіки клініко-психопатологічних проявів невротичних розладів при їх поєднанні з аддикціями, механізмів та закономірностей їх поєданого існування.

Для комплексного оцінювання аддиктивного статусу (варіантів та виразності аддиктивної поведінки) обстежених осіб використовували систему AUDIT-подібних тестів [8]. Згідно з даними обстеження встановлено, що аддикції в структурі невротичного розладу були дуже поширеним явищем і виявлялись набагато частіше, ніж в групі здорових: наявність аддикцій було діагностовано у 63,64 % хворих на дисоціативні розлади, у 57,10 % хворих на тривожно-фобічні розлади та у 56,52 % хворих

на неврастенію, порівняно зі здоровими — 40,38 %, при $p = 0,01$, $p = 0,04$ та $p = 0,05$, відповідно.

За результатами аналізу структури аддикцій визначено, що у хворих на невротичні розлади стани залежності діагностували не тільки частіше, ніж у здорових, але і в більш широкому діапазоні варіантів (рис. 1).

Найбільшою варіабельністю досліджуваних аддикцій відрізнялися хворі на дисоціативні розлади, у яких достовірно частіше, порівняно зі здоровими, виявляли залежність від шопінгу (30,91 % та 3,85 %, при $p = 0,002$), Інтернету (27,27 % та 9,62 %, при $p = 0,01$), чаю/кави (14,55 % та 3,85 %, при $p = 0,05$) та снодійно-седативних речовин (9,09 % та 0 %, при $p = 0,03$).

В структурі аддикцій хворих на тривожно-фобічні розлади достовірно переважали, порівняно зі здоровими, залежність від їжі (22,45 % та 7,69 %, при $p = 0,03$) та снодійно-седативних речовин (14,29 % та 0 %, при $p = 0,005$).

В структурі аддикцій хворих на неврастенію переважала і набагато частіше виявлялась, порівняно зі здоровими, залежність від роботи/навчання (28,26 % та 7,69 %, відповідно, при $p = 0,006$), потім йшли залежності від чаю/кави (13,04 %), тютюну (13,04 %) та їжі (10,87 %).

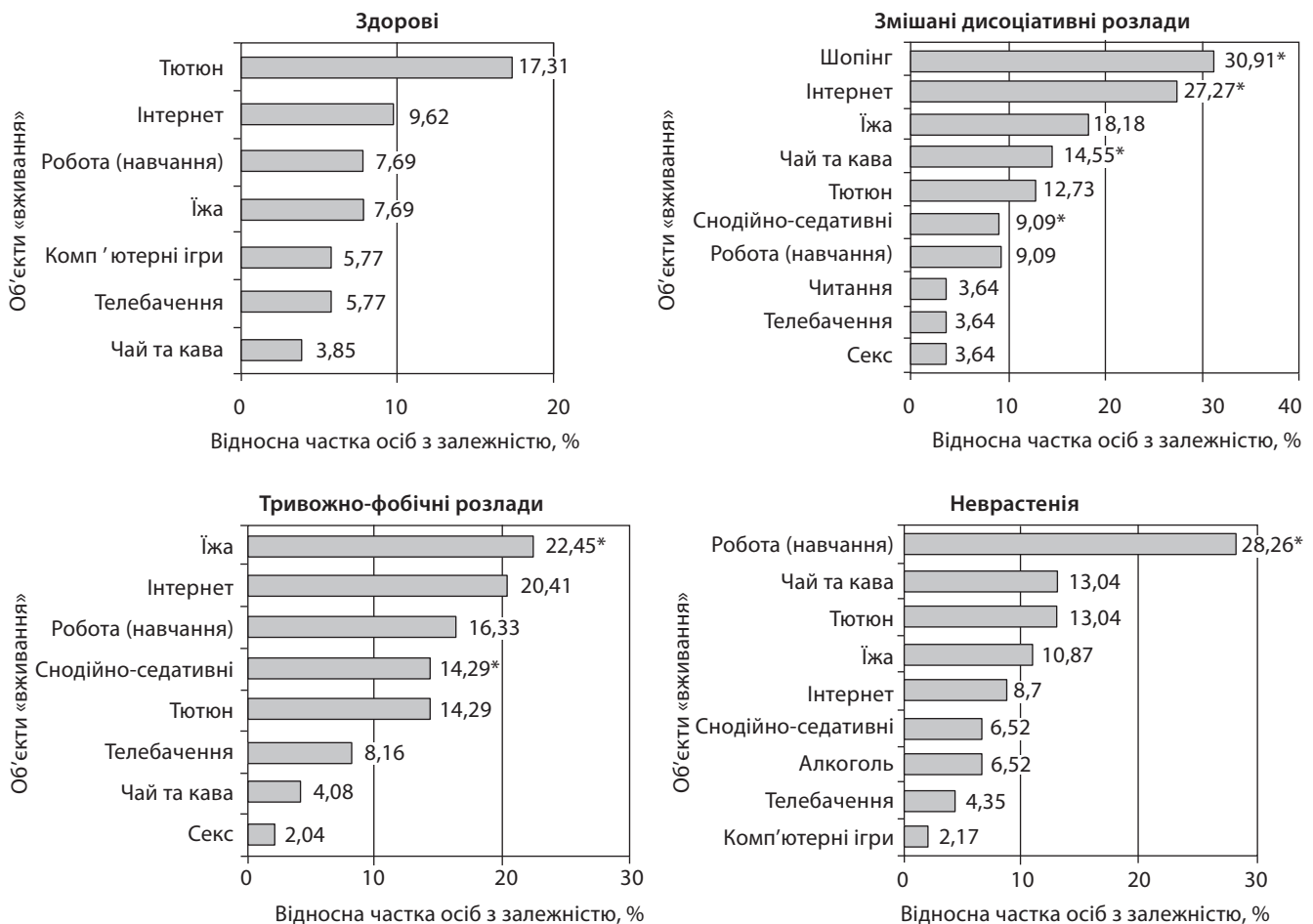


Рис. 1. Структура аддикцій в обстежених групах осіб

Умовні позначення:

* — різниця з групою здорових достовірна при $p < 0,05$

Також було встановлено, що хворі на невротичні розлади були схильні до накопичення аддикцій, тобто до формування «поєднаних», «мультиморбідних» форм залежностей, які достовірно частіше спостерігались

серед хворих на дисоціативні (38,18 %) та тривожно-фобічні розлади (32,65 %), порівняно зі здоровими особами (11,54 %), при $p = 0,001$ та $p = 0,007$, відповідно. При неврастенії наявність поєднаних аддикцій

виявлено у 23,91 % хворих. Відповідно до показників індексу сполучення аддикцій (Ic) лідирували в накопиченні аддиктивних станів дисоціативні розлади (Ic = 1,14), у хворих на неврастенію та тривожно-фобічні розлади ці показники були менш вираженими (Ic = 0,62 та Ic = 0,57, відповідно), у здорових осіб цей показник виявився найменшим (Ic = 0,25).

За результатами обчислення аддиктивних потенціалів (P_{Add}) за конкретними об'єктами «вживання» як найбільш аддиктивно «небезпечні» об'єкти в усіх групах обстежених визначено такі: тютюн, робота/навчання та їжа, які доповнювались іншими «специфічно небезпечними» для окремих груп об'єктами вживання. Найбільш аддиктивно «небезпечними» об'єктами вживання у хворих на невротичні розлади були: при тривожно-фобічних розладах — тютюн ($P_{Add} = 42,85\%$), снодійно-седативні речовини ($P_{Add} = 29,17\%$), їжа ($P_{Add} = 24,45\%$), Інтернет ($P_{Add} = 22,81\%$) і робота/навчання ($P_{Add} = 19,05\%$); при змішаних дисоціативних розладах — шопінг ($P_{Add} = 39,54\%$), тютюн ($P_{Add} = 31,83\%$), Інтернет ($P_{Add} = 30,0\%$), снодійно-седативні речовини ($P_{Add} = 20,0\%$), їжа ($P_{Add} = 18,52\%$) та вживання чаю/кави ($P_{Add} = 14,82\%$); при неврастенії — тютюн ($P_{Add} = 46,14\%$), робота/навчання ($P_{Add} = 34,2\%$) та снодійно-седативні речовини ($P_{Add} = 20\%$).

Для здорових осіб найбільш аддиктивно небезпечними були вживання тютюну ($P_{Add} = 42,85\%$), захоплення комп'ютерними іграми ($P_{Add} = 13,04\%$) та Інтернетом ($P_{Add} = 11,12\%$). Загалом вживання тютюну виявилось найбільш аддиктивно «небезпечним» для всіх обстежених осіб. Відмінністю хворих на невротичні розлади була наявність високого аддиктивного потенціалу снодійно-седативних речовин, який при тривожно-фобічних розладах становив 29,17 %, а при дисоціативних розладах та неврастенії — 20,00 %.

Згідно з метою роботи на другому етапі дослідження з обстежених хворих на невротичні розлади були сформовані основні та контрольні групи дослідження залежно від наявності або відсутності у них аддикцій (відповідно до результатів AUDIT-подібних тестів). Основні групи дослідження становили хворі з наявністю стану клінічно вираженої залежності за будь-якою зі шкал AUDIT-тесту (20 та більше балів). Хворі без ознак клінічної залежності за шкалами AUDIT-тесту увійшли до контрольних груп. Внаслідок проведеного розподілу основні групи дослідження становили: 27 хворих з тривожно-фобічними розладами; 35 — з дисоціативними розладами та 26 — з неврастенією. До груп контролю увійшли 22 особи з тривожно-фобічними розладами та по 20 осіб в групах дисоціативних розладів та неврастенії.

Для визначення специфіки клініко-психопатологічних проявів та аналізу механізмів формування невротичних розладів, коморбідних з аддикціями застосовували клініко-психопатологічні, психометричні та психодіагностичні методи. Клініко-психопатологічний метод становив збирання анамнестичних даних, проведення клінічного інтерв'ю, спостереження за хворими та доповнювався використанням психометричного клінічного опитувальника для виявлення та оцінення невротичних станів [9]. Психодіагностичні методи використовували для ана-

лізу патопсихологічних закономірностей формування коморбідного поєднання неврозів з аддикціями, вони містили такі методики: методика діагностики копінг-поведінки в стресових ситуаціях (CISS) [10]; особистісний опитувальник «Стратегії подолання стресових ситуацій» (SACS) С. Хобфолла [11]; модифікований варіант методики «Багатовимірна шкала сприйняття соціальної підтримки (MSPSS)» [12]; опитувальник Леонгарда — Шмішека для визначення акцентуацій характеру [13]; методика діагностики рівня соціальної фрустрованості Л. І. Вассермана в модифікації В. В. Бойка [14]; методика діагностики актуальних потреб особистості [15]; методика репертуарних решіток Келлі для визначення особливостей потребово-емоційної сфери [16].

За результатами проведеного клінічного аналізу щодо особливостей формування, перебігу та клінічного оформлення невротичних розладів, що коморбідні з аддикціями, визначено їхні специфічні ознаки. Зокрема, невротичні розлади з аддикціями характеризуються підгострим або затяжним початком, нападодоподібним або безперервним перебігом та значною тривалістю невротичної хвороби (понад рік).

Виявлено, що формування невротичних розладів з аддикціями зумовлює одночасне сполучення гострих та хронічних психотравмуючих чинників (переважно при тривожно-фобічних та дисоціативних розладах) з різних сфер життєдіяльності людини. Чимала роль в формуванні неврозів з аддикціями належить емоційно-ізоляційним психотравмуючим чинникам, що пов'язані з переживанням відчуття самотності та відчуженості (особливо при неврастенії).

Синдромальна структура невротичних розладів з аддикціями характеризувалась наявністю складних, полісиндромальних станів, що мали певну специфічність.

Зокрема, в синдромальній структурі тривожно-фобічних розладів з аддикціями, на фоні провідного тривожного синдрому набагато частіше фіксувався депресивний синдром (39,3 %), ніж у хворих без аддикцій (14,28 %, при $p = 0,04$) (рис. 2). Тоді як астеничний та іпохондричний синдроми набагато частіше були представлені в структурі тривожно-фобічного розладу без аддикцій — в 57,1 % та 38,1 % випадків, порівняно з 28,6 % та 10,7 % в групі хворих з аддикціями (при $p = 0,03$ та $p = 0,02$).

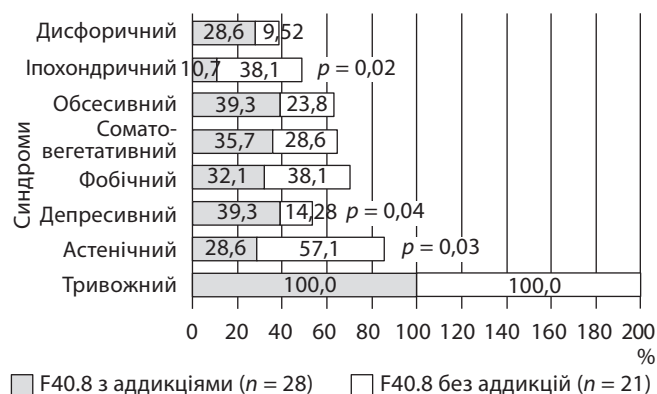


Рис. 2. Синдромальна структура тривожно-фобічних розладів за групами дослідження

В структурі дисоціативних розладів з аддикціями набагато частіше спостерігались дисфоричний (34,29 %, при $p = 0,04$), соматовегетативний (60,00 %, при $p = 0,05$) та обсесивний синдроми (25,70 %, при $p = 0,05$), порівняно з хворими без аддикцій (10,00 %, 35,00 % та 5,00 %, відповідно) (рис. 3).

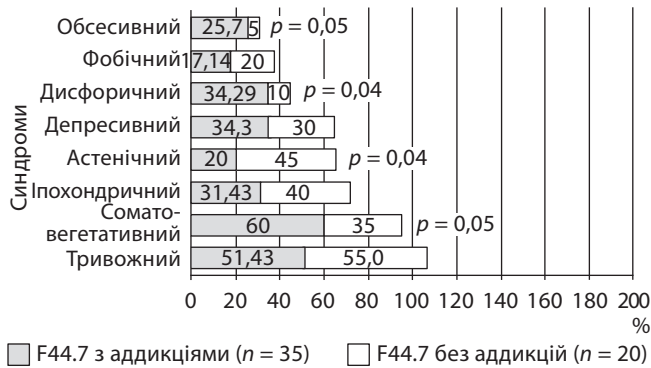


Рис. 3. Синдромальна структура дисоціативних розладів за групами дослідження

В структурі ж дисоціативних розладів без аддиктивної патології набагато частіше спостерігався астенічний синдром (45,00 %), порівняно з групою з аддикціями (20,00 %).

У хворих на неврастенію з аддикціями в синдромальній структурі на фоні провідного астенічного синдрому набагато частіше були наявні депресивний (46,15 %), соматовегетативний (53,84 %) та дисфоричний синдроми (26,92 %), порівняно з контрольною групою, де показники представленості цих синдромів становили 20 %, 25 % та 5 %, відповідно, при $p = 0,05$.

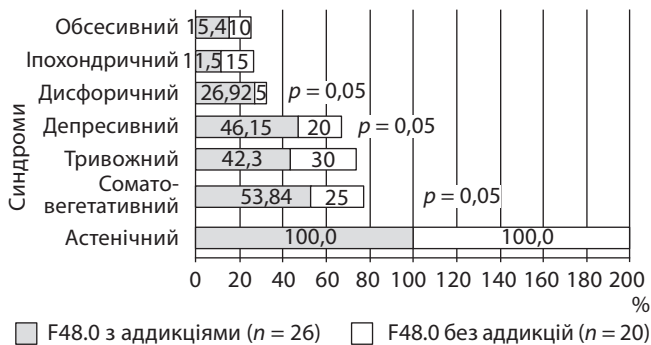


Рис. 4. Синдромальна структура неврастенії за групами дослідження

При неврастенії без аддикцій синдромальна структура була менш різноманітною, провідний астенічний синдром лише в 30,00 % випадків поєднувався з тривожним, в 25,00 % випадків — з соматовегетативним та в 20,00 % — з депресивним, інші синдроми були представлені меншою відсотковою часткою.

Синдромальна структура невротичних розладів з аддикціями характеризувалася наявністю складних, мультисиндромальних станів, в яких поряд з провідними нозоспецифічними синдромами набагато частіше формувалися депресивний (при тривожно-фобічних розладах); соматовегетативний, дисфоричний та обсесивний (при дисоціативних розладах);

соматовегетативний, дисфоричний та депресивний синдроми (при неврастенії) та різноманітні варіанти їх поєднань.

Встановлено, що виразність невротичної симптоматики пов'язана з рівнем аддиктивності хворих на неврози. Результати аналізу взаємозв'язків виразності невротичної симптоматики (за опитувальником Яхіна — Менделевича) з рівнем аддиктивності хворих на неврози дали змогу виокремити симптомо-специфічні аддикції, що загальні для всіх неврозів та специфічні для окремих форм невротичних розладів, а також аддикції, що не залежні від невротичної симптоматики. Як загальні для всіх форм неврозів симптомо-специфічні аддикції були визначені: сексуальний дискомфорт (залежність від сексу), що корелює з синдромом «істеричне реагування»; та захоплення шопінгом, що виявляло міцні зв'язки з тривогою.

При тривожно-фобічних розладах найбільша кількість достовірних кореляцій зафіксована з певними проявами, як-от обсесивність і тривога. Особливо міцні зв'язки було отримано між рівнем обсесивності та зловживанням снодійно-седативними речовинами ($r = -0,51$, $p \leq 0,001$), переглядом телебачення ($r = -0,46$, $p \leq 0,01$) та шопінгом ($r = -0,44$, $p \leq 0,01$). Рівень тривоги високо корелював з пристрасністю до шопінгу ($r = -0,55$, $p \leq 0,001$), зловживанням снодійно-седативними речовинами ($r = -0,54$, $p \leq 0,001$) та їжею ($r = -0,43$, $p \leq 0,01$).

У хворих на дисоціативні розлади найбільша кількість достовірних кореляцій була зафіксована між аддикціями та симптомами істеричного реагування та вегетативних порушень. Виразність істеричного реагування при дисоціативних розладах корелювала з такими аддикціями: пристрасністю до сексу ($r = -0,48$, $p \leq 0,001$), шопінгу ($r = -0,44$, $p \leq 0,01$) та алкоголю ($r = -0,42$, $p \leq 0,01$). Рівень вегетативних порушень виявився пов'язаним з рівнем аддиктивності за такими об'єктами вживання: секс ($r = -0,46$, $p \leq 0,001$), комп'ютерні ігри ($r = -0,41$, $p \leq 0,01$) та Інтернет ($r = -0,37$, $p \leq 0,01$). Інші симптоми при дисоціативних розладах корелювали з меншою кількістю аддикцій.

При неврастенії найбільша кількість достовірних кореляцій виявлялась між аддикціями та симптомами невротичної депресії та астенії. Рівень невротичної депресії міцно корелював з аддикціями за об'єктами робота/навчання ($r = -0,41$, $p \leq 0,01$) та секс ($r = -0,39$, $p \leq 0,01$). Виразність астенічної симптоматики мала найміцніші зворотні зв'язки з роботоголізмом ($r = -0,38$, $p \leq 0,01$).

Отримані дані дають змогу зрозуміти, що певна невротична симптоматика є в кореляційній залежності з конкретними аддиктивними пристрасностями, які використовуються або формуються при певній невротичній симптоматиці як засіб зняття емоційної напруги.

За результатами аналізу результатів психодіагностичного дослідження встановлено, що в формуванні аддикцій в структурі невротичних розладів вагому роль відіграють психологічні особливості пацієнтів, зокрема їхні характерологічні особливості, специфіка копінг-поведінки та копінг-ресурсів, особливості потребово-емоційної сфери та рівень соціальної фрустрованості.

Визначено, що у хворих на невротичні розлади з аддикціями виявляється набагато вищий рівень

циклотимічних рис особистості, особливо при дисоціативних розладах ($17,27 \pm 0,61$ бала), порівняно з хворими цієї групи без аддикцій ($13,5 \pm 1,2$ бала, при $p = 0,003$), що дає змогу говорити про їх роль в формуванні аддикцій як предиспозиції.

Серед особливостей копінг-поведінки в формуванні аддикцій залучені: при тривожно-фобічних розладах — високий рівень виразності копінгів, за стилем орієнтованих на емоції ($56,80 \pm 1,79$ бала, $p = 0,01$), копінг-моделей «уникнення» ($43,56 \pm 1,81$ бала, $p = 0,04$) та «імпульсивні дії» ($12,81 \pm 0,72$ бала, $p = 0,05$); при дисоціативних розладах — високий рівень виразності емоційно-орієнтованого копіngu ($51,94 \pm 1,88$ бала, $p = 0,04$), копінгів, орієнтованих на уникнення, використовуючи відволікання ($44,74 \pm 1,63$ бала, $p = 0,008$), а також виразність асоціальних стратегій подолання у вигляді агресивних ($21,26 \pm 0,68$ бала, $p = 0,05$) та асоціальних ($16,35 \pm 0,67$ бала, $p = 0,005$) моделей поведінки, зниження рівня задоволеності соціальною підтримкою загалом в своєму житті; у хворих на неврастенію не виявлено достовірної різниці між копіngами в групі з аддикціями та без: переважали проблемно-орієнтовані та емоційно-орієнтовані копіngи, а також просоціальні моделі поведінки (ініціація контактів та пошук підтримки). Отже, отримані результати свідчать, що основу аддиктивної поведінки становлять не лише неадаптивні, неконструктивні стратегії, а й конструктивні, соціально спрямовані копіngи.

Визначено, що наявність задоволеності середовищними копінг-ресурсами у вигляді підтримки родини, друзів, колег по роботі та значущих інших у хворих на неврози пов'язана зі зниженням ризику формування аддикцій, і навпаки, відсутність або відчуття незадоволеності їхнім рівнем корелює зі зростанням рівня аддиктивності.

Також при неврозах з аддикціями спостерігався набагато вищий рівень соціальної фрустрованості: при тривожно-фобічних розладах — невдоволеність власним способом життя загалом ($3,15 \pm 0,22$ бала, при $p = 0,003$) та взаєминами з дітьми ($2,29 \pm 0,27$ бала, при $p = 0,02$); при дисоціативних розладах — невдоволеність в сферах взаємин: подружніх ($3,24 \pm 0,22$, $p = 0,04$), батьківських ($2,56 \pm 0,23$, $p = 0,02$), з адміністрацією на роботі ($2,69 \pm 0,19$, $p = 0,02$) та в сфері власного дозвілля ($2,92 \pm 0,20$, $p = 0,05$); при неврастенії — невдоволеність способом власного життя загалом ($3,11 \pm 0,22$, $p = 0,02$), змістом своєї роботи ($2,61 \pm 0,22$, $p = 0,035$), взаєминами на роботі з адміністрацією ($2,81 \pm 0,19$, $p = 0,004$) та колегами ($2,38 \pm 0,18$, $p = 0,02$).

Під час вивчення рівня задоволеності основних потреб встановлено, що наявність аддикцій в структурі невротичного розладу актуалізує або дезактуалізує певні потреби особистості. Виявлено, що коли є аддикції в структурі тривожно-фобічних розладів, потреба в безпеці та в задоволенні виявилася набагато більш реалізованою ($4,50 \pm 0,55$ бала, що відповідає зоні задоволеності), порівняно з хворими без аддикцій, у яких ця потреба виявилася суттєво невдоволеною ($6,75 \pm 0,62$ бала, при $p = 0,02$). При дисоціативних розладах з аддикціями фіксувався набагато вищий рівень невдоволеності потреби в свободі ($6,20 \pm 0,60$), порівняно з хворими без аддикцій ($3,63 \pm 0,68$ бала, при $p = 0,007$). При неврастенії з аддикціями потреби

соціального рівня виявлялись менш актуальними ($7,23 \pm 0,36$ бала), порівняно з хворими без аддикцій ($8,25 \pm 0,29$ бала, при $p = 0,02$).

За результатами факторизації даних репертуарних решіток Келлі визначено, що невротична хвороба та аддикції в потребовому просторі особистості реалізують різні потреби. Зокрема, при тривожно-фобічних розладах основу невротичного стану становить актуальність потреби у безпеці та потреби у відпочинку, а основу аддиктивних реалізацій — потреба у спілкуванні та позитивних враженнях. При дисоціативних розладах невротична хвороба актуалізує потреби у спілкуванні та враженнях, що реалізуються у міжособистісній взаємодії, а основу аддиктивної поведінки становлять потреби у відпочинку та безпеці (як варіант виходу з емоційно-насичених взаємин). При неврастенії невротичний стан та аддиктивна поведінка є способами виходу зі стану психоемоційного дистресу, але завдяки реалізації різних потреб: невротичний стан — через реалізацію потреби у відпочинку, аддиктивна поведінка — через потребу у спілкуванні.

Загалом результати проведеного дослідження свідчать, що невротичні розлади часто асоціюються з аддиктивними порушеннями. Наявність подібного поєднання, з огляду на взаємозв'язок та взаємовплив аддикцій з невротичною патологією, відображається в зміні та особливостях клініко-психопатологічної структури та динаміці невротичної хвороби. Коморбідні з аддикціями невротичні розлади формуються під поєднаним впливом гострих та хронічних психотравмуючих чинників в різних сферах життєдіяльності людини. Чимала роль в формуванні невротичних розладів з аддикціями належить емоційно-ізоляційним психотравмуючим чинникам, які пов'язані з переживанням відчуття самотності та відчуженості. Коморбідні з аддикціями невротичні розлади характеризуються підгострим або затяжним початком; переважно нападopodobним та безперервним перебігом та значною загальною тривалістю патологічного процесу. Клінічні прояви невротичних розладів з коморбідною аддиктивною поведінкою визначаються високою інтенсивністю та різноманітністю клініко-психопатологічної симптоматики. Основу клініко-психопатологічних проявів тривожно-фобічних розладів з аддикціями становить тривожний синдром у поєднанні з астеничним, фобічним та іпохондричним; при дисоціативних розладах — соматовегетативний та тривожний в поєднанні з депресивним, дисфоричним та іпохондричним синдромами; при неврастенії — астеничний у поєднанні з соматовегетативним, депресивним та дисфоричним синдромами. В формуванні аддикцій в структурі невротичної хвороби велику роль відіграють патопсихологічні чинники: характерологічні риси особистості, копінг-стратегії, задоволеність середовищними копінг-ресурсами, особливості потребово-емоційної сфери та рівень соціальної фрустрованості. Ключова роль у механізмах формування невротичних розладів з аддиктивною поведінкою належить потребово-мотиваційній сфері, яка поєднує конкуруючі мотивації, спрямовані на задоволення потреб, що підтримують аддиктивний та невротичний стан. Протилежна спрямованість мотивацій загострює невротичний конфлікт, посилює

фрустрацію, дистрес та призводить до переважного використання копінгів, орієнтованих на емоції, уникнення, агресивну та асоціальну поведінку.

Врахування отриманих даних щодо механізмів та специфіки коморбідного співіснування невротичних та аддиктивних розладів сприятиме підвищенню якості їх діагностики та терапії.

