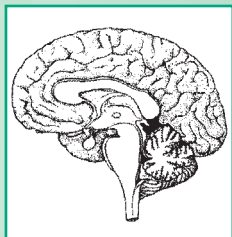


ISSN 2079-0325

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



Український ВІСНИК ПСИХОНЕВРОЛОГІЇ

Ukrains'kyi VISNYK PSYKHONEVROLOHII



- Том 29, випуск 2 (107), 2021
- Volume 29, issue 2 (107), 2021

DOI: <https://doi.org/10.36927/2079-0325-V29-is2-2021>

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

Chief Editor
Maruta Nataliya

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

Венгер Олена (Тернопіль, Україна)
Волошин Петро (Харків, Україна)
Волошина Наталія (Харків, Україна)
Дубенко Андрій (Харків, Україна)
Карабан Ірина (Київ, Україна)
Кожина Ганна (Харків, Україна) —
заступник головного редактора
Козьявкін Володимир (Київ, Україна)
Колядко Світлана (Харків, Україна)
Лінський Ігор (Харків, Україна)
Мінко Олександр (Харків, Україна)
Мишиєв Вячеслав (Київ, Україна)
Мищенко Владислав (Харків, Україна)
Мищенко 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)

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**
Kozyavkin Volodymyr (Kyiv, Ukraine)
Kolyadko Svitlana (Kharkiv, 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)

Том 29, випуск 2 (107)
Харків, 2021



АДРЕСА РЕДАКЦІЇ:

вул. Академіка Павлова, 46, м. Харків, 61068
ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології
Національної академії медичних наук України».

Адреса сайту журналу: www.uvnprn.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.uvnprn.com.ua

Свідоцтво про державну реєстрацію
КВ № 16345-4817ПП 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 № 5 від 17.06.2021 р.)

Approved for publication by the Academic Council
of SI "Institute of neurology, psychiatry and narco-
logy of the NAMS of Ukraine" (protocol no. 5 dated
17 Juiny, 2021)

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 ГОСТ 7.80:2007 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, якщо його немає — 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>

І. В. Лінський, В. Н. Кузьминов, О. І. Мінко, Г. М. Кожина, Є. Г. Гриневич, М. О. Овчаренко, В. В. Чугунов, В. М. Пострелко, М. М. Денисенко, В. А. Плехов, Т. В. Ткаченко, В. В. Задорожний, Н. А. Малихіна, О. О. Мінко, Р. В. Лакинський, О. О. Васильєва, О. М. Юрченко

ПРОЯВИ НЕСПРИЯТЛИВОГО ВПЛИВУ ПИТУЩИХ НА ДОРОСЛИХ В МІКРОСОЦІАЛЬНОМУ ОТОЧЕННІ

И. В. Линский, В. Н. Кузьминов, А. И. Минко, А. М. Кожина, Е. Г. Гриневич, Н. А. Овчаренко, В. В. Чугунов, В. М. Пострелко, М. М. Денисенко, В. А. Плехов, Т. В. Ткаченко, В. В. Задорожний, Н. А. Малихина, А. А. Минко, Р. В. Лакинский, О. А. Васильева, О. Н. Юрченко

Проявления неблагоприятного воздействия пьющих на взрослых в микросоциальном окружении

I. V. Linskiy, V. N. Kuzminov, O. I. Minko, H. M. Kozhyna, Ye. G. Grynevych, M. O. Ovcharenko, V. V. Chugunov, V. M. Postrelko, M. M. Denysenko, V. A. Plekhov, T. V. Tkachenko, V. V. Zadorozhnyi, N. A. Malykhina, O. O. Minko, R. V. Lakinskyi, O. O. Vasilyeva, O. M. Yurchenko

Manifestations of the adverse effects of drinkers on adults in microsocial environment

Мета роботи — вивчення окремих проявів несприятливого впливу питущих осіб на дорослих представників їх мікросоціального оточення.

В чотирьох регіонах України (Харківська, Луганська та Запорізька області, а також місто Київ) протягом 2018—2020 років обстежено 1742 особи, які належали до трьох якісно відмінних груп порівняння: хворі на алкогольну залежність (393 особи); здорові родичі хворих на алкогольну залежність (274 особи) і представники загальної популяції (1075 осіб). Із цих обстежених були виокремлені респонденти, що мали питущих в оточенні: 481 особу серед здорових і 69 осіб серед хворих на алкогольну залежність. Подальші дослідження були зосереджені саме на цьому контингенті. Основним інструментом дослідження був опитувальник міжнародного дослідницького консорціуму GENAHTO (Gender, Alcohol, and Harms to Others). Отримані дані обробляли методами математичної статистики (дисперсійний та кореляційний аналіз) на комп'ютері за допомогою обчислювальних таблиць Excel 2016 (з пакетом «Аналіз даних»).

Описано залежності частот проявів несприятливого впливу питущих осіб на дорослих представників їх мікросоціального оточення від віку, статі та ставлення до алкоголю опитаних респондентів і встановлено, що найуразливішим контингентом щодо несприятливого впливу питущих осіб є літні (> 59 років) жінки. Проаналізовано сполучення між собою згаданих проявів і запропоновано відповідну кількісну міру — індекс сполучення (ІС). Показано, що ІС може відігравати роль маркера тяжкості стану респондента, що перебуває в мікросоціальному оточенні питущої особи.

Ключові слова: споживання алкоголю, шкода для інших, прояви несприятливого впливу, індекс сполучення

Цель работы — изучение отдельных проявлений неблагоприятного воздействия пьющих лиц на взрослых представителей их микросоциального окружения.

В четырех регионах Украины (Харьковская, Луганская и Запорожская области, а также город Киев) в течение 2018—2020 годов обследовано 1742 человека, которые принадлежали к трем качественно различным группам сравнения: больные алкогольной зависимостью (393 человека); здоровые родственники больных алкогольной зависимостью (274 человека) и представители общей популяции (1075 человека). Из этих обследованных были выделены респонденты, которые имели пьющих в окружении: 481 человек среди здоровых и 69 человек среди больных алкогольной зависимостью. Дальнейшие исследования были сосредоточены именно на этом контингенте. Основным инструментом исследования был опросник международного исследовательского консорциума GENAHTO (Gender, Alcohol, and Harms to Others). Полученные данные обрабатывали методами математической статистики (дисперсионный и корреляционный анализ) на компьютере с помощью вычислительных таблиц Excel 2016 (с пакетом «Анализ данных»).

Описаны зависимости частот проявлений неблагоприятного воздействия пьющих лиц на взрослых представителей их микросоциального окружения от возраста, пола и отношения к алкоголю опрошенных респондентов и установлено, что наиболее уязвимым контингентом в плане неблагоприятного воздействия пьющих лиц являются пожилые (> 59 лет) женщины. Проанализированы сопряжения между собой упомянутых проявлений и предложена соответствующая количественная мера — индекс сопряжения (ИС). Показано, что ИС может играть роль маркера тяжести положения, в котором находится респондент, пребывающий в микросоциальном окружении пьющего человека.

Ключевые слова: потребление алкоголя, вред для других, проявления неблагоприятного воздействия, индекс сопряжения

The purpose of the work is to study individual manifestations of adverse effects of drinking people on adults in their microsocial environment.

In four regions of Ukraine (Kharkiv, Luhansk and Zaporizhzhia regions, as well as the city of Kyiv), during 2018—2020, 1742 people were examined, who belonged to three qualitatively different comparison groups: patients with alcohol dependence (393 people); healthy relatives of alcohol-dependent patients (274 people) and representatives of the general population (1075 people). Of these surveyed, respondents were identified who had drinkers in the environment: 481 people among healthy people and 69 people among patients with alcohol dependence. Further research focused on this particular contingent. The main research tool was the questionnaire of the international research consortium GENAHTO (Gender, Alcohol, and Harms to Others). The obtained data were processed by methods of mathematical statistics (variance and correlation analysis) on a computer using Excel 2016 computational tables (with the Data Analysis package).

The dependences of the frequency of manifestations of the adverse effects of drinkers on adults in their microsocial environment on the age, gender and attitude to alcohol of the respondents were described, and it was found that the most vulnerable contingent in terms of the adverse effects of drinkers are elderly (> 59 years old) women. The conjugation between the mentioned manifestations was analyzed and the corresponding quantitative measure is proposed — the conjugation index (CI). It has been shown that CI can play the role of a marker of the severity of the situation around respondent, which is in microsocial environment of the drinking person.

Keywords: alcohol consumption, harm to others, manifestations of adverse effects, conjugation index

Численними дослідженнями доведено, що алкоголь несприятливо впливає на стан здоров'я та соціального благополуччя питущих* осіб [1—5]. Також встановлено, що від вживання алкоголю страждають не тільки самі його споживачі, а й інші люди [6—8]. Спектр цієї «шкоди для інших» (ШДІ) є надзвичайно широким: від дорожньо-транспортних пригод, вчинених п'яними водіями [9—11], до насильства у родинах [12, 13] і вад розвитку у дітей, зачатих питущими батьками [14]. Показано, що збитки суспільства внаслідок ШДІ можуть бути вдвічі більшими, ніж збитки внаслідок шкоди для самих питущих [15]. Ось чому Глобальна стратегія ВООЗ щодо зменшення шкоди від вживання алкоголю (2010 рік) розглядає заходи протидії ШДІ як невід'ємний складник ефективної алкогольної політики [16].

Всесвітній характер проблеми ШДІ для її розв'язання потребує широкої дослідницької кооперації, яка отримала своє втілення, зокрема, в міжнародному консорціуму для реалізації глобального проєкту GENANTO (Gender, Alcohol, and Harms to Others — Гендер, Алкоголь та Шкода для Інших) [17], до участі в якому 2018 року долучилась і Україна.

Ця стаття є другою в серії публікацій, присвячених результатам реалізації української частини проєкту GENANTO. Першу статтю з цієї серії було присвячено оцінці масштабів ШДІ в українському суспільстві, а також її гендерним та віковим особливостям [18]. Метою ж досліджень, описаних у цій роботі, стало вивчення окремих проявів несприятливого впливу питущих осіб на дорослих представників їх мікросоціального оточення.

Результати вивчення проявів впливу, про який йдеться, на дітей будуть розглянуті у наступних публікаціях.

Для реалізації українського фрагмента міжнародного проєкту GENANTO було створено власний консорціум дослідників, який об'єднав фахівців чотирьох регіонів нашої держави, а саме: Харківської, Луганської та Запорізької областей, а також міста Києва. Обстеження респондентів в згаданих регіонах тривало протягом 2018—2020 років.

Усього було обстежено 1742 особи, які належали до трьох груп порівняння, що якісно відрізняються. I групу становили хворі на алкогольну залежність (АЗ): 393 особи, серед них — 359 чоловіків і 34 жінки; II групу — здорові родичі хворих на АЗ (274 особи, серед них — 98 чоловіків і 176 жінок) і III групу (контрольну) — представники загальної популяції (1075 осіб, зокрема — 347 чоловіків і 728 жінок). Із 1075 членів контрольної групи більшу частину становили студенти 3—4 курсів медичних вишів (741 особа, серед них — 227 чоловіків і 514 жінок), і лише 334 особи (серед них — 120 чоловіків і 214 жінок) були відібрані із загальної популяції випадково. Перевагою такого способу побудови контрольної групи стало істотне збільшення вікового розмаїття контингенту

дослідження (від 18 до 81 року), насамперед завдяки залученню молодих осіб (найуразливіших для формування станів залежності), а хвилюю — істотна відмінність такої контрольної групи за її соціально-демографічною структурою від загальної української популяції. Однак, подальший порівняльний аналіз даних в цій роботі проводили серед респондентів окремих ґендерних і вікових (до 20 років, 20—39 років, 40—59 років і більше ніж 59 років відповідно) категорій і він не передбачав міжкатегоріальних усереднень. Тому певна невідповідність контрольної групи не була критичною при такому дизайні дослідження.

Для досягнення згаданої вище мети серед всіх обстежуваних були виокремлені респонденти, що мали питущих в оточенні (ПВО): 481 особу серед здорових (I—III групи порівняння) і 69 осіб серед хворих на алкогольну залежність. Подальші дослідження, описані в цій статті, були зосереджені саме на цьому контингенті.

Основним інструментом дослідження був опитувальник консорціуму GENANTO [17], який має дві частини, перша із яких присвячена самому респонденту, а друга — оточенню респондента. Перша частина опитувальника складається із п'яти розділів: *a* — соціально-демографічна характеристика респондента; *b* — характеристика алкоголізації респондента; *c* — стан здоров'я і стиль життя респондента; *d* — добробут і якість життя респондента та *e* — шкода для респондента від пияцтва оточення. Друга частина опитувальника складається з семи розділів: *f* — близькі питущі у житті респондента; *g* — турбота респондента про близьких питущих; *h* — сімейно-демографічна характеристика близьких питущих; *i* — діти респондента; *j* — питущі співробітники респондента; *k* — питущі незнайомці респондента та *l* — пошук допомоги близьким питущим респондента.

Окрім опитувальника консорціуму GENANTO, в дослідженні використовували шкалу для оцінки депресії Hamilton (HDRS) [19].

Обстеження виконували треновані інтерв'юери методом “face to face”, зазвичай протягом 1,5—2 годин, однократно, після отримання відповідної інформованої згоди від респондентів.

З огляду на те, що ця стаття є однією із серії подібних публікацій, в ній буде висвітлено лише малу частину інформації, отриманої за допомогою згаданого вище інструментарію, а саме дані: про частоту окремих проявів несприятливого впливу питущих осіб на представників їх мікросоціального оточення різного віку, статі і рівня моральної шкоди внаслідок згаданого несприятливого впливу.

Отримані дані обробляли методами математичної статистики (дисперсійний та кореляційний аналіз) на комп'ютері за допомогою обчислювальних таблиць Excel 2016 (з пакетом «Аналіз даних») [20, 21].

Результати вивчення окремих проявів несприятливого впливу ПВО на дорослих доцільно розпочати з аналізу частоти згаданих проявів в групах порівняння, включно з групою хворих на АЗ, в оточенні яких також є питущі особи, окрім них самих (табл. 1).

* Тут і далі в цій статті термін «питущі» охоплює людей, які мають ознаки згубного вживання алкоголю (код F10.1 за МКХ-10) або синдрому залежності від алкоголю (код F10.2 за МКХ-10).

Таблиця 1. Частоти проявів несприятливого впливу питущих в оточенні на здорових респондентів (в різних гендерних групах) та респондентів, хворих на АЗ (в порядку зменшення частоти ознак в групі здорових)

№ ознак	Ознаки (прояви несприятливого впливу ПВО на респондентів)	Частоти ознак в групах порівняння, %				<i>p</i>	
		Здорові, <i>n</i> = 481			Хворі, <i>n</i> = 69	Чоловіки — жінки	Здорові (всі) — хворі
		Чоловіки, <i>n</i> = 151	Жінки, <i>n</i> = 330	Всі, <i>n</i> = 481			
1	П'яний обзивав Вас або намагався образити	67,55	67,88	67,78	78,26	0,94	0,08
17	ПВО не міг зробити чогось, чого від нього очікували	60,93	66,97	65,07	68,12	0,20	0,62
8	П'яний завдавав Вам неспокій вдома	58,94	66,36	64,03	60,87	0,12	0,61
18	ПВО не виконував свою частину роботи по дому	54,30	66,36	62,58	56,52	0,01	0,33
13	У Вас виникало відчуття, що Вами нехтують	52,98	60,30	58,00	63,77	0,13	0,36
10	У Вас сімейні проблеми через ПВО	45,03	56,06	52,60	30,43	0,02	< 0,01
9	Ви відчували загрозу від п'яного вдома	25,17	47,88	40,75	37,68	< 0,01	0,63
2	П'яний штовхав Вас	40,40	38,18	38,88	65,22	0,64	< 0,01
19	Ви не могли зустрічатися з близькими через ПВО	27,15	41,82	37,21	27,54	< 0,01	0,12
16	ПВО учиняв конфлікти в громадських місцях	33,11	38,79	37,01	53,62	0,23	0,01
23	Ваш сімейний бюджет страждав через ПВО	20,53	39,39	33,47	42,03	< 0,01	0,16
12	У Вас грошові проблеми через ПВО	24,50	32,73	30,15	56,52	0,07	< 0,01
4	П'яний псував Ваш одяг або аксесуари	26,49	28,18	27,65	52,17	0,70	< 0,01
6	П'яний завдав шкоди Вашій оселі або іншій власності	19,21	26,36	24,12	34,78	0,09	0,06
11	У Вас проблеми у стосунках з друзями або сусідами через ПВО	19,21	22,12	21,21	43,48	0,47	< 0,01
21	Вам доводилося надовго йти з дому через ПВО	17,22	22,42	20,79	18,84	0,19	0,71
14	Ви були змушені припинити спілкування з ПВО	19,87	19,39	19,54	42,03	0,90	< 0,01
22	ПВО брав (без дозволу) Ваші гроші або цінності	9,27	24,24	19,54	26,09	< 0,01	0,21
3	П'яний бив вас	11,26	15,15	13,93	44,93	0,25	< 0,01
20	Вам доводилося йти з дому голодним через ПВО	7,28	15,15	12,68	14,49	0,02	0,67
7	Вам траплялося бути пасажиром у п'яного водія	8,61	6,06	6,86	21,74	0,30	< 0,01
15	ПВО примушував Вас до сексу	3,31	8,18	6,65	8,70	0,05	0,53
5	П'яний спричинив ДТП, в якій Ви постраждали	4,64	1,21	2,29	5,80	0,02	0,09

Примітки. Тут і далі: номери ознак відбивають послідовність запитань в опитувальнику консорціуму GENANTO. В опитувальнику використано обидві дефініції («п'яний» та «ПВО») залежно від контексту. *p* — відмінності в частоті проявів між чоловіками і жінками, а також між здоровими респондентами і респондентами, хворими на АЗ. Достовірні відмінності ($p < 0,05$) виділені заливкою сірого кольору. ДТП — дорожньо-транспортна пригода

Як можна бачити (див. табл. 1), найчастіше респонденти усіх груп порівняння стикаються з такими проявами: образи, необов'язковість, заподіяння атмосфери неспокою у власній оселі, невиконання домашніх обов'язків питущою особою, що закономірно призводило до формування у опитаних нами осіб відчуття того, що ними нехтують.

Однак, разом із спільними рисами, між обстеженими групами порівняння спостерігались і суттєві, статистично достовірні відмінності (рис. 1).

Наприклад (рис. 1А), респонденти-жінки достовірно частіше ($p < 0,05$) ніж чоловіки скаржились на невиконання ПВО своєї частини роботи по дому (в 1,22 рази); на сімейні проблеми через ПВО загалом (в 1,24 рази); на неможливість зустрічатися з близькими через ПВО (в 1,54 рази); на відчуття загрози з боку п'яного вдома (в 1,90 разів); на те, що сімейний бюджет страждав через ПВО (в 1,92 рази); на те, що ПВО брав (без дозволу) гроші або цінності респондента

(в 2,61 рази) і, нарешті, на випадки, коли доводилося йти з дому голодним через ПВО (в 2,08 разів). Що стосується ситуацій, коли п'яний спричинив ДТП, в якій постраждав респондент, то на них респонденти-чоловіки скаржились в 3,83 рази частіше (при $p < 0,05$), ніж респонденти-жінки. Остання обставина є природним наслідком того, що чоловіки взагалі частіше вживають алкоголь і, відповідно, мають більше шансів опинитися в умовах п'яної вечірки, яка може закінчитись водінням автомобіля у нетверезому стані з цілком очікуваними наслідками. А втім, наведені дані свідчать про те, що, за рідкісним винятком, відомості про різноманітні прояви несприятливого впливу ПВО на представників його мікросоціального оточення набагато частіше бувають у відповідях опитаних жінок, ніж у відповідях чоловіків, що цілком узгоджується із сучасним уявленням про те, що саме жінки найбільше потерпають від вживання алкоголю їхніми близькими.