Список літератури

1. Психічне здоров'я на перехідному етапі: результати оцінювання та рекомендації для інтеграції охорони психічного здоров'я в систему первинної медичної допомоги та громадські платформи в Україні / World Bank Group. 2017. 141 с. URL: http://ipz.org.ua/wp-content/uploads/2018/01/MH-report-for_INTERNET_All_ua.pdf.
2. Психические заболевания в мире и Украине // Газета «Новости медицины и фармации», 2016. № 4 (567). С. 6—8.
3. Соціально-стресові розлади (клініка, діагностика, профілактика): колективна монографія за ред. П. В. Волошина, Н. О. Марути. Х. : Строков Д. В., 2016. 335 с.
4. Колядко С. П., Воробьева Т. М. Эмоциональная абстиненция как биопсихологический феномен в переходных процессах при неравновесном гомеостазе эмоционального фонда // Психическое здоровье. 2014. № 1. С. 12—15.
5. Егоров А. Ю. Зависимости и зависимое (аддиктивное) поведение. Психология кризисных и экстремальных ситуаций: психическая травматизация и её последствия : учебник / под ред. д-ра психол. наук Н. С. Хрустальной. СПб. : Издво СПбГУ, 2014. С. 153—180.
6. Волошин П. В., Марута Н. О. Основні напрямки наукових розробок в неврології, психіатрії та наркології в Україні // Український вісник психоневрології. 2017. Т. 25, вип. 1 (90). С. 10—18. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uvp_2017_25_1_3.
7. Денисенко М. М. Особенности співвідношення психопатологічної симптоматики та аддиктивної поведінки в структурі невротичної хвороби // Scientific journal "Fundamental scientific" (Spain). 2017. № 13 (13). С. 27—31.
8. Метод комплексной оценки аддиктивного статуса индивида и популяции с помощью системы AUDIT-подобных

тестов / И. В. Линский, А. И. Минко, А. Ф. Артемчук [и др.] // Вісник психіатрії та психофармакотерапії. 2009. № 2 (16). С. 56—70. URL: <http://www.psychiatry.ua/articles/paper389.htm>.

9. Менделевич В. Д. Психология девиантного поведения : учебное пособие. СПб. : Речь, 2005. 445 с.

10. Крюкова Т. Л. Методы изучения совладающего поведения: три копинг-шкалы. Изд-е 2-е, исправленное, дополненное. Кострома : КГУ им. Н. А. Некрасова — Авантитул, 2010. 64 с. (с. 43—47, 52). URL: http://www.coping-kostroma.com/images/files/krukova_methods_2010.pdf.

11. Водопьянова, Н. Е. Психодиагностика стресса. СПб. : Питер, 2009. 336 с. (Серия «Практикум»).

12. Корытова Г. С. Модификация психодиагностической методики «MSPSS» для изучения ресурсов совладания // Современные наукоемкие технологии. 2007. № 3. С. 77—80. URL: <https://www.top-technologies.ru/ru/article/view?id=24714>.

13. Сборник психологических тестов. Часть I: пособие / сост. Е. Е. Миронова. Мн. : Женский институт Энвила, 2005. 155 с.

14. Малкина-Пых И. Г. Психосоматика: Справочник практического психолога. М. : Изд-во Эксмо, 2005. 992 с.

15. Капцов А. В. Методика для диагностики актуальных потребностей личности // Вестник Самарской гуманитарной академии. Серия «Психология». 2008. № 2 (4). С. 59—70.

16. Соломин И. Л. Методика психосемантической экспресс-диагностики мотиваций // Школьные технологии. 2008. № 1. С. 159—168.

Надійшла до редакції 22.06.2020

ДЕНИСЕНКО Михайло Михайлович, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу невідкладної психіатрії та наркології Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна; e-mail: mdenisenko@ukr.net

DENYSENKO Mykhailo, MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Urgent Psychiatry and Narcology of the State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: mdenisenko@ukr.net

О. О. Злобін

СТАЛІ КОМПЛЕКСИ НЕЙРОПСИХІАТРИЧНОЇ СИМПТОМАТИКИ, ПРИТАМАННІ ХВОРИМ З СУДИННОЮ ДЕМЕНЦІЄЮ З РІЗНОЮ ЛОКАЛІЗАЦІЄЮ ВОГНИЩ УРАЖЕННЯ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

А. А. Злобин

**Устойчивые комплексы нейропсихиатрической симптоматики, присущие больным
с сосудистой деменцией с различной локализацией очагов поражения головного мозга**

О. О. Zlobin

**Stable complexes of neuropsychiatric symptoms in patients with vascular dementia
with different localization of brain pathological focuses**

Мета дослідження — визначити сталі комплекси нейропсихіатричної симптоматики, притаманні хворим з судинною деменцією з різною локалізацією вогнищ ураження головного мозку.

Було обстежено 157 осіб із діагнозом судинна деменція. До групи 1 увійшли 22 особи із локалізацією патологічного процесу у лобовій частці, до групи 2 — 18 пацієнтів із ураженням скроневої частки, до групи 3 — 17 пацієнтів із ураженням тім'яної частки, до групи 4 — 15 пацієнтів із ураженням потиличної частки, до групи 5 — 68 осіб із тотальним ураженням головного мозку. Всі контингенти — постінсультні хворі віком понад 50 років, середній вік — 68,12 роки.

Методи дослідження: клініко-психопатологічний, клініко-інструментальний, експериментально-психологічний, анамnestичний, клініко-статистичний.

Визначено сталі комплекси (кластери) нейропсихіатричної симптоматики, притаманні хворим з судинною деменцією при різних локалізаціях вогнищ ураження головного мозку.

Виявлені такі стійкі асоціації «локалізація — кластер»: лобова частка — субпсихотичний кластер (марення — галюцинації — ейфорія — ажитация — депресія); скронева частка — астеноанкіозний кластер (тривога — дратівливість — ажитация — порушення сну — апатія); тім'яна частка — збудливо-депресивний кластер (депресія — ажитация — дратівливість — порушення сну); потилична частка — афектоцентричний кластер (тривога — депресія — ажитация — дратівливість); тотальне ураження — астенопатоедеаторний кластер (апатія — дратівливість — ажитация — тривога — марення).

Виявлені асоціації дають змогу впевнено визначити характер очікуваної нейропсихіатричної симптоматики негайно після отримання даних нейровізуалізації стосовно локалізації вогнища ураження, що створює оптимальні умови для своєчасного формування програми відповідних терапевтичних втручань.

Ключові слова: судинна деменція, психопатологія, афективні симптоми, нейропсихіатричні симптоми, гериатрична психіатрія

Цель исследования — определить устойчивые комплексы нейропсихиатрической симптоматики, присущие больным с сосудистой деменцией с различной локализацией очагов поражения головного мозга.

Было обследовано 157 человек с диагнозом сосудистая деменция. В группу 1 вошли 22 человека с локализацией патологического процесса в лобной доле, в группу 2 — 18 пациентов с поражением височной доли, в группу 3 — 17 пациентов с поражением теменной доли, в группу 4 — 15 пациентов с поражением затылочной доли, в группу 5 — 68 человек с тотальным поражением головного мозга. Все контингенты — постинсультные больные старше 50 лет, средний возраст — 68,12 года.

Методы исследования: клинико-психопатологический, клинико-инструментальный, экспериментально-психологический, анамнестический, клинико-статистический.

Определены устойчивые комплексы (кластеры) нейропсихиатрической симптоматики, присущие больным с сосудистой деменцией при различной локализации очагов поражения головного мозга.

Выявлены следующие устойчивые ассоциации «локализация — кластер»: лобная доля — субпсихотический кластер (бред — галлюцинации — эйфория — ажитация — депрессия); височная доля — астеноанкиозный кластер (тревога — раздражительность — ажитация — нарушение сна — апатия) теменная доля — возбуждающе-депрессивный кластер (депрессия — ажитация — раздражительность — нарушение сна) затылочная доля — афектоцентрический кластер (тревога — депрессия — ажитация — раздражительность) тотальное поражение — астенопатоедеаторный кластер (апатия — раздражительность — ажитация — тревога — бред).

Выявленные ассоциации позволяют уверенно определять характер ожидаемой нейропсихиатрической симптоматики немедленно после получения данных нейровизуализации относительно локализации очага поражения, создает оптимальные условия для своевременного формирования программы соответствующих терапевтических вмешательств.

Ключевые слова: сосудистая деменция, психопатология, аффективные симптомы, нейропсихиатрические симптомы, гериатрическая психиатрия

The aim of the study was to determine the stable complexes of neuropsychiatric symptoms inherent in patients with vascular dementia with different localization of brain damage.

157 people with a diagnosis of vascular dementia were examined. Group 1 included 22 people with localization of the pathological process in the frontal lobe, group 2 — 18 patients with lesions of the temporal lobe, group 3 — 17 patients with lesions of the parietal lobe, group 4 — 15 patients with lesions of the occipital lobe, group 5 — 68 people with total defeat. All contingents are post-stroke patients over 50 years old, the average age is 68.12 years.

Research methods: clinical-psychopathological, clinical-instrumental, experimental-psychological, anamnestic, clinical-statistical.

The stable complexes (clusters) of neuropsychiatric symptoms inherent in patients with vascular dementia with different localization of brain lesions were determined.

Revealing the following stable associations "localization — cluster": frontal lobe — subpsychotic cluster (delusion — hallucinations — euphoria — agitation — depression); temporal lobe — asthenoaanxious cluster (anxiety — irritability — agitation — sleep disturbances — apathy); parietal lobe — excitable-depressive cluster (depression — agitation — irritability — sleep disturbances); occipital lobe — affectocentric cluster (anxiety — depression — agitation — irritability); total defeat — asthenopathoideatoric cluster (apathy — irritability — agitation — anxiety — delirium).

The identification of the association allows one to confidently determine the nature of the expected neuropsychiatric symptoms immediately after obtaining neuroimaging data regarding the localization of the lesion, which creates optimal conditions for the timely formation of a program of appropriate therapeutic interventions.

Key words: vascular dementia, psychopathology, affective symptoms, neuropsychiatric symptoms, geriatric psychiatry

Психопатологічна симптоматика є майже універсальною при деменціях різного генезу. Крім того, легкі порушення поведінки часто бувають першими симптомами деменції, проявляючись клінічно ще до того, як маніфестує погіршення когнітивних функцій [1].

Понад 90 % людей з деменцією відчують нейрорепсихіатричні симптоми, які часто спричиняють неабиякий дистрес і можуть призвести до ранньої інституціоналізації, зниження якості життя, збільшення частоти відвідування закладів спеціалізованої допомоги, а також ставати причинами підвищеного рівня стресу і поганого самопочуття в осіб, що здійснюють догляд за такими хворими [2].

Презентація психопатологічної симптоматики різниться залежно від типів деменції, а частота презентації подібної симптоматики може змінюватись залежно від стадій деменції. На ранніх стадіях хвороби, зокрема, переважають депресія, дезінгібіція, апатія та порушення сну, а прогресування хвороби призводить до збільшення частоти появи психопатологічних симптомів, як-от марення, галюцинацій та агресії [3–5]. При судинній деменції розлади сну, збудження, депресія та тривожність не пов'язані з конкретною стадією захворювання [6].

У популяційних дослідженнях, що оцінювали частоту симптомів у людей з деменцією, апатія була симптомом, що спостерігається найчастіше, за яким, до того ж, йшли депресія та збудження/агресія. Варто також зазначити, що більша частина пацієнтів із деменцією, що ставали суб'єктами популяційних досліджень, мали хворобу Альцгеймера, хоча також у деяких дослідженнях були обстежені люди із судинною деменцією, деменцією при хворобі Паркінсона та інші [7–9].

Отже, можна зазначити, що незважаючи на необхідність встановлення взаємозв'язків між психопатологічною симптоматикою при судинних деменціях та локалізацією патологічного процесу, так само як необхідність комплексного оцінювання взаємовпливу нейрорепсихіатричної симптоматики при конкретній локалізації судинних деменцій, пошукові роботи у цьому напрямку найчастіше або розглядали загальну психопатологію, що супроводжує судинну деменцію, або психопатологію при ураженні однієї окремої зони чи борозни мозку.

Мета дослідження — визначити сталі комплекси (кластери) нейрорепсихіатричної симптоматики, притаманні хворим з судинною деменцією при різній локалізації вогнищ ураження головного мозку.

Дослідження проведено на базі Харківської клінічної лікарні на залізничному транспорті № 1, де було обстежено 157 осіб із діагнозом судинна деменція. Усі пацієнти, що взяли участь у дослідженні, відповідали критеріям включення та надали на це усвідомлену інформовану згоду. Клінічний діагноз судинна деменція було встановлено за уніфікованими критеріями МКХ-10.

Після оцінювання локалізації судинних уражень за допомогою комп'ютерної томографії та/або магнітно-резонансної томографії у обстежених контингентах було сформовано п'ять груп. До групи 1 (Г1) увійшли 22 особи із локалізацією патологічного процесу переважно у лобовій частці головного мозку. Група 2 (Г2) складалася із 18 пацієнтів із переважним ураженням скроневої частки головного мозку, група 3 (Г3) —

із 17 пацієнтів із переважним ураженням тім'яної частки головного мозку, група 4 (Г4) — із 15 пацієнтів із переважним ураженням потиличної частки головного мозку. В усіх хворих із Г1 — Г4 судинна деменція розвинулася внаслідок перенесеного інсульту. До групи 5 (Г5) увійшли 68 осіб із тотальним ураженням головного мозку внаслідок множинних поліфокальних інсультів (ушкоджено три або більше відділів головного мозку), або дисциркуляторної енцефалопатії.

Рівень вираженості психопатології оцінювали із застосуванням опитувальника NPI (J. L. Cummings, M. Mega, K. Gray et al., 1994). Для встановлення взаємовпливу нейрорепсихіатричної симптоматики в межах кожної з груп виконували обчислення рангових кореляцій Спірмена.

Проведено кореляційний аналіз нейрорепсихіатричних симптомів (за даними, одержаними у попередніх дослідженнях) всередині кожної з груп осіб із різною локалізацією патологічного процесу з метою виокремити кластери взаємопов'язаної психопатології.

Субшкали, за якими у жодного з пацієнтів групи не виявлено ознак психопатології, було виключено з матриці нейрорепсихіатричної симптоматики відповідних груп.

Кореляційні зв'язки вважали сильними при $r > 0,75$, помірно сильними при $r = 0,51—0,75$, помірними при $r = 0,25—0,49$ та слабкими при $r < 0,25$. Отримані результати вважали достовірними при $p < 0,05$ [16].

Виявлено та описано такі кореляційні взаємозв'язки між психопатологічними проявами в осіб із Г1 із переважним ураженням лобових часток (табл. 1):

— для марення (компонент А шкали NPI) встановлено сильні кореляційні зв'язки з галюцинаціями ($r = 0,89, p < 0,05$), ажитацією ($r = 0,81, p < 0,05$), депресією ($r = 0,98, p < 0,05$) та ейфорією ($r = 0,89, p < 0,05$). Визначено також помірно сильний зв'язок марення з дратівливістю ($r = 0,66, p < 0,05$) та помірний — з тривогою ($r = 0,46, p < 0,05$) та порушеннями сну ($r = 0,49, p < 0,05$). Усі виявлені кореляції були достовірними;

— для галюцинацій (компонент В шкали NPI) встановлено сильні кореляційні зв'язки з депресією ($r = 0,78, p < 0,05$) та ейфорією ($r = 0,99, p < 0,05$). Виявлені помірно сильні зв'язки галюцинацій з ажитацією ($r = 0,74, p < 0,05$), тривогою ($r = 0,55, p < 0,05$) та дратівливістю ($r = 0,58, p < 0,05$), а також помірний зв'язок із порушеннями сну ($r = 0,44, p < 0,05$);

— для ажитації (компонент С шкали NPI) виявлено сильний кореляційний зв'язок з депресією ($r = 0,79, p < 0,05$), дратівливістю ($r = 0,97, p < 0,05$) та порушеннями сну ($r = 0,77, p < 0,05$). Також встановлено наявність помірно сильного зв'язку між ажитацією та ейфорією ($r = 0,74, p < 0,05$) та помірного між ажитацією і тривогою ($r = 0,44, p < 0,05$);

— для депресії (компонент D шкали NPI) виявлено сильний кореляційний зв'язок із ейфорією ($r = 0,78, p < 0,05$). Також встановлено наявність помірно сильного зв'язку із дратівливістю ($r = 0,66, p < 0,05$) та помірного із тривогою ($r = 0,46, p < 0,05$) та порушеннями сну ($r = 0,49, p < 0,05$);

— для тривоги (компонент Е шкали NPI) встановлено помірні кореляційні зв'язки із ейфорією ($r = 0,49, p < 0,05$), дратівливістю ($r = 0,35$) та порушеннями сну ($r = 0,28$);

Таблиця 1. Величини кореляцій нейропсихіатричної симптоматики в Г1

Компонент NPI	A	B	C	D	E	F	I	K
A (марення)	1							
B (галюцинації)	0,89	1						
C (ажитація)	0,81	0,74	1					
D (депресія)	0,98	0,78	0,79	1				
E (тривога)	0,46	0,55	0,44	0,46	1			
F (ейфорія)	0,89	0,99	0,74	0,78	0,49	1		
I (дратівливість)	0,66	0,58	0,97	0,66	0,35	0,58	1	
K (сон)	0,49	0,44	0,77	0,49	0,28	0,44	0,80	1

Примітка. Тут і далі: темно-сірим кольором означено кореляційний зв'язок $r > 0,75$; сірим кольором — кореляційний зв'язок $r = 0,51—0,75$; світло-сірим — кореляційний зв'язок $r = 0,25—0,49$. Напівжирним шрифтом виокремлено достовірні величини коефіцієнта кореляції ($p < 0,05$)

— для ейфорії (компонент F шкали NPI) встановлено помірно сильний кореляційний зв'язок із дратівливістю ($r = 0,58, p < 0,05$), а також помірний зв'язок із порушеннями сну ($r = 0,44, p < 0,05$);

— для дратівливості (компонент I шкали NPI) встановлено сильний прямий кореляційний зв'язок із порушеннями сну ($r = 0,80, p < 0,05$).

Отже, у Г1 можемо констатувати формування субпсихотичного кластера нейропсихіатричних симптомів, що містить найбільш взаємопов'язані компоненти NPI (сильна пряма кореляція, $r > 0,74$ для кожної кореляційної пари симптомів всередині кластера): марення — галюцинації — ейфорія — ажитация — депресія (депресивна симптоматика в структурі цього кластера може або мати психотичне забарвлення та проявлятися симультанно з рештою симптомів, або ж становити постпсихотичну реакцію на погіршення психічного стану).

Виявлено та описано такі кореляційні взаємозв'язки між психопатологічними проявами в осіб із Г2 із переважним ураженням скроневих часток (табл. 2):

— для марення (компонент A шкали NPI) встановлено помірно сильні кореляційні зв'язки з галюцинаціями ($r = 0,69, p < 0,05$) та депресією ($r = 0,73, p < 0,05$). Було виявлено також помірний зв'язок марення з дратівливістю ($r = 0,25$), тривогою ($r = 0,43$), апатією ($r = 0,43$) та ажитацией ($r = 0,43$). З порушеннями сну встановлено вкрай слабкий зв'язок ($r = 0,09$);

— для галюцинацій (компонент B шкали NPI) встановлено помірні кореляційні зв'язки з ажитацией ($r = 0,27$), депресією ($r = 0,47$), тривогою ($r = 0,27$) та апатією ($r = 0,27$). Виявлені слабкий прямий зв'язок з дратівливістю ($r = 0,13$), а також слабкий зворотний зв'язок із порушеннями сну ($r = -0,15$);

— для ажитации (компонент C шкали NPI) виявлено сильний кореляційний зв'язок із тривогою ($r = 1,00$), дратівливістю ($r = 0,78, p < 0,05$) та апатією ($r = 1,00$). Також встановлено наявність помірно сильного зв'язку між ажитацией та депресією ($r = 0,60, p < 0,05$) та між ажитацией і порушеннями сну ($r = 0,71, p < 0,05$);

— для депресії (компонент D шкали NPI) виявлено наявність помірно сильного кореляційного зв'язку із тривогою ($r = 0,60, p < 0,05$) та апатією ($r = 0,60, p < 0,05$), а також помірного із дратівливістю ($r = 0,40$) та порушеннями сну ($r = 0,34$);

— для тривоги (компонент E шкали NPI) встановлено сильні кореляційні зв'язки із апатією ($r = 1,00$) та дратівливістю ($r = 0,78, p < 0,05$), а також помірно сильний зв'язок із порушеннями сну ($r = 0,71, p < 0,05$);

— для апатії (компонент G шкали NPI) встановлено сильний кореляційний зв'язок із дратівливістю ($r = 0,78, p < 0,05$), а також помірно сильний зв'язок із порушеннями сну ($r = 0,71, p < 0,05$);

— для дратівливості (компонент I шкали NPI) встановлено сильний прямий кореляційний зв'язок із порушеннями сну ($r = 0,78, p < 0,05$).

Таблиця 2. Величини кореляцій нейропсихіатричної симптоматики в Г2

Компонент NPI	A	B	C	D	E	G	I	K
A (марення)	1							
B (галюцинації)	0,69	1						
C (ажитація)	0,43	0,27	1					
D (депресія)	0,73	0,47	0,60	1				
E (тривога)	0,43	0,27	1,00	0,60	1			
G (апатія)	0,43	0,27	1,00	0,60	1,00	1		
I (дратівливість)	0,25	0,13	0,78	0,40	0,78	0,78	1	
K (сон)	0,09	-0,15	0,71	0,34	0,71	0,71	0,78	1

Отже, у Г2 можемо констатувати формування астеноанкіозного кластера нейропсихіатричних симптомів, що містить найбільш взаємопов'язані компоненти NPI (сильна пряма кореляція, $r > 0,71$ для кожної кореляційної пари симптомів всередині кластера): тривога — дратівливість — ажитация — порушення сну — апатія. Цей кластер нейропсихіатричної симптоматики виникає, найбільш імовірно, внаслідок швидкого виснаження нервової системи через патологію її органічного субстрату при збереженні можливостей до швидкого, хоча й короткотривалого, функціонального відновлення.

Виявлено та описано такі кореляційні взаємозв'язки між психопатологічними проявами в осіб із Г3 з переважним ураженням тім'яних часток (табл. 3):

— для марення (компонент А шкали NPI) встановлено сильний прямий кореляційний зв'язок з апатією ($r = 1,00$), а також помірно сильний кореляційний зв'язок з галюцинаціями ($r = 0,68$, $p < 0,05$), ажитацией ($r = 0,65$, $p < 0,05$), депресією ($r = 0,65$, $p < 0,05$), тривогою ($r = 0,68$, $p < 0,05$), з дратівливістю ($r = 0,56$, $p < 0,05$), порушеннями сну ($r = 0,56$, $p < 0,05$) та харчової поведінки ($r = 0,68$, $p < 0,05$);

— для галюцинацій (компонент В шкали NPI) встановлено сильний кореляційний зв'язок з тривогою ($r = 1,00$) та порушеннями харчової поведінки ($r = 1,00$). Були виявлені помірно сильні зв'язки галюцинацій з апатією ($r = 0,68$, $p < 0,05$), а також помірні зв'язки із ажитацией ($r = 0,45$), депресією ($r = 0,45$), дратівливістю ($r = 0,38$) та порушеннями сну ($r = 0,38$);

— для ажитации (компонент С шкали NPI) виявлено сильний кореляційний зв'язок із депресією ($r = 1,00$), дратівливістю ($r = 0,92$, $p < 0,05$) та порушеннями сну ($r = 0,76$, $p < 0,05$). Також встановлено наявність помірно сильного зв'язку між ажитацией та апатією ($r = 0,65$, $p < 0,05$) та помірного — між ажитацией і тривогою ($r = 0,45$) та порушенням харчової поведінки ($r = 0,45$);

— для депресії (компонент D шкали NPI) виявлено сильний кореляційний зв'язок із дратівливістю ($r = 0,92$, $p < 0,05$) та порушеннями сну ($r = 0,76$, $p < 0,05$). Також встановлено наявність помірно сильного зв'язку з апатією ($r = 0,65$, $p < 0,05$) та помірного — із тривогою ($r = 0,45$) та порушенням харчової поведінки ($r = 0,45$);

— для тривоги (компонент E шкали NPI) встановлено сильний зв'язок з порушенням харчової поведінки ($r = 1,00$), помірно сильний — з апатією ($r = 0,68$, $p < 0,05$) та помірні кореляційні зв'язки із дратівливістю ($r = 0,38$) та порушеннями сну ($r = 0,38$);

— для апатії (компонент G шкали NPI) встановлено помірно сильний кореляційний зв'язок із дратівливістю ($r = 0,56$, $p < 0,05$), із порушеннями сну ($r = 0,56$, $p < 0,05$), а також з порушеннями харчової поведінки ($r = 0,68$, $p < 0,05$);

— для дратівливості (компонент I шкали NPI) встановлено сильний прямий кореляційний зв'язок із порушеннями сну ($r = 0,94$, $p < 0,05$) та помірний — з порушенням харчової поведінки ($r = 0,38$);

— для порушення сну (компонент K шкали NPI) встановлено помірний кореляційний зв'язок із порушеннями сну ($r = 0,38$).

Таблиця 3. Величини кореляцій нейропсихіатричної симптоматики в Г3

Компонент NPI	A	B	C	D	E	G	I	K	L
A (марення)	1								
B (галюцинації)	0,68	1							
C (ажитация)	0,65	0,45	1						
D (депресія)	0,65	0,45	1,00	1					
E (тривога)	0,68	1,00	0,45	0,45	1				
G (апатія)	1,00	0,68	0,65	0,65	0,68	1			
I (дратівливість)	0,56	0,38	0,92	0,92	0,38	0,56	1		
K (сон)	0,56	0,38	0,76	0,76	0,38	0,56	0,94	1	
L (порушення харчової поведінки)	0,68	1,00	0,45	0,45	1,00	0,68	0,38	0,38	1

Отже, у Г3 можемо констатувати формування збудливо-депресивного кластера нейропсихіатричних симптомів, що містить найбільш взаємопов'язані компоненти NPI (сильна пряма кореляція, $r > 0,76$ для кожної кореляційної пари симптомів всередині кластера): депресія — ажитация — дратівливість — порушення сну. Цей кластер психопатології, очевидно, виникає при тривалому збудженні та перенапруженні психічних процесів на фоні депресивного афекту.

Виявлено та описано такі кореляційні взаємозв'язки між психопатологічними проявами в осіб із Г4 з переважним ураженням потиличних часток (табл. 4):

— для марення (компонент А шкали NPI) встановлено сильні кореляційні зв'язки з ажитацией ($r = 0,82$, $p < 0,05$), дратівливістю ($r = 0,99$, $p < 0,05$) та з тривогою ($r = 0,99$, $p < 0,05$). Виявлено також помірно сильний

зв'язок марення з галюцинаціями ($r = 0,53$, $p < 0,05$), депресією ($r = 0,73$, $p < 0,05$), апатією ($r = 0,53$, $p < 0,05$), ейфорією ($r = 0,53$, $p < 0,05$) та порушеннями сну ($r = 0,71$, $p < 0,05$). Усі виявлені кореляції були достовірними;

— для галюцинацій (компонент В шкали NPI) встановлено сильні кореляційні зв'язки з апатією ($r = 1,00$) та ейфорією ($r = 1,00$). Були виявлені помірно сильні зв'язки галюцинацій з дратівливістю ($r = 0,53$, $p < 0,05$) та порушеннями сну ($r = 0,68$, $p < 0,05$), а також помірний зв'язок із ажитацией ($r = 0,44$), тривогою ($r = 0,44$) та депресією ($r = 0,44$);

— для ажитации (компонент С шкали NPI) виявлено сильний кореляційний зв'язок із депресією ($r = 0,99$, $p < 0,05$), тривогою ($r = 0,82$, $p < 0,05$) та дратівливістю ($r = 0,83$, $p < 0,05$). Також встановлено наявність помірно сильного зв'язку між ажитацией і порушенням

сну ($r = 0,65, p < 0,05$), та помірного — між ажитацією та ейфорією ($r = 0,44$) і апатією ($r = 0,44$);

— для депресії (компонент *D* шкали NPI) встановлено наявність помірно сильного зв'язку із дратівливістю ($r = 0,74, p < 0,05$), із тривогою ($r = 0,73, p < 0,05$) та порушеннями сну ($r = 0,64, p < 0,05$), а також помірного кореляційного зв'язку із ейфорією ($r = 0,44$) та апатією ($r = 0,44$);

— для тривоги (компонент *E* шкали NPI) встановлено сильний кореляційний зв'язок з дратівливістю ($r = 0,99, p < 0,05$), помірно сильний — із порушеннями сну ($r = 0,71, p < 0,05$) та помірні кореляційні зв'язки із ейфорією ($r = 0,44$) та апатією ($r = 0,44$);

— для ейфорії (компонент *F* шкали NPI) встановлено помірно сильний кореляційний зв'язок із дратівливістю ($r = 0,53, p < 0,05$), та із порушеннями сну ($r = 0,68, p < 0,05$), а також сильний зв'язок із апатією ($r = 1,00$);

— для апатії (компонент *G* шкали NPI) встановлено помірно сильний кореляційний зв'язок із дратівливістю ($r = 0,53, p < 0,05$), а також із порушеннями сну ($r = 0,68, p < 0,05$);

— для дратівливості (компонент *I* шкали NPI) встановлено сильний прямий кореляційний зв'язок із порушеннями сну ($r = 0,78, p < 0,05$).