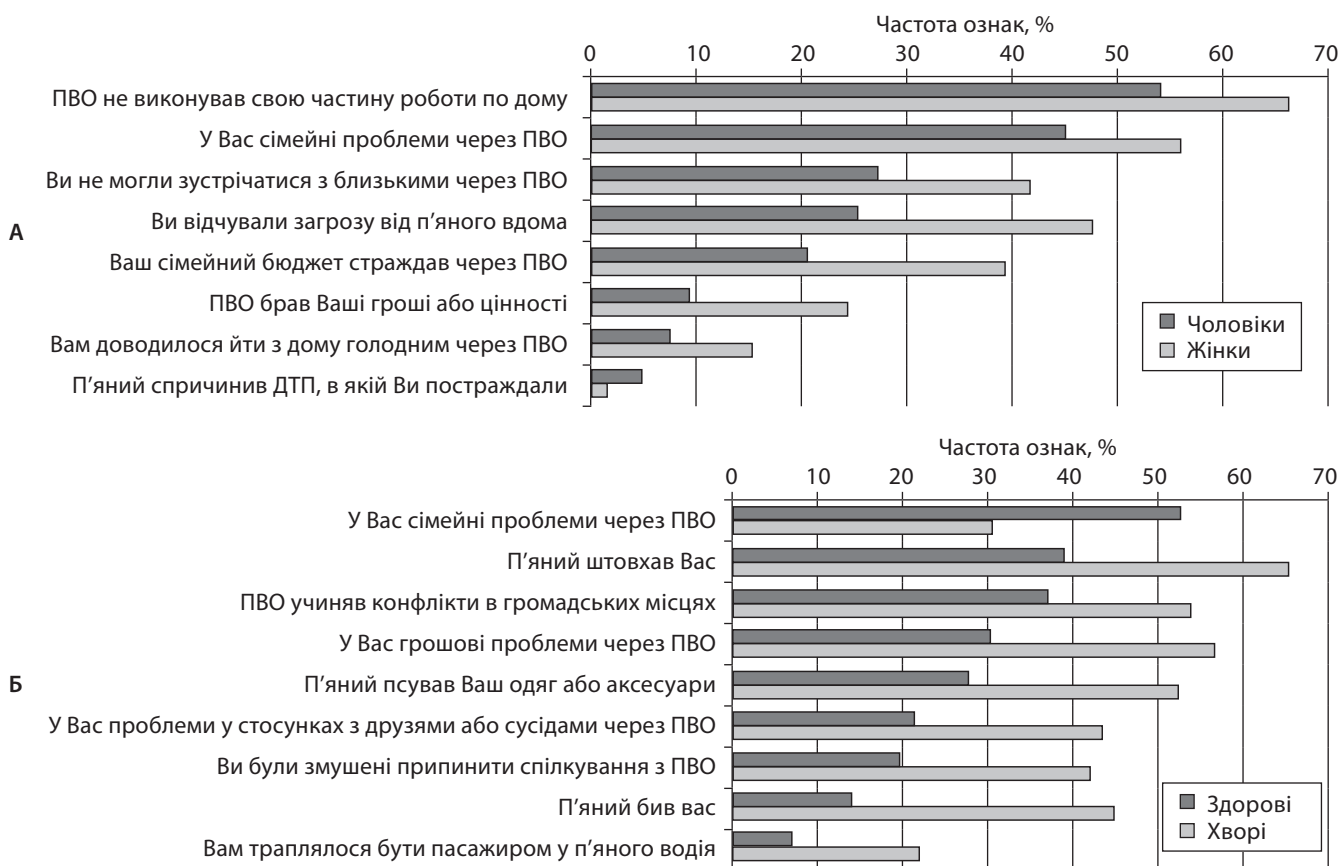


Рис. 1. Достовірні ($p < 0,05$) відмінності чоловіків від жінок (А) і здорових від хворих на АЗ (Б) за частотою проявів несприятливого впливу пияцтва в оточенні респондентів (в порядку зменшення частоти ознак в групі чоловіків (А) та здорових (Б))

Аналогічно (рис. 1Б) респонденти, хворі на АЗ, достовірно частіше ($p < 0,05$), ніж здорові респонденти, скаржились на те, що ПВО штовхав (в 1,68 разів) чи бив (в 3,23 рази) їх або учиняв конфлікти в громадських місцях (в 1,45 разів); на грошові проблеми через ПВО (в 1,87 разів); на те, що п'яний псував їхній одяг або аксесуари (в 1,89 разів); на проблеми у стосунках з друзями або сусідами через ПВО (в 2,05 разів); на те, що вони були змушені припинити спілкування з ПВО через його пияцтво (в 2,15 разів); а також на ситуації, коли їм доводилось бути пасажиром у п'яного водія (в 3,17 разів). Що стосується сімейних проблем через ПВО загалом, то на них (всупереч сказаному вище) здорові респонденти скаржились в 1,73 разів частіше ($p < 0,05$), ніж хворі на АЗ. Інакше кажучи, хворі на АЗ респонденти були схильні применшувати тяжкість сімейних проблем, заподіяних ПВО, незважаючи на очевидні конкретні ознаки важкості ситуації, що склалась. Це поблагливе ставлення до чужого пияцтва є прямим наслідком власної алкоголізації, проявом, так би мовити, «нової норми» в уражених алкоголізмом родинах, а також певного когнітивного зниження залежних від алкоголю осіб.

Описані вище спостереження, що свідчать про достовірно більшу ШДІ з боку ПВО у жінок (порівняно з чоловіками) та у хворих на АЗ (порівняно із здоровими), підтверджуються також і результатами оцінки кількості проявів несприятливого впливу ПВО, задекларованих особами, що брали участь у цьому дослідженні (рис. 2).

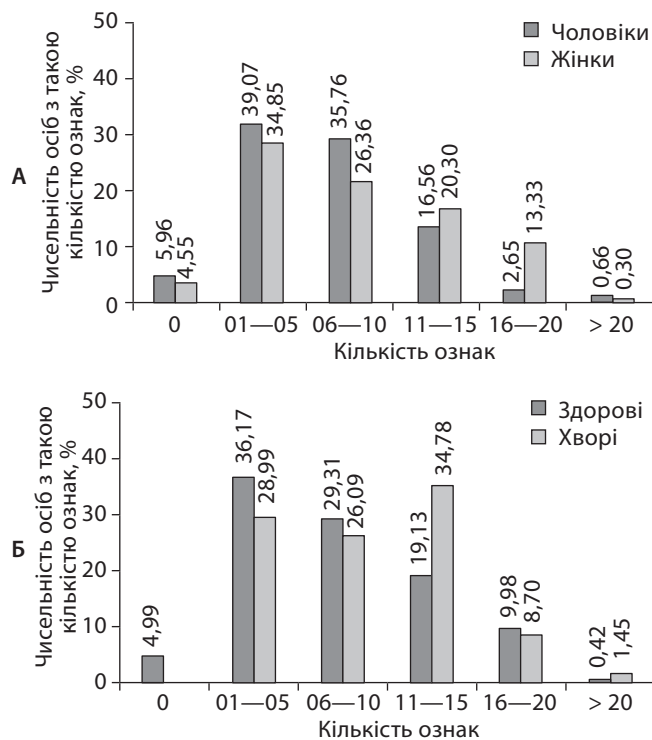


Рис. 2. Достовірні ($p < 0,05$) відмінності чоловіків від жінок (А) і здорових від хворих на АЗ (Б) за частотою проявів несприятливого впливу пияцтва в оточенні (ПВО) респондентів (в порядку зменшення частоти ознак в групі чоловіків (А) та здорових (Б))

Як можна бачити (рис. 2А), чисельність чоловіків в діапазоні відносно малих величин кількості проявів несприятливого впливу (від 0 до 10) — більша, ніж у жінок, а в діапазоні відносно великих величин (> 10) — навпаки, що отримало своє відбиття і у середніх величинах кількості згаданих проявів у відповідних групах порівняння ($6,57 \pm 0,38$ проявів у чоловіків і $8,11 \pm 0,31$ — у жінок, при $p < 0,01$).

Аналогічно (рис. 2Б) чисельність здорових в діапазоні відносно малих величин кількості проявів несприятливого впливу (від 0 до 10) — більша, ніж у хворих на АЗ, а в діапазоні відносно великих

величин (> 10) — навпаки, що також відбивається і у середніх величинах кількості згаданих проявів у відповідних групах порівняння ($7,63 \pm 0,25$ проявів у здорових і $9,54 \pm 0,59$ — у хворих на АЗ, при $p < 0,01$).

Подальшими дослідженнями було встановлено, що частота проявів несприятливого впливу ПВО залежить не тільки від статі та статусу (хворий на АЗ чи здоровий), а і від віку респондентів (табл. 2). Загальною тенденцією у здорових респондентів є те, що з віком частота проявів, про які йдеться, збільшується.

Таблиця 2. Частоти різних проявів несприятливого впливу питущих в оточенні на здорових респондентів (в різних гендерних та вікових групах) та респондентів, хворих на алкогольну залежність

№ ознак	Ознаки (прояви несприятливого впливу ПВО на респондентів)	Частоти ознак в групах порівняння, %						Достовірності відмінностей між групами порівняння (p)								
		< 40 років		40—59 років		> 59 років		Чоловіки — жінки			Чоловіки		Жінки			
		Чол., n = 100	Жін., n = 193	Чол., n = 35	Жін., n = 94	Чол., n = 16	Жін., n = 43	< 40	40—59	> 59	< 40		40—59	< 40		40—59
											40—59	> 59		40—59	> 59	
1	П'яний обзивав Вас або намагався образити	61,00	58,03	77,14	77,66	87,50	90,70	0,62	0,95	0,72	0,08	0,04	0,39	< 0,01	< 0,01	0,07
2	П'яний штовхав Вас	37,00	24,35	42,86	53,19	56,25	67,44	0,02	0,30	0,42	0,54	0,14	0,37	< 0,01	< 0,01	0,12
3	П'яний бив вас	13,00	6,22	8,57	24,47	6,25	34,88	0,05	0,05	0,03	0,49	0,44	0,77	< 0,01	< 0,01	0,21
4	П'яний псував Ваш одяг або аксесуари	23,00	16,58	31,43	40,43	37,50	53,49	0,18	0,35	0,27	0,32	0,21	0,67	< 0,01	< 0,01	0,15
5	П'яний спричинив ДТП, в якій Ви постраждали	5,00	0,52	5,71	3,19	0,00	0,00	0,01	0,51	—	0,87	0,36	0,33	0,07	0,64	0,24
6	П'яний завдав шкоди Вашій оселі або іншій власності	15,00	13,47	34,29	39,36	12,50	55,81	0,72	0,60	< 0,01	0,01	0,79	0,11	< 0,01	< 0,01	0,07
7	Вам траплялося бути пасажиром у п'яного водія	11,00	5,18	5,71	8,51	0,00	4,65	0,07	0,60	0,38	0,36	0,16	0,33	0,27	0,89	0,42
8	П'яний завдавав Вам неспокій вдома	56,00	58,03	62,86	76,60	68,75	81,40	0,74	0,12	0,30	0,48	0,34	0,68	< 0,01	< 0,01	0,53
9	Ви відчували загрозу від п'яного вдома	22,00	37,31	28,57	58,51	37,50	72,09	0,01	< 0,01	0,01	0,43	0,18	0,52	< 0,01	< 0,01	0,13
10	У Вас сімейні проблеми через ПВО	37,00	41,45	60,00	74,47	62,50	81,40	0,46	0,11	0,13	0,02	0,05	0,87	< 0,01	< 0,01	0,37
11	У Вас проблеми у стосунках з друзями або сусідами через ПВО	17,00	20,73	28,57	25,53	12,50	20,93	0,44	0,73	0,46	0,14	0,65	0,21	0,36	0,98	0,56
12	У Вас грошові проблеми через ПВО	18,00	16,58	37,14	50,00	37,50	67,44	0,76	0,19	0,04	0,02	0,07	0,98	< 0,01	< 0,01	0,06
13	У Вас виникало відчуття, що Вами нехтують	47,00	47,15	60,00	78,72	75,00	79,07	0,98	0,03	0,74	0,19	0,04	0,30	< 0,01	< 0,01	0,96
14	Ви були змушені припинити спілкування з ПВО	21,00	17,10	14,29	20,21	25,00	27,91	0,41	0,44	0,82	0,39	0,72	0,35	0,52	0,10	0,32
15	ПВО примушував Вас до сексу	3,00	6,22	2,86	13,83	6,25	4,65	0,24	0,07	0,80	0,97	0,51	0,56	0,03	0,69	0,11
16	ПВО вчиняв конфлікти в громадських місцях	32,00	26,94	40,00	51,06	25,00	65,12	0,36	0,26	0,01	0,39	0,57	0,30	< 0,01	< 0,01	0,12
17	ПВО не міг зробити чогось, чого від нього очікували	50,00	51,81	82,86	88,30	81,25	88,37	0,77	0,42	0,48	< 0,01	0,02	0,89	< 0,01	< 0,01	0,99

№ ознак	Ознаки (прояви несприятливого впливу ПВО на респондентів)	Частоти ознак в групах порівняння, %						Достовірності відмінностей між групами порівняння (p)								
		< 40 років		40—59 років		> 59 років		Чоловіки — жінки			Чоловіки			Жінки		
		Чол., n = 100	Жін., n = 193	Чол., n = 35	Жін., n = 94	Чол., n = 16	Жін., n = 43	< 40	40—59	> 59	< 40		40—59	< 40		40—59
											40—59	> 59		40—59	> 59	
18	ПВО не виконував свою частину роботи по дому	44,00	53,37	71,43	86,17	81,25	81,40	0,13	0,05	0,99	0,01	0,01	0,46	< 0,01	< 0,01	0,47
19	Ви не могли зустрічатися з близькими через ПВО	25,00	26,42	25,71	60,64	43,75	69,77	0,79	< 0,01	0,07	0,93	0,12	0,20	< 0,01	< 0,01	0,30
20	Вам доводилося йти з дому голодним через ПВО	5,00	5,18	11,43	23,40	12,50	41,86	0,95	0,13	0,03	0,19	0,24	0,91	< 0,01	< 0,01	0,03
21	Вам доводилося надовго йти з дому через ПВО	16,00	10,88	11,43	32,98	37,50	51,16	0,21	0,01	0,35	0,51	0,04	0,03	< 0,01	< 0,01	0,04
22	ПВО брав Ваші гроші або цінності	4,00	9,33	17,14	39,36	25,00	58,14	0,10	0,02	0,02	0,01	< 0,01	0,51	< 0,01	< 0,01	0,04
23	Ваш сімейний бюджет страждав через ПВО	12,00	25,39	37,14	54,26	37,50	69,77	0,01	0,08	0,02	< 0,01	0,01	0,98	< 0,01	< 0,01	0,09

Розглянемо по три найбільш ілюстративних випадки такого збільшення у респондентів чоловічої та жіночої статі при переході від вікової групи менш ніж 40 років до вікової групи більш ніж 59 років. Зокрема, у чоловіків при цьому переході збільшується частота випадків, коли: ПВО брав (без дозволу) гроші або цінності респондента (в 6,25 разів при $p < 0,01$); респонденту доводилося надовго йти з дому через ПВО (в 2,34 рази при $p = 0,04$) і, нарешті, у респондента виникало неприємне відчуття, що ним нехтують (в 1,60 разів при $p = 0,04$). При аналогічному переході у жінок збільшується частота випадків, коли: респонденту доводилося йти з дому голодною через ПВО (в 8,07 разів при $p < 0,01$); ПВО брав (без дозволу) гроші або цінності респондента (в 6,23 рази при $p < 0,01$) і, нарешті, ПВО бив респондента (в 5,61 рази при $p < 0,01$).

Загалом можна зазначити, що феномен збільшення частоти проявів ШДІ проявляється у жінок набагато сильніше, ніж у чоловіків, що відбивається у істотно більшій кількості достовірних відмінностей, як порівняти цей показник у вікових групах менш ніж 40 років і більш ніж 59 років (див. табл. 2). Це ще раз свідчить про те, що літні жінки (> 59 років) є найуразливішим контингентом стосовно ШДІ, завданої ПВО.

Ще одним предметом дослідження були сполучення між собою окремих проявів несприятливого впливу ПВО на дорослих членів їхнього оточення. Для кількісної оцінки цих сполучень ми пропонуємо використовувати індекс сполучення (ІС), який буде показувати — скільки всього згаданих проявів спостерігається у респондентів, якщо є хоча б один із них.

Середні значення ІС для кожного дослідженого прояву несприятливого впливу ПВО подано у таблиці 3.

Розглянемо ІС на прикладі здорових респондентів (найчисленнішої групи порівняння). Помітно (див. табл. 3), що найбільший ІС в цій групі має несприятливий прояв ШДІ — потреба йти з дому (та ще й голодним) через ПВО. ІС в цьому випадку становив в середньому по групі $14,7 \pm 0,6$ одиниць. Це означає, що у здорових респондентів, які повідомили про цей прояв несприятливого впливу, спостерігалось в середньому ще 13,7 (14,7 мінус один, вже згаданий) інших проявів ШДІ, з тих, що перелічені в таблицях 1—3. Отже, величина ІС є мірою тяжкості становища, в якому опинився респондент через поведінку ПВО, мірою його страждань. З огляду на це, прояви ШДІ з високим ІС слід вважати маркерами тяжкого становища респондентів, що перебувають в оточенні (і під впливом) питущих осіб, а з низьким, відповідно, — відносно легкого. Виходить, знаючи тільки один прояв несприятливого впливу і його ІС, вже можна скласти уявлення про ситуацію навколо питущої особи загалом.

Окрім вже згаданих скарг на нестерпні умови, які спонукають людей йти із власної оселі, до маркерів тяжкої ШДІ з боку ПВО в групі здорових респондентів є скарги на крадіжки грошей або цінностей (ІС = $14,0 \pm 0,5$), а також на побиття респондента п'яним ПВО (ІС = $13,9 \pm 0,7$). Ці маркери також супроводжуються великою кількістю інших несприятливих проявів (близько тринадцяти), а їхній зміст недвояково вказує на тяжкість ситуації. Звертає на себе увагу і те, що перелічені прояви ШДІ з великими величинами ІС серед інших подібних спостерігаються досить рідко. У таблиці 1 вони розташовані внизу відповідного рейтингу і мають частоти від 12,68 % до 19,54 %. І це цілком зрозуміло, оскільки легких форм алкоголізації і пов'язаної із цим дисгармонії стосунків у мікросоціальному оточенні набагато більше, ніж важких.

Таблиця 3. Середні значення індексів сполучення для проявів несприятливого впливу ПВО (в порядку зменшення середніх величин ІС в групі здорових)

№ ознак	Ознаки (прояви несприятливого впливу ПВО на респондентів)	Середній ІС, сполучених ознак в групах порівняння				p	
		Здорові, n = 481			Хворі, n = 69	Чоловіки — жінки	Здорові (асі) — хворі
		Чоловіки, n = 151	Жінки, n = 330	Всі, n = 481			
20	Вам доводилося йти з дому голодним через ПВО	12,7 ± 1,6	15,1 ± 0,7	14,7 ± 0,6	10,6 ± 2,3	0,08	0,04
22	ПВО брав (без дозволу) Ваші гроші або цінності	12,8 ± 1,4	14,2 ± 0,5	14,0 ± 0,5	11,7 ± 1,1	0,17	0,03
3	П'яний бив вас	11,7 ± 1,3	14,7 ± 0,8	13,9 ± 0,7	12,1 ± 0,8	0,03	0,04
21	Вам доводилося надовго йти з дому через ПВО	11,2 ± 1,1	13,4 ± 0,6	12,8 ± 0,5	10,2 ± 1,9	0,03	0,09
6	П'яний завдав шкоди Вашій оселі або іншій власності	10,3 ± 0,9	13,1 ± 0,6	12,4 ± 0,5	10,9 ± 1,1	<0,01	0,11
12	У Вас грошові проблеми через ПВО	10,8 ± 0,8	12,8 ± 0,5	12,3 ± 0,4	10,8 ± 0,8	0,02	0,05
4	П'яний псував Ваш одяг або аксесуари	9,9 ± 0,9	13,0 ± 0,6	12,0 ± 0,5	11,8 ± 0,7	<0,01	0,38
23	Ваш сімейний бюджет страждав через ПВО	11,5 ± 0,9	12,0 ± 0,5	11,9 ± 0,4	10,7 ± 1,0	0,31	0,15
19	Ви не могли зустрічатися з близькими через ПВО	10,7 ± 0,7	11,7 ± 0,5	11,5 ± 0,4	10,6 ± 1,4	0,12	0,28
9	Ви відчували загрозу від п'яного вдома	10,3 ± 0,9	11,6 ± 0,4	11,3 ± 0,4	12,5 ± 0,9	0,09	0,12
7	Вам траплялося бути пасажиром у п'яного водія	10,4 ± 1,7	11,9 ± 1,5	11,3 ± 1,1	12,2 ± 1,3	0,26	0,31
15	ПВО примушував Вас до сексу	13,0 ± 2,7	10,8 ± 1,3	11,1 ± 1,2	12,5 ± 2,5	0,23	0,31
2	П'яний штовхав Вас	8,7 ± 0,7	11,7 ± 0,5	10,7 ± 0,4	10,3 ± 0,8	<0,01	0,33
16	ПВО вчиняв конфлікти в громадських місцях	8,5 ± 0,8	11,5 ± 0,5	10,7 ± 0,4	10,2 ± 0,9	<0,01	0,31
10	У Вас сімейні проблеми через ПВО	8,9 ± 0,6	10,8 ± 0,4	10,3 ± 0,3	11,6 ± 1,2	<0,01	0,15
5	П'яний спричинив ДТП, в якій Ви постраждали	10,1 ± 2,2	9,0 ± 4,1	9,7 ± 1,9	11,0 ± 4,1	0,41	0,39
18	ПВО не виконував свою частину роботи по дому	8,4 ± 0,5	9,9 ± 0,4	9,5 ± 0,3	9,6 ± 0,9	0,01	0,46
11	У Вас проблеми у стосунках з друзями через ПВО	9,8 ± 1,1	9,4 ± 0,7	9,5 ± 0,6	10,7 ± 1,1	0,39	0,16
13	У Вас виникало відчуття, що Вами нехтують	7,9 ± 0,5	10,0 ± 0,4	9,4 ± 0,3	10,2 ± 0,8	<0,01	0,19
8	П'яний завдавав Вам неспокій вдома	8,0 ± 0,5	9,8 ± 0,4	9,3 ± 0,3	9,9 ± 0,9	<0,01	0,26
17	ПВО не міг зробити чогось, чого від нього очікували	7,8 ± 0,5	9,8 ± 0,4	9,2 ± 0,3	9,8 ± 0,8	<0,01	0,25
14	Ви були змушені. припинити спілкування з ПВО	8,4 ± 1,0	9,5 ± 0,7	9,2 ± 0,6	10,2 ± 1,0	0,17	0,18
1	П'яний обзивав Вас або намагався образити	7,6 ± 0,5	9,6 ± 0,4	8,9 ± 0,3	9,7 ± 0,7	<0,01	0,17

В результаті проведеного дослідження також була виявлена цілком очікувана відмінність груп порівняння між собою за показником ІС (див. табл. 3). В усіх випадках такої відмінності для різних проявів ШДІ величини ІС у жінок були вищими, ніж у чоловіків, що ще раз вказує на вже згадану більшу вразливість жінок для ШДІ з боку ПВО (порівняно із чоловіками). Так само в разі достовірних відмінностей величини ІС у здорових респондентів були завжди вищими, ніж у хворих на АЗ, що є проявом вже згаданої « нової норми » в родинах уражених алкоголізмом, а також певного когнітивного зниження членів таких родин.

Узагальнюючи наведені дані, треба зазначити таке.

1. Вивчено прояви несприятливого впливу питущих осіб на дорослих представників їхнього мікросоціального оточення за допомогою опитувальника міжнародного дослідницького консорціуму GENANTO.

2. Описано залежності частот згаданих проявів від віку, статі та ставлення до алкоголю опитаних респондентів і встановлено, що найуразливішим

контингентом щодо несприятливого впливу питущих осіб є літні (> 59 років) жінки.

3. Проаналізовано сполучення між собою окремих проявів несприятливого впливу питущих на дорослих членів їхнього оточення і запропоновано відповідну кількісну міру — індекс сполучення.

4. Показано, що індекс сполучення може відігравати роль маркера тяжкості становища, в якому є респондент, що перебуває в мікросоціальному оточенні питущої особи. Знаючи тільки один прояв несприятливого впливу і його ІС, вже можна скласти уявлення про ситуацію навколо питущої особи загалом.

Список літератури

1. Наркологія : національний підручник / І. К. Сосін [та ін.] ; ред.: І. К. Сосін, Ю. Ф. Чуєв. Харків : «Колегіум», 2014. 1428 с.
2. Alcohol-attributable fractions for England: Alcohol-attributable mortality and hospital admissions / Jones, L., Bellis M., Dedman D. [et al.]. Publisher: North West Public Health Observatory, Liverpool John Moores University, 2008.

3. The relation between different dimensions of alcohol consumption and burden of disease: An overview / Rehm, J., Baliunas D., Borges G. L. G. [et al.] // *Addiction*. 2010. 105(5), 817—843. DOI: 10.1111/j.1360-0443.2010.02899.x.

4. Anxiety and depression among abstainers and low-level alcohol consumers. The Nord-Trøndelag Health Study / Skogen, J. C., Harvey S. B., Henderson M. [et al.] // *Addiction*. 2009, 104(9), 1519—1529. DOI: 10.1111/j.1360-0443.2009.02659.x.

5. Collins, R. L., Ellickson, P. L., & Klein, D. J. The role of substance use in young adult divorce // *Addiction*. 2007, 102(5), 786—794. DOI: 10.1111/j.1360-0443.2007.01803.x.

6. Surveying the range and magnitude of alcohol's harm to others in Australia / Laslett A-M., Room R., Ferris J. [et al.] // *Addiction*. 2011, 106(9), 1603—11. DOI: 10.1111/j.1360-0443.2011.03445.x.

7. Connor J., Casswell S. Alcohol-related harm to others in New Zealand: evidence of the burden and gaps in knowledge // *The New Zealand Medical Journal*. 2012, 125(1360), 11—27. PMID: 22932651.

8. Dussaillant F., Fernandez M. Alcohol's harm to others' well-being and health: a comparison between Chile and Australia // *Alcohol and Alcoholism*. 2015, 50(3), 346—51. DOI: 10.1093/alcalc/aggv002.

9. Temporal Patterns of Alcohol Consumption and Alcohol-Related Road Accidents in Young Swiss Men: Seasonal, Weekday and Public Holiday Effects / Foster S., Gmel G., Estévez N. [et al.] // *Alcohol and Alcoholism*. 2015, 50(5), 565—72. DOI: 10.1093/alcalc/aggv037.

10. Ferris J., Killian J., Lloyd B. Alcohol-related serious road traffic injuries between 2000 and 2010: A new perspective to deal with administrative data in Australia // *The International Journal of Drug Policy*. 2017, 43, 104—112. DOI: 10.1016/j.drugpo.2017.02.015.

11. Alcohol and drugs use among drivers injured in road accidents in Campania (Italy): A 8-years retrospective analysis / Carfora A., Campobasso C. P., Cassandro P. [et al.] // *Forensic Science International*. 2018, 288, 291—296. DOI: 10.1016/j.forsciint.2018.05.003.

12. The Dynamics of Partner Violence and Alcohol Use in Couples: Research Methods / Burge S. K., Katerndahl D. A., Becho J. [et al.] // *Violence and Victims*. 2019, 34(1), 136—156. DOI: 10.1891/0886-6708.VV-D-17-00159.

13. Gomez J., Orchowski L., Pearlman D. N., Zlotnick C. Alcohol Use and Intimate Partner Violence Among Community College Women: An Exploration of Protective Factors // *Violence and Gender*. 2019, 6(3), 187—195. DOI: 10.1089/vio.2018.0023.

14. Denny L-A., Coles S., and Blitz R. Fetal Alcohol Syndrome and Fetal Alcohol Spectrum Disorders // *American Family Physicians*. 2017, 96(8), 515—522. URL: <https://www.aafp.org/afp/2017/1015/p515.html>.

15. Nutt D. J., King L. A., Phillips L. D. Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis // *The Lancet*. 2010, 376(9752), 1558—65. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61462-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61462-6).

16. Global strategy to reduce the harmful use of alcohol. WHO, 2010. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241599931>.

17. Wilsnack, S. C., Greenfield T. K., and Bloomfield K. The GENAHTO Project (Gender and Alcohol's Harm to Others): Design and methods for a multinational study of alcohol's harm to persons other than the drinker // *The International Journal of Alcohol and Drug Research*. 2018; 7(2), 37—47. DOI: 10.7895/ijadr.253.

18. Питуші особи в мікросоціальному оточенні мешканців України. Вікові та гендерні особливості / Лінський І. В., Кузьмюнов В. Н., Мінко О. І. [та ін.] // *Український вісник психоневрології*. 2021. Т. 29, вип. 1 (106). С. 4—11. DOI: <https://doi.org/10.36927/2079-0325-V29-is1-2021-1>.

19. Hamilton M. A rating scale for depression // *The Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1960; 23(1), 56—62. DOI: 10.1136/jnnp.23.1.56.

20. Гублер Е. В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. Москва : Медицина, 1978. 294 с.

21. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. Киев : «Моріон», 2000. 320 с.

Надійшла до редакції 21.04.2021

Відомості про авторів:

ЛІНСЬКИЙ Ігор Володимирович, доктор медичних наук, професор, директор Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України» (ДУ «ІНПН НАМН України»), професор кафедри неврології, психіатрії, наркології та медичної психології Харківського національного університету (ХНУ) імені В. Н. Каразіна, м. Харків, Україна; e-mail: i_linskiy@yahoo.com

КУЗЬМІНОВ Валерій Никифорович, кандидат медичних наук, провідний науковий співробітник відділу невідкладної психіатрії та наркології ДУ «ІНПН НАМН України», м. Харків, Україна

МІНКО Олександр Іванович, доктор медичних наук, професор, завідувач відділу клінічної та соціальної наркології ДУ «ІНПН НАМН України», професор кафедри неврології, психіатрії, наркології та медичної психології ХНУ ім. В. Н. Каразіна, м. Харків, Україна

КОЖИНА Ганна Михайлівна, доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри психіатрії, наркології, медичної психології та соціальної роботи Харківського національного медичного університету МОЗ України, м. Харків, Україна

ГРИНЕВИЧ Євгенія Геннадіївна, доктор медичних наук, професор, професор кафедри загальної, дитячої, судової психіатрії і наркології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна

ОВЧАРЕНКО Микола Олексійович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри неврології, психіатрії та наркології Луганського державного медичного університету МОЗ України, м. Рубіжне, Україна

ЧУГУНОВ Вадим Віталійович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри психіатрії, психотерапії, загальної та медичної психології, наркології та сексології Запорізького державного медичного університету (ЗДМУ) МОЗ України, м. Запоріжжя, Україна

ПОСТРЕЛКО Валентин Михайлович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри внутрішньої медицини з курсом ендокринології Міжнародної академії екології та медицини, м. Київ, Україна

ДЕНИСЕНКО Михайло Михайлович, доктор медичних наук, провідний науковий співробітник відділу невідкладної психіатрії та наркології ДУ «ІНПН НАМН України», м. Харків, Україна

ПЛЕХОВ Владислав Андрійович, аспірант кафедри психіатрії, психотерапії, загальної та медичної психології, наркології та сексології ЗДМУ МОЗ України, м. Запоріжжя, Україна

ТКАЧЕНКО Тетяна Володимирівна, кандидат психологічних наук, провідний науковий співробітник відділу невідкладної психіатрії та наркології ДУ «ІНПН НАМН України», м. Харків, Україна

ЗАДОРЖНИЙ Володимир Володимирович, кандидат медичних наук, провідний науковий співробітник відділу невідкладної психіатрії та наркології ДУ «ІНПН НАМН України», м. Харків, Україна

МАЛИХІНА Наталія Анатоліївна,

МІНКО Олексій Олександрович,

ЛАКИНСЬКИЙ Роман Вікторович,

ВАСИЛЬЄВА Ольга Олександрівна,

ЮРЧЕНКО Ольга Миколаївна — кандидати медичних наук, старші наукові співробітники відділу невідкладної психіатрії та наркології ДУ «ІНПН НАМН України», м. Харків, Україна

Information about the authors:

LINSKIY Igor, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director 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), Professor of the Department of Neurology, Psychiatry, Narcology and Medical Psychology of V. N. Karazin's Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: i_linskiy@yahoo.com

KUZMINOV Valerii, MD, PhD, Leading Researcher of the Department of Emergency Psychiatry and Narcology of "INPN of the NAMS of Ukraine" SI, Kharkiv, Ukraine

MINKO Oleksandr, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Clinical and Social Narcology of "INPN of the NAMS of Ukraine" SI, Professor of the Department of Neurology, Psychiatry, Narcology and Medical Psychology of V. N. Karazin's Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

KOZHYNA Ganna, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Psychiatry, Narcology, Medical Psychology and Social Work of Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

GRYNEVYCH Yevheniia, Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the Department of General, Child, Forensic Psychiatry and Narcology of the Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

OVCHARENKO Mykola, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Neurology, Psychiatry and Narcology, Luhansk State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Rubizhne, Ukraine

CHUGUNOV Vadym, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Psychiatry, Psychotherapy, General and Medical Psychology, Narcology and Sexology of Zaporizhzhia State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, Ukraine

POSTRELKO Valentyn, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Internal Medicine with a course in Endocrinology, International Academy of Ecology and Medicine, Kyiv, Ukraine

DENYSENKO Mykhailo Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of the Department of Emergency Psychiatry and Narcology of "INPN of the NAMS of Ukraine" SI, Kharkiv, Ukraine

PLEKHOV Vladyslav, graduate student of the Department of Psychiatry, Psychotherapy, General and Medical Psychology, Narcology and Sexology of Zaporizhzhia State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, Ukraine

TKACHENKO Tetiana, PhD of Psychological Sciences, Leading Researcher of the Department of Emergency Psychiatry and Narcology of "INPN of the NAMS of Ukraine" SI, Kharkiv, Ukraine

ZADOROZHNY Volodymyr, MD, PhD, Leading Researcher of the Department of Emergency Psychiatry and Narcology of "INPN of the NAMS of Ukraine" SI, Kharkiv, Ukraine

MALYKHINA Natalia,

MINKO Oleksiy,

LAKINSKYI Roman,

VASILYEVA Olga,

YURCHENKO Olga — MD, PhD, Senior Researchers of the Department of Emergency Psychiatry and Narcology of "INPN of the NAMS of Ukraine" SI, Kharkiv, Ukraine

Н. О. Марута, О. С. Чабан

**ОСОБЛИВОСТІ ЕМОЦІЙНОГО ВИГОРЯННЯ
У ПРАЦІВНИКІВ СФЕРИ ОХОРОНИ НЕВРОЛОГІЧНОГО ТА ПСИХІЧНОГО ЗДОРОВ'Я**

Н. А. Марута, О. С. Чабан

**Особенности эмоционального выгорания
у работников сферы охраны неврологического и психического здоровья**

N. O. Maruta, O. S. Chaban

Features of emotional burnout in neurological and mental health workers

Обстежено 196 осіб з усіх регіонів в Україні, які працювали у сфері охорони неврологічного та психічного здоров'я (128 лікарів-неврологів та 68 лікарів-психіатрів). Серед обстежених переважали жінки (157 жінок та 39 чоловіків), середній вік яких становив $(48,6 \pm 2,8)$ років.

Проведені дослідження показали, що ознаки синдрому емоційного вигорання (СЕВ) різного ступеня вираженості виявлені у 68,4 % обстежених. Лише 31,6 % осіб не виявили будь-яких ознак СЕВ. В процесі аналізу структури СЕВ встановлено, що стадія напруження виявлялася у 30,6 % обстежених, стадія резистентності — у 20,4 % і стадія виснаження — у 17,3 %.

Ефективність засобу MemoProve в осіб з СЕВ включає регрес астенії (фізичної та психічної), підвищення активності та мотивації, а також поліпшення процесів концентрації уваги та працездатності, тобто дозволяє усунути прояви СЕВ.

Ключові слова: синдром емоційного вигорання (СЕВ), охорона здоров'я, неврологічне здоров'я, психічного здоров'я

Обследовано 196 человек из всех регионов в Украине, которые работали в сфере охраны неврологического и психического здоровья (128 врачей-неврологов и 68 врачей-психиатров). Среди обследованных преобладали женщины (157 женщин и 39 мужчин), средний возраст которых составлял $(48,6 \pm 2,8)$ лет.

Проведенные исследования показали, что признаки синдрома эмоционального выгорания (СЭВ) различной степени выраженности выявлены у 68,4 % обследованных. Только 31,6 % лиц не обнаружили каких-либо признаков СЭВ. В процессе анализа структуры СЭВ установлено, что стадия напряжения выявлялась у 30,6 % обследованных, стадия резистентности — у 20,4 % и стадия истощения — у 17,3 %.

Эффективность средства MemoProve у лиц с СЭВ включает регресс астении (физической и психической), повышение активности и мотивации, а также улучшение процессов концентрации внимания и работоспособности, то есть позволяет устранить проявления СЭВ.

Ключевые слова: синдром эмоционального выгорания (СЭВ), здравоохранение, неврологическое здоровье, психического здоровья

We examined 196 people from all regions in Ukraine who worked in the field of neurological and mental health (128 neurologists and 68 psychiatrists). Among the surveyed women prevailed (157 women and 39 men), whose average age was (48.6 ± 2.8) years.

Studies have shown that signs of emotional burnout syndrome (EBS) of varying severity were identified in 68.4 % of the surveyed. Only 31.6 % of the individuals did not find any signs of EBS. During the analysis of the EBS structure, it was found that the stage of stress was found in 30.6 % of the examined, the stage of resistance — in 20.4 % and the stage of depletion — in 17.3 %.

The effectiveness of MemoProve in persons with EBS includes regression of asthenia (physical and mental), increased activity and motivation, as well as an improvement in the processes of concentration and working capacity, that is, it allows to eliminate manifestations of EBS.

Keywords: emotional burnout syndrome (EBS), healthcare, neurological health, mental health

В останні десятиліття спостерігається стійкий інтерес до проблеми дослідження феномена емоційного «вигорання» [1—6].

Синдром емоційного вигорання (СЕВ) — це реакція людини, що виникає внаслідок тривалого впливу професійних стресів середньої інтенсивності. СЕВ є процесом поступової втрати емоційної, когнітивної та фізичної енергії, що виявляється в симптомах емоційного, розумового виснаження, фізичного стомлення, особистої відстороненості та зниження задоволення виконанням роботи [4, 7—9].

У літературі як синонім синдрому емоційного вигорання використовують термін «синдром психічного вигорання». СЕВ є сформованим особистістю механізмом психологічного захисту у формі повного або часткового емоційного збіднення у відповідь на професійні психотравматичні впливи; це набутий стереотип емоційної, здебільшого професійної, поведінки [10—12].

СЕВ — частково функціональний феномен, оскільки дає змогу дозувати й економно витратити

енергетичні ресурси. Проте можуть виникати його дисфункціональні наслідки, коли «вигорання» негативно впливає на виконання професійних обов'язків та взаємини з партнерами. Іноді СЕВ (в зарубіжній літературі — *burnout*) позначають поняттям «професійне вигорання», що дає змогу розглядати це явище в аспекті особистої деформації під впливом професійних стресів [13—16].

Перші праці з цієї проблеми опубліковані в США. Американський психіатр Г. Фріденберг 1974 року описав феномен психологічного стану здорових людей, що перебувають в інтенсивному і міцному спілкуванні з пацієнтами (клієнтами) в емоційно навантаженій атмосфері під час надання професійної допомоги [17]. Цей стан було визначено як синдром фізичного та емоційного виснаження, включно з розвитком негативної самооцінки, негативного ставлення до роботи, втратою розуміння і співчуття щодо клієнтів або пацієнтів [18, 19]. Спочатку СЕВ розглядали як стан знемоги з відчуттям власної непотрібності, пізніше симптоматика цього синдрому, особливо психосоматичного компонента, істотно розширилася з урахуванням психосоматичного

компонента, дослідники все більше пов'язували синдром з психосоматичним самопочуттям, зачисляючи його до станів передхвороби [9, 10].

СЕВ має безліч клінічних проявів, проте згідно з висновками К. Маслач і С. Джексона, прийнято вирізняти три основних психопатологічних компоненти СЕВ: емоційну виснаженість, яка виявляється емоційною спустошеністю і втомою; деперсоналізацію, що характеризується знеособлюванням взаємин з людьми і редукцію професійних досягнень, пов'язану зі знеціненням [20].

Виокремлюють ключові симптоми СЕВ, що порушують фізичний, когнітивний, емоційний, поведінковий і соціальний компоненти життя людини. Серед емоційних і поведінкових проявів СЕВ переважають: агресія або роздратування щодо оточення; ігнорування; холодність емоційних реакцій; відмова від особистісного підходу; максимальний ступінь залученості в роботу; компульсивне надання допомоги; тривога за стан справ на робочому місці і залежність від них; низька мотивація і страх некомпетентності. Ці прояви можуть безпосередньо впливати на ставлення до хворих, якість надання медичної допомоги, реабілітацію та реадaptaцію пацієнтів. Серед когнітивних порушень при СЕВ спостерігаються погіршення короткочасної пам'яті; зниження рівня концентрації уваги; складнощі з плануванням і виконанням комплексних завдань; зниження продуктивності когнітивної діяльності і повсякденної активності; сповільненість в руховій сфері [21—23].

Емоційне вигорання — динамічний процес, який розвивається поетапно, та має такі стадії:

1) «напруження» — нервові (тривожні) — є пусковим механізмом у формуванні емоційного вигорання. Його створюють хронічна психоемоційна атмосфера, підвищена відповідальність, особливості контингенту;

2) резистенція, тобто опір, — несвідоме прагнення до психологічного комфорту за допомогою наявних емоційних захистів. Людина намагається більш-менш успішно захистити себе від неприємних вражень;

3) виснаження — характеризується більш-менш вираженим зниженням загального енергетичного тону, ослабленням нервової системи, виснаженням психічних ресурсів, зниженням емоційного тону, яке настає внаслідок того, що виявлений опір виявився неефективним [24].

Серед професій, в представників яких СЕВ спостерігається найчастіше (від 30 до 90 % працівників), слід зазначити лікарів, вчителів, психологів, соціальних працівників, рятувальників, працівників правоохоронних органів. Численні дослідження показали, що медична професія — одна з тих, яка більшою мірою формує predisпозицію до розвитку феномена психічного вигорання. Емоційне «вигорання» серед лікарів спостерігається частіше, ніж серед решти населення: за останні 5 років СЕВ серед лікарів США збільшився з 45 % до 54 %; серед американців, що працюють, СЕВ реєструється в 28 % [4, 5, 16].

Майже 80 % лікарів-психіатрів, лікарів-психотерапевтів, лікарів-наркологів та лікарів-неврологів мають різного ступеня вираженості ознаки СЕВ; 7,8 % — різко виражений синдром, що веде до психосоматичних і психовегетативних порушень [13, 8, 14]. За іншими даними, серед психологів-консультантів і психотерапевтів ознаки СЕВ різного ступеня вираженості виявляються в 73 % випадків; в 5 % визначається виражена стадія синдрому, яка проявляється емоційним виснаженням, психосоматичними і психовегетативними порушеннями [14]. Серед медичних сестер психіатричних відділень ознаки СЕВ виявляються у 62,9 % опитаних. Стадія резистенції домінує в картині синдрому у 55,9 %, виражена стадія виснаження — у 8,8 % респондентів віком 51—60 років і зі стажем роботи в психіатрії більше ніж 10 років. Ті чи ті симптоми вигорання є у 85 % соціальних працівників [15, 11].

Це пов'язано не тільки з тим, що медична діяльність передбачає постійні взаємини «лікар — пацієнт» і комунікацію в їх рамках, а й з тим, що діяльність лікаря пов'язана з високим ступенем відповідальності за життя та благополуччя іншої людини [2, 11, 22].

Вважається, що професії психіатрів і неврологів мають деякі особливості, які вирізняють їх з ряду професій системи «людина — людина» [8]. До них належать, наприклад, анозогнозія у пацієнтів і пов'язані з нею протидія госпіталізації, нонкомплаєнс, недовіра до медичного персоналу. Також це тиск родичів хворих, великі обсяги рутинних обов'язків, потреба постійного, часто негативно зарядженого спілкування з хронічними важкокурабельними пацієнтами [9, 12, 22, 23, 25]. Усі ці чинники можуть зумовити як психологічний дискомфорт у фахівця, так і зміну ставлення до хворих.

За даними англійських дослідників, серед лікарів виявляється високий рівень тривоги (41 % випадків), клінічно вираженої депресії (26 % випадків). Третина лікарів використовує медикаментозні засоби для корекції емоційного напруження, кількість вживаного алкоголю перевищує середній рівень [6].

Серед причин СЕВ виокремлюють дві групи чинників, пов'язаних між собою, що впливають на рівень емоційного вигорання [14, 20]. До першої групи належать чинники, пов'язані з особливостями характеру, темпераменту, цінностями і т. ін. Цю групу можна умовно назвати «індивідуальні чинники», тобто пов'язані з психічними процесами всередині людини. До другої групи належать умови та взаємодія між людьми, час роботи, організаційна культура, умовні складнощі комунікації і т. ін. — тобто фактори, що впливають на людину зовні. Такі чинники можна умовно об'єднати в групу «соціальні чинники», але за такої умови передбачається, що ці фактори взаємодіють з психічним простором людини [3, 13].