Отже, у Г4 можемо констатувати формування афектоцентричного кластера нейропсихіатричних симптомів, що містить найбільш взаємопов'язані компоненти NPI (сильна пряма кореляція, $r > 0,73$ для кожної кореляційної пари симптомів всередині кластера): тривога — депресія — ажитація — дратівливість. Цей кластер психопатології містить широкий спектр девіацій емоційної сфери, що в сукупності формують інтенсивну патоафективну насиченість клінічної картини хворих із Г4.

Таблиця 4. Величини кореляцій нейропсихіатричної симптоматики в Г4

Компонент NPI	A	B	C	D	E	F	G	I	K
A (марення)	1								
B (галюцинації)	0,53	1							
C (ажитація)	0,82	0,44	1						
D (депресія)	0,73	0,44	0,99	1					
E (тривога)	0,99	0,44	0,82	0,73	1				
F (ейфорія)	0,53	1,00	0,44	0,44	0,44	1			
G (апатія)	0,53	1,00	0,44	0,44	0,44	1,00	1		
I (дратівливість)	0,99	0,53	0,83	0,74	0,99	0,53	0,53	1	
K (сон)	0,71	0,68	0,65	0,64	0,71	0,68	0,68	0,78	1

Виявлено та описано такі кореляційні взаємозв'язки між психопатологічними проявами в осіб із Г5 із тотальним ураженням головного мозку (табл. 5):

— для марення (компонент *A* шкали NPI) встановлено сильні кореляційні зв'язки з ажитацією ($r = 0,87, p < 0,05$), з дратівливістю ($r = 0,80, p < 0,05$), та з тривогою ($r = 0,80, p < 0,05$). Виявлено також помірно сильний зв'язок марення та депресії ($r = 0,65, p < 0,05$), апатії ($r = 0,72, p < 0,05$), та порушень сну ($r = 0,53, p < 0,05$), а також помірний — з галюцинаціями ($r = 0,31, p < 0,05$). Усі виявлені кореляції були достовірними;

— для галюцинацій (компонент *B* шкали NPI) виявлені помірні кореляційні зв'язки з ажитацією ($r = 0,36, p < 0,05$), тривогою ($r = 0,25, p < 0,05$), апатією ($r = 0,43, p < 0,05$) та дратівливістю ($r = 0,39, p < 0,05$), а також

слабкий зв'язок з депресією ($r = 0,20$) та із порушеннями сну ($r = 0,17$);

— для ажитації (компонент *C* шкали NPI) виявлено сильний кореляційний зв'язок із апатією ($r = 0,83, p < 0,05$) та дратівливістю ($r = 0,92, p < 0,05$). Також встановлено наявність помірно сильного зв'язку між ажитацією та депресією ($r = 0,56, p < 0,05$), тривогою ($r = 0,70, p < 0,05$) та помірного — між ажитацією і порушеннями сну ($r = 0,46, p < 0,05$);

— для депресії (компонент *D* шкали NPI) виявлено сильний кореляційний зв'язок із тривогою ($r = 0,81, p < 0,05$) та порушенням сну ($r = 0,81, p < 0,05$). Також встановлено наявність помірно сильного зв'язку із дратівливістю ($r = 0,52, p < 0,05$) та помірного — із апатією ($r = 0,47, p < 0,05$);

Таблиця 5. Величини кореляцій нейропсихіатричної симптоматики в Г5

Компонент NPI	A	B	C	D	E	G	I	K
A (марення)	1							
B (галюцинації)	0,31	1						
C (ажитація)	0,87	0,36	1					
D (депресія)	0,65	0,20	0,56	1				
E (тривога)	0,80	0,25	0,70	0,81	1			
G (апатія)	0,72	0,43	0,83	0,47	0,58	1		
I (дратівливість)	0,80	0,39	0,92	0,52	0,64	0,90	1	
K (сон)	0,53	0,17	0,46	0,81	0,66	0,38	0,42	1

— для тривоги (компонент *E* шкали NPI) встановлено помірно сильні кореляційні зв'язки із апатією ($r = 0,58$, $p < 0,05$), дратівливістю ($r = 0,64$, $p < 0,05$) та порушеннями сну ($r = 0,66$, $p < 0,05$);

— для апатії (компонент *G* шкали NPI) встановлено сильний кореляційний зв'язок із дратівливістю ($r = 0,90$, $p < 0,05$), а також помірний зв'язок із порушеннями сну ($r = 0,38$, $p < 0,05$);

— для дратівливості (компонент *I* шкали NPI) встановлено помірний прямий кореляційний зв'язок із порушеннями сну ($r = 0,42$, $p < 0,05$).

Отже, у Г5 можемо констатувати формування астенопатоедеаторного кластера нейропсихіатричних симптомів, що містить найбільш взаємопов'язані компоненти NPI (сильна пряма кореляція, $r > 0,70$ для кожної кореляційної пари симптомів всередині кластера): апатія — дратівливість — ажитація — тривога — марення. Цей кластер психопатології дещо нагадує астеноанксіозний кластер, характерний для Г2, проте в цьому випадку психастенізація має більш тотальний характер, а до типових проявів астенії додаються маревні компоненти.

Отримані дані свідчать про те, що серед досліджуваних груп найбільш консолідований симптомокомплекс притаманний особам із ураженням лобових часток. Подібну яскраву позитивну симптоматику найчастіше описують в структурі галюцинаторно-параноїдних розладів при судинній деменції [10].

Спостерігається певна схожість симптомокомплексів, характерних для ураження тім'яних часток і для тотальної дисфункції головного мозку. Основними патопсихологічними симптомами, характерними для цих груп (Г2 та Г5), виявилися апатія, дратівливість, ажитація та тривога. Подібний спектр нейропсихіатричної симптоматики при таких локалізаціях ураження був виявлений й іншими авторами [11, 12]. Така симптоматика, з одного боку — є досить поширеною, а з другого — найбільш резистентною при судинних деменціях.

Іншими міцно пов'язаними між собою нейропсихіатричними симптомами виявилися депресія та порушення сну, що найяскравіше представлені при ураженні скроневих та потиличних часток головного мозку, хоча і в різному аранжуванні — для ушкодження скроневих часток характерне по'єднання депресії та порушень сну із ажитацією та дратівливістю, тоді як для ушкодження потиличної частки найбільш значущими виявились кореляції з тривогою.

Варто зазначити, що така масивна психопатологічна симптоматика веде до суттєвого зниження якості життя у хворих із судинною деменцією при відсутності своєчасних психокорекційних та/або психофармакологічних втручань [13].

Загалом отримані у цієї роботі результати узгоджуються з іншими дослідженнями щодо нейропсихіатричної симптоматики у хворих на судинну деменцію із різною локалізацією уражень [12, 14], хоча Левада О. А. зі співавторами найміцніше пов'язаними порушеннями визнавали апатію, депресію та синдроми виконавчої дисфункції, незалежно від локалізації ураження [15].

Узагальнюючи наведені дані, треба наголосити таке.

В результаті проведеного дослідження визначено сталі комплекси (кластери) нейропсихіатричної симптоматики, притаманні хворим з судинною деменцією

при різній локалізації вогнищ ураження головного мозку.

Виявлені такі стійкі асоціації «локалізація — кластер»:

— **лобова частка — субпсихотичний кластер:** марення — галюцинації — ейфорія — ажитація — депресія (депресивна симптоматика в структурі цього кластера може мати психотичне забарвлення та проявлятися симультанно з рештою симптомів, або ж становити постпсихотичну реакцію на погіршення психічного стану);

— **скронева частка — астеноанксіозний кластер:** тривога — дратівливість — ажитація — порушення сну — апатія (цей кластер нейропсихіатричної симптоматики виникає, найбільш імовірно, внаслідок швидкого виснаження нервової системи через патологію її органічного субстрату при збереженні можливостей до швидкого, хоча й короткотривалого, функціонального відновлення);

— **тім'яна частка — збудливо-депресивний кластер:** депресія — ажитація — дратівливість — порушення сну (цей кластер психопатології, очевидно, виникає при тривалому збудженні та перенапруженні психічних процесів на фоні депресивного афекту);

— **потилична частка — афектоцентричний кластер:** тривога — депресія — ажитація — дратівливість (цей кластер психопатології містить широкий спектр девіацій емоційної сфери, що в сукупності формують інтенсивну патоафективну насиченість клінічної картини у хворих цієї категорії);

— **тотальне ураження — астенопатоедеаторний кластер:** апатія — дратівливість — ажитація — тривога — марення (цей кластер психопатології дещо нагадує астеноанксіозний кластер, проте в цьому випадку психастенізація має більш тотальний характер, а до типових проявів астенії додаються маревні компоненти).

Виявлені асоціації дають змогу впевнено визначати характер очікуваної нейропсихіатричної симптоматики негайно після отримання даних нейровізуалізації стосовно локалізації вогнища ураження, що створює оптимальні умови для своєчасного формування програми відповідних терапевтичних втручань.

Список літератури

1. Mild behavioral impairment as a marker of cognitive decline in cognitively normal older adults / Creese B., Brooker H., Ismail Z. [et al.] // The American Journal of Geriatric Psychiatry. 2019. Vol. 27 (8). P. 823—834. DOI: 10.1016/j.jagp.2019.01.215.
2. The progression of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease during a five-year follow-up: Kuopio ALSOVA Study / Hallikainen I., Hongisto K., Välimäki T. [et al.] // Journal of Alzheimer's Disease. 2018. Vol. 61, no. 4. P. 1367—1376. DOI: 10.3233/JAD-170697.
3. Course of neuropsychiatric symptoms in dementia: 5-year longitudinal study / Vik-Mo AO, Giil L M, Ballard C. [et al.] // International journal of geriatric psychiatry. 2018. Vol. 33, no. 10. P. 1361—1369. DOI: 10.1002/gps.4933.
4. Frailty in Older Adults with Mild Dementia: Dementia with Lewy Bodies and Alzheimer's Disease / Borda M. G., Soennesyn H., Steves C. J. [et al.] // Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra. 2019. Vol. 9, no. 1. P. 176—183. DOI: 10.1159/000496537.
5. Poulin S. P., Bergeron D., Dickerson B. C. Risk factors, neuroanatomical correlates, and outcome of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease // Journal of Alzheimer's Disease. 2017. Vol. 60, no. 2. P. 483—493. DOI: 10.3233/JAD-160767.

6. Linnemann C., Lang U. E. Pathways Connecting Late-Life Depression and Dementia // *Frontiers in Pharmacology*. 2020. Vol. 11. P. 279. DOI: 10.3389/fphar.2020.00279.
7. The individual course of neuropsychiatric symptoms in people with Alzheimer's and Lewy body dementia: 12-year longitudinal cohort study / Vik-Mo A. O., Gil L. M., Borda M. G. [et al.] // *The British Journal of Psychiatry*. 2020. Vol. 216, no. 1. P. 43—48. DOI: 10.1192/bjp.2019.195.
8. Survival time and differences between dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease following diagnosis: A meta-analysis of longitudinal studies / Mueller C., Soysal P., Rongve A. [et al.] // *Ageing research reviews*. 2019. Vol. 50. P. 72—80. DOI: 10.1016/j.arr.2019.01.005.
9. Time course of neuropsychiatric symptoms and cognitive diagnosis in National Alzheimer's Coordinating Centers volunteers / Wise E. A., Rosenberg P. B., Lyketsos C. G., Leoutsakos J.-M. // *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*. 2019. Vol. 11. P. 333—339. DOI: 10.1016/j.dadm.2019.02.006.
10. Шевченко-Бітенський К. В. Клініко-психопатологічна структура галюцинаторно-параноїдних розладів при судинних деменціях помірного ступеня тяжкості // *Український вісник психоневрології*. 2019. Т. 27, вип. 2 (99). С. 63—67. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uvp_2019_27_2_16.
11. A comparison of psychiatric symptoms in vascular dementia and Alzheimer's disease / Sultzer D. L., Levin H. S., Mahler M. E. [et al.] // *The American journal of psychiatry*. 1993. Vol. 150, Issue 12. P. 1806—1812. DOI: 10.1176/ajp.150.12.1806.
12. Deardorff W. J., Grossberg G. T. Behavioral and psychological symptoms in Alzheimer's dementia and vascular dementia // *Handbook of clinical neurology*. Elsevier, 2019. Vol. 165. P. 5—32. DOI: 10.1016/B978-0-444-64012-3.00002-2.
13. Аймедов К. В., Волощук Д. А. Оцінка ефективності комплексного медико-соціального супроводу пацієнтів з судинною деменцією // *Архів психіатрії*. 2016. Т. 22, № 3. С. 20—27. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/apsuh_2016_22_3_6.
14. O'Brien J. T., Thomas A. Vascular dementia // *The Lancet*. 2015. Vol. 386, no. 10004. P. 1698—1706. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00463-8.
15. Левада О. А. Специфічний когнітивно-психопатологічний синдромокомплекс етапів розвитку субкортикальної судинної деменції // *Архів психіатрії*. 2013. Т. 19, № 3. С. 27—32. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/apsuh_2013_19_3_5.
16. Шкала Чеддока. URL: <http://math.semestr.ru/corel/cheddok.php>.

Надійшла до редакції 15.06.2020

ЗЛОБІН Олександр Олександрович, аспірант кафедри психіатрії, наркології, неврології та медичної психології медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, м. Харків, Україна
ZLOBIN Oleksandr, Postgraduate Student of the Department of Psychiatry, Narcology, and Medical Psychology of the Medical Faculty of V. N. Karazin's Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

*Н. О. Марута, С. П. Колядко, Л. О. Атраментова, О. М. Утевська,
В. Ю. Федченко, І. О. Явдак, М. М. Денисенко*

СТРУКТУРА ФАКТОРІВ СПАДКОВОСТІ ТА ЇХ ЗВ'ЯЗОК З КЛІНІКО-ПСИХОПАТОЛОГІЧНИМИ ПРОЯВАМИ У ХВОРИХ НА РЕКУРЕНТНУ ДЕПРЕСІЮ

*Н. А. Марута, С. П. Колядко, Л. А. Атраментова, А. Н. Утевская,
В. Ю. Федченко, И. А. Явдак, М. М. Денисенко*

Структура факторов наследственности и их связь с клинико-психопатологическими проявлениями у больных рекуррентной депрессией

*N. O. Maruta, S. P. Kolyadko, L. O. Atramentova, O. M. Utevska,
V. Yu. Fedchenko, I. O. Yavdak, M. M. Denysenko*

The structure of heredity factors and their relationship with clinical and psychopathological manifestations of patients with recurrent depression

У статті подано дані про особливості структури факторів спадковості та їх вплив на клініко-психопатологічну картину рекуррентних депресій. Проведено обстеження 87 хворих на рекуррентну депресію. На ґрунті результатів соціодемографічного, клініко-генеалогічного, клініко-психопатологічного, психометричного досліджень встановлений високий рівень сімейної обтяженості щодо депресії за всіма ступенями та рівнями спорідненості в родоводі хворих на рекуррентні депресивні розлади. Показано, що в родоводі пробандів відзначається висока частка випадків спостереження у психіатра хворих, переважно I ступеня спорідненості. Серед успадкованого обтяження за соматичною патологією в родоводі хворих на рекуррентні депресивні розлади переважають гіпертонічна хвороба, хвороби серця й ендокринна патологія. Під час аналізу отриманих даних визначено, що наявність певних факторів, як-от спостереження у психіатра за I та II ступенем спорідненості, депресивні розлади переважно за II ступенем спорідненості, суїцидальна поведінка за I та II ступенем спорідненості та переважання в клінічній картині рекуррентного розладу іпохондричного і апатичного синдромів, впливають на перебіг та клінічну картину рекуррентних депресій. Отримані дані треба брати до уваги як діагностичні та профілактичні заходи під час надання допомоги цієї категорії хворих.

Ключові слова: рекуррентні депресивні розлади, спадкові фактори, середовищні фактори

В статье представлены данные об особенностях структуры факторов наследственности и их влияния на клинико-психопатологическую картину рекуррентных депрессий. Проведено обследование 87 больных с рекуррентной депрессией. На основе результатов социодемографического, клинико-генеалогического, клинико-психопатологического, психометрического исследований установлен высокий уровень семейной отягощенности по депрессии по всем степеням и уровням родства в родословной больных рекуррентными депрессивными расстройствами. Показано, что в родословной пробандов отмечается высокая доля случаев наблюдения у психиатра больных, преимущественно I степени родства. Среди унаследованного обременения соматической патологией в родословной больных рекуррентными депрессивными расстройствами преобладают гипертоническая болезнь, болезни сердца и эндокринная патология. При анализе полученных данных определено, что наличие таких факторов, как наблюдение у психиатра по I и II степени родства, депрессивные расстройства преимущественно по II степени родства, суицидальное поведение по I и II степени родства и преобладание в клинической картине рекуррентного расстройства ипохондрического и апатического синдромов влияет на течение и клиническую картину рекуррентных депрессий. Полученные данные важно учитывать в качестве диагностических и профилактических мер при оказании помощи данной категории больных.

Ключевые слова: рекуррентные депрессивные расстройства, наследственные факторы, средовые факторы

The article presents the features of the structure of heredity factors and their influence on the clinical and psychopathological image of recurrent depression. The study involved 87 patients with recurrent depression. Based on the results of socio-demographic, clinical-genealogical, clinical-psychopathological, psychometric studies, a high level of family related depression factors were established at all stages and levels of relationship in the genealogy of patients with recurrent depressive disorders. It is shown that in the proband genealogy, there is a high percentage of observed patients mainly of the 1st degree of relationship, by a psychiatrist. Among the inherited burden of somatic pathology in the genealogy of patients with recurrent depressive disorders, hypertension, heart disease and endocrine pathology prevail. When analyzing the information obtained, it was determined that the proportion of factors such as observation by a psychiatrist for the 1st and 2nd degrees of relationship, depressive disorders mainly for 2nd degree of relationship, suicidal behavior for the 1st and 2nd degrees of relationship and the predominance of recurrent disorder in the clinical picture of hypochondriacal and apathetic syndromes, affects the course and clinical picture of recurrent depression. The information received should be considered as diagnostic and preventive measures in the provision of care for this category of patients.

Key words: recurrent depressive disorders, hereditary factors, environmental factors

Протягом кількох останніх десятиліть проблема депресивних розладів набуває особливої гостроти для системи організації медичної допомоги в Україні. Актуальність проблеми депресій зумовлена їх великою поширеністю і тяжкістю наслідків. Згідно з даними ВООЗ, приблизно 4—5 % населення земної кулі страждає на депресії, водночас ризик захворіти на депресію протягом життя сягає 10 % у чоловіків і до 20 % у жінок. За прогнозами ВООЗ, до 2020 року депресія вийде на перше місце серед захворювань в світі, обігнавши

сьогоднішніх лідерів — інфекційні та серцево-судинні захворювання [1, 2].

Депресію вважають складним мультифакторним захворюванням, в генезі якого важлива роль відводиться генетично зумовленим порушенням нейробіологічних механізмів. Увага дослідників вже тривалий час прикута до механізмів успадкування ендегенних психічних розладів, але вивчати генетику депресії по-справжньому почали лише нещодавно. За останні роки виявлено низку нових даних щодо розвитку депресивних розладів, та багато закономірностей ще залишається поза увагою дослідників. Наприклад, не визначеними лишаються співвідношення та патогенетична роль

спадковості та середовищних впливів. Тому подальші дослідження треба спрямовувати на ідентифікацію взаємозв'язку між генетичними і зовнішніми чинниками, молекулярними механізмами й особливостями клінічних проявів у пацієнтів цієї категорії, але нині немає чіткого розуміння генетичних причин депресії. В цьому напрямку розробляється низка гіпотез, жодна з яких поки не отримала переконливих доказів [3, 4].

Також в сучасних наукових дослідженнях наголошується, що труднощі діагностики та терапії депресивних розладів зумовлені поліфакторним генезом захворювання, який охоплює, з одного боку, вплив соціально-стресових (психогенних), а з іншого — біологічних детермінант (генетичні чинники, що спричиняють дисбаланс нейромедіаторів). Вивчення цих співвідношень є дуже перспективним для поліпшення діагностики та підвищення якості лікування пацієнтів з депресивними розладами. Тому для підвищення ефективності прогнозу, діагностики та терапії депресивних розладів потрібна всебічна інформація про генетичні (спадкові) та середовищні чинники, які визначають схильність до формування депресивних розладів. Основним напрямом досліджень пропонується зіставлення результатів популяційно-генетичних та клініко-психопатологічних, патофизиологічних досліджень, які можуть бути застосовані як індикатори для призначення персоналізованої терапії пацієнтів з депресивними розладами [5—7].

З урахуванням вищенаведеного, є нагальна потреба в інтегративному підході до вивчення депресивних розладів, що поєднує роль спадковості з урахуванням середовищних факторів.

Мета дослідження — дослідити структуру факторів спадковості у хворих на рекурентну депресію та їх вплив на психопатологічну картину та перебіг цієї патології.

Методи дослідження: клініко-психопатологічний, який передбачає оцінювання психічного стану хворого, збирання скарг, анамнезу, вивчення симптомів, з їх психопатологічної інтерпретацією) з подальшою постановкою діагнозу відповідно до критеріїв МКБ-10; психометричний метод з використанням шкали Гамільтона (HDRS) для оцінювання рівня депресивної симптоматики; методи статистичної обробки отриманих даних [8, 9].

Вивчення структури факторів спадковості у хворих на рекурентну депресію та їх впливу на клініко-психопатологічну картину та перебіг цієї патології було проведено у 87 хворих на рекурентну депресію (F33.0, F33.1, F33.2). Діагноз рекурентний депресивний розлад був встановлений з урахуванням критеріїв МКХ-10.

За даними соціодемографічного дослідження, серед хворих було 71 (79,77 %) жінок та 18 (20,23 %) чоловіків. Більша частка обстежених мали середню спеціальну (35,96 %) та вищу (41,57 %) освіту.

За професійним станом більшу частку обстежених становили службовці (24,72%). Медичних працівників було 14,61 %, інженерів (технологів) — 12,36 %, вчителів — 11,24 %. Працівників фізичної праці було 10,11 %, працівників торгівлі та підприємців — по 7,87 %. Серед решти обстежених було 4,49 % пенсіонерів та 6,74 % — не працювали. За сімейним станом серед обстежених переважали сімейні (60,67 %). Здебільшого обстежені мали одного (44,94 %), двох (31,46 %) або трьох дітей (6,74 %). Тільки 17,98 % з обстежених дітей не мали.

Згідно з метою дослідження, у хворих на рекурентний депресивний розлад вивчали спадкову обтяженість на депресії, алкогольну залежність, аутоагресію, соматичну патологію (серцево-судинну, церебральну, ендокринну, патологію шлунково-кишкового тракту й органів дихання, онкологічну), а також визначали роль спадкової обтяженості як прогностично-несприятливої ознаки у формуванні депресивних розладів.

Для виконання цього проведено клініко-генеалогічне дослідження, оброблена медична інформація про 270 родичів, 134 з яких були родичі з боку матері, 102 — родичі з боку батька, в 34 випадках — рідні сибси (брати і сестри).

У родовах хворих на рекурентний депресивний розлад аналізували чотири ступеня споріднення з пробандом: I ступінь споріднення — батьки, рідні сибси (брати і сестри), діти; II ступінь — прабатьки (бабусі і дідусі пробанда); III ступінь — прапрабатьки (прабабусі і прадідусі), тітки і дядьки; IV ступінь — двоюрідні сибси, двоюрідні бабусі й дідусі. Під час вивчення родоводів надавали уваги не лише захворюванням, що спостерігаються у родичів пробандів, ступеню споріднення між тим чи тим родичом, а й спорідненій лінії, за якою простежувалися патології, що вивчали (лінія матері, лінія батька).

Отримані дані генеалогічного матеріалу (табл. 1) демонструють високу частоту спадкової обтяженості у хворих на депресію.

Отримані дані дали змогу встановити у хворих на рекурентний депресивний розлад вірогідно високий рівень спадкової обтяженості щодо депресій. Зокрема, в сім'ях 73,56 % обстежених хворих на рекурентний депресивний розлад депресії спостерігалися у родичів I ступеня споріднення (33,33 % — з боку матері, 21,84 % — з боку батька, 18,39 % — сибси), тобто ця патологія у родичів I ступеня споріднення спостерігалася вірогідно частіше з боку матері ($p < 0,05$).

За II ступенем споріднення депресії в родовах обстежених виявлено у 16,09 % пробандів (5,75 % — з боку матері і 10,34 % — з боку батька), за III ступенем споріднення — у 12,64 % (4,60 % — з боку матері, 8,04 % — з боку батька), за IV ступенем споріднення — у 12,64 % (9,19 % — з боку матері, 3,45 % — з боку батька).

У процесі аналізу родоводів встановлено високу частоту випадків алкогольної залежності у родичів пробанда за I ступенем споріднення (39,08 %) з вірогідним переважанням у найближчих родичів з боку батька (19,54 %) (8,04 % — з боку матері, 11,49 % — сибси), на відміну від решти родичів: за II ступенем споріднення — у 4,60 % обстежених (3,45 % — з боку матері і 1,15 % — з боку батька); за III ступенем споріднення — у 12,64 % обстежених (6,90 % — з боку матері, 5,75 % — з боку батька); за IV ступенем споріднення — у 5,75 % обстежених (3,45 % — з боку матері, 2,30 % — з боку батька).

Випадки спостереження у психіатра в родовах хворих на рекурентний депресивний розлад зареєстровані у 32,18 % родичів I ступеня споріднення (10,34 % — з боку матері, 5,75 % — з боку батька, 16,09 % — сибси), у 3,45 % родичів II ступеня споріднення (0 % з боку матері і 3,45 % — з боку батька); у 12,64 % родичів III ступеня споріднення (5,75 % з боку матері, 6,90 % з боку батька); у 6,90 % родичів IV ступеня споріднення (4,60 % з боку матері, 2,30 % — з боку батька).

Таблиця 1. Спадкова обтяженість за ступенями і лініями спорідненості у хворих на рекурентний депресивний розлад

Оцінювані ознаки	Лінії спорідненості	Ступені споріднення			
		I	II	III	IV
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
депресії	усього	64 (73,56)	14 (16,09)	11 (12,64)	11 (12,64)
	з боку матері	29 (33,33)	5 (5,75)	4 (4,60)	8 (9,19)
	з боку батька	19 (21,84)	9 (10,34)	7 (8,04)	3 (3,45)
	сібси	16 (18,39)	0	0	0
спостереження у психіатра	усього	28 (32,18)	3 (3,45)	11 (12,64)	6 (6,90)
	з боку матері	9 (10,34)	0	5 (5,75)	4 (4,60)
	з боку батька	5 (5,75)	3 (3,45)	6 (6,90)	2 (2,30)
	сібси	14 (16,09)	0	0	0
аутоагресія	усього	6 (6,90)	3 (3,45)	4 (4,60)	4 (4,60)
	з боку матері	2 (2,30)	1 (1,15)	0	2 (2,30)
	з боку батька	2 (2,30)	2 (2,30)	4 (4,60)	2 (2,30)
	сібси	2 (2,30)	0	0	0
Алкогольна залежність	усього	34 (39,08)	4 (4,60)	11 (12,64)	5 (5,75)
	з боку матері	7 (8,04)	3 (3,45)	6 (6,90)	3 (3,45)
	з боку батька	17 (19,54)	1 (1,15)	5 (5,75)	2 (2,30)
	сібси	10 (11,49)	0	0	0
затримка психічного розвитку	усього	2 (2,30)	0	2 (2,30)	0
	з боку матері	0	0	1 (1,15)	0
	з боку батька	0	0	1 (1,15)	0
	сібси	2 (2,30)	0	0	0
ішемічна хвороба серця, інфаркт міокарда	усього	37 (42,53)	3 (3,45)	0	1 (1,15)
	з боку матері	16 (18,39)	2 (2,30)	0	1 (1,15)
	з боку батька	15 (17,24)	1 (1,15)	0	0
	сібси	6 (6,90)	0	0	0
гіпертонічна хвороба	усього	47 (54,02)	12 (13,79)	6 (6,90)	1 (1,15)
	з боку матері	28 (32,18)	8 (9,19)	5 (5,75)	1 (1,15)
	з боку батька	9 (10,34)	4 (4,60)	1 (1,15)	0
	сібси	10 (11,49)	0	0	0
гостре порушення мозкового кровообігу	усього	12 (13,79)	13 (14,94)	3 (3,45)	0
	з боку матері	4 (4,60)	7 (8,04)	3 (3,45)	0
	з боку батька	6 (6,90)	6 (6,90)	0	0
	сібси	2 (2,30)	0	0	0
онкологічна патологія	усього	15 (17,24)	10 (11,49)	2 (2,30)	1 (1,15)
	з боку матері	7 (8,04)	7 (8,04)	0	1 (1,15)
	з боку батька	8 (9,19)	3 (3,45)	2 (2,30)	0
	сібси	0	0	0	0
цукровий діабет	усього	8 (9,19)	3 (3,45)	0	0
	з боку матері	5 (5,75)	3 (3,45)	0	0
	з боку батька	3 (3,45)	0	0	0
	сібси	1 (1,15)	0	0	0
захворювання щитовидної залози	усього	13 (14,94)	2 (2,30)	0	0
	з боку матері	6 (6,90)	1 (1,15)	0	0
	з боку батька	2 (2,30)	1 (1,15)	0	0
	сібси	5 (5,75)	0	0	0
захворювання шлунково-кишкового тракту	усього	11 (12,64)	1 (1,15)	0	0
	з боку матері	7 (8,04)	1 (1,15)	0	0
	з боку батька	3 (3,45)	0	0	0
	сібси	1 (1,15)	0	0	0
бронхіальна астма	усього	3 (3,45)	0	0	0
	з боку матері	2 (2,30)	0	0	0
	з боку батька	0	0	0	0
	сібси	1 (1,15)	0	0	0

Згідно з поданими в таблиці 1 даними, аутоагресія у вигляді суїцидальної поведінки в родовадів обстежених спостерігалася рідше, не мала статистичної значущості і становила: за I ступенем споріднення — у 6,90 %

обстежених (2,30 % — з боку матері, 2,30 % — з боку батька, 2,30 % — сібси); за II ступенем споріднення — у 3,45 % обстежених (1,15 % — з боку матері і 2,30 % — з боку батька); за III ступенем споріднення — у 4,60 %

обстежених (0% з боку матері, 4,60 % — з боку батька); за IV ступенем споріднення — у 4,60 % обстежених (2,30 % з боку матері, 2,30 % — з боку батька).

Аналізуючи частоту випадків соматичної патології в родовах пробандів, виявили, що з усього спектра соматичних захворювань у родичів пробандів найчастіше спостерігалася спадкова обтяженість на гіпертонічну хворобу: за I ступенем споріднення — у 54,02 % обстежених (32,18 % — з боку матері, 10,34 % — з боку батька, 11,49 % — сібси); за II ступенем споріднення — у 13,79 % обстежених (9,19 % з боку матері і 4,60 % з боку батька); за III ступенем споріднення — у 6,90 % обстежених (5,75 % — з боку матері, 1,15 % — з боку батька); за IV ступенем споріднення — у 1,15 % обстежених (лише з боку матері).

Також серед випадків соматичної патології в родовах близьких родичів (I ступінь споріднення) часто спостерігалися захворювання з боку серцево-судинної системи (ішемічна хвороба серця, інфаркт міокарда) — у 42,53 % обстежених (18,39 % — з боку матері, 17,24 % — з боку батька, 6,90 % — сібси); за II, III і IV ступенями споріднення отримані дані були статистично не значущі.

Дещо рідше в родовах за I ступенем споріднення було виявлено спадкову обтяженість на ендокринну патологію (захворювання щитовидної залози і цукровий діабет): у 14,94 % і у 9,19 % відповідно (6,90 % і 5,75 % відповідно — з боку матері, 2,30 % і 3,45 % відповідно — з боку батька, 5,75 % і 1,15 % відповідно — сібси), а також на онкологічну патологію (8,04 % — з боку матері, 9,19 % — з боку батька, 0 % — сібси).

Випадки захворювань на гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК) і патології шлунково-кишкового тракту в родовах за I ступенем споріднення спостерігалися в 13,79 % (4,60 % — з боку матері, 6,90 % — з боку батька і 2,30 % — сібси) і відповідно, в 12,64 % спостережень (8,04 % — з боку матері, 3,45 % — з боку батька і 1,15 % — сібси).

Згідно з наведеними даними, простежується спадкова схильність до соматичних захворювань за лініями спорідненості: з боку матері переважали захворювання на гіпертонічну хворобу, ендокринна патологія і захворювання шлунково-кишкового тракту; з боку батька частіше спостерігалися випадки перенесеного ГПМК. Не виявлено суттєвих відмінностей у показниках спадкової обтяженості на хвороби серцево-судинної системи й онкологічну патологію.

Отже, проведене клініко-генеалогічне дослідження дало змогу встановити високий рівень спадкової обтяженості на депресії за всіма ступенями і рівнями спорідненості в родовах хворих на рекурентний депресивний розлад.

Також в родовах пробандів виявлено високі показники випадків спостереження у психіатра й алкогольної залежності родичів хворих переважно I ступеня споріднення.

Серед спадкової обтяженості з соматичної патології в родовах хворих на рекурентний депресивний розлад переважають гіпертонічна хвороба, хвороби серцево-судинної системи й ендокринна патологія.

В процесі дослідження був проведений ретельний аналіз анамнезу захворювання. Варто зазначити, що до основної групи обстежених були залучені хворі

на рекурентні депресивні розлади з відсутністю швидких циклів (критерій виключення біполярного розладу) в анамнезі та повною попередньою ремісією. Середній вік початку захворювання у цієї категорії хворих становив $36,00 \pm 10,97$ років, середня тривалість захворювання становила $12,73 \pm 9,04$ роки. Отримані дані щодо перебігу захворювання наведені у таблиці 2.

Таблиця 2. Динаміка перебігу рекурентних депресивних розладів в обстежених

Оцінюваний показник	Абсолютна кількість (n = 87)	% $\pm m$ %
Кількість епізодів в анамнезі, враховуючи поточний:		
— 2	19	21,84 $\pm$ 4,46
— від 3 до 5	36	41,38 $\pm$ 5,31
— понад 5	32	36,78 $\pm$ 5,20
Тривалість поточного епізоду:		
— від 2 тижнів до 6 місяців	68	78,16 $\pm$ 4,46
— 6—12 місяців	15	17,24 $\pm$ 4,07
— понад 12 місяців	4	4,60 $\pm$ 2,26
Тривалість попередньої ремісії:		
— від 6 до 12 місяців	28	32,18 $\pm$ 5,04
— 12—24 місяців	32	36,78 $\pm$ 5,20
— понад 24 місяців	27	34,01 $\pm$ 4,99

За даними таблиці 2, здебільшого в обстежених хворих в анамнезі зареєстровано від 3 до 5 депресивних епізодів, враховуючи поточні (41,38 % осіб). У 36,78 % хворих спостерігалася понад 5 депресивних епізодів протягом захворювання. У 21,84 % хворих цієї категорії відзначався 2-й поточний епізод. Тривалість поточного депресивного епізоду в обстежених хворих здебільшого становила від 2 тижнів до 6 місяців (78,16 % осіб). У 17,24 % обстежених тривалість епізоду становила від 6 до 12 місяців. Тривалість епізоду понад 12 місяців спостерігалася у 4,60 % осіб.

Тривалість попередньої ремісії у 36,78 % хворих на рекурентні депресивні розлади становила від 12 до 24 місяців, у 34,01 % хворих — понад 24 місяців і у 32,18 % хворих — від 6 до 12 місяців.

Під час оцінювання клінічної картини рекурентних депресивних розладів особливої уваги надавали вивченню усього депресивного спектра клініко-психопатологічних проявів поточного епізоду (табл. 3).

Структура клініко-психопатологічних проявів депресивного спектра у хворих на рекурентні депресивні розлади характеризувалася наявністю афективних, мотиваційно-вольових, когнітивних, психомоторних та соматичних порушень. Зокрема, аналіз отриманих даних свідчить про те, що в усіх 100,00 % обстежених хворих основним симптомом був пригнічений настрій.

Серед мотиваційно-вольових проявів найчастіше спостерігалася зменшення активності та ініціативи (90,80 %), відчуття відсутності перспективи у майбутньому (82,76 %), а в структурі когнітивних порушень — зниження концентрації уваги (87,35 %) та психічна виснаженість (81,61 %). Психомоторні порушення в групі обстежених були представлені переважно ретардацією (55,17 %), соматичні — фізичною стомлюваністю (85,06 %) та розладами сну (78,16 %).

Таблиця 3. Клініко-психопатологічні прояви депресивного спектра у хворих на рекурентні депресивні розлади

Оцінюваний показник	% $\pm$ m % (n = 87)
Афективні прояви:	
— пригнічений настрій	100,00 $\pm$ 0,00
— відчуття туги	79,31 $\pm$ 4,37
— відчуття напруження	72,41 $\pm$ 4,82
— тривога	67,82 $\pm$ 5,04
— дратівливість	29,89 $\pm$ 4,94
Мотиваційно-вольові прояви:	
— зниження зацікавленості	77,01 $\pm$ 4,54
— зменшення активності та ініціативи	90,80 $\pm$ 3,12
— зниження продуктивності діяльності	63,22 $\pm$ 5,20
— відчуття провини, самозвинувачення, зниження самооцінки	54,04 $\pm$ 5,37
— неспроможність приймати рішення	43,67 $\pm$ 5,35
— відчуття відсутності перспективи у майбутньому	82,76 $\pm$ 4,07
— суїцидальні думки	32,18 $\pm$ 5,04
Когнітивні прояви:	
— погіршення пам'яті	62,07 $\pm$ 5,23
— зниження концентрації уваги	87,35 $\pm$ 3,58
— психічна виснаженість	81,61 $\pm$ 4,18
Психомоторні прояви:	
— ретардація (сповільнення рухів тіла, зниження експресії обличчя, звуження комунікаційної сфери)	55,17 $\pm$ 5,36
— ажитація (непосидючість, метушливість, безцільна неконтрольована гіперактивність)	12,64 $\pm$ 3,58
Соматичні прояви:	
Порушення базових функцій:	
— розлади сну	78,16 $\pm$ 4,46
— порушення апетиту	70,11 $\pm$ 4,94
— втрата ваги	54,02 $\pm$ 5,37
— зниження статевого потягу	57,47 $\pm$ 5,333
Порушення вітального тону функцій:	
— фізична стомлюваність	85,06 $\pm$ 3,84
— млявість та зниження енергії	74,71 $\pm$ 4,69
Неприємні тілесні відчуття (болю, напруження, важкості, оніміння тощо)	64,36 $\pm$ 5,16
Вісцеральні симптоми:	
— кардіоваскулярні	57,47 $\pm$ 5,33
— гастроінтестинальні	40,22 $\pm$ 5,29
— респіраторні	19,54 $\pm$ 4,28

Для об'єктивізації оцінки клінічної структури та вираженості поточного епізоду в обстежених хворих використовували шкалу депресії Гамільтона (HDRS).

За даними шкали HDRS було встановлено, що стан хворих (89,66 %) на момент оцінки переважно відповідав «великому депресивному епізоду» (табл. 4). Водночас, «малому депресивному епізоду» відповідав стан лише 10,34 % хворих. Середній сумарний бал за шкалою HDRS у групі обстежених хворих для «великого» та «малого» депресивних епізодів становив 27,73 бала та 13,33 бала відповідно.

Таблиця 4. Показники за шкалою HDRS у хворих на рекурентні депресивні розлади

Група обстежених за важкістю розладу	% $\pm$ m % (n = 87)	Середній сумарний бал
Показники норми	00,00 $\pm$ 0,00	00,00 $\pm$ 0,00
Малий депресивний епізод	10,34 $\pm$ 3,28	13,33 $\pm$ 2,00
Великий депресивний епізод	89,66 $\pm$ 3,28	27,73 $\pm$ 5,84

Детальний аналіз середнього сумарного бала за пунктами шкали HDRS наведений на рисунку 1.

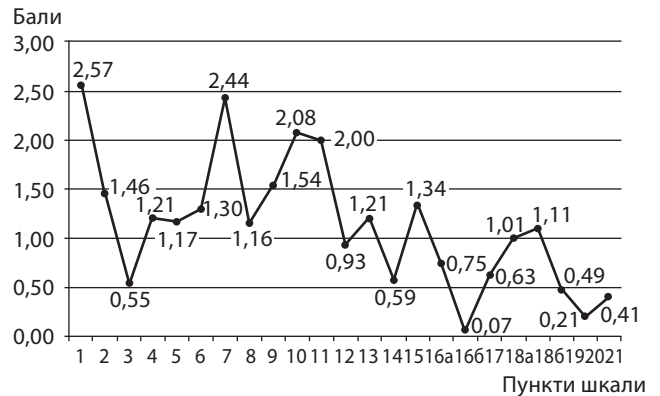


Рис. 1. Показники за пунктами шкали HDRS у хворих на рекурентні депресивні розлади

Умовні позначення:

1 — Депресивний настрій; 2 — Почуття провини; 3 — Суїцидальні наміри; 4 — Інсомнія рання; 5 — Інсомнія середня; 6 — Інсомнія пізня; 7 — Робота та діяльність; 8 — Загальмованість; 9 — Ажитація; 10 — Психічна тривога; 11 — Соматична тривога; 12 — Шлунково-кишкові соматичні симптоми; 13 — Загальні соматичні симптоми; 14 — Генітальні симптоми; 15 — Іпохондричні розлади; 16а — Втрата ваги за анамнезом; 16б — Втрата ваги фактична; 17 — Критичність; 18а — Добові коливання; 18б — Добові коливання, ступінь; 19 — Деперсоналізація та дереалізація; 20 — Параноїдні симптоми; 21 — Обсесивні та компульсивні симптоми

З рисунку 1 видно, що найбільші показники у хворих на рекурентні депресивні розлади до терапії відзначалися за такими пунктами шкали: Депресивний настрій — (2,57 $\pm$ 0,69) бала, Робота та діяльність — (2,44 $\pm$ 1,06) бала, Психічна тривога — (2,08 $\pm$ 1,10) бала, Соматична тривога — (2,00 $\pm$ 0,83) бала, Ажитація — (1,54 $\pm$ 1,03) бала. Отже, окрім пригніченого настрою обстежені хворі мали труднощі у сфері роботи та діяльності, відчували психічну тривогу та тривогу, пов'язану з неприємними соматичними відчуттями, а також намагалися неконтрольоване напруження перевести у моторну активність.

В результаті клініко-психопатологічного обстеження та об'єктивного оцінення клінічної структури поточного епізоду за допомогою шкали HDRS виокремлені основні симптомокомплекси у хворих на рекурентні депресивні розлади: депресивний — (100,00 $\pm$ 0,00) % осіб, астеничний — (83,91 $\pm$ 3,96) % осіб, апатичний — (75,86 $\pm$ 4,61) % осіб, тривожно-фобічний — (60,92 $\pm$ 5,26) % осіб, соматовегетативний — (57,47 $\pm$ 5,33) % осіб, іпохондричний — (42,53 $\pm$ 5,33) % осіб (рис. 2).

Депресивний симптомокомплекс у цієї категорії хворих охоплював не тільки зниження настрою, а й зниження зацікавленості до оточуючого, зниження задоволеності від речей, що раніше спричиняли захоплення, зниження загальної активності та ініціативи, відчуття невпевненості у собі, песимістичну оцінку майбутнього, а також порушення сну та апетиту.

Астеничний симптомокомплекс характеризувався психічною виснаженістю, млявістю та зниженням енергії, фізичною втомлюваністю, зниженням концентрації уваги, погіршенням пам'яті, потребою докласти зусиль під час повсякденної діяльності, зниженням продуктивності діяльності, відчуттям постійної втоми.

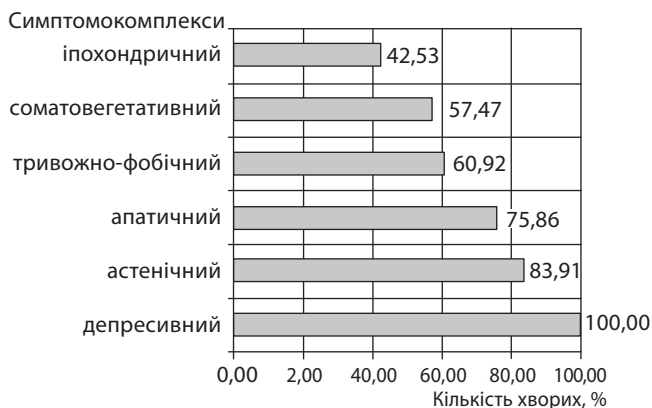


Рис. 2. Провідні симптомокомплекси у хворих на рекурентні депресивні розлади

Апатичний симптомокомплекс мав в своєму складі втрату внутрішнього змісту власних дій, які реалізуються радше за звичкою, а не внаслідок потреби, неспроможність приймати рішення, відсутність зацікавленості в результатах власних дій, відчуття байдужості до оточуючих та самого себе, зниження потреби в спілкуванні.

Тривожно-фобічний симптомокомплекс характеризувався відчуттям немотивованої тривоги, страху як виникнення різних ситуацій, так і їх можливих наслідків, потребою уникати багатьох обставин, відчуттям невпевненості у собі та своїх діях, страхом погіршення власного стану або смерті, наявності невиліковної хвороби та неможливості отримати медичну допомогу.

Структура соматовегетативного симптомокомплексу характеризувалася наявністю різноманітних вісцеральних проявів — кардіоваскулярних (кардіалгії, тахікардія, аритмії, коливання артеріального тиску), гастроінтестинальних (синдром подразнення кишечника, дискінезії, абдомінальний біль), респіраторних (задишка, спазми в горлі), а також неприємними тілесними відчуттями (болю, напруження, важкості, оніміння тощо).

Іпохондричний симптомокомплекс проявлявся переважанням побоювань за стан свого здоров'я, песимістичним сприйняттям уявної або реальної патології та перебільшенням її негативних наслідків, домінуванням уявлень про небезпеку порушень функцій внутрішніх органів, про несприятливі результати лікування, негативні соціальні наслідки, безперспективність лікування.

За результатами статистичної обробки показників шкали Гамільтона та зіставлення з даними спадковості, особливостями перебігу рекурентних депресій та визначеними клінічними синдромами в процесі виконання дослідження визначені такі кореляційні зв'язки:

— «суїцидальні наміри» у хворих дослідженої групи мали прямі кореляційні зв'язки з наявністю у представників I ступеня споріднення суїцидальної поведінки (0,522) та депресивних розладів серед родичів II ступеня споріднення (0,508);

— «іпохондричні розлади» мали прямий кореляційний зв'язок з наявністю в клінічній картині іпохондричного (0,633) та апатичного (0,532) синдромів та зворотний кореляційний зв'язок з спостереженням у психіатра представників II ступеня споріднення (–0,579);

— «втрата ваги» у хворих на рекурентну депресію мала зворотний кореляційний зв'язок з спостереженням у психіатра представників I ступеня споріднення (–0,616) та прямий кореляційний зв'язок з наявністю в клінічній картині астеничного синдрому (0,588);

Отже, досліджено ступінь спадкової обтяженості за психічними розладами, зокрема депресіями, аутоагресією, соматичною патологією (серцево-судинною, церебральною, ендокринною, шлунково-кишкового тракту, органів дихання, онкологічною). Встановлений високий рівень сімейної обтяженості щодо депресії за всіма ступенями та рівнями спорідненості в родоводі хворих на рекурентні депресивні розлади. Також в родоводі пробандів відзначаються висока частка випадків спостереження у психіатра хворих, переважно I ступеня споріднення. Серед успадкованого обтяження за соматичною патологією в родоводі хворих на рекурентні депресивні розлади переважають гіпертонічна хвороба, хвороби серця й ендокринна патологія.

Під час зіставлення факторів спадковості з клініко-психопатологічною структурою та особливостями перебігу депресивних розладів виявлено суттєву частку в кореляційних зв'язках певних факторів, як-от спостереження у психіатра за I та II ступенями споріднення, депресії переважно за II ступенем споріднення, суїцидальна поведінка за I та II ступенями споріднення, переважання в клінічній картині рекурентного розладу іпохондричного та апатичного синдромів. Отримані дані дають змогу зробити припущення щодо впливу перелічених факторів спадковості на клінічні прояви та особливості перебігу рекурентних депресивних розладів, що може бути використано для поліпшення та розширення можливостей діагностичних та профілактичних заходів у цієї категорії хворих.

Список літератури

1. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates / World Health Organization. 2017. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf>.
2. Шафранський В. В., Дудник С. В. Психічне здоров'я населення України: стан, проблеми та шляхи вирішення // Україна. Здоров'я нації. 2016. № 3. С. 12—18. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uzn_2016_3_4.
3. Платонкіна Т. В., Боговин Л. В., Наумов Д. Е., Овсянкіна А. И. Генетические исследования депрессивных расстройств: обзор литературы // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2018. № 68. С. 96—106. DOI: https://doi.org/10.12737/article_5b19ee7411be17.38016141.
4. Касьянов Е. Д., Мазо Г. Э., Кибитов А. О. В поисках «наследственных» форм депрессии: клинические, генетические и биологические подходы // Социальная и клиническая психиатрия. 2018. Т. 28, № 1. С. 74—83. URL: <https://elibrary.ru/item.asp?id=35411959>.
5. Марута, Н. А. Диагностика и терапия униполярной депрессии в современных условиях: мифы и реальность // НейроNews. 2013. № 2(47).
6. A genome-wide association meta-analysis of attention-deficit/hyperactivity disorder symptoms in population-based pediatric cohorts / C. M. Middeldorp, A. R. Hammerschlag, K. G. Ouwens [et al.] // J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry. 2016 Oct; 55 (10): 896—905. DOI: 10.1016/j.jaac.2016.05.025. Epub 2016 Aug 5.
7. Иванец Н. Н., Тихонова Ю. Г., Кинкулькина М. А., Авдеева Т. И. Современное состояние и перспективы развития

фармакогенетических исследований в области терапии депрессии // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова, 2015. № 3. С. 113—121. 10.17116/jnevro201511531113-121.

8. Практическая психодиагностика. Методики и тесты : учебное пособие / под ред. Д. Я. Райгородского. Самара : Бахрах-М, 2001. 672 с. URL: <https://www.twirpx.com/file/42398/>.

9. Вуколов Э. А. Основы статистического анализа. Практикум по статистическим методам и исследованию с использованием пакетов STATISTICA и EXCEL : учебное пособие. 2-е изд. М. : Форум, 2008. 464 с. URL: <https://www.twirpx.com/file/43323/>.

Надійшла до редакції 10.06.2020

МАРУТА Наталія Олександрівна, доктор медичних наук, професор, заступник директора з науково-дослідної роботи Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України» (ДУ «ІНПН НАМН України»), м. Харків, Україна; e-mail: mscience@ukr.net

КОЛЯДКО Світлана Петрівна, доктор медичних наук, провідний науковий співробітник відділу пограничної психіатрії ДУ «ІНПН НАМН України», м. Харків, Україна; e-mail: s.kolyadko@ukr.net

АТРАМЕНТОВА Любов Олексіївна, доктор біологічних наук, професор, завідувачка кафедри генетики та цитології Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна (ХНУ ім. В. Н. Каразіна), м. Харків, Україна; e-mail: lubov.atramentova@gmail.com

УТЕВСЬКА Ольга Михайлівна, доктор біологічних наук, професор, доцент кафедри генетики та цитології ХНУ ім. В. Н. Каразіна, Харків, Україна; e-mail: outevsk@gmail.com

ФЕДЧЕНКО Вікторія Юріївна, доктор медичних наук, старший науковий співробітник, старший науковий співробітник відділу пограничної психіатрії ДУ «ІНПН НАМН України», м. Харків, Україна; e-mail: vfedchenko83@ukr.net

ЯВДАК Ірина Олександрівна, кандидат медичних наук, провідний науковий співробітник відділу пограничної психіатрії ДУ «ІНПН НАМН України», м. Харків, Україна; e-mail: iyavdak@ukr.net

ДЕНИСЕНКО Михайло Михайлович, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу невідкладної психіатрії і наркології ДУ «ІНПН НАМН України», м. Харків, Україна; e-mail: mdenisenko@ukr.net

MARUTA Nataliya, Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Director on Scientific Work of State Institution "Institute of Neurology Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine ("INPN of the NAMS of Ukraine" SI), Kharkiv, Ukraine; e-mail: mscience@ukr.net

KOLYADKO Svitlana, Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of the Department of Borderline Psychiatry of the "INPN of the NAMS of Ukraine" SI, Kharkiv, Ukraine; e-mail: s.kolyadko@ukr.net

ATRAMENTOVA Lyubov, Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Department of Genetics and Cytology of the V. N. Karazin's Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: lubov.atramentova@gmail.com

UTEVSKA Olha, Doctor of Biological Sciences, Professor, Associate Professor of the Department of Genetics and Cytology of the V. N. Karazin's Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: outevsk@gmail.com

FEDCHENKO Viktoriya, Doctor of Medical Sciences, Research Associate Professor, Senior Researcher of the Department of Borderline Psychiatry of the "INPN of the NAMS of Ukraine" SI, Kharkiv, Ukraine; e-mail: vfedchenko83@ukr.net

YAVDAK Iryna, MD, PhD, Leading Researcher of the Department of Borderline Psychiatry of the "INPN of the NAMS of Ukraine" SI, Kharkiv, Ukraine; e-mail: iyavdak@ukr.net

DENYSENKO Mykhailo, MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Urgent Psychiatry and Narcology of the "INPN of the NAMS of Ukraine" SI, Kharkiv, Ukraine; e-mail: mdenisenko@ukr.net

С. О. Ярославцев

ОСОБЛИВОСТІ ПРОЦЕСУ СПРИЙНЯТТЯ У ПАЦІЄНТІВ З КОГНІТИВНИМИ ПОРУШЕННЯМИ ПРИ ДЕПРЕСИВНИХ РОЗЛАДАХ

С. А. Ярославцев

Особенности процесса восприятия у пациентов с когнитивными нарушениями при депрессивных расстройствах

S. O. Yaroslavtsev

Peculiarities of the perception process in patients with cognitive impairments in depressive disorders

Було обстежено 362 пацієнти з когнітивними порушеннями при депресивних розладах: 123 пацієнти з рекурентними депресивними розладами (РДР), 141 пацієнт з біполярними афективними розладами (БАР) та 98 осіб з пролонгованою депресивною реакцією (ПДР). Використовували комплекс методів дослідження: клініко-психопатологічний, психодіагностичний (тест Мюнстерберга) та статистичний. Встановлені особливості процесу сприйняття при різних типах депресивних розладів: при РДР переважали середня, підвищена та низька вибірковість уваги на нейтральні стимули (30,89 %, 21,95 % та 21,95 % відповідно), висока вибірковість уваги на негативні стимули (33,33 %) та знижена й низька вибірковість уваги на позитивні стимули (54,47 % та 20,33 % відповідно); при БАР зафіксовано переважання середньої та зниженої вибірковості уваги на нейтральні стимули (45,39 % та 36,17 % відповідно), середньої вибірковості уваги на негативні та позитивні стимули (38,30 % та 38,30 % відповідно); при ПДР встановлено переважання середньої та зниженої вибірковості уваги на нейтральні стимули (42,86 % та 34,69 % відповідно), підвищеної та зниженої вибірковості уваги на негативні стимули (29,59 % та 16,33 % відповідно), підвищеної вибірковості уваги на позитивні стимули (43,88 %).