Визначальною причиною СЕВ вважають психологічну, душевну перевтому, коли вимоги (внутрішні та зовнішні) тривалий час переважають над ресурсами (внутрішніми і зовнішніми), у людини порушується стан емоційної рівноваги, що неминуче призводить до СЕВ [14].

Стрес на робочому місці, тобто невідповідність між особистістю і вимогами, що висувають до неї — є ключовим компонентом СЕВ. До основних організаційних чинників, які сприяють СЕВ, належать: велике робоче навантаження; відсутність або брак соціальної підтримки з боку колег і керівництва; недостатня винагорода за роботу; високий ступінь невизначеності в оціненні виконуваної роботи; неможливість впливати на прийняття рішень; неоднозначні вимоги до роботи; постійний ризик штрафних санкцій; одноманітна, монотонна і безперспективна діяльність; обов'язок зовні виявляти емоції, які не відповідають реаліям; відсутність вихідних, відпусток та інтересів поза роботою [21, 22, 25].

Для подолання наслідків СЕВ використовують фармако- та психотерапію. Серед фармакологічних особливу значущість набувають засоби, що впливають на когнітивні функції.

МемоProve — біологічно активна суміш поліпептидів природного походження з клінічно доведеною ефективністю.

МемоProve містить суміш нейропептидів N-PEP-12 і амінокислот, отриманих з природних джерел, і виготовлений відповідно до стандартів біотехнологічного процесу в сертифікованих умовах. Нейропептиди в МемоProve імітують фактори росту нейронів, які важливі для нормального функціонування мозку. В опублікованих дослідженнях ці нейропептиди демонструють ефективність в двох важливих процесах:

— нейропротекція: захищають нервові клітини і нейронну мережу від патологічних процесів, що ведуть до погіршення когнітивних функцій.

— нейропластичність: стимулюють утворення і зміцнення міжнейронних зв'язків для поліпшення когнітивних функцій (пам'яті, уваги і концентрації) і прискорюють відновлення нейронних мереж.

Завдяки вищезазначеним властивостям МемоProve поліпшує та відновлює когнітивні функції, а також сприяє розумовій та фізичній реабілітації в період одужання.

Результати клінічних досліджень засвідчили безпеку а також довели ефективність МемоProve щодо поліпшення пам'яті та уваги у здорових добровольців середнього віку. Зокрема, у дослідженні Т. Н. Crook et al. (2005) різниця між групою, у якій особи приймали МемоProve і тими, хто отримував плацебо, показника домену пам'яті шкали ADAS-cogC становила 1,6 балів, що свідчить про вплив МемоProve на когнітивні функції як клінічно значущий. Це дослідження увійшло до Кокранівського центрального реєстру клінічних випробувань, як дослідження безпечного та перспективного препарату для поліпшення пам'яті у здорових осіб, які зазнали «природної» втрати пам'яті, зумовленої віковим чинником.

З огляду на описані властивості препарату МемоProve, перспективним є його використання для подолання наслідків СЕВ.

Відповідно до вищевикладеного, метою дослідження стало виявлення особливостей емоційного вигорання у працівників сфери охорони неврологіч-

ного та психічного здоров'я та визначення можливо-стей препарату МемоProve в його корекції.

Обстежено 196 осіб з усіх регіонів України, які працювали у сфері охорони неврологічного та психічного здоров'я (128 лікарів-неврологів та 68 лікарів-психіатрів). Серед обстежених переважали жінки (157 жінок та 39 чоловіків), середній вік яких становив $48,6 \pm 2,8$ років.

Обстежені приймали препарат МемоProve (EVER Pharma) по 1 таблетці вранці протягом 30 днів.

Обстеження проводили двічі: на початку дослідження та наприкінці, що дало змогу визначити ефективність препарату МемоProve.

У процесі дослідження використовували такі методи: опитувальник «Професійне (емоційне) вигорання» (Maslach Burnout Inventory, MBI) в адаптації Водоп'янової Н. Є. [20], методика діагностики рівня емоційного вигорання (В. В. Бойко) [26], суб'єктивна шкала оцінки астенії (MFI-20) [27] та методика «Коректурні проби» в модифікації В. Н. Абатуні [28].

Проведені дослідження показали, що ознаки СЕВ різного ступеня вираженості виявлені у 68,4 % обстежених. Лише 31,6 % осіб не виявили будь-яких ознак СЕВ. В процесі аналізу структури СЕВ встановлено, що стадія напруження виявлялася у 30,6 % обстежених, стадія резистентності — у 20,4 % і стадія виснаження — у 17,3 %.

Під час вивчення компонентів СЕВ за методикою MBI в адаптації Водоп'янової Н. Є. було встановлено, що у 29,24 % осіб був виявлений дуже високий рівень емоційної виснаженості, у 38,60 % — високий, 24,56 % — середній та лише у 7,60 % осіб — низький (рис. 1).

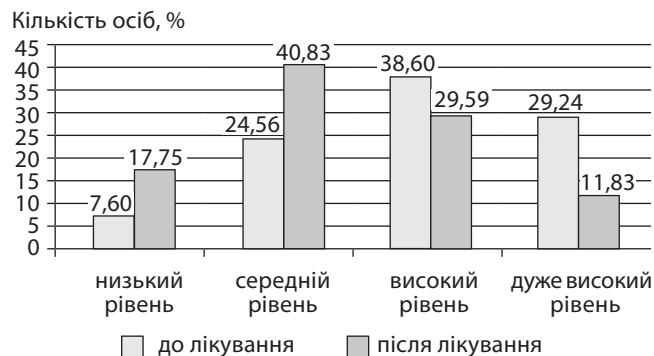


Рис. 1. Динаміка виснаженості в групі обстежених під впливом препарату МемоProve

Після курсу лікування протягом місяця було визначено поліпшення емоційного стану: спостерігалось зменшення кількості осіб з високим та дуже високим рівнем емоційної виснаженості ($p \leq 0,01$, ДК = 1,15, MI = 0,05 та $p \leq 0,0001$, ДК = 3,93, MI = 0,34 відповідно) та збільшення кількості осіб з середнім та низьким рівнем виснаженості ($p \leq 0,0005$, ДК = 2,21, MI = 0,05 та $p \leq 0,002$, ДК = 3,683, MI = 0,19 відповідно), де ДК — діагностичні коефіцієнти, MI — міри інформативності Кульбака.

Аналіз чинника «деперсоналізація» продемонстрував, що у 50,29 % обстежених осіб був зафіксова-

ний високий рівень деперсоналізації, яка передбачає цинічне або неемоційне ставлення до праці та об'єктів своєї праці (рис. 2). Формуючись як своєрідний самозахист, як емоційний буфер у відповідь на психоемоційне виснаження, що розвивається, у вигляді реакції «відходу від турботи щодо реципієнтів» вона може згодом перетворитися в дегуманізацію.

Після курсу лікування протягом місяця була встановлена позитивна динаміка, що полягала у зменшенні кількості осіб з дуже високим рівнем деперсоналізації ($p \leq 0,0001$, ДК = 2,22, MI = 0,22) та збільшенні кількості осіб з середнім рівнем деперсоналізації ($p \leq 0,0001$, ДК = 2,40, MI = 0,24).

Кількість осіб, %



Рис. 2. Динаміка деперсоналізації в групі обстежених під впливом препарату МемоПров

Аналіз показника професійної успішності продемонстрував, що у 43,27 % пацієнтів був низький рівень та у 35,09 % — середній рівень редукції професійної успішності (рис. 3). Редукція професійних досягнень співвідноситься з ослабленням відчуття самокомпетентності і продуктивності власної праці. Компонент редукції персональних досягнень є саме оцінним показником вигорання.

Кількість осіб, %

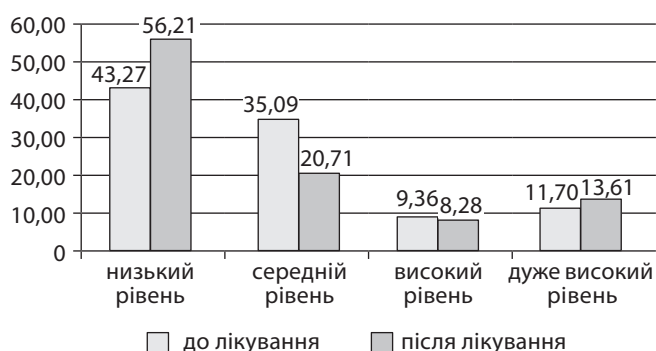


Рис. 3. Динаміка професійної успішності в групі обстежених під впливом препарату МемоПров

Після курсу лікування протягом місяця була встановлена позитивна динаміка, що полягала у зменшенні кількості осіб з середнім рівнем професійної успішності ($p \leq 0,001$, ДК = 2,29, MI = 0,16) та збільшенні кількості осіб з низьким рівнем професійної успішності ($p \leq 0,005$, ДК = 1,14, MI = 0,07).

Аналіз вираженості СЕВ в різних стадіях за методикою Бойка В. В. показав таке (рис. 4). Показник стадії напруження у обстежених становив ($39,42 \pm 21,38$) балів, стадії резистентності — ($68,34 \pm 25,00$) балів, стадії виснаження — ($48,00 \pm 21,51$) балів.

Вираженість, бали

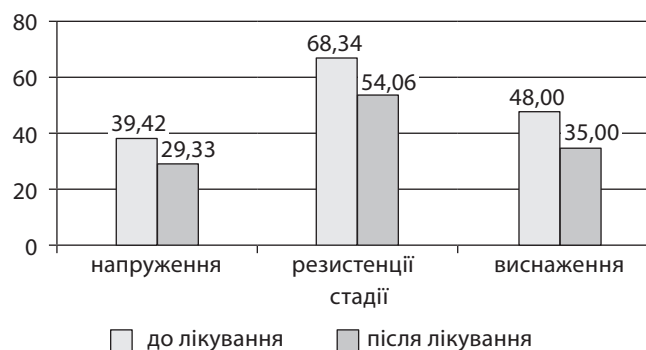


Рис. 4. Вираженість стадій стресу в групі обстежених під впливом препарату МемоПров

Після курсу лікування спостерігалась достовірна редукція вираженості показників усіх стадій стресу: напруження — ($29,33 \pm 21,81$) балів, $t = 4,151$, $p \leq 0,0001$, резистентності — ($54,06 \pm 25,00$) балів, $t = 5,380$, $p \leq 0,0001$ та виснаження — ($35,00 \pm 21,51$) балів, $t = 5,240$, $p \leq 0,0001$.

Для визначення тих факторів, у зв'язку з якими відбувалось формування стадій напруження, резистентності та виснаження, був проведений докладний аналіз усіх окремих симптомів емоційного вигорання (табл. 1).

Встановлено, що в обстежених стадія напруження була пов'язана зі сформованими переживаннями психотравматичних обставин ($18,43 \pm 9,13$ балів), незадоволеністю собою ($8,66 \pm 5,96$ балів), відчуттям «загнаності у клітку» ($5,98 \pm 4,49$ балів) та тривоги й депресії ($11,88 \pm 8,33$ балів). Резистентність спричинялась у зв'язку з редукцією професійних обов'язків ($19,26 \pm 8,01$ балів), вираженням неадекватним емоційним реагуванням ($18,64 \pm 7,09$ балів), розширенням сфери економії емоцій ($17,41 \pm 9,40$ балів) та емоційно-моральною дезорієнтацією ($15,12 \pm 8,98$ балів). Фаза виснаження була асоційована з наявними психосоматичними та вегетативними порушеннями ($13,32 \pm 8,32$ балів), особистісною та емоційною відгородженістю ($12,70 \pm 8,80$ та $10,82 \pm 5,74$ балів відповідно), емоційним дефіцитом ($11,75 \pm 7,76$ балів).

Після використання препарату МемоПров спостерігалась суттєва позитивна динаміка за всіма ознаками емоційного вигорання, окрім шкали «емоційна відгородженість», за якою зміни були несуттєвими. Зокрема, була встановлена редукція напруження у вигляді зменшення переживань психотравматичних ситуацій ($13,30 \pm 9,22$ балів, $t = 5,00651$, $p \leq 0,0001$), тривоги й депресії ($6,98 \pm 7,29$ балів, $t = 5,586$, $p \leq 0,0001$), незадоволеності собою ($6,51 \pm 5,68$ балів, $t = 3,304$, $p \leq 0,001$) та відчуття загнаності у клітку ($3,68 \pm 4,74$ бали, $t = 2,952$, $p \leq 0,003$).

Таблиця 1. Вираженість основних симптомів емоційного вигоряння в осіб, що працюють у сфері охорони неврологічного та психічного здоров'я

Фаза стресу	Найменування показників	До лікування	Після лікування	<i>t</i>	<i>p</i>
Напруження	Переживання психотравматичних обставин	18,43 ± 9,13	13,30 ± 9,22	5,006	0,000
	Незадоволеність собою	8,66 ± 5,96	6,51 ± 5,68	3,304	0,001
	«Загнаність у клітку»	5,98 ± 4,49	3,68 ± 4,74	2,952	0,003
	Тривога і депресія	11,88 ± 8,33	6,98 ± 7,29	5,586	0,000
Резистенція	Неадекватне емоційне реагування	18,64 ± 7,09	16,79 ± 7,08	2,343	0,019
	Емоційно-моральна дезорієнтація	15,12 ± 8,98	12,05 ± 6,52	3,468	0,000
	Розширення сфери економії емоцій	17,41 ± 9,40	12,07 ± 9,44	4,967	0,000
	Редукція професійних обов'язків	19,26 ± 8,01	15,26 ± 8,64	4,204	0,000
Виснаження	Емоційний дефіцит	11,75 ± 7,76	8,57 ± 6,88	3,803	0,000
	Емоційна відстороненість	10,82 ± 5,74	9,74 ± 5,03	1,759	0,079
	Особистісна відстороненість (деперсоналізація)	12,70 ± 8,80	8,96 ± 8,02	3,892	0,000
	Психосоматичні та психовегетативні порушення	13,32 ± 8,32	9,09 ± 7,99	4,545	0,000

Також спостерігалася редукція виснаженості завдяки зменшенню емоційного дефіциту ($8,57 \pm 6,88$ балів, $t = 3,803$, $p \leq 0,0001$), особистісної відстороненості ($8,96 \pm 8,02$ балів, $t = 3,892$, $p \leq 0,0001$) та психосоматичних і вегетативних порушень ($9,09 \pm 7,99$ балів, $t = 4,151$, $p \leq 0,0001$).

Унаслідок приймання препарату МемоProve спостерігалось зниження резистентності у вигляді редукції неадекватного емоційного реагування ($16,79 \pm 7,08$ балів, $t = 2,343$, $p \leq 0,01$), емоційної дезорієнтації ($12,05 \pm 6,52$ балів, $t = 3,468$, $p \leq 0,0005$), збільшення емоційних проявів ($12,07 \pm 9,44$ бали, $t = 4,967$, $p \leq 0,0001$) та розширення професійних обов'язків ($15,26 \pm 8,64$ бали, $t = 4,204$, $p \leq 0,0001$).

Аналіз рівня астенії за шкалою астеничного стану (ШАС) показав, що найвищі величини до лікування були отримані за показником загальної астенії ($12,90 \pm 3,66$ балів), фізичної астенії ($11,58 \pm 3,38$ балів) та зниження активності ($11,10 \pm 3,61$ балів) (рис. 5). Показники психічної астенії та зниження мотивації становили $10,84 \pm 3,68$ та $9,29 \pm 3,49$ балів. Загальний рівень астеничного стану становив 55,73 бали, що відповідало рівню слабкої астенії.



Рис. 5. Вираженість астеничної симптоматики у обстежених під впливом препарату МемоProve

Після приймання препарату МемоProve спостерігалась редукція показників астенії у вигляді достовірного зменшення загальної, психічної та фізичної астенії ($9,91 \pm 3,67$ балів, $t = 7,497$, $p \leq 0,0001$; $9,85 \pm 3,56$ балів, $t = 4,605$, $p \leq 0,0001$ та $9,01 \pm 3,55$ балів, $t = 4,662$, $p \leq 0,0001$ відповідно), підвищення активності і мотивації ($9,32 \pm 3,71$ балів, $t = 4,472$, $p \leq 0,0001$ та $8,36 \pm 3,47$ балів, $t = 2,454$, $p \leq 0,01$ відповідно).

Аналіз результатів коректурної проби в модифікації В. Н. Аматауні продемонстрував наявність таких особливостей: час, витрачений на виконання першої половини тесту становив 2,15 хв, що відповідало процесу адаптації до виконання завдання, тоді як час виконання другої половини тесту становив 0,62 хв, що відображало процес мобілізації психічних процесів ($t = 2,052$, $p \leq 0,04$) (табл. 2).

Таблиця 2. Особливості процесу уваги, працездатності в осіб, що працюють у сфері охорони неврологічного та психічного здоров'я

Найменування показників	До лікування	Після лікування	<i>t</i>	<i>p</i>
t_1 , хв	2,15 ± 6,87	1,22 ± 0,32	1,5888	0,1131
t_2 , хв	0,62 ± 0,61	0,88 ± 0,56	-0,5080	0,611
T , хв	2,84 ± 0,73	2,34 ± 0,53	6,5263	0,000
ІВ	0,99 ± 0,47	1,43 ± 1,88	-2,8423	0,004

Примітки: t_1 — час, який був витрачений на виконання першої половини тесту; t_2 — час, який був витрачений на виконання другої половини тесту; T — час, який був витрачений на виконання усього тесту; ІВ — індекс втомлюваності. Показники подано у форматі ($M \pm m$) — «середня арифметична» ± «стандартна похибка середньої арифметичної»

Індекс втомлюваності становив 0,99, що відповідало підвищеній втомлюваності, зниженню рівня активної уваги.

Після приймання засобу МемоProve час, що був витрачений обстеженими на виконання першої половини тесту, становив 1,22 хв, другої — 0,88 хв ($t = 6,214$, $p \leq 0,0001$), що відображало поліпшення адаптації під час виконання тесту. Водночас індекс втомлюваності дорівнював 1,43, що відповідало нормативної психічної активності без ознак втомлюваності ($t = -2,842$, $p \leq 0,004$). Також треба зазначити, що загальний час виконання тесту був вищим до лікування ($2,84 \pm 0,73$ хв), тоді як після лікування достовірно скоротився ($2,34 \pm 0,53$ хв), що відображало поліпшення процесу концентрації уваги та працездатності ($t = 6,526$, $p \leq 0,0001$).

Проведене дослідження дало змогу дійти таких висновків.

Синдром емоційного вигорання як реакція на професійні стресові чинники виявляється у 68,4 % лікарів, які працюють в сфері неврологічного та психічного здоров'я. Аналіз динамічної структури синдрому показав, що у 30,6 % виявлена стадія напруження, у 20,4 % — стадія резистентності, у 17,3 % — стадія виснаження.

В механізмах формування емоційного вигорання найважливішу роль відіграють переживання психотравматичних чинників ($18,43 \pm 9,13$), редукція професійних обов'язків ($19,26 \pm 8,01$), неадекватне емоційне реагування ($18,64 \pm 7,09$), розширення сфери економії емоцій ($17,41 \pm 9,40$), емоційна та особистісна відстороненість ($10,82 \pm 5,74$ та $12,70 \pm 8,80$ відповідно).

Під впливом препарату МемоProve спостерігається позитивна динаміка компонентів СЕВ — емоційного виснаження та деперсоналізації ($t = 5,546$ та $t = 4,674$) завдяки достовірному регресу показників напруження (незадоволеність собою, «загнаність у клітку», тривога та депресія, резистентність (неадекватне емоційне реагування, розширення сфери економії емоцій) та виснаження (емоційний дефіцит; психосоматичні та психовегетативні порушення).

Ефективність засобу МемоProve в осіб з СЕВ охоплює регрес астенії (фізичної та психічної), підвищення активності та мотивації, а також поліпшення процесів концентрації уваги та працездатності. Отже, МемоProve як перша біологічна активна суміш поліпептидів природного походження для перорального приймання по 1 таблетці на добу протягом не менш як один місяць є безпечною та має доведену клінічну ефективність для поліпшення пам'яті, навчання, концентрації та прийняття щоденних рішень, відновлюючи в такий спосіб належну здатність розуміти, пізнавати, вивчати, усвідомлювати, сприймати та переробляти зовнішню інформацію.

Список літератури

1. Антипина У. Д., Алексеева С. Н., Антипин Г. П. Синдром професійного вигорання // Вестник Северо-Восточного федерального университета им. М. К. Аммосова. Серия: Медицинские науки. 2017. № 1 (6). С. 99—105. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sindrom-professionalnogo-vygoraniya>.

2. Стресс, выгорание, совладание в современном контексте / под ред. А. Л. Журавлева, Е. А. Сергиенко. Москва : Изд-во «Институт психологии РАН», 2011. 512 с. (Психология социальных явлений). URL: https://lib.ipran.ru/upload/papers/paper_20113392.pdf.

3. Ларин Н. А. К вопросу современного исследования эмоционального выгорания // Наука молодых — Eruditio Juvenium. 2015. № 4. С. 116—120. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/k-voprosu-sovremennogo-issledovaniya-emotsionalnogo-vygoraniya>.

4. Орёл В. Е. Феномен «выгорания» в зарубежной психологии: эмпирические исследования и перспективы. Психологический журнал. 2001. № 1. С. 90—101.

5. Maslach C., Leiter M. P. Early predictors of job burnout and engagement // Journal of Applied Psychology. 2008. No 93. P. 498—512. DOI: <https://doi.org/10.1037/0021-9010.93.3.498>.

6. Swider B. W.; Zimmerman, R. D. Born to burnout: A meta-analytic path model of personality, job burnout, and work outcomes // Journal of Vocational Behavior. 2010. Vol. 76. No. 3. P. 487—506. DOI: 10.1016/j.jvb.2010.01.003.