Ключові слова: пацієнти з когнітивними порушеннями, депресивні розлади, процес сприйняття, рекурентний депресивний розлад, біполярний депресивний розлад, пролонгована депресивна реакція

Было обследовано 362 пациента с когнитивными нарушениями при депрессивных расстройствах: 123 пациента с рекуррентными депрессивными расстройствами (РДР), 141 пациент с биполярными аффективными расстройствами (БАР) и 98 пациентов с пролонгированной депрессивной реакцией (ПДР). Использовали комплекс методов исследования: клинико-психопатологический, психодиагностический (тест Мюнстерберга) и статистический. Установлены особенности процесса восприятия при различных типах депрессивных расстройств: при РДР отмечалось преобладание средней, повышенной и пониженной избирательности внимания на нейтральные стимулы (30,89 %, 21,95 % и 21,95 % соответственно), высокой избирательности внимания на негативные стимулы (33,33 %) и пониженной и низкой избирательности внимания на положительные стимулы (54,47 % и 20,33 % соответственно); при БАР зафиксировано преобладание средней и сниженной избирательности внимания на нейтральные стимулы (45,39 % и 36,17 % соответственно), средней избирательности внимания на негативные и позитивные стимулы (38,30 % и 38,30 % соответственно); при ПДР установлено преобладание средней и сниженной избирательности внимания на нейтральные стимулы (42,86 % и 34,69 % соответственно), повышенной и пониженной избирательности внимания на негативные стимулы (29,59 % и 16,33 % соответственно), повышенной избирательности внимания на положительные стимулы (43,88 %).

Ключевые слова: пациенты с когнитивными нарушениями, депрессивные расстройства, процесс восприятия, рекуррентное депрессивное расстройство, биполярное депрессивное расстройство, пролонгированная депрессивная реакция

362 patients with cognitive impairment in depressive disorders were examined: 123 patients with recurrent depressive disorder (RDD), 141 patients with bipolar affective disorder (BAD) and 98 patients with prolonged depressive reaction (PDR). A set of research methods was used: clinical-psychopathological, psychodiagnostic (Munsterberg test) and statistical. The features of the perception process were established for various types of depressive disorders: in patients with RDD, there was a predominance of average, increased and decreased selectivity of attention to neutral stimulus (30.89 %, 21.95 % and 21.95 %, respectively), high selectivity of attention to negative stimulus (33.33 %) and decreased and low selectivity of attention to positive stimulus (54.47 % and 20.33 %, respectively); in patients with BAD, a predominance of average and reduced selectivity of attention to neutral stimulus (45.39 % and 36.17 %, respectively) and average selectivity of attention to negative and positive stimulus (38.30 % and 38.30 %, respectively) were recorded; in patients with PDR, the prevalence of average and reduced selectivity of attention to neutral stimulus (42.86 % and 34.69 %, respectively), increased and decreased selectivity of attention to negative stimulus (29.59 % and 16.33 %, respectively), increased selectivity of attention to positive stimulus (43.88 %).

Key words: patients with cognitive impairment, depressive disorders, perception process, recurrent depressive disorder, bipolar depressive disorder, prolonged depressive reaction

За останніх років істотно підвищився інтерес до ролі когнітивних порушень при депресивних розладах [1, 2]. Це зумовлено тим, що нейромедіаторна концепція депресії, що панувала тривалий час, в терапевтичному плані майже себе вичерпала [3]. Унаслідок дослідники звернулися до пошуку нових теоретичних підходів, які прийшли б на зміну колишнім моделям лікування депресивних розладів [2—4].

Когнітивні порушення при різних формах патології є неоднорідною групою порушень, функція та структура яких є предметом тривалої дискусії [1—3, 5].

Багато науковців ототожнюють їх з порушенням уваги, пам'яті і мислення, а методологію когнітивного підходу — з нейропсихологічними і психофізіологічними тестами [6, 7]. Проте когнітивний напрямок потребує ширшого ракурсу для оцінювання психічних розладів, які якісно відрізняються від проявів нормального психічного життя [8]. По суті когнітивний підхід проєктує різні психопатологічні синдроми та симптоми в єдину площину аналізу — площину інформаційних систем [2, 3, 9]. Зокрема, відповідно до когнітивного підходу, депресія — це стан, при якому відбуваються специфічні порушення аналізу і синтезу інформації. Інформація не тільки селективно відбирається,

а й обробляється односторонньо і неповно [10, 11]. Ці порушення описуються в термінах помилок судження (наприклад, дихотомічне мислення або надгенералізація), «автоматичних» думок, базисних переконань і когнітивних схем тощо [11, 12]. Крім того, при депресії виявляється так зване «депресивне зрушення», яке міцно переплітається зі сферою уваги, сприйняття, мислення, пам'яті та прогнозування [2, 5, 9, 11, 13]. В основі зазначених проявів депресії лежать порушення механізмів оцінювання інформації, які призводять до того, що у хворих починають переважати негативні, песимістичні і гальмівні установки та відбувається порушення процесів сприйняття. Однак в сучасній науці відсутні систематизовані уявлення про специфіку порушень процесу сприйняття при різних типах депресивних розладів, що робить актуальним дослідження в цьому напрямку.

Мета дослідження — визначити особливості процесу сприйняття у пацієнтів з депресіями різного генезу.

Проведене суцільне обстеження 362 пацієнтів з депресивними розладами. Критеріями включення пацієнтів в групу дослідження були такі: усвідомлення та підписання форми інформованої згоди на участь у дослідженні; наявність поточного депресивного епізоду в межах психіатричних діагнозів за діагностичними критеріями МКХ-10: депресивний епізод (F32.1, F32.2), рекурентний депресивний розлад (F33.1, F33.2), біполярний афективний розлад (F31.3, F31.4) та розлади пристосувальних реакцій (F43.20, F43.21) помірного та тяжкого ступеня вираженості; наявність когнітивних порушень, визначених під час бесіди з пацієнтом; вік від 18 до 65 років; відсутність декомпенсованої важкої соматичної патології. Критеріями виключення були депресивний стан в межах інших нозологій (депресії при шизофренії, органічні і соматогенні депресії); небажання або нездатність пацієнта підписати інформовану згоду на участь в дослідженні; вагітність, годування грудьми. Усі обстежені були поділені на три групи порівняння за механізмом розвитку депресивних розладів, що встановлювали під час клінічного інтерв'ю та динамічного спостереження. Порівняльний аналіз проводили між 123 пацієнтами з рекурентними депресивними розладами (РДР), 141 пацієнтом з біполярними афективними розладами (БАВ) і 98 пацієнтами з пролонгованою депресивною реакцією (ПДР).

У дослідженні був використаний комплексний підхід, що полягав у використанні клініко-психопатологічного, психодіагностичного (тест Мюнстерберга) та статистичного методів дослідження [14]. Статистичну обробку даних застосовували для визначення середніх величин кількісних параметрів, їхніх стандартних помилок (у форматі $\% \pm m$), достовірності відмінностей (критерії Стюдента — Фішера [t], Колмогорова — Смірнова [λ]). Статистичну обробку результатів проводили за допомогою Excel-2010 та Statistica 6.1.

Серед обстежених пацієнтів з РДР було 57 чоловіків ($46,34 \pm 2,78$) % і 66 жінок ($53,66 \pm 2,99$) %, серед пацієнтів з БАВ було 76 чоловіків ($53,90 \pm 2,61$) % та 65 жінок ($46,10 \pm 2,42$) %, а серед пацієнтів з ПДР було 43 чоловіки ($43,88 \pm 3,39$) % та 55 жінок ($56,12 \pm 3,83$) %, що загалом відповідає типовому розподілу за статтю при депресивних розладах. Тобто, серед обстежених

переважали особи жіночої статі (51,96 %, ДК = 0,66, MI = 0,02, $p = 0,046$), лише в групі пацієнтів з БАВ було більше чоловіків (53,90 %, ДК = 0,66, MI = 0,02, $p = 0,046$).

Переважаюча кількість пацієнтів з депресивними розладами характеризувалась віком 30—44 роки (38,12 %). Осіб молодого віку (18—29 років) було більше серед пацієнтів з ПДР (21,43 %, ДК = 8,19, MI = 0,74, $p = 0,0001$) та серед хворих з БАВ (31,21 %, ДК = 9,82, MI = 1,37, $p = 0,0001$), а осіб середнього віку (45—59 років) та осіб похилого віку (60—65 років) — серед пацієнтів з РДР (37,40 %, ДК = 1,54, MI = 0,09, $p = 0,016$ та 17,07 %, ДК = 4,78, MI = 0,27, $p = 0,002$).

Аналіз процесу сприйняття відбувався за допомогою тесту Мюнстерберга та був спрямований на визначення вибірковості уваги у пацієнтів з депресивними порушеннями. Тест був проведений в три етапи. На першому етапі пред'являли бланк з прихованими 25 словами нейтрального значення, на другому етапі — бланк з 25 емоційно негативними словами, та на третьому етапі — бланк з 25 емоційно позитивними словами.

Дослідження вибірковості сприйняття у хворих на РДР продемонструвало, що при сприйнятті нейтральних стимулів у 30,89 % пацієнтів виявляли середній рівень вибірковості уваги, у 21,95 % осіб — підвищений та низький рівень, у 16,26 % — знижений рівень та у 8,94 % пацієнтів рівень вибірковості уваги був високим (таблиця). Під час оцінювання особливостей сприйняття негативних стимулів визначено, що у більшій частині пацієнтів був зафіксований підвищений ($33,33 \pm 2,23$) % та високий ($31,71 \pm 2,15$) % рівень вибірковості уваги, у 21,95 % пацієнтів — середній рівень та лише у невеликій кількості пацієнтів визначався знижений та низький рівень вибірковості уваги ($9,76 \pm 0,76$ % та $4,07 \pm 0,33$ % відповідно). Під час аналізу сприйняття емоційно позитивних стимулів визначено, що у більшій частині пацієнтів з РДР визначався знижений рівень вибірковості уваги ($54,47 \pm 3,01$) %, у 20,33 % осіб зафіксований низький рівень вибірковості, у 13,82 % пацієнтів — середній та лише у невеликій кількості пацієнтів встановлений підвищений та високий рівень вибірковості сприйняття ($8,13 \pm 0,64$ % та $3,25 \pm 0,26$ % відповідно).

У більшій частині пацієнтів з БАВ при сприйнятті нейтральних стимулів виявляли середній та знижений рівні вибірковості уваги ($45,39 \pm 2,40$ % та $36,17 \pm 2,06$ % відповідно), а у невеликій кількості пацієнтів встановлений високий ($4,26 \pm 0,30$) %, підвищений ($5,67 \pm 0,39$) % та низький ($8,51 \pm 0,58$) % рівні вибірковості сприйняття. Під час сприйняття негативних стимулів у більшій частині пацієнтів визначений середній ($38,30 \pm 2,15$) %, підвищений ($34,04 \pm 1,97$) % та високий ($20,57 \pm 1,31$) % рівні вибірковості уваги, лише у невеликій кількості пацієнтів — знижений та низький рівень ($4,96 \pm 0,35$ % та $2,13 \pm 0,15$ % відповідно). Під час аналізу вибірковості уваги на позитивні стимули було з'ясовано, що у більшій частині пацієнтів з БАВ визначався знижений та середній рівні вибірковості уваги ($36,17 \pm 2,06$ % та $38,30 \pm 2,15$ % відповідно), у 8,51 % осіб був зафіксований підвищений рівень, у 7,09 % осіб — високий та у 9,93 % пацієнтів — низький рівень вибірковості уваги.

Особливості процесу вибіркової уваги при різних варіантах депресивних розладів

Рівень вибіркової уваги	РДР		БАР		ПДР	
	абс.	% ± m	абс.	% ± m	абс.	% ± m
Вибірковість уваги на нейтральні стимули						
високий	11	8,94 ± 0,70	6	4,26 ± 0,30	3	3,06 ± 0,31
вище середнього	27	21,95 ± 1,59	8	5,67 ± 0,39	10	10,20 ± 1,00
середній	38	30,89 ± 2,11	64	45,39 ± 2,40	42	42,86 ± 3,34
нижче середнього	20	16,26 ± 1,22	51	36,17 ± 2,06	34	34,69 ± 2,89
низький	27	21,95 ± 1,59	12	8,51 ± 0,58	9	9,18 ± 0,90
Вибірковість уваги на негативні стимули						
високий	39	31,71 ± 2,15	29	20,57 ± 1,31	27	27,55 ± 2,42
вище середнього	41	33,33 ± 2,23	48	34,04 ± 1,97	29	29,59 ± 2,56
середній	27	21,95 ± 1,59	54	38,30 ± 2,15	18	18,37 ± 1,71
нижче середнього	12	9,76 ± 0,76	7	4,96 ± 0,35	16	16,33 ± 1,54
низький	5	4,07 ± 0,33	3	2,13 ± 0,15	8	8,16 ± 0,81
Вибірковість уваги на позитивні стимули						
високий	4	3,25 ± 0,26	10	7,09 ± 0,49	15	15,31 ± 1,45
вище середнього	10	8,13 ± 0,64	12	8,51 ± 0,58	43	43,88 ± 3,39
середній	17	13,82 ± 1,05	54	38,30 ± 2,15	24	24,49 ± 2,19
нижче середнього	67	54,47 ± 3,01	51	36,17 ± 2,06	13	13,27 ± 1,27
низький	25	20,33 ± 1,49	14	9,93 ± 0,67	3	3,06 ± 0,31

Дослідження вибіркової сприйняття у пацієнтів з ПДР дозволило констатувати, що при сприйнятті нейтральних стимулів у більшості пацієнтів виявлені середній та знижений рівні вибіркової уваги (42,86 ± 3,34 % та 34,69 ± 2,89 % відповідно), у 10,20 % осіб — підвищений рівень, у 9,18 % — низький рівень та у 3,06 % пацієнтів рівень вибіркової уваги був високим. Під час оцінювання особливостей сприйняття негативних стимулів визначено, що у 27,55 % пацієнтів встановлений високий рівень вибіркової, у 29,59 % осіб — підвищений, у 18,37 % осіб — середній рівень, у 16,33 % — знижений рівень та у 8,16 % — низький рівень вибіркової уваги. Під час аналізу сприйняття емоційно позитивних стимулів визначено, що у більшості пацієнтів з ПДР визначений підвищений рівень вибіркової уваги (43,88 ± 3,39) %, у 24,49 % осіб зафіксований середній рівень вибіркової, у 15,31 % пацієнтів — високий рівень вибіркової сприйняття, у 13,27 % осіб — знижений рівень та у 3,06 % — низький рівень вибіркової уваги.

Статистичний аналіз отриманих даних проводили як усередині групи, так і між групами з різними типами депресивних розладів.

Дослідження вибіркової уваги серед пацієнтів з РДР дозволило визначити, що вибірковість сприйняття негативних стимулів була вищою за сприйняття нейтральних стимулів: кількість пацієнтів з високим, підвищеним рівнями сприйняття негативних стимулів (31,71 % та 33,33 % відповідно) була більшою порівняно з кількістю осіб при сприйнятті нейтральних стимулів (8,94 %, ДК = 5,50, MI = 0,63, $p < 0,0001$ та 21,95 %, ДК = 1,81, MI = 0,10, $p < 0,015$). Водночас вибірковість сприйняття нейтральних стимулів була вищою за сприйняття позитивних стимулів: кількість

пацієнтів з високим, підвищеним та середнім рівнями сприйняття нейтральних стимулів (8,94 %, 21,95 % та 30,89 % відповідно) була більшою порівняно з кількістю осіб при сприйнятті позитивних стимулів (3,25 %, ДК = 4,39, MI = 0,13, $p < 0,038$; 8,13 %, ДК = 4,31, MI = 0,30, $p < 0,001$ та 13,82 %, ДК = 3,49, MI = 0,30, $p < 0,0006$). Також визначено, що у пацієнтів з РДР вибірковість уваги на негативні стимули була вищою, ніж на позитивні стимули: кількість пацієнтів з високим, підвищеним та середнім рівнями сприйняття негативних стимулів (31,71 %, 33,33 % та 21,95 % відповідно) була більшою порівняно з кількістю осіб при сприйнятті позитивних стимулів (3,25 %, ДК = 9,89, MI = 1,41, $p < 0,0001$; 8,13 %, ДК = 6,13, MI = 0,77, $p < 0,0001$ та 13,82 %, ДК = 2,01, MI = 0,08, $p < 0,0336$).

Вибірковість уваги серед пацієнтів з БАР характеризувалась тим, що сприйняття негативних стимулів було вищим за сприйняття нейтральних стимулів: кількість пацієнтів з високим, підвищеним рівнями сприйняття негативних стимулів (20,57 % та 34,04 % відповідно) була більшою порівняно з кількістю осіб при сприйнятті нейтральних стимулів (4,26 %, ДК = 6,84, MI = 0,56, $p < 0,0001$ та 5,67 %, ДК = 7,78, MI = 1,10, $p < 0,0001$). Водночас вибірковість сприйняття нейтральних стимулів була вищою за сприйняття позитивних стимулів: кількість пацієнтів з середнім рівнем сприйняття нейтральних стимулів (45,39 %) була більшою порівняно з кількістю осіб при сприйнятті позитивних стимулів (38,30 %, ДК = 0,74, MI = 0,03, $p < 0,0466$). Було також визначено, що у пацієнтів з БАР вибірковість уваги на негативні стимули була вищою, ніж на позитивні стимули: кількість пацієнтів з високим та підвищеним рівнями сприйняття негативних стимулів (20,57 % та 34,04 % відповідно) була більшою порівняно з кількістю осіб при сприй-

нятті позитивних стимулів (7,09 %, ДК = 4,62, MI = 0,31, $p < 0,0005$ та 8,51 %, ДК = 6,02, MI = 0,77, $p < 0,0001$).

Під час дослідження вибіркової уваги у пацієнтів з ПДР було встановлено, що вибіковість сприйняття негативних та позитивних стимулів була вищою за вибіковість сприйняття нейтральних стимулів: кількість пацієнтів з високим та підвищеним рівнями вибіковості сприйняття негативних (27,55 % та 29,59 % відповідно) та позитивних (15,31 % та 43,88 % відповідно) стимулів була більшою порівняно з кількістю осіб при сприйнятті нейтральних стимулів (3,06 %, ДК = 9,54, MI = 1,17, $p < 0,0001$ та ДК = 6,99, MI = 0,43, $p < 0,0021$; 10,20 %, ДК = 4,62, MI = 0,45, $p < 0,0004$ та ДК = 6,33, MI = 1,07, $p < 0,0001$ відповідно). Водночас було доведено, що вибіковість уваги на негативні стимули високого рівня (27,55 %) була вищою за сприйняття позитивних стимулів (15,31 %, ДК = 2,55, MI = 0,16, $p < 0,0159$), при якому переважали особи з підвищеним рівнем (43,88 %, ДК = 1,71, MI = 0,12, $p < 0,0140$).

Також проводили статистичний аналіз отриманих даних між групами хворих з різними депресивними розладами. Було доведено, що серед пацієнтів з РДР було більше пацієнтів з високим рівнем вибіковості сприйняття нейтральних стимулів (8,94 %) порівняно з пацієнтами з ПДР (3,06 %, ДК = 4,66, MI = 0,14, $p < 0,0470$), більше хворих з підвищеним та низьким рівнями вибіковості уваги на нейтральні стимули (21,95 % та 21,95 % відповідно) порівняно з хворими на БАР (5,67 %, ДК = 5,88, MI = 0,48, $p < 0,0001$ та 8,51 %, ДК = 4,11, MI = 0,28, $p < 0,001$ відповідно) та ПДР (10,20 %, ДК = 3,33, MI = 0,20, $p < 0,01$ та 9,18 %, ДК = 3,78, MI = 0,24, $p < 0,0053$ відповідно). Переважання середнього та зниженого рівнів вибіковості уваги на нейтральні стимули відрізняло пацієнтів з БАР (45,39 % та 36,17 % відповідно) від хворих на РДР (30,89 %, ДК = 1,67, MI = 0,12, $p < 0,0055$ та 16,26 %, ДК = 3,47, MI = 0,35, $p < 0,0001$ відповідно) та пацієнтів з ПДР (42,86 % та 34,69 % відповідно) від хворих на РДР (30,89 %, ДК = 1,42, MI = 0,09, $p < 0,020$ та 16,26 %, ДК = 3,29, MI = 0,30, $p < 0,001$ відповідно).

Високий рівень вибіковості уваги на негативні стимули переважав у хворих на РДР (31,71 %) на відміну від пацієнтів з БАР (20,57 %, ДК = 1,88, MI = 0,10, $p < 0,0135$), серед яких переважали особи з середнім рівнем вибіковості уваги на негативні стимули (38,30 %, ДК = 2,42, MI = 0,20, $p < 0,001$), що відрізняло їх від хворих на ПДР (18,37 %, ДК = 3,19, MI = 0,32, $p < 0,0004$), серед яких переважали пацієнти з високим та підвищеним рівнями вибіковості сприйняття негативних стимулів (27,55 % та 29,59 % відповідно).

Оцінення вибіковості сприйняття позитивних стимулів показало, що переважання високого та підвищеного рівня сприйняття позитивних стимулів відрізняло пацієнтів з ПДР (15,31 % та 43,88 % відповідно) від хворих на БАР (7,09 %, ДК = 3,34, MI = 0,14, $p < 0,0222$ та 8,51 %, ДК = 7,12, MI = 1,26, $p < 0,0001$ відповідно) та РДР (3,25 %, ДК = 4,66, MI = 0,14, $p < 0,047$ та 8,13 %, ДК = 3,33, MI = 0,20, $p < 0,01$ відповідно). Пацієнти з БАР відрізнялись переважанням середнього рівня вибіковості сприйняття позитивних стимулів (38,30 %) порівняно з хворими на ПДР та РДР (24,49 %, ДК = 1,94, MI = 0,13, $p < 0,01$ та 13,82 %, ДК = 4,43, MI = 0,54, $p < 0,0001$ відповідно). У хворих з РДР частіше визначено знижений та низький рівні вибіковості уваги на пози-

тивні стимули (54,47 % та 20,33 % відповідно) порівняно з пацієнтами з БАР (36,17 %, ДК = 1,78, MI = 0,16, $p < 0,001$ та 9,93 %, ДК = 3,11, MI = 0,16, $p < 0,009$ відповідно) та ПДР (13,27 %, ДК = 4,36, MI = 0,50, $p < 0,0001$ та 3,06 %, ДК = 5,11, MI = 0,18, $p < 0,025$ відповідно).

В результаті проведеного дослідження було визначено та доведено, що пацієнти з різними варіантами депресивних розладів мають специфічні особливості сприйняття:

— при РДР визначено переважання середньої, підвищеної та низької вибіковості уваги на нейтральні стимули (30,89 %, 21,95 % та 21,95 % відповідно), високої та підвищеної вибіковості уваги на негативні стимули (31,71 % та 33,33 % відповідно) та зниженої й низької вибіковості уваги на позитивні стимули (54,47 % та 20,33 % відповідно);

— при БАР було зафіксовано переважання середньої та зниженої вибіковості уваги на нейтральні стимули (45,39 % та 36,17 % відповідно), середньої вибіковості уваги на негативні та позитивні стимули (38,30 % та 38,30 % відповідно);

— при ПДР встановлено переважання середньої та зниженої вибіковості уваги на нейтральні стимули (42,86 % та 34,69 % відповідно), високої та підвищеної вибіковості уваги на негативні стимули (27,55 % та 29,59 % відповідно), підвищеної вибіковості уваги на позитивні стимули (43,88 %).

Отже, отримані результати дають змогу стверджувати, що пацієнти з РДР були більш фіксовані на негативних переживаннях та схильні були не помічати позитивних факторів; у пацієнтів з БАР визначено зниження вибіковості уваги на різні види стимулів, що відображає, найімовірніше, загальні порушення процесу сприйняття у цієї категорії пацієнтів; у пацієнтів з ПДР відзначалось поєднання фіксації на негативних стимулах з одночасним фокусуванням на позитивних стимулах, що, ймовірно, відображає існування, поряд з депресивними переживаннями, надії на позитивне вирішення ситуації.

В результаті дослідження були визначені особливості сприйняття пацієнтів з різними типами депресивних розладів, які можуть слугувати діагностичними критеріями під час проведення диференціальної діагностики та бути мішенями для психосоціальної реабілітації цієї патології.

Список літератури

1. Gotlib H., Joormann J. Cognition and Depression: Current Status and Future Directions. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 2010; 6: 285—312. DOI: 10.1146/annurev.clinpsy.121208.131305.
2. Бобров А. Е., Краснослободцева Л. А., Мутных Е. М., Курсаков А. А. Когнитивные нарушения при депрессии и перспективы применения антидепрессантов с прокогнитивным эффектом // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски № 11, 2014 (Вып. 2. В помощь практическому врачу). С. 10—14. DOI: 10.17116/jnevro201411141210-14.
3. Exploratory analyses of efficacy data from major depressive disorder trials submitted to the US Food and Drug Administration in support of new drug applications / Khin N., Chen Y., Yang Y. [et al.] // *J Clin Psychiatry*. 2011; 72: 4: 464—472. DOI: 10.4088/JCP.10m06191.
4. Mathew S. M., Manji H. K., Charney D. S. Novel drugs and therapeutic targets for severe mood disorders // *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 9: 2080—2092. DOI: 10.1038/sj.npp.1301652.

5. DSM-5 and RDoC: progress in psychiatry research? Nature reviews / Casey B., Craddock N., Cuthbert B. [et al.] // Nature Reviews Neuroscience. 2013; 14: 810—814. DOI: 10.1038/nrn3621.
6. Systematic review of the neural basis of social cognition in patients with mood disorders / Cusi A., Nazarov A., Holshausen K. [et al.] // J Psychiatry Neurosci. 2012; 37: 3: 154—169. DOI: 10.1503/jpn.100179.
7. Elliott R., Zahn R., Deakin J., Anderson I. Affective Cognition and its Disruption in Mood Disorders // Neuropsychopharmacology Reviews. 2011; 36: 153—182. DOI: 10.1038/npp.2010.77.
8. Mor N., Haran D. Cognitive-Behavioral Therapy for Depression // Isr J Psychiatry Relat Sci. 2009; 46: 4: 269—273. PMID: 20635774.
9. Papazacharias A., Nardini M. The relationships between depression and cognitive deficits // Psychiatria Danubina. 2012; 24: Suppl 1: 179—182. URL: <https://psycnet.apa.org/record/2012-26285-041>.
10. Westen D. Prototype diagnosis of psychiatric syndromes // World Psychiatry 2012; 11: 12—21. DOI: 10.1016/j.wpsyc.2012.01.004.
11. Діагностичні критерії депресивних розладів на етапах надання медичної допомоги / Н. О. Марута, Т. В. Панько, В. Ю. Федченко [та ін.] // Український вісник психоневрології. 2017. Т. 25, вип. 1 (90). С. 135. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uvp_2017_25_1_135.
12. Mathews A., MacLeod C. Cognitive vulnerability to emotional disorders // Annu Rev Clin Psychol. 2005; 1: 167—195. DOI: 10.1146/annurev.clinpsy.1.102803.143916.
13. Cohen R., Lohr I., Paul R., Boland R. Impairments of attention and effort among patients with major affective disorders // J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2001; 13: 385—395. URL: <https://neuro.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/jnp.13.3.385>.
14. Психологические тесты / сост. С. Касьянов. М.: Эксмо, 2006. 608 с. (с. 336).