7. Влах Н. И. Особенности синдрома эмоционального выгорания у представителей медицинских профессий // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия : Психология. 2017. Т. 10, № 1. С. 5—11. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-sindroma-emotsionalnogo-vygoraniya-u-predstaviteley-meditsinskih-professiy>.

8. Особенности синдрома эмоционального выгорания у медицинских работников многопрофильного стационара / Миков Д. Р., Кулеш А. М., Муравьев С. В. [и др.] // Вестник Пермского университета. Философия. Психология. Социология. 2018. № 1 (33). С. 88—97. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-sindroma-emotsionalnogo-vygoraniya-u-meditsinskih-rabotnikov-mnogoprofilnogo-statsionara>.

9. Котова Е. В. Профилактика синдрома эмоционального выгорания : учебное пособие / Краснояр. гос. пед. ун-т им. В. П. Астафьева. Красноярск, 2013. URL: <https://docplayer.ru/33110321-Profilaktika-sindroma-emotsionalnogo-vygoraniya.html>.

10. Суховершин А. В. Избыточная профессиональная идентификация как один из факторов эмоционального выгорания (к постановке проблемы) // Сибирский психологический журнал. 2012. № 43. С. 6—9. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/izbytochnaya-professionalnaya-identifikatsiya-kak-odin-iz-faktorov-emotsionalnogo-vygoraniya-k-postanovke-problemy>.

11. Alarcon G. M. A meta-analysis of burnout with job demands, resources, and attitudes // Journal of Vocational Behavior. 2011. No 79. P. 549—562. URL: <https://isiarticles.com/bundles/Article/pre/pdf/58830.pdf>.

12. Maslach C., Jackson S. E. The measurement of experienced burnout // Journal of Occupational Behaviour. 1981. No 2. P. 99—113. DOI: <https://doi.org/10.1002/job.4030020205>.

13. Малыгин В. Л., Пахтусова Е. Е., Шевченко Д. В., Искандирова А. Б. Синдром эмоционального выгорания у врачей и медицинских сестер наркологических учреждений // Медицинская психология в России. 2011. № 5. URL: http://www.mprj.ru/archiv_global/2011_5_10/nomer/nomer25.php.

14. Петрова Е. В., Семенова Н. В., Алехин А. Н. Закономерности развития и особенности синдрома эмоционального выгорания у врачей и медицинских сестер психиатрических учреждений // Вестник Томского государственного педагогического университета. 2011. № 12. С. 194—199. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/zakonomernosti-razvitiya-i-osobennosti-sindroma-emotsionalnogo-vygoraniya-u-vrachey-i-meditsinskih-sester-psihiatricheskih>.

15. Солодкова Т. И. Преодоление синдрома «Выгорания» // Психопедагогика в правоохранительных органах. 2010. № 3 (42). С. 47—49. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/preodolenie-sindroma-vygoraniya>.

16. Bakker A., Demerouti, E., & Sanz-Vergel, A. I. Burnout and Work Engagement: The JD-R Approach // Annual Review of Organizational Psychology and Organizational Behavior. 2014. Vol. 1 (1). P. 389—411. DOI: <http://doi.org/10.1146/annurev-orgpsych-031413-091235>.

17. Freudenberger H. J. Staff burnout // Journal of Social Issues. 1974. No 30. P. 159—165. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1540-4560.1974.tb00706.x>.

18. Ширяева В. В. О профилактике синдрома эмоционального выгорания педагогов дополнительного образования // Вестник Воронежского государственного технического университета. 2014. Т. 10, № 5-2. С. 263—265. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/o-profilaktike-sindroma-emotsionalnogo-vygoraniya-pedagogov-dopolnitelnogo-obrazovaniya> (дата обращения: 20.06.2021).

19. Шишкова И. М. Сравнительное изучение эмоционального выгорания в профессиональной деятельности (на примере врачей и педагогов) // Личность в меняющемся мире: здоровье, адаптация, развитие. 2013. № 3. С. 112—117. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sravnitelnoe-izuchenie-emotsionalnogo-vygoraniya-v-professionalnoy-deyatelnosti-na-primere-vrachey-i-pedagogov>.

20. Диагностика профессионального выгорания (К. Маслач, С. Джексон, в адаптации Н. Е. Водопьяновой) // Фетискин Н. П., Козлов В. В., Мануйлов Г. М. Социально-психологическая диагностика развития личности и малых групп : учебное пособие. Москва, 2002. С. 360—362.

21. Карамова Л. М., Нафиков Р. Г. Синдром профессионального выгорания у медицинских работников станции скорой медицинской помощи // Вестник Российского государственного медицинского университета. 2013. № 5—6. С. 133—135. URL: https://vestnik.rsmu.press/files/issues/vestnik.rsmu.press/2013/5-6/2013-5-6-28_ru.pdf.

22. Эмоциональное выгорание у врачей и медицинские ошибки. Есть ли связь? / Кобякова О. С., Деев И. А., Куликов Е. С. [и др.] // Социальные аспекты здоровья населения. 2016. № 1. С. 5. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/emotsionalnoe-vygoranie-u-vrachey-i-meditsinskie-oshibki-est-li-svyaz>.

23. Новгородова У. Р. Социологическое исследование синдрома профессионального выгорания у врачей акушерского

отделения // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2016. Т. 24, № 3. С. 147—151. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sotsiologicheskoe-issledovanie-sindroma-professionalnogo-vygoraniya-u-vrachey-akusherskogo-otdeleniya>.

24. Бойко В. В. Психоэнергетика. СПб.: Питер, 2008. 416 с.

25. Озоль С. Н., Шустов Д. И. Аутоагрессивное поведение и злоупотребление алкоголем среди врачей (обзор литературы) // Российский медико-биологический вестник им. акад. И. П. Павлова. 2014. № 3. С. 148—154. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/autoagressivnoe-povedenie-i-zloupotreblenie-alkogolem-sredi-vrachey-obzor-literatury>.

26. Рогов Е. И. Настольная книга практического психолога : учеб. пособие: В 2 кн. 2-е изд., перераб. и доп. Книга 2. Работа психолога со взрослыми. Коррекционные приемы и упражнения. Москва : Гуманит. изд. центр ВЛАДОС, 1999. С. 34—37. URL: https://www.phantastike.com/practic_psychology/nastolnaya_kniga_2/html/.

27. Вассерман Л. И., Дорофеева С. А., Меерсон Я. А. Методы нейропсихологической диагностики. СПб.: Стройлеспечат, 1997. 360 с.

28. Бурлачук Л. Ф., Морозов С. М. Словарь-справочник по психодиагностике. СПб.: Питер, 2001. 528 с.

Надійшла до редакції 20.05.2021

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», м. Харків, Україна; e-mail: mscience@ukr.net

ЧАБАН Олег Созонтович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри медичної психології, психосоматичної медицини і психотерапії Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна

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; e-mail: mscience@ukr.net

CHABAN Oleh, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Medical Psychology, Psychosomatic medicine and psychotherapy of the O. O. Bohomolets's National Medical University, Kyiv, Ukraine

*П. К. Гапонов***МОЖЛИВОСТІ НЕІНВАЗИВНОЇ НЕЙРОМОДУЛЯЦІЇ В РЕАБІЛІТАЦІЇ***П. К. Гапонов***Возможности неинвазивной нейромодуляции в реабилитации***P. K. Gaponov***Possibilities of non-invasive neuromodulation in rehabilitation**

У поданій статті описані фізичні основи та клінічні можливості різних неінвазивних нейромодуляційних методик в реабілітації хворих. Нейромодуляційні методики здатні поліпшити відновлення пацієнта завдяки впливу на процеси нейропластичності.

Сучасна неінвазивна нейромодуляція охоплює ТЕС-терапію, магніто-терапію, ТКМП, ВВЧ-терапію, а також один з найперспективніших методів — ритмічну транскраніальну магнітну стимуляцію (рТМС).

Передбачається, що ТМС надає модулювальну дію на регуляцію функцій автономної нервової системи, реактивність мозкових судин, активність імунної системи, крім впливу на електрофізіологічні показники нейронів, впливає також на полегшення спрутингу, нейрогенезу. Крім цього, ТМС спричинює гальмування в ноцицептивних тригеміноталамічних нейронах.

В основі методів неінвазивної модуляції нейропластичності лежать нейрофізіологічні процеси активації і гальмування в центральній та периферичній нервових системах, а також можливість їх регуляції за допомогою різних складників електромагнітного впливу.

Неінвазивні методи нейромодуляції можливо поєднувати з іншими методами терапії (медикаментозними, фізіотерапією, рефлексотерапією, масажем, мануальною терапією та ін.)

Особливості застосування методів неінвазивної нейромодуляції, їх безпека і легкість у використанні дають змогу диференційованого застосування в клініці відновного лікування і роблять їх важливим компонентом активної медикаментозної і немедикаментозної реабілітації хворих.

Ключові слова: *нейропластичність, неінвазивна нейромодуляція; немедикаментозна реабілітація, транскраніальна магнітна стимуляція*

В данной статье описаны физические основы и клинические возможности различных неинвазивных нейромодуляционных методик в реабилитации больных. Нейромодуляционные методики способны улучшить восстановление пациента за счет влияния на процессы нейропластичности.

Современная неинвазивная нейромодуляция включает ТЭС-терапию, магнитотерапию, ТКМП, КВЧ-терапию, а также один из самых перспективных методов — ритмическую транскраниальную магнитную стимуляцию (рТМС).

Предполагается, что ТМС оказывает модулирующее действие на регуляцию функций автономной нервной системы, реактивность мозговых сосудов, активность иммунной системы, помимо влияния на электрофизиологические показатели нейронов, влияет также на облегчение спрутинга, нейрогенеза. Кроме этого, ТМС вызывает торможение в ноцицептивных тригеминоталамических нейронах.

В основе методов неинвазивной модуляции нейропластичности лежат нейрофизиологические процессы активации и торможения в центральной и периферической нервных системах, а также возможность их регуляции с помощью различных составляющих электромагнитного воздействия.

Неинвазивные методы нейромодуляции можно сочетать с другими методами терапии (медикаментозными, физиотерапией, рефлексотерапией, массажем, мануальной терапией и др.)

Особенности применения методов неинвазивной нейромодуляции, их безопасность и легкость в использовании дают возможность дифференцированного применения в клинике восстановительного лечения и делают их важным компонентом активной медикаментозной и немедикаментозной реабилитации больных.

Ключевые слова: *нейропластичность, неинвазивная нейромодуляция; немедикаментозная реабилитация, транскраниальная магнитная стимуляция*

This article describes the physical basis and clinical capabilities of various non-invasive neuromodulatory techniques in the rehabilitation of patients. Neuromodulatory techniques can improve the patient's recovery by influencing the processes of neuroplasticity.

Modern non-invasive neuromodulation includes TES therapy, magnetic therapy, TCMP, EHF therapy, as well as one of the most promising methods — rhythmic transcranial magnetic stimulation (rTMS).

It is assumed that TMS has a modulating effect on the regulation of the functions of the autonomic nervous system, cerebral vascular reactivity, activity of the immune system, in addition to affecting the electrophysiological parameters of neurons, also affects the facilitation of spurring, neurogenesis. In addition, TMS causes inhibition in nociceptive trigeminothalamic neurons.

The methods of non-invasive modulation of neuroplasticity are based on neurophysiological processes of activation and inhibition in the central and peripheral nervous system, as well as the possibility of their regulation by various components of electromagnetic effects.

Non-invasive methods of neuromodulation can be combined with other methods of therapy (drug, physiotherapy, reflexology, massage, manual therapy, etc.).

Features of non-invasive neuromodulation methods, their safety and ease of use allow for differentiated use in the clinic of rehabilitation treatment and become an important component of active drug and non-drug rehabilitation of patients.

Key words: *neuroplasticity, non-invasive neuromodulation; non-drug rehabilitation, transcranial magnetic stimulation*

Незважаючи на наявність передових методів лікування, є потреба в комплексних реабілітаційних заходах для поліпшення якості життя пацієнтів. В останні роки, крім удосконалення наявного в нейрореабілітації арсеналу методів (ЛФК, роботизована терапія, масаж, віртуальна реальність, фізіотерапія), з'явилися

нові нейромодуляційні методики, здатні поліпшити відновлення пацієнта завдяки впливу на процеси нейропластичності. Нейропластичність являє собою сукупність різних процесів, спрямованих на оптимізацію функціонування нейронних зв'язків, і полягає в змінах структурно-функціональної та метаболічної організації нервової системи, що забезпечують модуляцію ефекту при повторних впливах.

До таких належать модуляція електричними та електромагнітними імпульсами на головний мозок різної частоти та сили. Сьогодні особливо увагу привертає частотно-залежний характер впливу в біологічних системах. Є близько 100 різних неінвазивних методів електромагнітної модуляції. Кожний з них має свої параметри стимуляції.

Транскраніальна електростимуляція (ТЕС) — належить до транскраніальних методів терапевтичного впливу на головний мозок за допомогою імпульсних струмів. Електричні струми змінюють біоелектричну активність головного мозку, впливаючи на його захисні функції. ТЕС-терапія має високу ступінь доказовості і широко застосовується в лікуванні та реабілітації. Біологічною основою терапевтичного ефекту ТЕС є продукування ендорфінів в головному мозку, а також підвищення їх концентрації в цереброспінальній рідині, головному мозку, крові. Курсова ТЕС-терапія сприяє активній продукції ендорфіну і не спричинює звикання, досягається протибольовий ефект, антидепресивний, антистресорний ефекти, підвищується працездатність пацієнта та нормалізується сон. ТЕС-терапія справляє вплив на імунітет, сприяє затриманню зростання новоутворень, прискорює загоювання тканин організму, регенерацію периферичних нервів [1—4].

Метод **магнітотерапії** базується на ефекті застосування змінного чи постійного магнітного поля низької та високої частоти. Але найбільший ефект має змінне поле. Найчастіше застосовують змінні поля низької частоти. Магнітне поле провокує появу вихрового електричного поля, інтенсивність якого залежить від величини індукції магнітного поля. Магнітотерапія приводить до стабілізації функцій внутрішніх органів, артеріального тиску, рівня цукру крові.

До методів неінвазивної нейромодуляції належить і **транскраніальна мікрополяризація (ТКМП)**. Метод ґрунтується на впливі дуже слабким постійним електричним струмом. Найчастіше цей метод застосовують в педіатричній практиці при затримці нервово-психічного розвитку, дитячому церебральному паралічу, синдромі дефіциту уваги, астенічному синдромі, порушеннях мовлення, сенсоневральній туговухості. ТКМП приводить до поліпшення пам'яті, уваги, психоемоційного стану та ін. [5, 6].

Вкрай високочастотна терапія (ВВЧ-терапія), або міліметровхвильова терапія базується на застосуванні міліметрових хвиль з частотою 30—300 ГГц. Лікувальна дія ВВЧ-терапії спрямована на перебудову конформатції структурних елементів шкіри та подразнення рецепторів нервових провідників. Коли спрацьовують шкірно-вісцеральні рефлексі, збільшується неспецифічна резистентність організму до патологічних чинників, стимулюються процеси репарації та регенерації [7].

У сучасній нейрореабілітації одним з найперспективніших методів є **транскраніальна магнітна стимуляція (ТМС)**.

Нині метод викликає жвавий інтерес серед науковців та клініцистів усього світу, насамперед за ве-

личесний науковий, діагностичний та терапевтичний потенціал.

Суть цього методу полягає в тому, що при ТМС в котушці стимулятора відбувається генерація електромагнітного імпульсу, внаслідок чого в близько розташованих нервових тканинах генерується змінне електричне поле, яке приводить до появи імпульсного струму. Під впливом сильного магнітного поля відбувається деполяризація мембрани нервових клітин кори головного мозку, яка приводить до появи і подальшого поширення потенціалу дії [8—10].

Важливим моментом в дослідженні магнітного поля стало відкриття англійського фізика М. Фарадея 1831 року. Він показав, що змінне магнітне поле індукує електричний струм в розташованому поруч провіднику [12].

1896 року д'Арсонваль показав, що при впливі імпульсним магнітним полем на проєкцію коркової ділянки зорового аналізатора у людини можна викликати зоровий фосфен. Пізніше ці експерименти були повторені, і аналогічні дані отримані 1902 року, і трохи пізніше — S. Thompson 1910 року [13].

1965 року R. Bickford і B. Fremming вперше змогли зробити стимуляцію лицьового нерва синусоїдальним магнітним полем [14].

1980 року під час стимуляції моторної кори головного мозку була показана можливість реєстрації викликаного моторного потенціалу за допомогою транскраніальної анодної електричної стимуляції [15].

Апогеєм вищезгаданих робіт 1985 року стала робота A. Barker та його колег з Шеффілдського університету (Великобританія), які вперше створили магнітний стимулятор, який мав достатню потужність, щоб збуджувати моторну кору головного мозку безпосередньо через черепну коробку і викликати м'язові скорочення в кінцівках. З цього моменту була започаткована нова методика «транскраніальна магнітна стимуляція» [16].

Сьогодні все більш широке використання ТМС в медицині, безумовно, пов'язане з певними перевагами методу порівняно з використанням транскраніальної електричної стимуляції мозку і електричної стимуляції периферичних нервів. Магнітне поле здатне без змін проникати через будь-які анатомічні структури і, відповідно, збуджувати тканини, прикриті кістковими та м'язовими утвореннями.

Падіння напруженості індукованого електричного поля при магнітній стимуляції є істотно меншим, ніж при використанні електричного струму, можлива неінвазивна стимуляція рухових мотонейронів кори головного мозку в комфортних для хворого умовах [8].

Біофізичні основи і механізм дії ТМС

При ТМС електричний заряд накопичується в конденсаторі і розряджається через індукційну котушку, викликаючи імпульсний струм в ланцюзі, яка генерує магнітне поле над головою суб'єкта. Магнітне поле, проникаючи через шкіру і кістки черепа людини, індукує електричне поле в головному мозку, яке приводить до появи в них імпульсу струму. Потенціал дії, що виникає в нервовій клітині під впливом імпульсу

ТМС, поширюється по аксону і через синапси активує безліч навколишніх нейронів різної модальності [11, 25]. Зона появи електромагнітних явищ залежить від глибини і площі поширення магнітного імпульсу, які великою мірою визначаються не тільки параметрами магнітного поля, а й розмірами, формою і місцем розташування індукторів (койлів). Магнітний імпульс може поширюватися на глибину 2—3 см і більше і досягати не тільки кори, але і підкіркових структур мозку [17].

Індуковане електричне поле передусім впливає на транспорт іонів через мембрани клітини, внаслідок чого змінюються метаболізм і біоелектрична активність клітин мозку. Високоінтенсивне змінне магнітне поле спричинює деполяризацію мембрани нервової клітини і генерує поширення потенціалу дії по нервових провідниках. За цих обставин порушується проксимальна частина аксона швидкопровідних мотонейронів на рівні перших трьох перехоплень Ранв'є (*D*-хвиля, *direct wave*) і кілька вставних нейронів, які з різною часовою затримкою передають збудження на мотонейрони (*I*-хвиля, *indirect wave*). Зокрема, у відповідь на одноразово пред'явлений стимул моторної кори з'являється залп низхідних хвиль збудження, кінцевою мішенню яких є α -мотонейрони, що передають збудження периферичним нервам [18—21]. Сума низхідних потоків *D*- і *I*-хвиль приводить до появи достатнього постсинаптичного потенціалу, потрібного для розряджання α -мотонейрона спинного мозку [17]. Імпульсне магнітне поле різної інтенсивності і частоти при різних конфігураціях індукторів збуджує різні елементи нейронів (тіло, аксони) у певних нейронних популяціях (мото- і інтернейрони, *U*-образні і асоціативні волокна) [22, 23].

Біологічні ефекти ТМС

Дію ТМС на клітинному рівні можна пояснити деполяризацією мембрани коркових нейронів під впливом індукційного електричного поля, виникненням трансмембранного струму іонів і генерацією потенціалу дії з подальшою синаптичною трансмісією збудження на нейрональні мережі, функціонально або анатомічно пов'язані з стимульованою ділянкою. Наприклад, стимуляція лобної частки з частотою 20 Гц приводила до істотного підвищення рівня дофаміну в підкоркових структурах [25]. Також стимуляція префронтальної кори посилює вивільнення дофаміну в хвостатому ядрі на боці стимуляції, а стимуляція в проєкції задньої черепної ямки підвищує концентрацію дофаміну як в крові, так і в лікворі [26, 27]. Стимуляція лівої дорсолатеральної префронтальної кори (20 Гц, 20 хв на день) змінювала рівень глутамату в корі мозку не тільки на боці впливу, але і на протилежному [28].

Одним з механізмів дії ТМС є підвищення концентрації тиреотропного гормону (ТТГ), що виявлено під час спостережень за пацієнтами і здоровими людьми. Водночас підпорогова стимуляція приводила до транзиторного зниження вмісту ТТГ і кортизолу в плазмі крові добровольців, що побічно свідчить про релаксацийний ефект субпорогової стимуляції

у здорових осіб. Передбачається, що ТМС надає модульовальну дію на регуляцію функцій автономної нервової системи, реактивність мозкових судин, активність імунної системи, крім впливу на електрофізіологічні показники нейронів, впливає також на полегшення спрутингу, нейрогенезу. Крім цього, ТМС спричинює гальмування в ноцицептивних тригеміноталамічних нейронах [11].

З позицій сучасних уявлень про організацію рухових систем ЦНС — ТМС здійснює нейротрансмітерну регуляцію, що зумовлює використання методу в лікуванні рухових розладів центрального генезу. ТМС впливає і на ГАМК-ергічні системи головного мозку, з чим, можливо, пов'язаний лікувальний ефект цього методу при епілепсії [22].

Одним з механізмів відновлення функцій головного мозку під впливом ТМС є активація нейротрофічного фактору росту. Після проведення ТМС неушкодженого мозку відзначається підвищення концентрації нейротрофінів FGF (*fibroblast growth factor*) і BDNF (*brain derived neurotrophic factor*) в парієтальній корі [23, 24].

У хворих на депресію, крім порушення обміну серотоніну і адренергічних моноамінів, знижений локальний кровоток і метаболізм глюкози в лімбічних структурах і в префронтальній корі. Курсове застосування лівобічної префронтальної ТМС приводить до нормалізації регіонарної швидкості мозкового кровотоку в зоні впливу у хворих на депресію. В проведених роботах було показано, що стимуляція з частотою 20 Гц може приводити до збільшення метаболізму глюкози в мозку, а частотою 1 Гц — до його зниження, тому автори вважають за можливе більш широко і ефективно використовувати метод для лікування психічних захворювань [25].

Низькочастотна рТМС знижує поріг виникнення Н-рефлексу, що свідчить про пригнічення кортико-спінальних впливів. Є попередні дані, що свідчать про зниження коркової збудливості після низькочастотної ТМС у хворих з фокальною дистонією, епілепсією, слуховими галюцинаціями [26]. Після рТМС швидкість кровотоку в басейні середньої мозкової артерії стимульованої півкулі, за даними транскраніальної доплерографії, лінійно збільшується. Аналогічні зміни відбуваються і в протилежній півкулі. ТМС над ділянкою проєкції потиличної частки приводить до збільшення кровотоку в задній мозкової артерії. Після лівобічної префронтальної високочастотної ТМС достовірно підвищується регіонарна швидкість кровотоку в нижній лобній звивині, дорсомедіальних частинах кори правої лобної ділянки, в задніх відділах поясної звивини і в парагіпокампі на фоні зниженого кровотоку в *uncus* зліва і в субкаллозальній звивині. Низькочастотна лівобічна префронтальна ТМС достовірно збільшує регіонарну швидкість кровотоку в передніх відділах правої поясної звивини, білатерально — в парієтальній корі, в острівці і лівих відділах мозочка [27].

ТМС при частоті 5 Гц і індукції магнітного поля величиною 90 % від моторного порогу в лобно-скроневій

ділянці приводить до виражених змін короточасної вербальної пам'яті і впливає на механізми мовної реалізації інформації, пов'язаної з довготривалою пам'яттю. Під час магнітної стимуляції з цими ж параметрами правої півкулі таких змін не відбувається. ТМС з підпороговою величиною індукції магнітного поля і частотою 10 Гц впливає на знак емоцій при впливі на певну проєкцію лобних часток. Стимуляція лівої півкулі збільшує переважно позитивні емоції, а правої — негативні [22, 28]. ТМС у здорових людей і у хворих може спричиняти зміни когнітивних функцій — мовлення, емоцій, уваги, пам'яті, мотивації, настрою, зорового сприйняття [21, 28]. Доведено антидепресантну активність низько- і високочастотної ТМС [29]. Цей метод застосовують під час лікування депресії, хвороби Паркінсона, епілепсії, наслідків гострого порушення мозкового кровообігу, тіннітусу, спастики, мігрені. Проводяться дослідні роботи щодо застосування рТМС в лікуванні хворих з синдромом хронічної втоми, розсіяним склерозом, невралгією трійчастого нерва.

Вищенаведені відомості, а також спеціально виконані дослідження дають підставу припускати, що ТМС стимулює гомеостатичну нейропластичність і метапластичність, забезпечуючи таким способом компенсацію дії чинників [21, 22]. Отже, ефекти ТМС можна вважати наслідком активації нейропластичності на різних рівнях (нейрон, провідникові шляхи мозку, синапс, нейротрансмітери, нейротрофіни, антиоксидантні системи, експресія генів, мозковий кровоток і метаболізм) за допомогою індукованих в головному мозку електричних полів і електричних струмів. Особливістю методу ТМС є його неінвазивність, безпека і легкість у використанні. Всі ці властивості і можливість диференційованого застосування дають змогу використовувати ТМС в клініці відновного лікування і як важливий компонент активної медикаментозної і немедикаментозної реабілітації хворих.

На ґрунті досліджень ефективності та безпечності рТМС [11, 30], визначені основні показання та протипоказання для застосування цього методу:

Показання до застосування методу рТМС

- Неефективність або низька ефективність попередніх курсів лікування.
- Побічні ефекти фармакотерапії та поліпрагмазії.
- Протипоказання до стандартного лікування (до фармакотерапії або інших немедикаментозних методів терапії).
- Як частина комплексного підходу в реабілітації.
- Особливі випадки: похилий вік, високий ризик важких побічних ефектів від фармакотерапії.
- Пацієнти, професійна діяльність яких потребує хорошої концентрації уваги, що спричинює труднощі з підбором фармакологічного лікування.
- Поєднання захворювання з хронічними больовими синдромами.

Абсолютні протипоказання до застосування рТМС

- Наявність в тілі пацієнта струмопровідних або магнітних матеріалів (металевий шовний мате-

ріал, пластини, затискачі, серезки, годинники, стоматологічні та кохлеарні імпланти, інсулінові помпи, кардіостимулятори, дефібрилятори, стимулятори блукаючого нерва та інші) на відстані 30 см від індуктора.

- Наявність в анамнезі епілепсії або нападів неясної етіології (зокрема, запаморочень).
- Наявність епілепсії, травми та пухлини головного мозку.
- Вагітність та період годування.
- Дитячий вік.

Відносні протипоказання до застосування рТМС

- Приймання медичних препаратів, що знижують судомний поріг (наприклад: високі дози нейролептиків і трициклічні антидепресанти).
- Серцево-судинні, інфекційні або метаболічні захворювання головного мозку.
- Наявні в анамнезі інсульти або сильний головний біль.
- Алкогольна або хімічна залежність.
- Тяжкі або недавно перенесені захворювання, оперативні втручання, травми.

В основі методів неінвазивної модуляції нейропластичності (ТЕС-терапія, магнітотерапія, ВВЧ-терапія, ТКМП) лежать нейрофізіологічні процеси активації і гальмування в центральній та периферичній нервовій системі, а також можливість їх регуляції за допомогою різних складників електромагнітного впливу [31, 32].

Використовуючи біофізичні ефекти кожного з методів, можна визначити загальні терапевтичні впливи неінвазивної нейромодуляції: оптимізація регуляторної функції вегетативної нервової системи, церебральної нейродинаміки, церебральної та системної гемодинаміки, ліквородинаміки, зміна проникності гематоенцефалічного бар'єра; стимуляція репаративних, регенеративних, компенсаторно-адаптаційних, імунних механізмів саногенезу завдяки виробленню продуктів стимуляції антисистем (ендорфіни, енкефаліни, серотонін), модуляція фізіологічної нейропластичності; стимуляція гальмівних механізмів з виробленням відповідних нейромедіаторів; оптимізація психофізіологічного статусу.

Неінвазивні методи нейромодуляції можна поєднувати з іншими методами терапії (медикаментозними, фізіотерапією, рефлексотерапією, масажем, мануальною терапією та ін.)

Недостатня ефективність наявних медикаментозних підходів, фармакорезистентність, тривале приймання препаратів з імовірним розвитком побічних ефектів зумовлює пошук нових немедикаментозних способів модуляції нейропластичності.

Список літератури

1. Direct effects of transcranial electric stimulation on brain circuits in rats and humans / Vöröslakos M., Takeuchi Y., Brinyiczki K. [et al.] // Nat. Commun. 2018. 9(1): 483. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-018-02928-3>.
2. Андреева И. Н., Акишина И. В. Транскраниальная электростимуляция // Астраханский медицинский журнал. 2012. № 1. С. 22—27.

3. Лебедев В. П., Сергиенко В. И. Разработка и обоснование лечебного применения транскраниальной электро-стимуляции защитных механизмов мозга с использованием принципов доказательной медицины (результаты двадцатилетних исследований). Транскраниальная электростимуляция: экспериментально-клинические исследования [ред. В. П. Лебедев]. СПб., 2005. Т. 2. С. 11—69.
4. Reed T., Kadosh R. C. Transcranial electrical stimulation (tES) mechanisms and its effects on cortical excitability and connectivity // *J. Inherit Metab. Dis.* 2018. № 41(6). P. 1123—1130. DOI: 10.1007/s10545-018-0181-4.
5. Шелякин А. М., Пономаренко Г. Н. Микрополяризация мозга. Теоретические и практические аспекты. СПб., 2006. 224 с.
6. Пинчук Д. Ю. Транскраниальные микрополяризации головного мозга: клиника, физиология (20-летний опыт клинического применения). СПб., 2007. 496 с.
7. Роль и значение крайне высокочастотной терапии в современных программах медицинской реабилитации / Медведев Д. С., Щуров А. Г., Чурганов О. А. [и др.] // *Современные проблемы науки и образования*. 2017. № 5. URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26793>.
8. Кузнецов В. В., Скачкова Н. А. Неинвазивная стимуляция головного мозга : монография. Киев : Изд-во «Феникс», 2016. 246 с.
9. Transcranial magnetic stimulation of deep brain regions: evidence for efficacy of the H-coil / A. Zangen, Y. Roth, B. Voller, M. Hallett // *Clin. Neurophysiol.* 2005. Vol. 116. P. 775—779. DOI: 10.1016/j.clinph.2004.11.008.
10. Kedzior K. K., Gellersen H. M., Brachetti A. K., Berlim M. T. Deep transcranial magnetic stimulation (DTMS) in the treatment of major depression: an exploratory systematic review and meta-analysis // *J Affect Disord.* 2015; 187: 73—83. DOI: 10.1016/j.jad.2015.08.033.
11. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research / Rossi S., Hallett M., Rossini P. [et al.] // *Clin. Neurophysiol.* 2009. Vol. 120 (12). P. 2008—2039. DOI: 10.1016/j.clinph.2009.08.016.
12. Faraday M. The correspondence of Michael Faraday / M. Faraday ; Institution of Electrical Engineers ; F. A. J. L. James, ed. London, 1991. Vol. 1. 1811—1831. 724 p. URL: <https://shop.theiet.org/corresp-m-farad-vol1-1811-31>.
13. Thompson S. A physiological effect of an alternating magnetic field // *Proceedings of The Royal Society B: Biological Sciences*. 1910. Vol. 82. P. 396—398. DOI: 10.1098/RSPB.1910.0032.
14. Bickford R. G., Freeming B. D. Neuronal stimulation by pulsed magnetic fields in animals and man // *Dig. 6th Int. Conf. Med. Electro. Biol. Eng.*, 1965. P. 227.
15. Merton P. A. & Morton H. B. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject // *Nature*. 1980. Vol. 285. P. 227. URL: <https://www.nature.com/articles/285227a0>.
16. Barker A. T., Jalinous R., Freeston I. L. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex // *Lancet*. 1985. Vol. 1, № 8437. P. 1106—1107. DOI: 10.1016/s0140-6736(85)92413-4.
17. Магнитотерапия: теоретические основы и практическое применение / В. С. Улащик, А. С. Плетнев, Н. В. Войченко, С. В. Плетнев ; под общ. ред. В. С. Улащика. Минск : «Беларуская навука», 2015. 379 с.
18. Евтушенко С. К., Казарян Н. Э., Симонян В. А. Применение метода транскраниальной магнитной стимуляции в клинической неврологии // *Международный неврологический журнал*. 2007. № 5. С. 119—126.
19. Казарян Н. Э., Евтушенко С. К., Симонян В. А. Применение метода транскраниальной магнитной стимуляции в диагностике рассеянного склероза и болезней двигательного нейрона // *Там же*. 2008. № 2. С. 37—38.
20. Казарян Н. Э., Евтушенко С. К., Симонян В. А. Метод транскраниальной магнитной стимуляции: новые возможности в диагностике и реабилитации заболеваний нервной системы у детей и взрослых // *Там же*. 2012. № 8. С. 20—28.
21. Никитин, С. С. Магнитная стимуляция в диагностике и лечении болезней нервной системы / С. С. Никитин, А. Л. Куренков. М. : Сашко, 2003. 85 с.
22. Кистень, О. В. Транскраниальная магнитная стимуляция в эпилептологии / О. В. Кистень, В. В. Евстигнеев. Вильнюс : Grafija, 2013. 368 с.
23. Morgan, J. I., Curran T. Stimulus-transcription coupling in the nervous system: involvement of the inducible proto-oncogenes *fos* and *jun* // *Annu. Rev. Neurosci.* 1991. Vol. 14. P. 421—451. DOI: 10.1146/annurev.ne.14.030191.002225.
24. Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: potential implications for motor learning / Fritsch B., Reis J., Martinowich K. [et al.] // *Neuron*. 2010. Vol. 66, Issue 2. P. 198—204. DOI: 10.1016/j.neuron.2010.03.035.
25. Activation of frontal premotor areas during supra-threshold transcranial magnetic stimulation of the left primary sensorimotor cortex: a glucose metabolic PET study / H. R. Siebner, M. Peller, P. Bartenstein [et al.] // *Human Brain Mapping*. 2001. Vol. 12 (Issue 3). P. 157—167.
26. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on dorsolateral prefrontal glutamate in youth with treatment-resistant depression / Pradhan S., Kirton A., MacQueen G., [et al.] // *BMC Proceedings*. 2015. DOI: <https://doi.org/10.1186/1753-6561-9-S1-A9>.
27. Functional MRI of cortical activations induced by transcranial magnetic stimulation (TMS) / J. Baudewig, H. R. Siebner, S. Bestmann [et al.] // *Neuroreport*. 2001. Vol. 12(16). P. 3543—3548. DOI: 10.1097/00001756-200111160-00034.
28. Гимранов, Р. Ф. Транскраниальная магнитная стимуляция. М.: Алана, 2002. 164 с.
29. Post, A., Keck M. E. Transcranial magnetic stimulation as a therapeutic tool in psychiatry: what do we know about the neurobiological mechanisms? // *J. Psychiatr. Res.* 2001. Vol. 35 (4). P. 193—215. DOI: 10.1016/s0022-3956(01)00023-1.
30. Супонева Н. А., Бакулин И. С., Пойдашева А. Г., Пирадов М. А. Безопасность транскраниальной магнитной стимуляции: обзор международных рекомендаций и новые данные // *Нервно-мышечные болезни*, 2017. Т. 7, № 2. С. 21—36. DOI: <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2017-7-2-21-36>.
31. Neurobiological after-effects of non-invasive brain stimulation / Cirillo, G., Di Pino, G., Capone, F., [et al.] // *Brain Stimulation*. 2017; 10 (1): 1—18. DOI: 10.1016/j.brs.2016.11.009.
32. Cooke S. F., Bliss T. V. Plasticity in the human central nervous system // *Brain*. 2006. Vol. 129, Issue 7. P. 1659—1673. DOI: <https://doi.org/10.1093/brain/awl082>.

Надійшла до редакції 5.05.2021

ГАПОНОВ Петро Костянтинович, лікар-невролог відділення судинної патології головного мозку та реабілітації Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України»; асистент кафедри фізичної та реабілітаційної медицини і спортивної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти, м. Харків, Україна; <https://orcid.org/0000-0003-0631-5874>; e-mail: gaponov.petya@gmail.com

GAPONOV Petro, Physician-neurologist of the clinical Department of vascular pathology of the brain and rehabilitation of the State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv; Assistant of the Department of Physical and Rehabilitation Medicine and Sports Medicine of Kharkiv medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-0631-5874>; e-mail: gaponov.petya@gmail.com

*І. В. Лінський, О. О. Злобін***ОСОБЛИВОСТІ КОГНІТИВНИХ ФУНКЦІЙ ХВОРИХ ІЗ СУДИННОЮ ДЕМЕНЦІЄЮ
З РІЗНОЮ ЛОКАЛІЗАЦІЄЮ ВОГНИЩ УРАЖЕННЯ ГОЛОВНОГО МОЗКУ***И. В. Линский, А. А. Злобин***Особенности когнитивных функций больных с сосудистой деменцией
с различной локализацией очагов поражения мозга***I. V. Linskiy, O. O. Zlobin***Features of cognitive functions in patients with vascular dementia with different localization of brain lesions**

Мета дослідження — визначити особливості когнитивного функціонування у осіб із локалізацією патологічного процесу у лобній частці, до групи 2 (Г2) — 18 пацієнтів із ураженням скроневі частки, до групи 3 (Г3) — 17 пацієнтів із ураженням тім'яної частки, до групи 4 (Г4) — 15 пацієнтів із ураженням потиличної частки, до групи 5 (Г5) — 68 осіб із тотальним ураженням.

Обстежено 157 осіб із діагнозом судинна деменція. До групи 1 (Г1) увійшли 22 особи із локалізацією патологічного процесу у лобній частці, до групи 2 (Г2) — 18 пацієнтів із ураженням скроневі частки, до групи 3 (Г3) — 17 пацієнтів із ураженням тім'яної частки, до групи 4 (Г4) — 15 пацієнтів із ураженням потиличної частки, до групи 5 (Г5) — 68 осіб із тотальним ураженням.

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

У Г1 найбільш ураженим когнитивним доменом є абстракція, окрім того, суттєве когнитивне зниження спостерігається за таким доменом: «відстрочене пригадування», «увага (цифри)» та «мовлення (повторення)». Для Г2 найвираженіше зниження когнитивного функціонування відбулося за такими доменами: «відстрочене пригадування», «швидкість мовлення» та «лічіння». Помітним також є зниження за доменами «мовлення (повторення)» та «увага (цифри)». У Г3 найбільш ураженими когнитивними доменами є швидкість мовлення та мовлення (повторення), що очевидно є наслідком розміщення центру Брока, що відповідає за мовлення, у тім'яних частках; окрім того, суттєве когнитивне зниження спостерігається за доменом «відстрочене пригадування». Для Г4 найвираженіше зниження когнитивного функціонування відбулося за доменами: «зорово-конструктивні навички» та «називання предметів», що є прямим наслідком ураження центрів зору. В Г5 загалом відзначалося найсильніше когнитивне зниження, порівняно із особами з груп із локалізованою патологією, яке відповідало помірній деменції. Більшість когнитивних доменів продемонстрували статистично значуще зниження порівняно з рештою груп.

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

Цель исследования — определить особенности когнитивного функционирования у лиц с сосудистой деменцией с различной локализацией очагов поражения головного мозга.

Обследовано 157 человек с диагнозом сосудистая деменция. В группу 1 (Г1) вошли 22 человека с локализацией патологического процесса в лобной доле, в группу 2 (Г2) — 18 пациентов с поражением височной доли, в группу 3 (Г3) — 17 пациентов с поражением теменной доли, в группу 4 (Г4) — 15 пациентов с поражением затылочной доли, в группу 5 (Г5) — 68 человек с полным поражением.

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

В Г1 наиболее пораженным когнитивным доменом является абстракция, кроме того, существенное когнитивное снижение наблюдается по таким доменам: «отсроченное припоминание», «внимание (цифры)» и «речь (повторение)». Для Г2 наиболее выраженное снижение когнитивного функционирования произошло по таким доменам: «отсроченное припоминание», «беглость речи» и «счет». Заметным также является снижение по доменам «речь (повторение)» и «внимание (цифры)». В Г3 наиболее пораженными когнитивными доменами являются беглость речи и речь (повторение), что очевидно является следствием размещения центра Брока, отвечающего за речь, в теменных долях; кроме того, существенное когнитивное снижение наблюдается по домену «отсроченное припоминание». Для Г4 наиболее выраженное снижение когнитивного функционирования произошло по таким доменам: «зрительно-конструктивные навыки» и «называние предметов», что является прямым следствием поражения центров зрения. В Г5 в целом отмечалось сильное когнитивное снижение, по сравнению с лицами из групп с локализованной патологией, которое соответствовало умеренной деменции. Большинство когнитивных доменов продемонстрировали статистически значимое снижение по сравнению с остальными группами.

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

The aim of the study was to determine the features of cognitive functions in patients with vascular dementia with different localization of brain damage.

157 people with a diagnosis of vascular dementia were examined. Group 1 (G1) included 22 people with localization of the pathological process in the frontal lobe, group 2 (G2) — 18 patients with lesions of the temporal lobe, group 3 (G3) — 17 patients with lesions of the parietal lobe, group 4 (G4) — 15 patients with lesions of the occipital lobe, group 5 (G5) — 68 people with total defeat.

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

In G1, the most affected cognitive domain is abstraction, in addition, a significant cognitive decline is observed in domains such as “delayed recollection”, “attention (numbers)” and “speech (repeating)”. For G2, the most pronounced decline in cognitive functioning occurred in such domains as “delayed recollection”, “fluency” and “counting”. There is also a decrease in the domains “speech (repeating)” and “attention (numbers)”. In G3, the most affected cognitive domains are fluency and speech (repetition), which is apparently due to the location of the Brock center, responsible for language, in the parietal lobes; in addition, a significant cognitive decline is observed in such a domain as “delayed recollection”. For G4, the most pronounced decrease in cognitive functioning occurred in such domains as “visual-constructive skills” and “naming objects”, which is a direct consequence of the defeat of visual centers. In G5, in general, there was the strongest cognitive decline, compared with individuals from the groups with localized pathology, which corresponded to moderate dementia. Most cognitive domains showed a statistically significant decrease compared to other groups.

Key words: vascular dementia, cognitive disorders, neuropsychiatric symptoms, geriatric psychiatry

За оцінками багатьох досліджень, в світі щорічно реєструється близько 4,6 млн нових випадків захворювання на судинну деменцію. За даними низки досліджень, 2000 року країни Європи налічували близько 1,2 млн хворих на судинну деменцію, а до 2050 року їхня кількість збільшиться більш ніж в 2 рази і досягне 2,8 млн осіб [1]. Незважаючи на зменшення вікової захворюваності на судинну деменцію в країнах з високим рівнем доходу, абсолютна кількість пацієнтів із когнітивним зниженням і далі збільшується паралельно із віком населення. Невпинне збільшення випадків судинної деменції зумовлено істотним поширенням в популяції основних факторів ризику: артеріальної гіпертензії, атеросклерозу, цукрового діабету, інсульту [2—4].