Надійшла до редакції 23.06.2020

ЯРОСЛАВЦЕВ Сергій Олександрович, кандидат медичних наук, лікар-психіатр Комунального некомерційного підприємства «Херсонський обласний заклад з надання психіатричної допомоги» Херсонської обласної ради, Херсонська область, с. Степанівка, Україна; <https://orcid.org/0000-0001-6673-2157>; e-mail: kalenskaya_galina@ukr.net

YAROSLAVTSEV Serhii, MD, PhD, Physician-psychiatrist of the Communal nonprofit Enterprise “Kherson regional institution for the provision of psychiatric care” of Kherson regional council, Kherson region, Stepanivka, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-6673-2157>; e-mail: kalenskaya_galina@ukr.net

Л. П. Терещенко, Н. П. Волошина
МИКРОБИОТА КИШЕЧНИКА И АУТОИММУННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Л. П. Терещенко, Н. П. Волошина
Мікробіота кишечника і аутоімунні захворювання
(Огляд літератури)

L. Tereshchenko, N. Voloshyna
Gut microbiota and autoimmune diseases
(Literature review)

Аутоиммунные заболевания — хронические прогрессирующие процессы, связанные с нарушением функций центральных и периферических структур нервной системы. Понимание происходящих процессов внутри организма существенно изменилось благодаря современным технологиям, позволившим выявить тесную взаимосвязь кишечника с нервной, эндокринной, иммунной системами человека. Считается, что в основе большинства хронических заболеваний мультифакторной природы лежат изменения видового разнообразия микробиоты кишечника, которые приводят к необратимым поломкам гомеостаза макроорганизма. Дисфункция, связанная с нарушением качественного и количественного состава микробиоты кишечника, изменяет метаболическую активность и способствует развитию хронического воспаления. Многие авторы научных статей проводили анализ данных о роли кишечной микробиоты в развитии аутоиммунных заболеваний и показаны возможные пути коррекции. Ряд вопросов, касающихся взаимодействия макро- и микроорганизмов, активно изучаются и требуют дальнейшего уточнения. Важным являются изменения иммунного статуса организма человека, которые происходят при перестройке микробиома кишечника у пациентов с аутоиммунными заболеваниями. Компенсация дисбаланса питания, кишечной микробиоты, а также двигательной активности, адекватных возрасту и условиям жизни, позволяет обеспечить энергетический гомеостаз и является перспективным направлением профилактики развития и снижения темпов прогрессирования аутоиммунных заболеваний.

Ключевые слова: микробиота кишечника, аутоиммунные заболевания, иммунная дисфункция, гомеостаз, пробиотики, модификация образа жизни

Аутоімунні захворювання — хронічні прогресуючі процеси, пов'язані з порушенням функцій центральних і периферичних структур нервової системи. Розуміння процесів, що відбуваються всередині організму, істотно змінилося завдяки сучасним технологіям, що дали змогу виявити міцний взаємозв'язок кишечника з нервовою, ендокринною, імунною системами людини. Вважається, що в основі більшості хронічних захворювань мультифакторної природи лежать зміни видового різноманіття мікробіоти кишечника, які призводять до незворотних поломок гомеостазу макроорганізму. Дисфункція, пов'язана з порушенням якісного і кількісного складу мікробіоти кишечника, змінює метаболічну активність і сприяє розвитку хронічного запалення. Багато авторів наукових статей проводили аналіз даних про роль кишкової мікробіоти в розвитку аутоімунних захворювань і показані можливі шляхи корекції. Низка питань, що стосуються взаємодії макро- і мікроорганізмів, активно вивчаються і потребують подальшого уточнення. Важливим є зміни імунного статусу організму людини, які відбуваються при перебудові микробиома кишечника у пацієнтів з аутоімунними захворюваннями. Компенсація дисбалансу харчування, кишкової мікробіоти, а також рухової активності, адекватних віку і умовам життя, дає змогу забезпечити енергетичний гомеостаз і є перспективним напрямком профілактики розвитку і зниження темпів прогресування аутоімунних захворювань.

Ключові слова: мікробіота кишечника, аутоімунні захворювання, імунна дисфункція, гомеостаз, пробіотики, модифікація способу життя

Autoimmune diseases are chronic progressive processes associated with dysfunction of the central and peripheral structures of the nervous system. The understanding of the processes taking place inside the body has changed significantly thanks to modern technologies, which made it possible to identify the close relationship of the intestine with the nervous, endocrine, and immune systems of a person. It is believed that the majority of chronic diseases of multifactorial nature are based on changes in the species diversity of the gut microbiota, which leads to irreversible damage to the homeostasis of the microorganism.

Dysfunction associated with changes in the composition, diversity and metabolic activity of the gut microbiota leads to the development of inflammation and some chronic diseases. Many scientific authors conducted data analysis of the role of the gut microbiota in the development of autoimmune diseases and the possible ways of correction.

A number of issues concerning the interaction of macro- and microorganisms are being actively studied and require further clarification. Changes in the immune status of the human body, which occur during the restructuring of the gut microbiome in patients with autoimmune diseases, are important. Compensation of nutritional imbalance, gut microbiota, as well as physical activity adequate for age and living conditions, allows providing energy homeostasis and is a promising direction for preventing the development and reducing the rate of progression of autoimmune diseases.

Key words: gut microbiota, autoimmune diseases, immune dysfunction, homeostasis, probiotics, lifestyle modification

В настоящее время большой интерес для исследователей представляет микробиота кишечника (МК) как биологическая экосистема, которая имеет чрезвычайно сложную организацию, проживающая с человеком на протяжении всей жизни и влияющая на функционирование всех органов и систем. Микробиотические сообщества и макроорганизм находятся

в постоянном динамическом равновесии и через сигнальные пути связывают кишечник и центральную нервную систему [1].

Мозг находится в тесной взаимосвязи с кишечным сообществом, а МК имеет важное значение для нормального функционирования головного мозга [2]. Более 100 млн нервных клеток расположены между пищеводом и кишечником (это так называемая «кишечная нервная система») — второе по сложности скопление

нервных клеток в организме человека после мозга, связанное с ним общностью происхождения. Процесс коммуникации головного мозга с «кишечным мозгом» получил название «ось кишечник — мозг» (Gut-Brain Axis, GBA). Взаимодействие между мозгом и кишечником регулируется в том числе и МК в двух направлениях через молекулярную сеть, информируя центральную нервную систему о компонентах, проходящих через кишечник (белки, жиры, углеводы и витамины) [3]. Двухнаправленность взаимодействия подтверждена в экспериментальных работах на мышах при острой травме головного мозга, приводящей к дисбиозу, дисфункции кишечного барьера и снижению моторики желудочно-кишечного тракта. МК выступает в роли центрального регулятора иммунного гомеостаза, оказывая влияние на нейровоспалительный процесс и остаточный неврологический дефицит [4].

МК рассматривают как совокупность множества микробиоценозов, которые характеризуются определенным видовым составом и занимают тот или иной биотоп в организме человека. Согласно современным представлениям, выделено четыре основных биотопа: кожа, дыхательные пути, урогенитальная система и симбиотический микробиоценоз желудочно-кишечного тракта (60 % всей микробиоты), который является наиболее сложным и значимым для человека [5].

Исторический приоритет изучения роли микробиоты кишечника в здоровье человека принадлежит отечественному ученому И. И. Мечникову, Лауреату Нобелевской премии (1908 г.). В своих работах он впервые обратил внимание на роль МК в патогенезе ряда хронических заболеваний: «Микробы, нас заселяющие, определяют в должной степени наше духовное и физическое здоровье» ... «толстые кишки, служащие приютом вредным микробам, становятся источником отравления изнутри» [6].

Важным обстоятельством явилось то, что более 80 % представителей МК человека не растут на питательных средах. Это — некультивируемые бактерии, которые не могли быть идентифицированы обычными культуральными методами, в связи с чем изучение этого вопроса надолго приостановилось [7]. Существенные изменения в понимании происходящих процессов внутри организма произошли в начале XXI века, благодаря современным омиксным технологиям — геномике, транскриптомике, метагеномному секвенированию, метаболомике. Секвенирование метагеномов позволило расшифровать нуклеотидные последовательности генов бактериальной 16S рРНК микроорганизмов, что дало возможность сформулировать современные представления о взаимодействии микро- и макроорганизмов [8—10].

С целью изучения микробиома человека в норме и патологии, а также его связи со здоровьем и болезнью, Национальным институтом здоровья США был инициирован Проект (2008—2013 гг.) [11]. Работа в этом направлении была продолжена (HMP2 — Human Microbiome Project), её целью стало дальнейшее изучение механизмов влияния микробиома матери на исходы беременности с применением мультиомиксных стратегий Multi-Omic Microbiome Study: Pregnancy Initiative (MOMS-PI). Другой проект (Meta-HIT Project — Metagenomics of the Human Intestinal Tract)

был инициирован Европейской комиссией (www.metahit.eu).

В результате проведенных масштабных исследований было выяснено, что в организме человека имеется 10 млн клеток, 100 триллионов бактерий и квадриллион вирусов. Общая масса всей микробиоты человека составляет от 1 до 3 % массы его тела. Популяционный состав превышает 7 тыс. штаммов. Из всех биоценозов человека микробиоценоз кишечника характеризуется наиболее выраженными индивидуальными различиями и разнообразием. Видовой состав МК меняется в различные периоды жизни, а типовой достаточно стабилен и генетически детерминирован. При этом общая функциональность сохраняется, что необходимо для поддержания основного набора физиологических функций [12]. Человеческий геном насчитывает 23 тыс. генов (1 %), а метагеном кишечника содержит более 8 млн уникальных бактериальных генов (99 %), т. е. бактериальных генов в человеке в 360 раз больше, чем человеческих [13, 14]. Таким образом, «человека нужно рассматривать комплексно, не как один организм, а как сложную биологическую систему — “супер-организм”, или “надорганизм” — гибрид человеческих и нечеловеческих клеток. Микробиота кишечника была признана главным источником здоровья, которая влияет на иммунную, нервную, эндокринную системы и метаболизм человека» — из книги М. Одена «Роды и эволюция Homo Sapiens, 2017 [15].

В исследованиях здоровых людей были обнаружены таксономические изменения в составе микробного сообщества в разных анатомических участках одного и того же человека, а также существенные изменения в одноименных локусах у разных людей. Отмечаются также значительные различия в количественном и качественном составе МК у мужчин и женщин [16]. Выявлены отличия состава и изменение соотношений МК в европейской и азиатской популяциях *Bacteroides/Firmicutes* (B/F) [17]. По доминированию фила можно говорить о существовании трех энтеротипов: *Bacteroides*, *Prevotella* и *Ruminococcus*.

Человеческий организм представлен сообществами прокариотических клеток в большей степени, чем эукариотических. У человека 80 % всей энергии образуется в митохондриях эукариотических клеток, 20 % всей энергии дают кишечные микроорганизмы. Таким образом, 90 % энергии, требуемой для функционирования клеток пищеварительного конвейера, дают именно кишечные бактерии. В работах некоторых авторов определена роль МК как «метаболического реактора», а также показано нарушение соотношений «вредных» и «полезных» бактерий в развитии ряда заболеваний человека [18].

Состав МК человека строго индивидуален, как и отпечатки пальцев. Большая часть микробиоты состоит из бактерий, относящихся к типам *Phyla Lactobacillum* (51 %), включая коккоиды и *Clostridium leptum* роды *Bacteroides Prevotella* (48 %), участвующие в регуляции метаболизма липидов и желчных кислот и поддерживающие гомеостаз энергетического обмена [19, 20]. Соотношение *Bacteroides/Firmicutes* (B/F) в Европейской популяции меняется с возрастом [21]. Другие, менее густонаселенные типы, составляют 1 % — протеобактерии, актинобактерии (включая роды

Bifidobacteria), *Fusobacteria*, *Spirocheetes*, *Verrucomicrobia Lentisphaerae* [22]. В мікробіоті преобладають бактерії *Aktinobacteria*, *Bacterioidetes*, *Firmicutes*, *Proteobacteria*, і багато унікальних бактеріальних генів, що приводить до високої ступені функціональної избыточності [23—26].

Внутрення поверхність кишечника взрослого человека составляет 400 м² и содержит 80 % всех иммунокомпетентных клеток, а в каждом метре находится 10⁸ лимфоцитов. Микробиомы различных ниш организма связаны между собой и с МК, активно ведут борьбу за выживание. Комменсальные бактерии могут вытеснять патогенные и создавать барьер, блокирующий доступ патогенов к эпителию кишечника. Кроме того, комменсальные микроорганизмы продуцируют противомикробные соединения, в том числе иммунные, которые губительны для патогенных микроорганизмов и вредных соединений, а также нейротрансмиттеры, которые взаимодействуют с нервной системой и участвуют в регуляции транспорта в эпителии [27].

Биоразнообразие МК повышает устойчивость микробных сообществ в отношении различного рода экологических факторов как абиотических, так и биотических, в том числе и антропогенных. Стабильность (устойчивость) МК во многом определяется состоянием ее «ключевых» видов, составляющих так называемое «ядро микробиоты» [28, 29]. Колонизация авирулентными штаммами бактерий подавляет способность вирулентных штаммов к инфицированию. Эта стратегия может эффективно предотвращать прогрессирование инфекции. При различной локализации инфекционного процесса определяются различия в экспрессии цитокинов.

Помимо бактерий (10¹⁴) МК составляют вирусы (10¹⁵), грибы и простейшие, представленность которых в полной мере еще изучена недостаточно. При обследовании здоровых и больных людей были обнаружены вирусные сообщества (герпес-группы, папиллома-вирусы, бактериофаги) [30]. Грибы также являются неотъемлемой частью человеческого микробиома. Выявлены разнообразные сообщества грибов по всему организму человека, которые играют важную роль в поддержании иммунной функции [31].

Микробная экосистема обладает высокой степенью функциональной избыточности, биологический смысл которой — поддержание функциональной стабильности микробиоты, обеспечивающее ей предельные эволюционные преимущества в мутуалистических взаимоотношениях с организмом хозяина [32—35]. Это положение полностью согласуется с теорией функциональных систем академика П. К. Анохина: «Функциональная система есть динамически складывающаяся широкая распределенная система из разнородных физиологических образований, все части которой содействуют получению определенного полезного результата», т. е. когда одно звено утрачивает способность к саморегуляции, оно покрывается этой функциональной избыточностью других представителей микробиоты.

МК отвечает за разнообразную физиологическую активность, неврологическое развитие, энергетический гомеостаз, иммунную регуляцию, пищеварение и синтез ряда витаминов (группы В, А, D, Е, К, фолиевая

кислота, биотин, пантотеновая кислота) [36]. В нормальных физиологических условиях стабильность и разнообразие МК поддерживаются симбиотическими взаимоотношениями сотен видов бактерий с клетками макроорганизма, образующими своеобразную эубиотическую систему организма (интеграция метаболизма организма человека и его микробиоты) [37].

Благодаря детальному изучению роли отдельных представителей микробиоценоза кишечника, а также механизмов их совокупных эффектов на гомеостатические процессы макроорганизма, МК рассматривают как единую систему микробно-тканевого комплекса кишечника, которую образуют все микроорганизмы, живущие в кишечнике, пищевые волокна, слизь, гликокаликс, клетки стромы слизистой (фибробласты, лейкоциты, лимфоциты, нейроэндокринные клетки), а также клетки микроциркуляторного русла, соединительной ткани и нервные окончания вегетативной нервной системы.

Здоровая МК, производя нейроактивные медиаторы (серотонин, бутират и другие), помогает сохранить целостность кишечного барьера. В свете современных представлений, управление барьерной функцией эпителиальных клеток происходит посредством регуляции экспрессии белков плотных контактов и является потенциальной новой мишенью для лечения ряда хронических заболеваний мультифакторной природы [38, 39].

Целостность кишечного барьера имеет решающее значение для провоспалительного ответа и обеспечивается плотным соединением белков клаудина и окcludина, играющих важную роль в функционировании барьерной стенки слизистой оболочки кишечника в предотвращении воспаления [1]. Современные исследователи рассматривают МК как дополнительный многоклеточный, метаболически активный нейроэндокринноиммунный «орган», способный к самовосстановлению при изменениях, вызванных внешними факторами, и поддерживающий здоровье человека [40].

Взаимодействие микробиоты с эпителием кишечника в норме происходит через слизистый барьер (своеобразный «демпфер» — биопленки), а его повреждения приводят к непосредственному контакту микробиоты с эпителием кишечника. Это нарушает мукоцилиарный клиренс (разрушение биопленки), повреждает межклеточное пространство и активирует иммунокомпетентные клетки с последующим развитием воспаления [40]. Выявлены связи между микроповреждениями слизистой оболочки кишечника, её проницаемостью, активностью тучных клеток, межэпителиальных лимфоцитов, экспрессией генов и белков межклеточных плотных контактов [41]. Плотные межклеточные контакты — самый важный компонент конструкции клеток эпителия, представляющий барьерную функцию. Они регулируют проницаемость барьера и способны плотно герметизировать соединения между клетками [42]. Нарушение этих плотных контактов приводит к бактериальной транслокации, нарушению гематоэнцефалического барьера и запуску каскада воспалительных реакций. При этом тяжесть возникающих симптомов зависит от степени повреждения эпителиального барьера [43]. Здоровый микробиом обладает рядом механизмов, предупреждающих

развитие патологических процессов. В частности, симбиотическая микробиота способна за счет своих ферментных систем разрушать чужеродные белки, снижать воспалительные реакции, укреплять барьеры между местами обитания микробиоты и внутренней средой организма, а также регулировать иммунную систему в направлениях ее адекватных реакций.

В физиологическом состоянии (эубиоз) при возникновении инфекций, вызываемых инвазивными энтеробактериями, факторы врожденного иммунитета эффективно элиминируют данные патогены, что способствует заживлению поврежденной слизистой.

При дисбиозе взаимодействия макро- и микроорганизмов нарушаются и приводят к целому каскаду последствий: дисрегуляции воспалительного процесса, разбалансировке энергетического гомеостаза и развитию нейровоспаления [44]. При этом снижается видовое разнообразие МК, становится более высокой доза патобионтов за счет симбионтов и обилия провоспалительных штаммов, уменьшающих производство бутирата. Это способствует хроническому, слабому воспалению, которое поражает клеточную инфраструктуру слизистой и приводит к апоптозу как в кишечнике, так и в мозге. Передача сигналов, инициированная МК и её метаболитами, нарушает тонкий внутриклеточный баланс. Сигнальные каскады способствуют патогенезу многих хронических заболеваний, в том числе аутоиммунных [45]. Выяснено, что патогенные штаммы формируют так называемые «острова патогенности» — большие геномные области, которые кодируют основной спектр патогенности микроорганизмов. Интенсивность врожденного ответа хозяина на инфицирование, тяжесть заболевания и склонность к рецидивам определяются Toll-рецепторами (TLR) — особыми клеточными структурами, расположенными на мембране клеток во всех органах и системах [46]. Защитные факторы тканей (IgA, муцин, дефензины, кателицидин) формируют экзосомы — временные иммунные эффекторы, которые способствуют защите тканей хозяина. В развитии инфекции решающую роль играет образование инфламмасом (NLRP3), провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-18. Инфламмасома — особый белковый комплекс в макрофагах и нейтрофилах, который приводит к запуску воспалительной реакции при контакте клетки с микроорганизмами [46]. Модуляцию образования инфламмасы инициируют бактериальные и вирусные эффекторы. Именно этот механизм может предотвратить развитие или устранить инфекцию [47]. Сигналы о проникновении инфекции в клетку распознают TLR, при этом они активируют каспазу-1 и запускают образование провоспалительных цитокинов IL-1 β и IL-18. Инфламмасома поддерживает воспаление даже после регресса клинических симптомов. В результате основное поражение связано не только и не столько с действием бактерий, сколько с развитием местной воспалительной реакции с наличием инфламмасы [48].

Изменение МК можно рассматривать в качестве одного из триггеров формирования аутоиммунного воспаления. Предполагается, что развитие аутоиммунного воспаления может быть связано с нарушением функциональной активности регуляторных Т-лимфоцитов (Treg). Существенную роль играет повышенная функциональная активность Th-1 и Th-17 —

лимфоцитов, которые в последующем продуцируют такие цитокины как IFN- γ , TNF- α и IL-23. При этом ключевым дефектом является нарушение распознавания бактериальных молекулярных маркеров дендритными клетками, что приводит к активации Th-1, Th-2 и Th-17 адаптивных субпопуляций лимфоцитов [46].

Имеются данные о влиянии отдельных микроорганизмов на функциональную активность различных адаптивных субпопуляций Т-лимфоцитов. Так, например, род *Candidatus Arthromitus*, грамположительный микроорганизм, относящийся к классу *Clostridium*, может стимулировать дифференцировку Th-17 лимфоцитов, которые, в свою очередь, секретируя IL-17, привлекают в слизистую оболочку кишечника нейтрофилы и макрофаги. С другой стороны, данные бактерии также стимулируют плазматические клетки, которые синтезируют IgA, блокирующий бактериальные антигены в слизистой оболочке кишечника и предупреждают возможную инфильтрацию и локальное воспаление посредством поддержания баланса бактерий-комменсалов [46]. Также было показано, что присутствие грам-отрицательной бактерии *Bacteroides thetaiotaomicron* приводит к уменьшению воспаления путем усиленного выведения из ядра вещества RelA, субъединицы ядерного фактора *kappa B* (NF- κ B), которое обладает провоспалительными свойствами, повышающими транскрипцию генов при внутриядерной локализации [46]. Данный белковый комплекс относится к рецептору, ответственному за противовоспалительные свойства 5-аминосалициловой кислоты. В свою очередь, такие микроорганизмы, как *Lactobacillus*, *Bifidobacterium*, *Bacteroides fragilis* индуцируют созревание регуляторных Т-лимфоцитов в *lamina propria* кишечника, стимулируя выработку иммуносупрессивного цитокина IL-10 [46]. Доказана достоверная связь низкого уровня *Faecalibacterium prausnitzii* с высокими уровнями провоспалительных цитокинов. *Faecalibacterium prausnitzii* обладает противовоспалительным действием, так как вырабатывает метаболиты, подавляющие активность фактора NF- κ B, который контролирует экспрессию генов иммунного ответа и отвечает за продукцию цитокинов, что приводит к снижению секреции провоспалительных цитокинов, таких как IL-8, IL-12 и IFN- γ , и увеличивает секрецию противовоспалительного цитокина IL-10 [46].

В настоящее время в патогенезе аутоиммунных заболеваний активно обсуждается роль генетических факторов, детерминирующих предрасположенность к их развитию, что приводит к формированию хронического воспаления.

В работе Caspi R. R., et al., 2015, показано, что МК является триггером тяжелых воспалительных заболеваний сосудистой оболочки глаз — аутоиммунных увеитов, зачастую с хроническим рецидивирующим характером течения, приводящим к снижению зрения и слепоте. Парадокс заболевания заключается в том, что глаз, являясь «забарьерным» органом, изолирован от иммунной системы организма гематофтальмическим барьером, вследствие чего не обладает иммуногенным потенциалом. Результаты исследований на животных с аутоиммунным увеитом показали, что активация увеоретинальных Т-лимфоцитов в кишечнике коррелирует с развитием аутоиммунного

увеита [50]. Авторы отмечают, что огромное разнообразие синантропных бактерий, которое составляет комменсальную микробиоту, способно продуцировать специфические маркеры тканей-мишеней. Поэтому можно предположить их весомую роль в качестве триггеров в развитии и других аутоиммунных заболеваний [50, 51].

В исследованиях 2018 года показано, что бактерии из тонкого кишечника могут попадать в другие органы и ткани, вызывая аутоиммунный ответ. Развитие аутоиммунных заболеваний связано с бактериями кишечника *Enterococcus gallinarum*, способными вызывать аутоиммунный ответ тогда, когда они выходят из кишечника [18, 44]. Они вызывают также такие заболевания, как системная красная волчанка и аутоиммунная болезнь печени. Другое исследование показало, что наличие бактерий *Lactobacillus* в кишечнике животных с волчанкой было связано со снижением выраженности её симптомов, а присутствие бактерий *Lachnospiraceae* обуславливало их усиление [53]. Результаты этих исследований показали, что использование про- и пребиотиков приводило к изменениям дисбиоза кишечника и снижало выраженность симптомов волчанки.

МК также влияет на развитие тяжелого хронического аутоиммунного заболевания рассеянный склероз (РС), при котором поражаются миелиновые волокна головного и спинного мозга. Авторы исследования (Rothhammer Weit, et al., 2016) считают, что бактерии, живущие в кишечнике, могут дистанционно воздействовать на активность клеток головного мозга, которые контролируют воспаление и нейродегенерацию [54]. На моделях РС они показали, что изменения в рационе питания и состава микробиоты могут оказывать влияние на астроциты, приводя к нейродегенерации. Некоторые из метаболитических производных триптофана (индол) действуют на молекулярный путь, который позволяет астроцитам останавливать аутоиммунные реакции в мозге. В пробах крови пациентов с РС авторы исследования обнаружили снижение уровня триптофана, который синтезируется МК из аминокислот пищи, и, поступая в кровь, достигает головного мозга. Таким образом, МК может дистанционно управлять процессами воспаления в мозге [54].

Исследования Cekanaviciute E. и соавт. (2017) показали, что у больных с РС в кишечнике отмечается повышение количества бактерий определенных видов (*Acinetobacter* и *Akkermansia*) в 4 раза, по сравнению с контрольной группой, и их присутствие приводит к воспалению [55]. Авторы отмечают, что бактерии из кишечника больных с РС блокируют производство IL-10, уменьшающего воспалительную реакцию. Изменяя видовой состав бактерий кишечника пациента, возможно остановить прогрессирование РС [54, 55].

Накопление этих данных позволило сформировать новую парадигму оказания помощи пациентам, не повреждая микробиому. Исследования, указывающие на значимую роль МК в формировании аутоиммунного воспаления, диктуют необходимость в проведении **программ реабилитации**, направленных на восстановление нормального количественного и качественного состава МК. Медицина сегодняшнего дня все больше ориентируется на иммуномодуляцию как более естественную и эффективную тактику,

имеющую перспективы в этом подходе. Все большую роль отводят применению пробиотиков, обладающих иммуномодулирующими свойствами. В частности, лечение некоторыми пробиотиками на основе лактобацилл приводило к облегчению клинических симптомов аутоиммунного энцефаломиелита и снижению воспаления. Ингибирование пробиотиками патогенных бактерий способствовало укреплению кишечного барьера и предупреждению проникновения патобионтов за пределы кишечника [55]. Показаны также перспективы использования пробиотиков при сахарном диабете 1 типа, который в 90 % случаев характеризуется сверхактивным иммунным ответом. Прием пробиотиков при сахарном диабете 1 типа может регулировать иммунный ответ, снижая выраженность воспаления, предупреждая деструкцию β -клеток поджелудочной железы, стимулируя продукцию инсулина [58]. Восьминедельный прием прототипов, содержащих бифидобактерии и лактобациллы, оказывал благоприятное влияние на состояние больных РС [52]. Отдельные исследования показали, что пробиотики могут быть полезными при лечении кожных заболеваний аутоиммунной природы, таких как псориаз [57]. Выбор пробиотиков для пациентов с аутоиммунными заболеваниями нужно производить с *большой тщательностью*. Штаммы, обладающие иммунорегуляторными свойствами, нередко встречаются среди бифидобактерий, пропионовокислых бактерий и лактобацилл. Прием пробиотиков, содержащих комплекс бактерий, позволяет защитить больные органы от дальнейшего повреждения и помочь организму восстановить нормальные функции иммунной системы. Использование мультипробиотиков насыщает организм витаминами, антиоксидантами и другими соединениями, способствующими восстановлению иммунных функций [58, 59].

Помимо пробиотиков важную роль играют *энтеросорбенты*, способные связывать и выводить из желудочно-кишечного тракта вредные соединения, препятствуя их дисрегулирующему воздействию на иммунную систему и проникновению во внутренние органы.

Также показан противовоспалительный эффект *компонентов растительной пищи*. Лиганды, связывающиеся с акриловыми рецепторами (ACE-2): флавоноиды и полифенолы стимулируют выработку IL-2. Интестинальная микробиота связывается с ACE-2 и участвует в выработке противовоспалительных молекул. Триптофан и короткоцепочечные жирные кислоты (ацетат, пропионат и бутират) активируют серпентины, приводящие к противовоспалительным эффектам.