При судинній деменції виникають так звані помірні когнітивні порушення, які останнім часом привертають все більшу увагу науковців. Помірні когнітивні порушення досить часто проявляються як «доклінічна» стадія деменції, а в багатьох джерелах їх розглядають як переддементну форму судинної деменції. Дослідженнями встановлено, що протягом 5 років після виявлення помірних когнітивних порушень у 46 % хворих був констатований розвиток деменції [5—7].

Рівень вираженості та структура когнітивного зниження, а також його флуктуація можуть відрізнятися при різних видах деменції. Зокрема, середньорічне зниження показників за результатами Mini-Mental State Examination (MMSE) у осіб із деменцією із тільцями Леві оцінюється у 2,1 бала, у осіб із хворобою Альцгеймера — 1,6 балів, а у осіб із хворобою Паркінсона — 1,8 балів. Водночас рівень зниження не має достовірних кореляцій зі статтю, віком, стартовими балами за MMSE та наявністю специфічної психопатологічної симптоматики [8].

Стан когнітивних функцій великою мірою залежить від локалізації вогнища уражень головного мозку при судинній деменції. Однак варто зауважити, що незважаючи на високий рівень впливу локалізації ураження на когнітивне функціонування, подібні взаємозв'язки залишаються маловивченими.

Мета дослідження — визначити особливості когнітивного функціонування в осіб із судинною деменцією з різною локалізацією вогнищ ураження головного мозку.

Дослідження проведено на базі Харківської клінічної лікарні на залізничному транспорті № 1, де 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 встановлено за уніфікованими критеріями МКХ-10.

Після оцінювання локалізації судинних уражень за допомогою комп'ютерної та/або магнітно-резонансної томографії у обстежених було сформовано 5 груп. До групи 1 (Г1) увійшли 22 особи із локалізацією патологічного процесу переважно у лобній частці. Група 2 (Г2) складалася із 18 пацієнтів із переважним ураженням скроневої частки, група 3 (Г3) — із 17 пацієнтів із переважним ураженням тім'яної частки,

група 4 (Г4) — із 15 пацієнтів із переважним ураженням потиличної частки. 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.

Оцінювання когнітивних функцій проводили за методиками MMSE [9] та Montreal Cognitive Assessment (MoCA) [10], із визначенням доменних особливостей когнітивних порушень. Статистичне оброблення результатів проводили з використанням пакета програм Statistica v.6.1® (StatSoft, Inc., США). Визначали критерій Краскела — Уолліса (Kruskal — Wallis) щоб порівняти усі групи між собою та критерій Манна — Уїтні (Mann — Whitney U-test) для попарних порівнянь двох груп. Відмінності вважали достовірними при $p < 0,05$.

Під час оцінювання рівня когнітивного функціонування осіб із судинною деменцією з різною локалізацією вогнищ ураження головного мозку було встановлено, що найбільше зниження когнітивних здібностей спостерігалось у осіб із тотальним ураженням головного мозку (Г5): за шкалою MMSE у них реєструвалося середня величина сумарного бала $12,26 \pm 1,51$, що відповідає помірній вираженості деменції, а за шкалою MoCA — $10,57 \pm 1,32$. У осіб із ураженням, локалізованим в одній з часток мозку (Г1 — Г4), когнітивні здібності були на помітно вищому рівні ($p < 0,01$ для всіх груп, порівняно із Г5) та відповідали легкій деменції, проте між ними статистично значущі відмінності були виявлені лише в парах Г2 — Г3 та Г2 — Г4 і тільки за шкалою MoCA.

Результати оцінки рівня когнітивного функціонування у осіб із судинною деменцією з різною локалізацією вогнищ ураження головного мозку за шкалами MMSE та MoCA наведено на рисунках 1 та 2 відповідно.

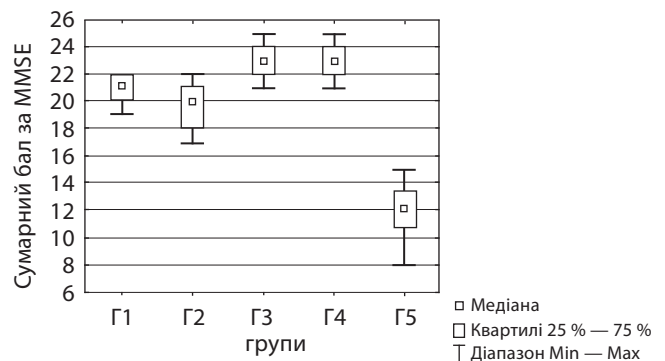


Рис. 1. Рівень когнітивного функціонування в осіб із судинною деменцією з різною локалізацією вогнищ ураження головного мозку за шкалою MMSE

Оцінювання особливостей когнітивних порушень проводили із визначенням когнітивних доменів за методикою MoCA, та виявили нижченаведені дані.

Зорово-конструктивні навички виявилися відносно збереженими у пацієнтів із Г1, Г2 та Г3. Водночас у пацієнтів Г4 та Г5 показники за цим доменом виявилися вкрай низькими (статистично значуще зниження при $p < 0,01$), що очевидно зумовлено локалізацією центрів зору у потиличній частці.

Називання зображених на малюнку об'єктів найгіршим виявилось для осіб із Г4 (достовірно нижче, порівняно з іншими групами, при $p < 0,05$), що зумовлено істотним зниженням здатності до зорового розпізнавання через порушення анатомо-функціональної структури потиличних часток. Найвищі бали з розпізнавання були зареєстровані у осіб із Г2 (в середньому — 2,83 бали з трьох можливих), що достовірно перевищувало показники решти груп, $p < 0,05$.

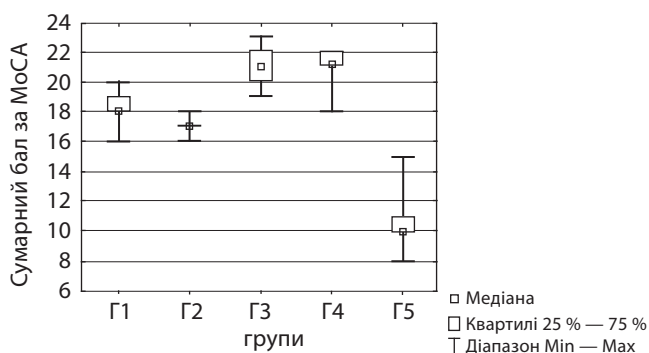


Рис. 2. Рівень когнітивного функціонування в осіб із судинною деменцією з різною локалізацією вогнищ ураження головного мозку за шкалою МоСА

Увага, перевірена здатністю пацієнта до повторення цифр у прямому та зворотному порядку, найкращою виявилася у пацієнтів Г3 та Г4 (достовірно вища, ніж у представників інших груп, $p < 0,05$). Однак варто відзначити, що увага, перевірена методом прочитання буквенного ряду, під час якого обстежуваний має хлопнути в долоні на кожну літеру «А», в усіх групах із локальним ушкодженням головного мозку виявилася високою, тоді як в Г5 спостерігалось істотне її зниження ($p < 0,01$ порівняно з усіма іншими групами). Припускається, що така відмінність у результатах для осіб із Г1 та Г2, які продемонстрували зниження

уваги на цифровій субшкалі, проте не виявили її на буквеній, зумовлено потребою залучення короткотривалої пам'яті для виконання завдання із цифрами.

Функція лічення найкраще була збережена у осіб із Г4 (в середньому 2,8 балів з трьох можливих), проте достовірно підвищення було зареєстровано лише в парах Г4 — Г2 та Г4 — Г5. Особи з Г1 та Г3 отримали середні бали під час перевірки цієї функції, а особи з Г2 та Г5 — низькі.

Під час перевірки швидкості мовлення виявлено, що ця когнітивна функція знижена в осіб із Г2, Г3 та Г5, тоді як у осіб із Г1 та Г4 швидкість мовлення відповідає нормі ($p < 0,01$). Привертає до себе увагу, що під час перевірки мовлення методом повторення речень були виявлені дещо інші результати: зокрема, статистично значуще зниження продемонстрували представники усіх груп, крім осіб із Г4 ($p < 0,05$).

Здатність до абстракції виявилася збереженою у представників Г2, Г3 та Г4, тоді як у представників Г1 та Г5 ця здатність була достовірно зниженою ($p < 0,01$).

Найнижчі показники за відстроченим пригадуванням були зареєстровані в осіб із Г5 (достовірно зниження порівняно з рештою груп, $p < 0,05$), що, певно, пояснюється більшою нейрональною деструкцією у осіб з тотальним ураженням головного мозку. Найвищі показники відстроченого пригадування відзначалися у осіб із Г4, проте статистично значущою різниця була тільки у парах Г4 — Г2 та Г4 — Г5.

Алопсихічна орієнтація виявилася найбільш ушкодженою у представників Г5 та була достовірно нижчою, ніж у представників груп із ураженням головного мозку, локалізованим в межах однієї частки ($p < 0,05$).

Показники когнітивних функцій, визначені за методиками MMSE та МоСА, а також доменні особливості когнітивних порушень та результати їх статистичної обробки в осіб із судинною деменцією з різною локалізацією вогнищ ураження головного мозку наведено у таблиці.

Когнітивне функціонування у осіб із судинною деменцією з різною локалізацією вогнищ ураження головного мозку

Когнітивний домен	Середні бали в групах*					Відмінності (p) між групами за критерієм Манна — Уїтні**											
	Г1 (n = 22)	Г2 (n = 18)	Г3 (n = 17)	Г4 (n = 15)	Г5 (n = 68)	Г1				Г2			Г3		Г4		Г5
						Г2	Г3	Г4	Г5	Г3	Г4	Г5	Г4	Г5			
зорово-конструктивні навички	3,0 ± 1,07	3,11 ± 1,18	2,76 ± 1,86	1,2 ± 0,68	1,03 ± 0,83	0,46	0,44	< 0,01	< 0,01	0,41	< 0,01	< 0,01	0,10	< 0,01			0,39
називання предметів	2,0 ± 0,53	2,83 ± 0,38	1,89 ± 1,17	0,87 ± 0,74	1,99 ± 0,89	0,01	0,45	0,02	0,49	0,03	< 0,01	< 0,01	0,02	0,46			< 0,01
увага (цифри)	0,95 ± 0,72	0,89 ± 0,32	1,82 ± 0,39	1,73 ± 0,46	0,87 ± 0,64	0,45	< 0,01	0,02	0,44	< 0,01	0,01	0,48	0,42	< 0,01	< 0,01		< 0,01
увага (букви)	0,86 ± 0,35	0,89 ± 0,32	0,82 ± 0,39	0,93 ± 0,26	0,18 ± 0,38	0,46	0,46	0,41	< 0,01	0,42	0,45	< 0,01	0,38	< 0,01	< 0,01		< 0,01
лічення	1,90 ± 0,61	1,11 ± 0,83	2,00 ± 0,87	2,80 ± 0,41	0,97 ± 0,71	0,07	0,45	0,20	< 0,01	0,07	< 0,01	0,41	0,42	< 0,01	< 0,01		< 0,01
мовлення (повторення)	1,05 ± 0,58	0,78 ± 0,43	1,12 ± 0,70	1,80 ± 0,41	0,91 ± 0,45	0,29	0,46	0,01	0,37	0,29	< 0,01	0,35	0,04	0,35			< 0,01
швидкість мовлення	0,86 ± 0,35	0,11 ± 0,32	0,18 ± 0,39	0,93 ± 0,26	0,19 ± 0,39	< 0,01	< 0,01	0,41	< 0,01	0,42	< 0,01	0,38	< 0,01	0,49			< 0,01
абстракція	1,09 ± 0,68	1,94 ± 0,24	1,71 ± 0,59	1,87 ± 0,35	1,01 ± 0,59	< 0,01	0,07	0,01	0,43	0,31	0,41	< 0,01	0,38	< 0,01	< 0,01		< 0,01
пригадування	1,82 ± 0,66	0,89 ± 0,68	3,00 ± 1,70	4,07 ± 0,70	0,15 ± 0,36	0,40	0,19	0,26	< 0,01	0,07	< 0,01	0,04	0,22	< 0,01	< 0,01		< 0,01
орієнтація	3,90 ± 0,97	3,94 ± 0,87	4,71 ± 1,31	4,00 ± 0,53	2,91 ± 1,40	0,48	0,46	0,45	0,02	0,25	0,47	0,02	0,25	< 0,01			0,02

MOCA	18,09 ± 1,06	17,11 ± 0,58	21,06 ± 1,20	21,0 ± 1,20	10,57 ± 1,32	0,11	0,29	0,36	< 0,01	0,03	0,04	< 0,01	0,48	< 0,01	< 0,01
MMSE	20,86 ± 0,99	19,83 ± 1,76	22,82 ± 1,38	22,80 ± 1,26	12,26 ± 1,51	0,23	0,42	0,45	< 0,01	0,20	0,21	< 0,01	0,49	< 0,01	< 0,01

Примітки: * — показники подано у форматі «середня арифметична ± стандартне квадратичне відхилення». ** — достовірні відмінності частот ознак в парах груп порівняння ($p < 0,05$) виділені заливкою сірого кольору

Результати проведеного дослідження дали змогу дійти таких висновків.

1. У осіб із ураженням лобних часток найбільш ураженим когнітивним доменом є абстракція, окрім того, суттєве когнітивне зниження спостерігається за таким доменами: «відстрочене пригадування», «увага (цифри)» та «мовлення (повторення)». Привертає до себе увагу, що незважаючи на майже повну відсутність яскраво вираженого когнітивного дефіциту за окремими доменами (статистично значуще зниження лише для домену «абстракція»), загальний бал за шкалами MMSE та MoCA є невисоким та відповідає легкій деменції.

2. Для осіб із ураженням скроневих часток найвираженіше зниження когнітивного функціонування відбулося за такими доменами: «відстрочене пригадування», «швидкість мовлення» та «лічіння». Помітним також є зниження за доменами «мовлення (повторення)» та «увага (цифри)».

3. У осіб із ураженням тім'яних часток найбільш ураженими когнітивними доменами є швидкість мовлення та мовлення (повторення), що очевидно є наслідком розміщення центру Брока, що відповідає за мову, у тім'яних частках; окрім того, суттєве когнітивне зниження спостерігається за доменом «відстрочене пригадування».

4. Для осіб із ураженням потиличних часток найвираженіше зниження когнітивного функціонування відбулося за доменами «зорово-конструктивні навички» та «називання предметів», що є прямим наслідком ураження центрів зору. Інших суттєвих порушень у представників Г4 не виявлено, і загальний середній бал за шкалами MMSE та MoCA у них виявився найвищим серед усіх груп.

5. В осіб із тотальним ураженням головного мозку загалом відзначалося найвираженіше когнітивне зниження, порівняно із особами з груп із локалізованою патологією, яке відповідало помірно-кіль деменції. Більшість когнітивних доменів (зорово-конструктивні навички, відстрочене пригадування, абстракція, орієнтація, швидкість мовлення, мовлення (повторення), лічіння та увага) продемонстрували статистично значуще зниження порівняно з іншими групами. Єдиним когнітивним доменом, який у більшості представників Г5 виявився майже неушкодженим, було називання предметів.

Список літератури

1. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study / Cleusa P. Ferri, Martin Prince, Carol Brayne [et al.] // The Lancet. 2005. 366(9503): 2112—7. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67889-0.
2. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control

study / O'Donnell M. J. Xavier D., Liu L. [et al.] // The Lancet. 2010. Vol. 376(9735). P. 112—123. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60834-3.

3. Хомазюк Т. А., Кротова В. Ю. Фактори ризику когнітивних порушень при артеріальній гіпертензії // Український медичний часопис. 2019. Т. 2, № 2. С. 34—36. DOI: <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.130.140724>.

4. Пелешко О. С., Скибчик В. А. Роль чинників ризику у розвитку когнітивних порушень у хворих з артеріальною гіпертензією // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2018. № 2. С. 270—271. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zkem_2018_2_54.

5. Progression of impairment in patients with vascular cognitive impairment without dementia / C. Wentzel, K. Rockwood, C. MacKnight [et al.] // Neurology. 2001. Vol. 57. No. 4. P. 714—716. DOI: 10.1212/wnl.57.4.714.

6. Vascular cognitive impairment and dementia: JACC scientific expert panel / C. Iadecola, M. Dering, V. Hachinski [et al.] // Journal of the American College of Cardiology. 2019. Vol. 73, No. 25. P. 3326—3344. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.04.034>.

7. Coronary heart disease and risk for cognitive impairment or dementia: systematic review and meta-analysis / K. Deckers, S. H. J. Schievink, M. M. F. Rodriguez [et al.] // PLoS One. 2017. Vol. 12. No. 9. P. e0184244. DOI: 10.1371/journal.pone.0184244. eCollection 2017.

8. Frailty in Older Adults with Mild Dementia: Dementia with Lewy Bodies and Alzheimer's Disease / Borda M. G. Soennsyn H., Steves C. J. [et al.] // Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra. 2019. Vol. 9. No. 1. P. 176—183. DOI: <https://doi.org/10.1159/000496537>.

9. Folstein M. F., Folstein S. E., McHugh P. R. Mini-Mental State: a practical guide for grading the mental state of patients for the clinician // Journal of Psychiatric Research. 1975. Vol. 12(3). P. 189—198. DOI: 10.1016/0022-3956(75)90026-6.

10. Neuropsychological Assessment of Neuropsychiatric and Neuromedical Disorders / K. M. Adams, I. Grant & K. M. Adams (Eds.). 3rd ed. New York, NY: Oxford University Press, 2009.

Надійшла до редакції 12.05.2021

ЛІНСЬКИЙ Ігор Володимирович, доктор медичних наук, професор, директор Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України»; професор кафедри неврології, психіатрії, наркології та медичної психології Харківського національного університету (ХНУ) імені В. Н. Каразіна, м. Харків, Україна; e-mail: i_linskiy@yahoo.com

ЗЛОБІН Олександр Олександрович, аспірант кафедри неврології, психіатрії, наркології та медичної психології ХНУ імені В. Н. Каразіна, м. Харків, Україна

LINSKIY Igor, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine"; Professor of the Department of Neurology, Psychiatry, Narcology and Medical Psychology of V. N. Karazin's Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: i_linskiy@yahoo.com

ZLOBIN Oleksandr, Postgraduate Student of the Department of Neurology, Psychiatry, Narcology and Medical Psychology of V. N. Karazin's Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

І. А. Марценковський, І. І. Марценковська, І. Ф. Здорик, Г. В. Макаренко, Т. О. Скрипник
ПЕРВАЗИВНІ РОЗЛАДИ РОЗВИТКУ ЗІ СКЛАДНОЮ СТРУКТУРОЮ (ЕПІЛЕПТИЧНИМИ НАПАДАМИ,
КАТАТОНІЧНИМИ, ГАЛЮЦИНАТОРНИМИ ТА МАНІАКАЛЬНИМИ СИМПТОМАМИ,
ДЕЛІРІОЗНИМИ ЕПІЗОДАМИ ПРОТЯГОМ ЖИТТЯ)

И. А. Марценковский, И. И. Марценковская, И. Ф. Здорик, А. В. Макаренко, Т. А. Скрипник
Первразивные расстройства развития со сложной структурой
(эпилептическими припадками, кататоническими, галлюцинаторными
и маниакальными симптомами, делириозными эпизодами в течение жизни)

I. A. Martsenkovsky I. I. Martsenkovska, I. F. Zdoryk, H. V. Makarenko, T. O. Skrypnyk
Pervasive developmental disorders with a complex structure
(epileptic seizures, catatonic, hallucinatory and manic symptoms, delirious episodes during life)

Проспективні 10—12-річні дослідження двох пацієнтів з синдромом Фелана — МакДерміда (мікрделеція 22q13.3 гена SHANK3) дали змогу описати клінічний патоморфоз психотичних епізодів із розладами свідомості та кататонічними симптомами при розладах аутистичного спектра (РАС). Описані фенотипи характеризувалися інтелектуальною недостатністю, загальним недорозвиненням мовлення, м'язовою гіпотонією та диспраксією розвитку. Проаналізовано їх причинно-наслідковий зв'язок з епілептичними енцефалопатіями, шизофренією, біполярним та гіперкінетичним розладами.

Терапевтична ефективність комбінованої терапії арипіпразолом та бензодіазепінами (клоназепамом/гідазепамом) дала змогу кваліфікувати психотичні епізоди у пацієнтів з 22q13.3 синдромом як випадки педіатричного делірію.

Значуща клінічна ефективність літію та ламотригіну у пацієнтів відповідає гіпотезі, що мікрделеція гена SHANK3 може бути асоційована з біполярним розладом. Лікування гострих психотичних розладів у осіб із синдромом Фелана — МакДерміда солями літію було ефективним у обох пацієнтів, проте мало обмеження через погану переносимість при тривалому застосуванні.

Комбінація солей літію та ламотригіну може бути рекомендована для лікування поліморбідних психічних розладів у пацієнтів зі SHANK3 енцефалопатіями. У разі поганої переносимості солей літію можна використовувати комбінацію ламотригіну та арипіпразолу.

Ключові слова: синдром Фелана — МакДерміда, первазивні розлади розвитку, біполярний розлад, шизофренія, педіатричний делірій, кататонічні симптоми, солі літію, ламотригін, арипіпразол

Проспективные 10—12-летние исследования двух пациентов с синдромом Фелана — МакДермид (микрделеция 22q13.3 гена SHANK3) позволили описать клинический патоморфоз психотических эпизодов с расстройствами сознания и кататоническими симптомами при расстройствах аутистического спектра (РАС). Описанные фенотипы характеризовались интеллектуальной недостаточностью, общим недоразвитием речи, мышечной гипотонией и диспраксией развития. Проанализированы их причинно-следственные связи с эпилептическими энцефалопатиями, шизофренией, биполярным и гиперкинетическим расстройствами.

Терапевтическая эффективность комбинированной терапии арипипразолом и бензодиазепинами (клоназепамом/гидазепамом) позволила квалифицировать психотические эпизоды как случаи педиатрического делирия.