Недавние исследования показали, что регулярные *физические нагрузки* способствуют нормализации состава МК. Физические упражнения увеличивают количество полезных микроорганизмов, видовое разнообразие микрофлоры, а также способствуют развитию симбиотических бактерий [60].

Таким образом, накопление знаний о МК является важным для понимания её функций в организме. При выраженных изменениях видового разнообразия происходят необратимые поломки гомеостаза макроорганизма, приводящие к развитию ряда хронических заболеваний с тяжелым течением. Изучение динамических изменений МК является основой для разработки

перспективной терапии, направленной на восстановление биоразнообразия микроорганизмов. Модификация образа жизни, направленная на сбалансированное питание и двигательную активность, а также включение в состав комплексной терапии средств оздоровления симбиотической микрофлоры с доказанной эффективностью, может значительно повысить результативность лечения и облегчить состояние больных с аутоиммунными заболеваниями и снизить темпы прогрессирования заболевания.

Список литературы

- Гриневиц В. Б., Захарченко М. М. Современные представления о значении кишечного микробиоценоза человека. Способы коррекции его нарушений // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2003. № 3. С. 13—20.
- Computational profiling of the gut-brain axis: microflora dysbiosis insights to neurological disorders / Dovrolis N., Kolios G., Spyrou G. M., Maroulakou I. // Briefings in Bioinformatics. 2017. Nov. 27. Vol. 20, Issue 3. P. 825—841. DOI: <https://doi.org/10.1093/bib/bbx154>.
- The gut-brain axis: Interactions between enteric microbiota central and enteric nervous systems / M. Carabotti, A. Scirocco, M. A. Maselli, C. Severi // *Ann Gastroenterol*. 2015. No. 28 (2). P. 203—209. PMID: 25830558.
- Microbiota dysbiosis controls the neuroinflammatory response after stroke / V. Singh, S. Roth, G. Llovera [et al.] // *J. Neurosci*. 2016. Jul 13; 36 (28): 7428—7440. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1114-16.2016.
- Lederberg J. and McCray A. 'Ome Sweet 'Omics — A Genealogical Treasury of Words // *The Scientist*. 2001. No. 15 (7). P. 8. URL: <https://lhncbc.nlm.nih.gov/publication/lhncbc-2001-047>.
- Мечников И. И. Этюды оптимизма. 2-е изд. М., 1909. 282 с., ил. (на фр. яз. 1907).
- The treatment-naïve microbiome in new-onset Crohn's disease / D. Gevers, S. Kugathasan, L. A. Denson [et al.] // *Cell Host & Microbe*. 2014. Vol. 15, Issue 3. P. 382—392. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2014.02.005>.
- Белобородова Н. В. Метаболизм микробиоты при критических состояниях (обзор и постулаты) // *Общая реаниматология*. 2019. Т. 15, № 6. С. 62—79. DOI: <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2019-6-62-79>.
- Berg R. D. The indigenous gastrointestinal microflora // *Trend Microbial*. 1996. No. 4 (11). P. 430—435. DOI: 10.1016/0966-842x(96)10057-3.
- Kelly D., Mudler I. E. Microbiome and immunological interaction // *Nutr. Rew*. 2012. No. 70. C. 18—30. DOI: 10.1111/j.1753-4887.2012.00498.
- Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. Human Microbiome Project Consortium // *Nature*. 2012 Jun 13. 486 (7402). P. 207—214. DOI: 10.1038/nature11234.
- Mandal R. S., Saha S., Das S. Metagenomic surveys of gut microbiota // *Genomics, Proteomics & Bioinformatics*. 2015. Vol. 13, Issue 3. P. 148—158. DOI: 10.1016/j.gpb.2015.02.005.
- Iannitti T., Palmieri B. Therapeutic use of probiotic formulations in clinical practice // *Clin. Nutr*. 2010 Dec. No. 29 (6). C. 701—725. DOI: 10.1016/j.clnu.2010.05.004.
- Host-gut microbiota metabolic interactions / J. K. Nicholson, E. Holmes, J. Kinross [et al.] // *Science*. June 2012. 336 (6086): 1262—7. DOI: 10.1126/science.1223813.
- Оден М. Роды и эволюция Homo Sapiens (Childbirth and the evolution of Homo sapiens, 2014) / пер. с англ. М.: Изд-во Назаровых, 2016. 200 с. URL: <https://www.livelib.ru/book/1001263854-rody-i-evolyutsiya-homo-sapiens-mishel-oden>.
- Prostor L. M. The Human Microbiome Project in 2011 and beyond // *Cell Host & Microbe*. 2011. Vol. 10. Issue 4. P. 287—291. DOI: 10.1016/j.chom.2011.10.001.
- Tyakht A. V., Kustrukova E. S., Govorun V. M. Human gut microbiota community structures in urban and rural populations in Russia // *Nature Communications*. 2013. Vol. 4, Article number: 2469. DOI: 10.1038/ncomms3469.
- Черневская Е. А., Белобородова Н. В. Микробиота кишечника при критических состояниях (обзор) // *Общая реаниматология*. 2018. Т. 14. № 5. С. 96—119. DOI: <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2018-5-96-119>.
- Qin J., Li R., Wang J. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing // *Nature*. 2010. Vol. 464. P. 59—65. DOI: 10.1038/nature08821.
- An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest / P. J. Turnbaugh, R. E. Ley, M. A. Mahowald [et al.] // *Nature*. 2006. Vol. 444. P. 1027—1031. DOI: 10.1038/nature05414.
- The Firmicutes/Bacteroides ratio of the human microbiota changes with age / D. Mariat, O. Firmesse, F. Levenez [et al.] // *BMC Microbiology*. 2009. Vol. 9. Article number: 123. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2180-9-123>.
- Rajilić-Stojanović M., Smidt H., De Vos W. M. Diversity of the human gastrointestinal tract microbiota revisited // *Environmental Microbiology*. 2007. Vol. 9, Issue 9. P. 2125—2136. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1462-2920.2007.01369.x>.
- Gut microbiota in health and disease / I. Serikov, S. L. Russell, L. C. M. Antunes and B. B. Finlay // *Physiol Rev*. 2010. Vol. 90, No 3. P. 859—904. DOI: 10.1152/physrev.00045.2009.
- Cho I. & Blaser M. J. The human microbiome: at the interface of health and disease // *Nature Reviews Genetics*. 2012. Vol. 13. C. 260—270. DOI: 10.1038/nrg3182.
- A metagenomic insight into our gut's microbiome / P. Lepage, M. C. Leclerc, M. Joossens [et al.] // *Gut*. 2013 Jan; 62 (1): 146—58. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301805. Epub 2012 Apr 23. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-301805.
- An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest / P. J. Turnbaugh, R. E. Ley, M. A. Mahowald [et al.] *Nature*. 2006. Dec 21; 444 (7122): P. 1027—31. DOI: 10.1038/nature05414.
- Барышникова Н. В. Генетические особенности *Helicobacter pylori* у больных язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2009. № 7. С. 80—82. URL: eLIBRARY ID: 33601124.
- The microbiome of the urinary tract — a role beyond infection / S. A. Whiteside, H. Razvi, S. Dave [et al.] // *Nature Reviews Urology*. 2015. No. 12. P. 81—90. DOI: 10.1038/nrurol.2014.361.
- The microbiome of the urinary tract—a role beyond infection / R. E. Ley, D. A. Peterson, J. I. Gordon. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine // *Cell*. 2006 Feb 24. Vol. 124 (4). P. 837-848. DOI: 10.1016/j.cell.2006.02.017.
- Martínez I., Müller C. E., Walter J. Long-term temporal analysis of the human fecal microbiota revealed a stable core of dominant bacterial species // *PLoS One*. 2013 Jul 16; 8 (7): e69621. DOI: 10.1371/journal.pone.0069621.
- The human urine virome in association with urinary tract infections / T. M. Santiago-Rodriguez, M. Ly, N. Bonilla and D. T. Pride // *Front. Microbiol*. 2015. Jan 23; 6: 14. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00014>.
- Ackerman A. L., Underhill D. M. The mycobiome of the human urinary tract: potential roles for fungi in urology // *Ann Transl Med*. 2017 Jan; 5 (2): P. 31. DOI: 10.21037/atm.2016.12.69.
- The function of our microbiota: who is out there and what do they do? / N. Oltmann, H. Smidt, W. M. de Vos, C. Belzer // *Front Cell Infect Microbiol*. 2012. Vol. 9, no. 2. P. 104. DOI: 10.3389/fcimb.2012.00104.
- Макарова С. Г., Броева М. И. Влияние различных факторов на ранние этапы формирования кишечной микробиоты // *Педиатрическая фармакология*. 2016. Т. 13, № 3. С. 270—282. DOI: <https://doi.org/10.15690/pf.v13i3.1577>.
- A core gut microbiome in obese and lean twins / P. J. Turnbaugh, M. Hamady, T. Yatsunenko [et al.] // *Nature*. 2009 Jan 22; 457 (7228): 480—484. DOI: 10.1038/nature07540.
- Dethlefsen L., McFall-Ngai M. & Relman D. A. An ecological and evolutionary perspective on human-microbe mutualism

and disease // *Nature*. 2007 Oct. Vol. 449 (7164). P. 811—8. DOI: 10.1038/nature06245.

37. Everard A., Cani P. D. Gut microbiota and GLP-1 // *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2014 Sep. Vol. 15 (3). P. 189—196. DOI: 10.1007/s11154-014-9288-6.

38. Ohnmacht C. Microbiota, regulatory T cell subsets, and allergic disorders // *Allergo Journal International*. 2016. Vol. 25 (5). P. 114—123. DOI: 10.1007/s40629-016-0118-0.

39. Oshima T. & Miwa H. Gastrointestinal mucosal barrier function and diseases // *J Gastroenterology*. 2016. Vol. 51 (8). P. 768—778. DOI: 10.1007/s00535-016-1207-z.

40. Farré R., Vicario M. Abnormal Barrier Function in Gastrointestinal Disorders // *Handb Exp Pharmacol*. 2017. Vol. 239. P. 193—217. DOI: 10.1007/164_2016_107.

41. Pathobiont release from dysbiotic gut microbiota biofilms in intestinal inflammatory diseases: a role for iron? / A. G. Buret, J.-P. Motta, T. Allain [et al.] // *J Biomed. Sci*. 2019. Vol. 26 (1). P. 1. DOI: 10.1186/s12929-018-0495-4.

42. The jejunum of diarrhea-predominant irritable bowel syndrome shows molecular alterations in the tight junction signaling pathway that are associated with mucosal pathobiology and clinical manifestations / C. Martínez, M. Vicario, L. Ramos [et al.] // *Am J Gastroenterol*. 2012 May. 107 (5). P. 736—746. DOI: 10.1038/ajg.2011.472.

43. Марков А. Г., Вешнякова А. Ю., Круг С., Милац С. Экспрессия белков плотных контактов в эпителии тонкой кишки крысы // *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова*. 2007. Т. 93. № 9. С. 1043—1054. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=9603019>.

44. Энтеропатия с нарушением мембранного пищеварения / А. И. Парфенов, Н. И. Белостоцкий, С. Р. Дбар [и др.] // *Эффективная фармакотерапия*. 2018. № 16 (2). С. 20—27. eLIBRARY ID: 35192164.

45. Noble E. E., Hsu T. M., and Kanoski S. E. Gut to brain dysbiosis: mechanisms linking western diet consumption, the microbiome and cognitive impairment // *Front. Behav. Neurosci*. 2017. No. 11. P. 9. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2017.00009>.

46. The Gut Microflora and its Metabolites Regulate the Molecular Crosstalk between Diabetes and Neurodegeneration / S. Westfal, N. Lomis, S. P. Singh [et al.] // *J Diabetes Metab*. Vol. 6. Issue 8 P. 1—16. DOI: 10.4172/2155-6156.1000557.

47. Роль микробиоты в формировании аутоиммунного воспаления при воспалительных заболеваниях кишечника / Данилова Н. А., Валеева А. Р., Абдулхаков С. Р. [и др.] // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2017. № 7 (143). С. 121—125. URL: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=30507329>.

48. POH-1 deubiquitinates pro-interleukin-1 β restricts inflammasome activity / Li Zhang, Yun Liu, Boshi Wang [et al.] // *Nat Commun*. 2018 Oct 12; 9 (1): 4225. DOI: 10.1038/s41467-018-06455-z.

49. Cassel S. L., Sutterwala F. S. Sterile inflammatory responses mediated by the NLRP3 inflammasome // *Eur J Immunol*. 2010 Mar. No. 40 (3). P. 607—611. DOI: 10.1002/eji.200940207.

50. Caspi R. R. A look at autoimmunity and inflammation in the eye // *J Clin Invest*. 2010. 120: 3073—83. DOI: <https://doi.org/10.1167/iov.15-17280>.

51. Microbiota-Dependent Activation of an Autoreactive T Cell Receptor Provokes Autoimmunity in an Immunologically Privileged Site / R. Horai, C. R. Zárate-Bladés, P. Dillenburg-Pilla [et al.] // *Immunity*. 2015. Aug 18. 43 (2). P. 343—353. DOI: 10.1016/j.immuni.2015.07.014.

52. Состав микробиоты кишечника и популяций циркулирующих Th-клеток у пациентов с рассеянным склерозом / И. Н. Абдурасулова, Е. А. Тарасова, И. В. Кудрявцев [и др.] //

Инфекция и иммунитет. 2019. Т. 9. № 3—4. P. 504—522. <https://doi.org/10.15789/2220-7619-2019-3-4-504-522>.

53. Дисбиоз (дисбактериоз) кишечника: современное состояние проблемы, комплексная диагностика и лечебная коррекция / Ардатская М. Д., Бельмер С. В., Добрица В. П. [и др.] // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2005. № 5. С. 13—50.

54. Type 1 interferons and microbial metabolites of tryptophan modulate astrocyte and Central nervous System inflammation via the aryl hydrocarbon receptor / W. Rothhammer, I. D. Maccanfroni, L. Bunsen [et al.] // *Nature medicine*. 2016 Jun; 22 (6): 586—597. DOI: 10.1038/nm.4106.

55. Gut bacteria from multiple sclerosis patients modulate human T-cells and exacerbate symptoms in mouse models / E. Cekanaviciute, B. B. Yoo, T. F. Runia [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2017 Oct 3. Vol. 114 (40). P. 10713—10718. DOI: 10.1073/pnas.1711235114.

56. Лившиц Карлос, Захарова И. Н., Дмитриева Ю. А. Влияние кишечного микробиома в норме и патологии на здоровье человека // *Медицинский Совет*. 2017. № 1. С. 155—159. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-1-155-159>.

57. Мунблит Д. Б., Корсунский И. А. Про- и пребиотики в профилактике лечения аллергических заболеваний // *РМЖ*. 2016. № 6 (1). С. 354—357.

58. Гриневич В. Б., Сас Е. И., Ефимов О. И., Щербина Н. Н. Коррекция дисбиоза кишечника — фактор преодоления инсулинорезистентности // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2009. № 19 (1, Прил. 33). С. 90—91.

59. Бурева С. А. Необходимость применения метабиотиков в комплексной терапии больных с кандидозом органов пищеварительного тракта // *РМЖ*. 2015. № 19. С. 1179.

60. Exercise Modifies the Gut Microbiota with Positive Health Effect / V. Monda, I. Villano, A. Messina [et al.] // *Oxid Med Cell Longev*. 2017. No. 383. P. 1972. DOI: 10.1155/2017/3831972.

Надійшла до редакції 02.07.2020

ТЕРЕЩЕНКО Людмила Павлівна, кандидат медичних наук, провідний науковий співробітник відділу аутоімунних та дегенеративних захворювань нервової системи. Центр розсіяного склерозу Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України» (ДУ «ІНПН НАМН України»), м. Харків, Україна; e-mail: tereshchenkoLP@gmail.com

ВОЛОШИНА Наталія Петрівна, доктор медичних наук, професор, науковий керівник відділу аутоімунних та дегенеративних захворювань нервової системи. Центр розсіяного склерозу ДДУ «ІНПН НАМН України», м. Харків, Україна; e-mail: proapril@gmail.com

TERESHCHENKO Liudmyla, MD, PhD, Leading Researcher of the Department of Autoimmune and Degenerative Diseases of Nervous System. Center of Multiple Sclerosis of the State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" ("INPN of the NAMS of Ukraine" SI), Kharkiv, Ukraine; e-mail: tereshchenkoLP@gmail.com

VOLOSHYNA Nataliya, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department of Autoimmune and Degenerative Diseases of Nervous System. Center of Multiple Sclerosis of the "INPN of the NAMS of Ukraine" SI, Kharkiv, Ukraine; e-mail: proapril@gmail.com

Л. М. Юр'єва, Ю. В. Лященко
**ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ДИССОМНІЧНИХ ПОРУШЕНЬ
У ХВОРИХ НА ТРИВОЖНО-ДЕПРЕСИВНІ РОЗЛАДИ
(огляд літератури)**

Л. Н. Юрьева, Ю. В. Лященко
**Диагностика и лечение диссомнических нарушений у больных с тревожно-депрессивными расстройствами
(обзор литературы)**

L. Yuryeva, Yu. Liashchenko
**Diagnosis and treatment of dyssomnic impairment in patients with anxiety-depressive disorders
(literature review)**

Порушення сну є однією з найчастіших скарг у пацієнтів, які звертаються по медичну допомогу. Так само диссомнічні розлади часто супроводжуються іншими соматичними і психічними захворюваннями. Найбільша коморбідність порушень сну помічена з тривожними і депресивними розладами, взаємозв'язок яких визначається як двоспрямований, і які можуть посилювати перебіг один одного, а так само впливати на результати лікування і виникнення рецидиву в подальшому. Метою цієї статті було проведення систематичного літературного огляду низки досліджень, що стосувалися вивчення питань взаємозв'язку тривожно-депресивних розладів і порушень сну, особливостей оцінки та сучасних підходів терапевтичного впливу. В результаті систематичного пошуку літератури були відібрані 25 досліджень для подальшого аналізу. Критеріями відбору були наявність інформації про взаємний вплив розладів сну на перебіг станів тривожно-депресивного спектра, способів контролю і самоконтролю порушень сну у пацієнтів, а також підходів фармакологічного і психотерапевтичного впливу. У більшій частині досліджень повідомлялося про успішне застосування психоосвітньої роботи, когнітивно-поведінкової психотерапії (індивідуальної, групової) й особистісно-орієнтованої психотерапії з метою корекції сну у пацієнтів, водночас було відзначено, що відновлення сну приводило до суттєвого поліпшення коморбідних станів. Так само було виявлено, що найбільш досліджуваними порушення сну були при депресивному розладі, тоді як взаємозв'язок і способи корекції диссомнії при тривожних розладах вивчено недостатньо.

Отже, подальші дослідження, спрямовані на розширення способів корекції сну при тривожних станах, і створення відповідних диференційованих реабілітаційних програм лікування хворих на тривожно-депресивні розлади з порушеннями сну внесли б вагомий внесок в розвиток клінічної медико-психологічної та психіатричної практики.

Ключові слова: депресія, лікування диссомнії, психофармакотерапія, психотерапія, розлади сну, тривога

Нарушения сна — одна из наиболее частых жалоб у пациентов, обращающихся за медицинской помощью. В свою очередь, диссомнические расстройства часто сопутствуют другим соматическим и психическим заболеваниям. Наибольшая коморбидность нарушений сна замечена с тревожными и депрессивными расстройствами, взаимосвязь которых определяется как двунаправленная, и которые могут усугублять течение друг друга, а также влиять на результаты лечения и возникновения рецидива в дальнейшем. Целью настоящей статьи являлось проведение систематического литературного обзора ряда исследований, касающихся изучения вопросов взаимосвязи тревожно-депрессивных расстройств и нарушений сна, особенностей оценки и существующих подходов терапевтического воздействия. В результате систематического поиска литературы были отобраны 25 исследований для дальнейшего анализа. Критериями отбора были наличие информации о взаимном влиянии расстройств сна на течение состояний тревожно-депрессивного спектра, способов контроля и самоконтроля нарушений сна у пациентов, а также подходов фармакологического и психотерапевтического воздействия. В большинстве исследований сообщалось об успешном применении психообразовательной работы, когнитивно-поведенческой психотерапии (индивидуальной, групповой) и личностно-ориентированной психотерапии с целью коррекции сна у пациентов, при этом было отмечено, что восстановление сна приводило к значительному улучшению коморбидного состояния. Также было обнаружено, что наиболее исследуемыми нарушениями сна были при депрессивном расстройстве, в то время как взаимосвязь и способы коррекции диссомнии при тревожных расстройствах изучены недостаточно.

Таким образом, дальнейшие исследования, направленные на расширение способов коррекции сна при тревожных состояниях, и создание соответствующих дифференцированных реабилитационных программ лечения больных тревожно-депрессивными расстройствами с нарушениями сна внесли бы значительный вклад в развитие клинической медико-психологической и психиатрической практики.

Ключевые слова: депрессия, лечение диссомнии, психофармакотерапия, психотерапия, расстройства сна, тревога

Sleep disorders are one of the most common complaints in patients seeking medical attention. In turn, dyssomnic disorders are often associated with other somatic and mental illnesses. The greatest comorbidity of sleep disorders is seen with anxiety and depressive disorders. The relationship, which is defined as bi-directional and can aggravate the course of each other, as well as affect the results of treatment and the occurrence of relapse in the future. The purpose of this article was to conduct a systematic literature review of a number of studies related to the study of the relationship between anxiety-depressive disorders and sleep disorders, assessment features and existing therapeutic approaches. As a result of a systematic literature search, 25 studies were selected for further analysis. The inclusion criteria were the availability of information on the mutual influence of sleep disorders on the course of states of the anxiety-depressive spectrum, methods of monitoring and self-monitoring sleep disorders in patients, as well as approaches of pharmacological and psychotherapeutic influence. Most studies reported the successful use of psychoeducational work, cognitive-behavioral therapy (individual, group), and person-centered psychotherapy to correct sleep in patients, and it was noted that sleep recovery led to a significant improvement in comorbidity. It was also found that the most studied sleep disorders were in depressive disorder, while the relationship and methods of correcting dyssomnias in anxiety disorders have not been studied enough.

Thus, further research aimed at expanding the methods of sleep correction in anxiety states and the creation of appropriate differentiated rehabilitation programs for the treatment of patients with anxiety-depressive disorders with sleep disorders would make a significant contribution to the development of clinical medical, psychological and psychiatric practice.

Key words: depression, dyssomnia treatment, psychopharmacotherapy, psychotherapy, sleep disorders, anxiety

Сон — є фундаментальним робочим станом центральної нервової системи, що займає до третини людського життя. Біологія сну взаємно пов'язана з регуляцією емоцій і її нейрофізіологічними субстратами. Відомо, що гени, пов'язані з циркадними ритмами, асоціюються з низкою психічних розладів. Дофамінергічна та серотонінергічна функції взаємодіють з циркадними і сонними біологічними механізмами. Ці нові результати були внесені в нову трансдіагностичну і просторову етіологічну і клінічну перспективу проблем зі сном в психопатології [10].

Порушення сну і неспання є відмінною рисою психічних розладів. В одній з праць було показано, що у тих, хто страждає на первинну тривожність або розлади настрою, виявлено виражені труднощі засипання з поганою і нестабільною консолідацією сну [22].

У дослідженнях, в яких відстежували паттерни сну протягом періоду тривоги і депресії, початок порушення сну зазвичай припадав на момент прояву симптомів (наприклад, в 80 % випадків тривоги) і часто передував рецидиву розладів (наприклад, 56 % випадків розладу настрою) [12]. Отримані дані відповідають повідомленням про те, що поганий сон є чинником ризику в розвитку і підтримці розладів настрою. Також було показано, що проблемний сон посилює тяжкість симптомів і може відображати загальний вплив сну на здатність регулювати емоції. Підтверджуючи міцний зв'язок між настроєм і сном, у 40—50 % людей, що страждають від проблем зі сном, одночасно спостерігається психічний розлад [16].

Безсоння було підтверджене як чинник ризику розвитку психічних розладів в майбутньому, де люди, які повідомляють про безсоння або погану якість сну, можуть піддаватися більш високому ризику рецидиву депресії протягом усього життя [19].

Крім того, варто наголосити, що наявність тривалих порушень сну у хворих на тривожно-депресивні розлади підвищує ризик суїцидальних думок і поведінки.

У частині досліджень надавали увагу взаємозв'язку задоволеності життям, як компоненту суб'єктивного благополуччя, і якості сну. Це стосується когнітивних суджень, які залишаються досить постійними навіть протягом тривалішого періоду [18].

В одному з досліджень виявили, що депресивні симптоми та задоволеність життям були великою мірою пов'язані з якістю сну, акцентуючи важливість стабільних і динамічних особливостей настрою на паттерни сну. Результати досліджень показали, що ці взаємозв'язки якнайкраще відображали, зважаючи на спільний вплив симптомів депресії і задоволеності життям, з вираженішими симптомами депресії, що асоціюються з суттєво гіршою якістю сну, особливо серед людей з нижчим рівнем задоволеності життям. Так само було виявлено, що учасники з депресивними симптомами мали набагато гіршу якість сну, якщо вони належали до незадоволеної групи, чим якби вони належали до задоволеної групи [18].

Загалом, попередні дослідження показують, що порушення сну може слугувати одним з чинників ризику виникнення, персистенції і рецидиву депресії [21].

Поширеність диссомнічних порушень серед населення залежить від їх виявлення і коливається від 6 % (клінічний діагноз безсоння) до 48 % (труднощі

з ініціацією чи підтримкою сну або раннім уранішнім пробудженням) [18]. Відповідно до деяких досліджень, захворюваність на безсоння була вищою у жінок та може зростати в певні моменти життя (наприклад, вагітність, післяпологовий період та менопауза) [24]. Безсоння (за DSM5) спостерігалось найчастіше серед пацієнтів з депресивним розладом (45,0 %), за яким йшов тривожний розлад (33,0 %) [23]. Двофакторний аналіз показав, що люди з розладом безсоння за DSM-5 відрізнялися від пацієнтів без розладу, і відображає більшу поширеність серед молодшої вікової групи (від 21 до 39 років), безробітних, тих, хто мав низький рівень фізичної активності, тих, хто мав вторинний психіатричний діагноз, і тих, хто вживав ліки для сну [23].

Серйозна зміна була зроблена відповідно до рекомендацій Державного інституту науки США про стан науки 2005 року щодо класифікації розладів безсоння. Робоча група DSM-5 з розладів сну і неспання взяла до уваги патологічні й етіологічні чинники, пов'язані з розладами сну і неспання, і додала ці зміни з метою підвищення одноманітності і узгодженості серед медичних працівників під час оцінювання і лікування пацієнтів з різними диссомнічними розладами. Отже, дослідження феномена безсоння DSM-5 серед осіб з психічними розладами стає більш значущим без потреби диференціювати первинне і вторинне безсоння і дає змогу проводити коректне порівняння з іншими групами населення [23].

Найбільш вивченими з точки зору порушень сну є депресивні розлади, тоді як серед тривожних — генералізований тривожний розлад, панічний розлад, посттравматичний стресовий розлад (ПТСР). Водночас праць, присвячених клінічно значущим особливостям розладів сну і впливу їх на перебіг і лікування інших тривожних станів, недостатньо.

У даних літератури описують численні способи оцінювання диссомнічних розладів. До них належать різноманітні інструменти самозвітів, наприклад, найбільш інформативний Пітсбурзький опитувальник якості сну, Індекс тяжкості безсоння, щоденник сну, який пацієнт заповнює протягом 1—2 тижнів, та ін. Для об'єктивного оцінювання порушень сну «золотим» стандартом вважають полісомнографію [10] та наручну актіографію [25].

Метааналіз полісомнографічних досліджень при деяких психічних розладах, зокрема і депресивних і тривожних розладах, виявив зниження ефективності, тривалості сну, труднощі з ініціацією [10].

Лікування порушень сну у хворих на тривожно-депресивні розлади має бути комплексним і мати в своєму складі психофармакотерапію, психотерапію і соціально-середовищний вплив.

Спектр препаратів, які використовують при розладах сну, досить великий, причому не усі вони належать до істинних снодійних засобів, а нерідко є представниками різних класів психотропних засобів [6, 7].

З ускладненням клінічної картини і хронізацією тривоги перевагу віддають антидепресантам або комбінованій терапії. До препаратів першої лінії лікування хронічних тривожних розладів належать селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну та бензодіазепінові анксиолітики, які використовують

для купірування гострих симптомів тривоги. Усі вищезазначені препарати, коригуючи стан емоційної сфери, тією чи іншою мірою впливають на сон людини. Вони спрощують засипання, зменшують кількість і тривалість нічних пробуджень, таким способом впливаючи на процеси відновлення, що відбуваються під час нічного сну [1, 3, 4].

Проте, багато з антидепресантів можуть так само і несприятливо впливати на сон, особливо спричиняючи або посилюючи безсоння, сонливість в денний час або седативний ефект, а також мають обмежений час приймання, що суттєво може порушувати соціальне функціонування [5, 17, 19]. З огляду на двоспрямованість зв'язку між психічним захворюванням і безсонням, призначення препаратів, які покращують якість сну, можуть бути раціональним підходом для поліпшення медичного стану психіатричних пацієнтів [4, 19].

Крім того, приймання похідних бензодіазепінів може супроводжуватися формуванням звикання, залежності, потребою постійно збільшувати дозу препарату при тривалому вживанні. Ці препарати, зазвичай, підвищують вірогідність появи апное уві сні [8], можуть спричиняти соматичні ускладнення [1, 3].

До сучасних гіпнотиків належать похідні циклопіролона (зопіклон) і імідазопіридина (золпідем). Серед їхніх переваг є відсутність звикання, короткий період напіввиведення і, як наслідок, відсутність порушень денного неспання [3].

Останнім часом з'явилися ряд агоністів рецепторів мелатоніна для лікування розладів сну: рамелтеон для лікування безсоння, що характеризується труднощами з початком сну, агомелатин для лікування депресії і пов'язаних з нею порушень сну [19].

Результати відкритого дослідження показали, що у пацієнтів з тривожним розладом рамелтеон (8 мг, 12-тижневе відкрите приймання, $n = 27$) показав істотне поліпшення параметрів сну (короткий час очікування, збільшення загального часу сну (*TST*) і зменшення денної сонливості), а також зниження симптомів тривоги. Так само агомелатин (25 мг/день протягом 6 тижнів) сприяв відновленню архітектури сну у пацієнтів з депресією, як показали полісомнографічні записи, поліпшенню якості і безперервності сну і збільшенню тривалості повільного сну (*SWS*) без зміни часу сну зі швидким рухом очей (*REM*) [19].

Сучасні снодійні препарати дають змогу отримати потрібну снодійну дію, що не супроводжується негативними змінами структури сну і якості подальшого неспання [6] і досить широко доступні, проте можуть призвести до толерантності при повторному застосуванні, спричиняти залежність. Останніми роками все більше з'являється досліджень з приводу застосування різних видів психотерапевтичного впливу на порушення сну, коморбідні з депресивними і тривожними розладами.

В одному з досліджень, де вивчали зв'язок між лікуванням безсоння із застосуванням когнітивно-поведінкової психотерапії і усуненням коморбідної тривоги і депресії, було виявлено, що тривожність і депресивні стани мають тенденцію поліпшуватися за допомогою втручань, спрямованих на безсоння, навіть без специфічного усунення симптомів коморбідних станів [11]. Також було зазначено більше

зниження симптомів тривоги і депресії після когнітивно-поведінкової терапії в підгрупі пацієнтів з супутніми захворюваннями порівняно з групою пацієнтів без них. Попередні дослідження показали, що проблеми зі сном, якщо на них не спрямоване лікування, зазвичай, зберігаються навіть при поліпшенні основних симптомів розладів тривоги і депресії. Показуючи, що лікування проблеми зі сном робить благотворний вплив на коморбідну депресію і симптоми тривоги, це дослідження додатково підтверджує важливість розв'язання проблем зі сном за допомогою специфічних для сну втручань [11].

Когнітивно-поведінкова терапія (КПТ) розладів сну, зазвичай, має декілька компонентів, як-от терапія обмеження сну, терапія з контролем стимулу, гігієна сну, когнітивна терапія, а іноді і розслаблювальні втручання (зменшення фізіологічного збудження) [7, 14, 15]. КПТ є ефективним засобом для зменшення затримки сну, часу неспання після настання сну і ранніх уранішніх пробуджень, а також підвищення ефективності сну. Крім того, порівняльний метааналіз показав, що КПТ впливає так само добре, як фармакотерапія або навіть трохи краще в короткостроковій перспективі, з чудовими результатами в довгостроковій перспективі. Грунтуючись на цих і інших висновках, Американська академія медицини сну рекомендувала когнітивно-поведінкову терапію як лікування першої лінії при безсонні [9, 12, 14, 15].

У вивченій літературі є декілька досліджень, які показують, що лікування коморбідного безсоння не лише поліпшує сон, але також зменшує важкість і/або поліпшує переносимість симптомів коморбідного стану (наприклад, приводить до поліпшення лікування при болю, депресії, посттравматичному стресовому розладі). Когнітивно-поведінкова терапія при порушеннях сну фокусується на латентності сну і неспання після початку сну як мішенях для втручання (в сукупності оцінюваного як ефективність сну). Результатів в цих сферах досягають через зменшення можливості сну (або безпосередньо з його обмеженням, або з контролем стимулу) і таким способом загального часу сну [14].

Є більш ранні дослідження застосування КПТ за допомогою телефону, Інтернету, що з економічної точки зору вигідніше порівняно з безпосередньою роботою з психотерапевтом [9]. Результати цих досліджень продемонстрували досить високу ефективність подібної дії.

Одне з досліджень було зосереджено на лікуванні страхітливих сновидінь як однієї з форм диссомнічних порушень, яка часто поєднується з психічними захворюваннями, пов'язаними з травмою, як-от посттравматичний стресовий розлад (ПТСР), за допомогою репетиційної терапії зображень (РТЗ) [13]. У метааналізі було показано, що РТЗ поліпшує якість сну при одночасному зниженні частоти нічних кошмарів і інших симптомів ПТСР, надаючи більше доказів того, що супутні розлади настрою можуть реагувати на лікування, націлене на якість сну. Крім того, було відзначено, що короточасне лікування безсоння зменшує реакцію мигдалини на подразливі подразники, що вказує на те, що мигдалина може бути основною мішенню під час лікування розладів сну [13].

За результатами порівняльного дослідження ефективності особистісно-орієнтованої (реконструктивної) і когнітивно-поведінкової психотерапії при тривожних розладах невротичного рівня з інсомнією було продемонстровано, що ефективними виявляються як когнітивно-поведінкова, так і особистісно-орієнтована психотерапія. Проте особистісно-орієнтована психотерапія дає змогу досягти більш вираженого і стабільного поліпшення стану пацієнтів. Можна припустити, що це відбувається завдяки дії на глибинні інтерперсональні структури, що зачіпають не лише симптоматичний або адаптаційний рівень, але й основні невротичні механізми, зокрема й такі, що мають і неусвідомлюваний характер. Це зумовлено, насамперед, патогенетичною спрямованістю терапевтичної дії, що зачіпає когнітивну, емоційну, поведінкову сфери, та вирішує внутрішньоособистісні суперечності, які лежать в основі формування невротичних порушень. Проведене дослідження дає підставу наголосити пріоритет психотерапевтичних методів в лікуванні невротичних розладів тривожного рівня з диссомнічним синдромом порівняно з медикаментозною дією й обґрунтовувати доцільність застосування особистісно-орієнтованої психотерапії для забезпечення більшої ефективності терапії [2].

Проте, на наш погляд, застосування психотерапевтичних методів впливу на порушення сну, що коморбідні з тривожними розладами, вивчене недостатньо і потребує додаткових досліджень. У літературі більшою мірою увага зосереджена на лікуванні розладів сну при депресивних розладах і досить мало досліджень, які присвячені вивченню питання терапії безсоння при тривожних станах. Так само ми вважаємо, що розроблення відповідних алгоритмів лікування порушень сну при тривожно-депресивних розладах суттєво полегшило б застосування психотерапевтичних методів впливу в умовах практичної медицини.

Був проведений систематичний пошук журналів і баз даних для статей, які стосувалися вивчення питань взаємозв'язку порушень сну у пацієнтів з різними тривожно-депресивними розладами, впливу порушень сну, коморбідних з тривожно-депресивними розладами, на якість життя пацієнтів, а також медикаментозних та психотерапевтичних підходів дії. Дослідження були ідентифіковані за допомогою баз даних Google Scholar, Web of Science, PubMed, Cyberleninka. Виконуючи пошук, ми використали такі пошукові терміни: розлади сну, тривога, депресія, систематична література, підходи лікування, медикаментозне лікування, когнітивно-поведінкова терапія; sleep disorders, anxiety, depression, systematic literature, treatment approaches, drug treatment, cognitive behavioral therapy.

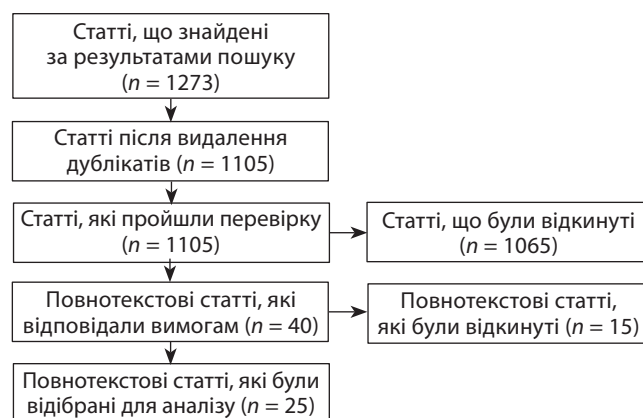
Критерії відбору. Література була відібрана для розгляду, якщо в ній повідомлялося про взаємний вплив розладів сну на перебіг тривожно-депресивних розладів, способи виявлення, контролю і самоконтролю порушень сну у осіб, що хворіють на тривожні і депресивні розлади. Також розглядали статті, в яких вивчали питання психологічних і психопатологічних особливостей хворих на тривожно-депресивні розлади з порушеннями сну, дослідження, де вивчали питання якості життя з вищезгаданими станами. Вивчали матеріали, які стосувались підходів до лікування диссомнічних

порушень, коморбідних з тривожно-депресивними розладами, фокус уваги був звернений на сучасне застосування як медикаментозних засобів, так і способів психотерапевтичного впливу.

Документи, які не відповідали критеріям відбору, а також якщо повідомлялося про наявність у осіб в досліджуваній групі важких соматичних захворювань, важкої органічної патології головного мозку, залежних станів або токсичних дій, було відкинуто. Так само не розглядали матеріали, де вік пацієнта, що страждає порушенням сну, коморбідним з тривожно-депресивним розладом, був понад 59 років і менш ніж 18 років. Статті, в яких описували порушення сну у осіб, що страждають тривожними або депресивними розладами, проте в них були відсутні критерії, чи це захворювання було офіційно не підтверджено, відкинуто.

Автори розглядали літературу без будь-яких обмежень щодо дати публікації. Статті мали бути опубліковані в рецензованих журналах. Неопубліковані статті, дисертації, а також книги не розглядали.

Пошук був завершений в жовтні 2019 року, в результаті якого було знайдено всього 1273 роботи. Реферати і назви були перевірені на предмет актуальності, надалі було розглянуто 40 повних текстів, з яких 25 були остаточно відібрані для дослідження (рисунк).



Процедура відбору публікацій

Статті, які були відібрані для вивчення, описували сучасне уявлення про вплив порушень сну на перебіг коморбідних психічних захворювань, зокрема депресивних і тривожних розладів. Зв'язок між сном і тривожно-депресивними розладами був описаний як складний і визначений двоспрямованою причинністю [23]. Дві статті містили інформацію про способи оцінювання, контролю і самоконтролю порушень сну при тривожно-депресивних розладах, 10 — розкривали клінічні особливості і причинно-наслідкові зв'язки виникнення вищезгаданих станів, а також в них проводили оцінювання якості життя пацієнтів, 13 статей описували дослідження, що стосуються медикаментозного лікування і психотерапевтичної дії на розлади сну при коморбідних тривожних і депресивних станах, серед них — 13 рандомізованих контрольованих досліджень, 3 метааналізи, 2 тематичних дослідження, 5 проспективних контрольованих досліджень і 2 відкритих дослідження (таблиця).

Дані розроблених дослідниками заходів

Перший автор, рік	Країна	Тип статті	Розлад	Заходи
Arnedt J. T., et al. 2013	США	РКД	Хронічне безсоння	КПТ телефоном
Ashworth D. K., et al. 2014	США	РКД	Депресивний розлад з інсомнією	Комбінована терапія: психофармакотерапія + індивідуальна КПТ
Blom K., et al. 2015	США	РКД	Депресивний розлад з інсомнією	Комбінована терапія: психофармакотерапія + індивідуальна КПТ за допомогою Інтернету
Belanger D., et al. 2004	США	Проспективне контрольоване дослідження	Генералізований тривожний розлад	Індивідуальна КПТ
Baglioni C., et al. 2011	США	Метааналіз проведених досліджень	Депресивний розлад з порушенням сну	Проведення аналізу поздовжніх епідеміологічних досліджень
Baglioni C., et al. 2016	США	Метааналіз проведених досліджень	Інсомнія при психічних розладах	Вивчення якості сну шляхом полісомнографії при різних психічних розладах. Аналіз поздовжніх досліджень
Belanger L., et al. 2016	США	РКД		Вивчення впливу коморбідного тривожного чи депресивного розладів на лікування інсомнії
Brasure M., et al. 2016	США	РКД	Інсомнія	Психофармакотерапія (зопіклон, есзопіклон, золпідем, залеплон)
Fairholme C. P., et al. 2014	США	РКД	Соціальна фобія, генералізований тривожний розлад, панічний розлад, обсесивно-компульсивний розлад, депресивний розлад, тривожний розлад, ПТСР, спеціальні фобії	Вивчення та визначення взаємозв'язку між втомлюваністю, порушеннями сну, тривожними та депресивними розладами
Gros P. K., et al. 2009	США	Відкрите дослідження	Генералізований тривожний розлад	Вивчення дії рамелтеону при лікуванні безсоння
Harvey A. G., et al. 2014	США	РКД	Хронічне безсоння	Поведінкова психотерапія, когнітивна психотерапія, КПТ
Huang V., et al. 2016	США	РКД		Вивчення ролі якості сну у взаємозв'язку між особистісними властивостями та депресивним розладом
Jansson-Frojmark M., et al. 2008	США	Проспективне дослідження		Встановлення взаємозв'язку між тривогою, депресією та диссомнічними розладами
Jacobs G. D., et al. 2004	США	РКД	Інсомнія	Комбінована терапія: психофармакотерапія + КПТ
Karavaeva T., et al. 2017	Росія	Тематичне дослідження	Тривожні розлади з диссомнією	Комплексна програма корекції диссомнічних порушень
Karavaeva T., et al. 2018	Росія	Проспективне контрольоване дослідження	Тривожні розлади з порушенням сну	Особистісно-орієнтована психотерапія, КПТ
Klump H., et al. 2017	США	РКД	Генералізований тривожний розлад, депресивний розлад, ПТСР	Вивчення взаємозв'язку між сном та переоцінкою нейрофункціональної активності у пацієнтів з депресією та тривогою
Lacrus M. E., et al. 2016	Німеччина	РКД	Депресивний розлад з інсомнією	Визначення та вивчення взаємозв'язку і взаємовпливу задоволення життям та розвитком й перебігом депресивного розладу і порушень сну
Lemoine P., et al. 2007	США	РКД	Великий депресивний розлад з порушенням сну	Вивчення застосування в лікуванні агомелатину
Maruta N., et al. 2013	Україна	Тематичне дослідження	Тривожні розлади невротичного та органічного походження	Вивчення клініко-психопатологічних особливостей тривожних розладів невротичного та органічного походження та їх динаміки в процесі лікування

Продовження табл.

Перший автор, рік	Країна	Тип статті	Розлад	Заходи
Norell-Clark A., et al. 2015	США	РКД	Депресивний розлад з порушенням сну	Комбінована терапія: психофармакотерапія + групова КПТ, групові тренування розслаблення
Pillai V., et al. 2016	США	Велике проспективне дослідження	Безсоння	Психофармакотерапія
Quera Salva M. A., et al. 2007	США	Відкрите дослідження	Депресивний розлад з порушенням сну	Застосування агомелатину
Smith M. T., et al. 2019	США	Метааналіз досліджень	Порушення сну та пильнування при циркадному ритмі	Вивчення методу оцінки актіографії
Talbot L. S., et al. 2014	США	РКД	ПТСР	Індивідуальна КПТ

Серед варіантів психотерапевтичних дій в дослідженнях описували також проведення групових і індивідуальних сеансів когнітивно-поведінкової терапії за допомогою телефону і Інтернету, проводили порівняльний аналіз ефективності безпосередньої роботи з психотерапевтом, психологом і самостійної роботи пацієнта з інформацією, поданою у вигляді листівок, посібників і брошур. Найбільша ефективність була відзначена при безпосередньому контакті з психотерапевтом, водночас практично однакову ефективність мали психотерапевтичні втручання за допомогою телефону й Інтернету. Самостійна робота пацієнта була визначена як недостатньо ефективна.

Найбільш часто досліджуваними були порушення сну при депресивному розладі, меншою мірою — при генералізованому тривожному розладі, ПТСР.

За результатами дослідження літературних даних треба зазначити, що порушення сну можуть виникати як наслідок тривожно-депресивних розладів, так і провокувати їх. Окрім того, було виявлено, що розлади сну погіршують перебіг тривожних і депресивних проявів, а також підвищують ризик виникнення рецидиву. Крім того, усунення тривожно-депресивної симптоматики не завжди приводить до відновлення здорового сну, що підвищує актуальність поєднаного лікування не лише тривожних і депресивних симптомів, але й безпосередньо порушень сну. Було б доречно брати до уваги ці дані під час розроблення підходів лікування, які повинні мати способи впливу на змінений сон. Суттєвий внесок у розвиток клінічної медико-психологічної і психіатричної практики внесли б дослідження, спрямовані на створення відповідних диференційованих реабілітаційних програм лікування хворих на тривожно-депресивні розлади з порушеннями сну, оскільки, незважаючи на велику кількість наукових праць, присвячених вивченню тривожно-депресивних розладів, питання прогнозу і принципів диференційованого лікування супутніх їм диссомнічних порушень досліджені недостатньо. Так само недостатньо вивчені порушення сну при окремих нозологічних формах серед спектра тривожних розладів, що серйозно ускладнює індивідуальний підхід до лікування і як наслідок — зменшує ефективність результатів терапії.

Загалом, порушення сну досить часто супроводжують тривожно-депресивні розлади і можуть впливати на перебіг і прогнози, мають двоспрямований причин-

но-наслідковий зв'язок, що значною мірою актуалізує нагальну потребу глибшого і повнішого подальшого дослідження.

Треба наголосити, що за результатами багатьох досліджень, найрезультативнішим під час лікування пацієнтів, що хворіють на тривожно-депресивні розлади з порушеннями сну, є комбінування медикаментозного лікування з психотерапевтичним впливом. Водночас найбільш вивченою і досить ефективною є когнітивно-поведінкова психотерапія. Проте, потрібне подальше вивчення з метою повнішого розуміння — які компоненти когнітивно-поведінкової психотерапії працюють краще при лікуванні коморбідних порушень сну, що дасть можливість більш диференційованого підходу до лікування.

Список літератури

1. Быков Ю. В., Ханнанова А. Н., Беккер Р. А. Мелатонин и бензодиазепины в лечении инсомнии: за и против (обзор литературы) // In the World of Scientific Discoveries. 2016. Т. 7 (79). С. 60—72. DOI: <https://doi.org/10.12731/wsd-2016-7-4>.
2. Сравнительное исследование эффективности личностно-ориентированной (реконструктивной) и когнитивно-поведенческой психотерапии при тревожных расстройствах невротического уровня с инсомнией / Караваева Т. А., Михайлов В. А., Васильева А. В. [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуск. 2018. Т. 118 (4). С. 60—66. DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro20181184260>.
3. Корабельникова Е. А. Инсомния у больных с тревожными расстройствами // Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. Спецвыпуск «Сон и его расстройства — 4». 2016. Т. 19. С. 44—50. URL: <https://umedp.ru/upload/iblock/bef/korabelnikova.pdf>.
4. Копчак О. О. Особливості лікувальної тактики при коморбідності інсомнії та тривоги: в пошуках безпечної альтернативи бензодіазепінів // Міжнародний неврологічний журнал. 2019. № 4 (106). С. 47—53. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0713.4.106.2019.174051>.
5. Марута Н. А., Панько Т. В. Особенности диагностики и терапии тревожных расстройств невротического и органического генеза // Український вісник психоневрології. 2013. Т. 21, вип. 1 (74). С. 75—82. URL: <https://uvnprn.com.ua/upload/iblock/ead/eadadd2e6f00ebfc9b776be845e45d37.pdf>.
6. Оковитый С. В., Титович И. А. Фармакологические принципы терапии инсомнии // Медицинский совет. Неврология. 2018. Т. 6. С. 26—32. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-6-26-32>.
7. Пчелина П. В., Полуэктов М. Г. Когнитивно-поведенческая терапия и фармакотерапия хронической инсомнии // Журнал

неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуск. 2019. Т. 119 (4). С. 22—27. DOI: <https://doi.org/10.17116/jnevro201911904222>.

8. Ястребова В. В., Ястребов Д. В. Инсомнические нарушения при тревожных расстройствах: клиника и терапия // *Consilium Medicum*. 2016. Т. 18 (2). С. 117—123. DOI: https://doi.org/10.26442/2075-1753_2016.2.117-123.

9. Randomized Controlled Trial of Telephone-Delivered Cognitive Behavioral Therapy for Chronic Insomnia / Arnedt J. T., Cuddihy L., Swanson L. M. [et al.] // *Sleep*. 2013. Vol. 36, no. 3. P. 353—362. DOI: <https://doi.org/10.5665/sleep.2448>.

10. Sleep and mental disorders: A meta-analysis of polysomnographic research / Baglioni C., Nanovska S., Regen W. [et al.] // *Psychol Bull.* 2016. Vol. 142(9). P. 969—990. DOI: <https://doi.org/10.1037/bul0000053>.

11. Impact of Comorbid Anxiety and Depressive Disorders on Treatment Response to Cognitive Behavior Therapy for Insomnia / Bélanger L., Harvey A. G., Fortier-Brochu É. [et al.] // *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 2016. Vol. 84(8). P. 659—667. DOI: <https://doi.org/10.1037/ccp0000084>.

12. Dolsen M. R., Asarnow L. D., & Harvey A. G. Insomnia as a Transdiagnostic Process in Psychiatric Disorders // *Current Psychiatry Reports*. 2014. Vol. 16(9). P. 471. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11920-014-0471-y>.

13. What Makes a Good Homeostat? Influencing circadian and sleep-wake regulation for prevention and intervention in mood and anxiety disorders / Frank E., Benabou M., Bontzley B. [et al.] // *Ann NY Acad Sci*. 2014. Vol. 1334. P. 1—25. DOI: <https://doi.org/10.1111/nyas.12600>.

14. Grandner M. A., and Perlis M. L. Treating Insomnia Disorder in the Context of Medical and Psychiatric Comorbidities // *JAMA Internal Medicine* 2015. Vol. 175 (9). P. 1472—1473. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.3015>.

15. Jansson-Fröjmark M., & Norell-Clarke A. Cognitive Behavioural Therapy for Insomnia in Psychiatric Disorders // *Current Sleep Medicine Reports*. 2016. Vol. 2(4). P. 233—240. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40675-016-0055-y>.

16. Subjective and Objective Sleep Quality Modulate Emotion Regulatory Brain Function in Anxiety and Depression / Klumpp H., Roberts J., Kapella M. C. [et al.] // *Depress Anxiety*. 2017. Vol. 34 (7). P. 651—660. DOI: <https://doi.org/10.1002/da.22622>.

17. Krystal A. D. Psychiatric disorders and sleep // *Neurologic clinics*. 2012. Vol. 30(4). P. 1389—1413. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2012.08.018>.

18. Depressive symptoms, life satisfaction and prevalence of sleep disturbances in the general population of Germany: results from the Heinz Nixdorf Recall study / Lacruz M. E., Schmidt-Pokrzywniak A., Dragano N. [et al.] // *BMJ Open*. 2016. Vol. 6 (1). e007919. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2015-007919>.

19. Laudon M., & Frydman-Marom A. Therapeutic Effects of Melatonin Receptor Agonists on Sleep and Comorbid Disorders // *International Journal of Molecular Sciences*. 2014. Vol. 15 (9). P. 15924—15950. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms150915924>.

20. Psychometric Evaluation of Anxiety, Depression, and Sleep Quality after a Mild Traumatic Brain Injury: A Longitudinal Study / Ma H.-P., Chen P.-S., Wong C.-S. [et al.] // *Behav Neurol*. 2019. Vol. 2019. P. 9. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/4364592>.

21. Prevalence and Predictors of Prescription Sleep Aid Use among Individuals with DSM-5 Insomnia: The Role of Hyperarousal / Pillai V., Cheng P., Kalmbach D. A. [et al.] // *Sleep*. 2016. Vol. 39 (4). P. 825—832. DOI: <https://doi.org/10.5665/sleep.5636>.

22. Ambulatory sleep-wake patterns and variability in young people with emerging mental disorders / Robillard R., Hermens D., Naismith S. [et al.] // *Journal of Psychiatry & Neuroscience*. 2015. Vol. 40 (1). P. 28—37. DOI: <https://doi.org/10.1503/jpn.130247>.

23. Evaluating DSM-5 Insomnia Disorder and the Treatment of Sleep Problems in a Psychiatric Population / Seow L. S. E., Verma S. K., Mok Y. M. [et al.] // *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2018. Vol. 14 (2). P. 237—244. DOI: <https://doi.org/10.5664/jcsm.6942>.

24. Siebern A. T., Suh S. & Nowakowski S. Non-pharmacological treatment of insomnia // *Neurotherapeutics*. 2012; 9 (4). P. 717—27. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13311-012-0142-9>.

25. Use of Actigraphy for the Evaluation of Sleep Disorders and Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders: An American Academy of Sleep Medicine Systematic Review, Meta-Analysis, and GRADE Assessment / Smith M. T., McCrae C. S., Cheung J. [et al.] // *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2018. Vol. 14 (7). P. 1209—1230. DOI: <https://doi.org/10.5664/jcsm.7228>.

Надійшла до редакції 21.07.2020

ЮР'ЄВА Людмила Миколаївна, доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри психіатрії, наркології та медичної психології Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України» (ДЗ «ДМА МОЗ України»), м. Дніпро, Україна; e-mail: lyuryeva@teleport.com

ЛЯЩЕНКО Юлія Вікторівна, аспірант кафедри психіатрії, наркології та медичної психології ДЗ «ДМА МОЗ України»; лікар-психіатр, психотерапевт клініко-діагностичного відділення Комунального неприбуткового підприємства «Дніпропетровська міська лікарня № 6» Дніпровської міської ради, м. Дніпро, Україна; e-mail: julialyschenko@i.ua

YURYEVA Lyudmyla, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department of Psychiatry, Narcology and Medical Psychology of State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine; e-mail: lyuryeva@teleport.com

LIASHCHENKO Yuliia, Postgraduate Student of the Department of Psychiatry, Narcology and Medical Psychology of State "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine"; Physician-psychiatrist, Psychotherapist of Clinical and Diagnostic Department of the Communal Non-profit Enterprise "Dnipropetrovsk City Hospital no. 6" of the Dniprovsk City Council, Dnipro, Ukraine; e-mail: julialyschenko@i.ua