Значимая клиническая эффективность лития и ламотригина соответствует гипотезе, что микрделеция гена SHANK3 может быть ассоциирована с биполярным расстройством. Лечение острых психотических расстройств солями лития было эффективным у обоих пациентов, но имело ограничения в связи с плохой переносимостью при длительном применении.

Комбинация солей лития и ламотригина может быть рекомендована для лечения полиморбидных психических расстройств у пациентов со SHANK3 энцефалопатиями. В случае плохой переносимости солей лития можно использовать комбинацию ламотригина и арипипразола.

Ключевые слова: синдром Фелана — МакДермид, первазивные расстройства развития, биполярное расстройство, шизофрения, педиатрический делирий, кататонические симптомы, соли лития, ламотригин, арипипразол

Observation of two patients with Phelan-McDermid syndrome (22q13.3 microdeletions of the SHANK3 gene) within 10—12 years allowed us to describe the clinical pathomorphism of psychotic episodes with violation of consciousness and catatonic symptoms in adolescence with autism spectrum disorders (ASD). The described phenotypes were characterized by intellectual disability, general speech underdevelopment, muscle hypotonia and developmental dyspraxia. Their causal relationships with epileptic encephalopathy, schizophrenia, bipolar and hyperkinetic disorders have been analyzed.

The therapeutic efficacy of combination therapy with aripiprazole and benzodiazepines (clonazepam/diazepam) allowed qualifying psychotic episodes as pediatric delirium.

The significant clinical efficacy of lithium and lamotrigine in the described patients was consistent with the hypothesis that microdeletion of the SHANK3 gene may be associated with bipolar disorder. Treatment of acute psychotic disorders with lithium salt was effective in both patients but had limitations due to poor tolerance in the long-term use.

The combination of lithium and lamotrigine may be recommended for the treatment of polymorbid mental disorders in patients with SHANK3 encephalopathies. If lithium salts are poorly tolerated, a combination of lamotrigine and aripiprazole may be used.

Keywords: Phelan-McDermid syndrome, pervasive developmental disorders, bipolar disorder, schizophrenia, pediatric delirium, catatonic symptoms, lithium salts, lamotrigine, aripiprazole

Синдром Фелана — МакДерміда (мікрделеція 22q13.3 гена SHANK3) проявляється розладами аутистичного спектра (РАС), інтелектуальною недо-

статністю, загальним недорозвиненням мовлення, м'язовою гіпотонією та диспраксією розвитку і розглядається як варіант онтогенетичної енцефалопатії. У підлітковому віці при синдромі описані психотичні та кататонічні симптоми. На 2017 рік у Фонді синдрому Фелана — МакДерміда зареєстровано понад

1500 осіб, проте це не відображає його реальної поширеності у світі і пов'язано з тим, що не всі сім'ї входять до реєстру, а також із низькою доступністю генетичних досліджень для верифікації діагнозу.

У статті обговорюються два клінічні випадки поліморбідності психічних розладів у осіб із мікроделецією 22q13.3 гена SHANK3.

З приводу клінічної типології розладів при цьому варіанті генетичного поліморфізму триває дискусія.

Найбільша кількість доказів важливості окремих варіантів генетичного поліморфізму в клінічному поліморфізмі психічних розладів стосується шизофренії. Нещодавно робочі групи Copy Number Variation Group (CNV) and Schizophrenia Working Groups of the Psychiatric Genomics Consortium (SWG GPG) опублікували одне з найбільших на сьогодні досліджень впливу генетичного поліморфізму на маніфестацію психічних розладів [1]. Значущі для всього геному докази були отримані для восьми хромосомних локусів: 1q21.1, 2p16.3 (NRXN1), 3q29, 7q11.2, 15q13.3, дистальний 16p11.2, проксимальний 16p11.2 і 22q11.2. Висновки щодо геномів, які можна розглядати як предиктори афективних розладів — менш переконливі. Є окремі свідчення того, що певні варіанти генетичного поліморфізму можуть сприяти розвитку афективних розладів (особливо біполярного розладу), проте рідкісні варіанти делецій та дуплікацій — менш значущі при афективних розладах порівняно з шизофренією.

Клінічний випадок 1. Юнак 2003 року народження з синдромом 22q13.3. Сімейна історія дитини по лінії батька обтяжена випадком тяжкої розумової відсталості, по лінії матері не обтяжена психічними захворюваннями, розладами розвитку. Дитина — від першої фізіологічної вагітності. Пологи — на 38 тижні гестації, стрімкі. Народився з ознаками гіпоксії. На нейросонограмі діагностовано правобічну кісту до 1,8 мм, ознаки вентрикулодилатації. Був під спостереженням лікаря-педіатра-неонатолога з приводу затяжної жовтяниці новонароджених (1,5—2,0 місяці), м'язової дистонії та гіпотонії, затримки моторного розвитку (була кривошия, головку почав тримати з 4 місяців, не рачкував, сидів з 8 місяців, стояв з опорою з 11 місяців, самостійна ходьба — з 1 року 3 місяців). З 1 року 10 місяців до 2 років батьки зверталися по допомогу до лікаря-невролога дитячого у зв'язку з затримкою мовленнєвого розвитку, стереотипною ігровою діяльністю (відчиняв-зачиняв двері, дверцята меблів, перебирав пальчики рук перед очима, помахував кистями рук, крутив колеса машинок, вишикував предмети в ряд, дивився на них периферійним зором). У віці 2 роки 6 місяців у ДУ «НДІ педіатрії, акушерства та гінекології АМН України» (відділенні дитячої психоневрології) діагностовано «дезінтегративний розлад дитячого віку, диспраксія розвитку», проводили диференціальну діагностику з факоматозом. У віці 3 роки у Харківському міжобласному центрі орфанних захворювань діагностовано розлад загального розвитку, сполучно-тканинна дисплазія, гіпергомоцистемія, загальне недорозвинення мовлення I рівня. Перші слова з'явилися після 3 років, проста аграматична фраза — ближче до 4-х років. У 4-річному віці вокалізації були представлені простими

аграматичними, завченими, ехолоалічними, з мультиплікаційних фільмів фразами.

У ДУ «НДІ психіатрії МОЗ» України» спостерігається з 2009 року (з 6-річного віку). Після сканування геному лабораторією deCODE genetics (Ісландія) було встановлено 22q13.3 синдром (генетичний поліморфізм SHANK3), синдром Фелана — МакДерміда. З використанням діагностичних критеріїв МКХ-10 та DSM-5 у дитини діагностовано розлад аутистичного спектра (РАС). Клінічні ознаки первазивного розладу оцінювали з використанням напівструктурованого інтерв'ю аутизму, переглянутого (Autism Diagnostic Interview — Revised, ADI-R) та напівструктурованого оцінювання аутистичної поведінки (Autism Diagnostic Observation Schedule, ADOS). Під час оцінювання наявної аутистичної симптоматики з використанням ADOS у хлопчика встановлені порушення спілкування (7 балів); порушення соціальної взаємності (9 балів); порушення ігрової діяльності та організації дозвілля (4 бали); стереотипні форми поведінки й обмежені інтереси (6 балів). За результатами напівструктурованого інтерв'ю з батьками (ADI-R) встановлені якісні порушення соціальної взаємності (24 бали) та комунікації (12 балів), стереотипні форми поведінки (10 балів). Ознаки первазивного розвитку у дитини виявлені у віці до 36 місяців (5 балів).

Актуальний рівень розвитку хлопчика на час рандомізації в інституті під час оцінювання з використанням психоосвітнього профілю (Psychoeducational profile revised, PEP-R) відповідав віку 2 роки 9 місяців (відставання у розвитку — 40,8 місяців) при зоні найближчого розвитку 3 роки 5 місяців. Пізнавальні функції на час обстеження були сформовані на 2 роки 7 місяців при зоні найближчого розвитку 3 роки 5 місяців, індекс психічного розвитку ІПР дорівнював 46, що свідчило про когнітивну недостатність, яка відповідає рівню помірної розумової відсталості.

Наслідкування на час обстеження відповідало віку 2 роки 3 місяці при зоні найближчого розвитку 2 роки 10 місяців; перцепція була розвинута на 3 роки 2 місяці при низькій зоні найближчого розвитку. Дрібна моторика відповідала віку 2 роки 7 місяців при зоні найближчого розвитку 2 роки 11 місяців; велика моторика — 3 роки 2 місяці при зоні найближчого розвитку 3 роки 6 місяців; зорово-моторна координація — 3 роки 9 місяців при низькій зоні найближчого розвитку.

Під час оцінювання за PEP-R мовленнєвий розвиток відповідав віку 2 роки 7 місяців при зоні розвитку 3 роки 2 місяці. Спостерігався регрес мовленнєвих навичок порівняно з 5-річним віком.

Під час оцінювання за шкалою адаптивності поведінки (Vineland Adaptive Behavior Scales, Second Edition — Vineland II) розуміння зверненої мови у 6-річної дитини відповідало 3 рокам, експресивні навички — 2 рокам 7 місяцям. Повсякденні індивідуальні навички були сформовані на 2 роки 4 місяця, домашні — на 2 роки 8 місяців, соціальні навички відповідали віку 1 рік 8 місяців. Міжособистісні взаємини були сформовані на 2 роки 2 місяці, ігрова діяльність — на 2 роки 9 місяців, проблемно-розв'язувальна поведінка — 1 рік 9 місяців.

З 6 по 12 роки життя у дитини не було прогресу мовленнєвого розвитку, спостерігався регрес передумов шкільних навичок, посилилася гіперактивність, імпульсивність, рухові стереотипи, спостерігалися спалахи дратівливості з руйнівною поведінкою. У 7-річному віці в ДУ «НДІ психіатрії МОЗ України» діагностовано гіперкінетичний (F90.1)

та опозиційний (F91.3) розлади поведінки. У 10-річному віці діагностовано гіперкінетичний розлад з помірною розумовою відсталістю та повторюваними рухами (F84.4.). З 12 до 15 років життя періоди гіперактивності, дратівливості зі спалахами руйнівної поведінки змінювалися періодами апатії та розладами сну у вигляді безсоння, парасомній (епізодів нічних жахів), ранніх ранкових пробуджень. Проводили диференціальну діагностику з біполярним розладом.

Протягом 9 років (з 6 до 15 років) пацієнт отримував структуроване навчання — реабілітаційні тренінги за Шоплером (Treatment and Education of Autistic and Related Communication Handicapped Children — TEACCH), поведінкові втручання за системою прикладного аналізу поведінки (Applied Behavior Analysis) — ABA-терапію, логопедичні та моторні тренінги, заняття з використанням комунікаційної системи обміну зображеннями (Picture Exchange Communication System — PECS) з подальшим оцінюванням ефективності втручань (Vineland II). Пацієнт також отримував психотропні лікарські засоби з наступним оцінюванням терапевтичної ефективності за контрольним списком аномальної поведінки (Aberrant Behavior Checklist — ABC).

З 6 до 12 років в різні періоди життя проводили лікування альфа-агоністами (гуанфацином, клонідином), атомоксетином, метилфенідатом без значущого або з короточасним позитивним терапевтичним ефектом (при додатковій терапії рисперидомом) щодо проявів протестної поведінки, агресії та аутоагресії. Терапію рисперидомом призначали на нетривалі проміжки часу (1—3 місяці), лікарський засіб відміняли в зв'язку з побічними діями (посилення апетиту, збільшення маси тіла). З 12 до 15 років підліток отримував атомоксетин, солі вальпроєвої кислоти, арипіпразол, кветіапін. Монотерапія солями вальпроєвої кислоти, політерапія атомоксетином із аугментациєю арипіпразолом, політерапія солями вальпроєвої кислоти з арипіпразолом, монотерапія кветіапіном давали змогу контролювати дратівливість, агресивну поведінку, розлади сну.

З 16 років порушення поведінки стали тяжкими, супроводжувалися спалахами агресії, кататонічними симптомами, безсонням, порушеннями сприйняття, що вимагало повторних госпіталізацій у психіатричний стаціонар (три госпіталізації протягом 2019—2020 років).

Під час оцінювання з використанням Vineland II на висоті психічного регресу при госпіталізаціях 2019 року рівень комунікативних навичок становив 10—15 місяців, повсякденних навичок — 20—30 місяців, соціалізації — 6—9 місяців.

Антипсихотики (амісульприд, кветіапін, галоперидол) давали змогу контролювати агресивну поведінку та безсоння у пацієнта, але їх застосування супроводжувалося посиленням кататонічної симптоматики при оцінюванні за Bush-Francis Catatonia Rating Scale (BFCRS), підвищенням рівнів креатинфосфокінази (1436 UI/л, при нормі < 175 UI/л) та лактатдегідрогенази (841 ОД/л, при нормі 200—480 ОД/л) (березень 2019). Бензодіазепіни зменшували симптоми кататонії, але збільшували тяжкість епізодів з вербальним та руховим збудженням, посилювали дезорієнтування, розгубленість та безсоння (березень, вересень 2019). Солі вальпроєвої кислоти та карбамазепін не продемонстрували клінічної ефективності, їх застосування супроводжувалося виникненням ознак DRESS-синдрому (вересень 2019).

Терапевтичну ефективність під час двох госпіталізацій 2019 року продемонструвала комбінована терапія арипіпразолом та клоназепамом. Пацієнта виписано зі стаціонару з поліпшенням стану, частковою редукцією поведінкових розладів.

Напередодні останньої госпіталізації в листопаді 2020 пацієнт виглядав сонливим та пригніченим, більшу частину дня перебував у ліжку, не реагував на оточення, вночі був активним, блукав по кімнаті, шукав їжу на кухні. Симптоми дратівливості та пригнічення чергувалися протягом дня. Надвечір посилювалась тривога, з'являлась рухова розгальмованість, у періоди, коли підліток раптом безпричинно збуджувався, проявляв невмотивовану агресію. Стани пригнічення з розладами сну, ранніми ранковими пробудженнями вимагали диференціальної діагностики з тяжким депресивним епізодом. Вирішальне значення для остаточної діагностики психотичного розладу (делірію з кататонічними симптомами) мали ознаки сплутаності свідомості. У підлітка спостерігалися як ознаки психічного регресу, зокрема, випадки денного енурезу та енкопрезу, регрес навичок харчової поведінки, так і кататонічні симптоми. На висоті психотичного епізоду в психіатричному стаціонарі спостерігалися елементи каталепсії, рухового ступору, повторювана поведінка у вигляді гримас та химерних рухів.

Пацієнт отримував лікування арипіпразолом та клоназепамом, які продемонстрували короточасний терапевтичний ефект: протягом двох тижнів зменшилась дратівливість, прояви агресії, але емоційні порушення — коливання настрою від апатії та пригнічення до неадекватно піднесеного настрою з пустотливостю, кривляннями; дезорієнтування, розгубленість та безсоння на призначену терапію значущо не реагували. Проводили диференціальну діагностику з атипичним перебігом біполярного розладу. Було прийняте рішення щодо пробної терапії солями літію. Пацієнт отримував карбонат літію (1200 мг на добу; рівень літію в крові визначався в діапазоні 0,6—0,7 mEq/l, рекомендований — 0,6—1,2 mEq/l), арипіпразол (20 мг на добу), мелатонін (9 мг на добу). Редукція психічних розладів спостерігалася протягом наступних трьох місяців: зникли ажитація, коливання настрою та активності протягом доби, поведінкові розлади, нормалізувався режим сну — бадьорості. Припинилися випадки нетримання сечі та калу, відновилося дотримання гігієнічних навичок, харчової поведінки.

Через місяць після виписки зі стаціонару у січні 2021 року з причини некомплаєнтності пацієнта (скарги на головний біль, нудоту, тремор пальців рук після прийняття лікарських засобів) підтримувальна терапія була скоригована. Замість солей літію призначено ламотригін (150 мг на добу), арипіпразол (10 мг на добу). Призначену терапію пацієнт добре переносив, вона приводила до подальшої редукції поведінкових розладів, відновлення рівня соціально-адаптивного функціонування до часу, що передував маніфестації психотичних розладів. Під час оцінювання загального клінічного враження за шкалою тяжкості CGI-S показник зменшився з 7 до 5, за шкалою глобального клінічного поліпшення (CGI-I) — з 7 до 1. Під час оцінювання з використанням Vineland II у січні 2021 рівень комунікативних навичок становив 30 місяців, повсякденних навичок — 45 місяців, соціалізації — 40 місяців.

Клінічний випадок 2. Дівчина 2004 року народження з синдромом 22q13.3). Дитина від третьої вагітності з токсикозом першої половини вагітності, пологи — на 39 тижні гестації, зі слабкістю пологової діяльності, тривалим безводним періодом. Після народження спостерігалися ознаки м'язової дистонії, гіпотонії (голівку почала тримати після 5 місяців, не переверталася, не рачкувала, почала сидіти з 1 року 6 місяців, пересувалася на колінах з опорою на руки, стопи були підняті догори, самостійна ходьба — після двох років. До 1,5 місяців у дівчини були прояви затяжної неонатальної жовтяниці. Перебувала під спостереженням лікаря-невролога дитячого у зв'язку з синдромом м'язової гіпотонії, затримкою статокінетичного розвитку. Після двох років незграбно пересувалася, ходила по сходинкам із підтримкою, приставним кроком, швидко втомлювалася при ходьбі. До 5 років на прогулянках дівчинку возили на візочку. На грудному вигодовуванні — до 1 року 6 місяців. У 6-місячному віці не вдалося ввести прикорм, випльовувала будь-яку їжу окрім грудного молока. У подальшому розлади харчової поведінки посилювалися, була вибірковою у харчуванні (вживала обмежений перелік продуктів: кукурудзяну та гречану молочні каші, приготовлені у певний спосіб, певний вид сухариків, чіпси з паприкою, які мають упакування певного зовнішнього вигляду з певним малюнком, один різновид дитячого сиру, йогурту, іноді могла з'їсти яйце чи шматок вареної ковбаси, уподобала сир, цибулю, натерту моркву та капусту, ніколи не їла жодних різновидів м'яса та риби). У віці трьох років 11 місяців логопед діагностував загальне недорозвинення мовлення I рівня. Перші слова з'явилися після чотирьох років, погано вимовляла низку звуків, були ознаки дизартрії. Фразове мовлення почало формуватися після 5 років, коли в мові дівчини з'явилися прості аграматичні фрази. У віці 5,5—6 років спостерігався прогрес рухових навичок: навчилася бігати, підніматися і спускатися по сходах перемінним кроком, стрибала на двох ногах. Спостерігалася в обласному психоневрологічному диспансері з розладом загального розвитку (розладом аутистичного спектра), легкою розумовою відсталістю (IQ 57).

У ДУ «НДІ психіатрії МОЗ України» дитина спостерігається з 2011 року (з 7 річного віку). Після сканування геному лабораторією deCODE genetics (Ісландія) встановлено 22q13.3 синдром (генетичний поліморфізм SHANK3). З використанням діагностичних критеріїв МКХ-10 та DSM-IV у дитини діагностовано «Дитячий аутизм з якісними порушеннями соціальної взаємності, комунікації, недорозвиненням рухових функцій (диспраксією розвитку), розладом рецептивного та експресивного мовлення (загальне недорозвинення мовлення II—III рівня), розладом мовленнєвої артикуляції (дизартрією розвитку), фазними порушеннями активності та уваги, вторинною когнітивною недостатністю (без розумової відсталості, з розладом розвитку шкільних навичок) (IQ = 71)». Також було діагностовано синдром Фелана — МакДерміда, розлад харчової поведінки, (F84.8; F50.8). Після введення у клінічну практику діагностичних критеріїв МКХ-11 та DSM-5 розлад харчової поведінки було кваліфіковано як обмежувальний розлад вживання їжі (ARFID).

2011 року під час оцінювання наявної аутистичної симптоматики з використанням ADOS у дівчини встановлені порушення спілкування (7 балів); порушення соціальної взаємності (7 балів); порушення ігрової діяль-

ності та організації дозвілля (2 бали); стереотипні форми поведінки й обмежені інтереси (5 балів). За результатами напівструктурованого інтерв'ю з батьками (ADI-R) встановлені якісні порушення соціальної взаємності (18 балів), комунікації (20 балів), стереотипні форми поведінки (9 балів). Ознаки первазивного розвитку у дитини виявилися у віці до 36 місяців (5 балів).

Під час оцінювання когнітивного функціонування з використанням дитячого варіанта тесту Векслера загальний показник IQ = 71 (вербальний IQ = 70, невербальний IQ = 70), що відповідало пограничному рівню інтелекту (зі зниженою здатністю до навчання, без розумової відсталості).

Під час оцінювання за Vineland II розуміння зверненої мови у 7-річної дитини відповідало 4 рокам 6 місяцям, повсякденні індивідуальні навички були сформовані на 3 роки 2 місяця, домашні — на 4 роки 5 місяців, соціальні навички відповідали віку 3 роки 5 місяців. Міжособистісні відносини були сформовані на 3 роки 8 місяців, ігрова діяльність — 2 роки 9 місяців, проблемно-розв'язувальна поведінка — 2 роки 3 місяці.

З 7 років дитина почала відвідувати загальноосвітній заклад (інклюзивне навчання). В першому класі були сформовані навички адаптивної поведінки в класі, але навички читання, письма, лічби формувалися із затримкою.

У віці з 8 до 12 років у дівчини спостерігалися ознаки психічної дезінтеграції, посилювалися розлади поведінки (поступово втратила інтерес до будь-якої пізнавальної діяльності, ігрової діяльності, спостерігався регрес набутих за перший рік навчання передумов шкільних навичок, поведінка стала імпульсивною, припинився прогрес у розвитку мовленнєвих навичок, проявляла агресію щодо інших дітей).

З 12 років дитина втратила нічну автономність сечовипускання, у неї з'явилися та повільно посилювалися порушення регуляції постави, погіршилася дрібна моторика (сиділа і стояла скоцюрбившись, незграбно, скособочившись, піднімалася сходами приставним кроком, розучилася розстібати гудзики, шнурувати шнурки, потребувала допомоги матері, незграбно пила рідину з кухля, користувалася ложкою, проливала вміст на себе, потребувала зовнішньої стимуляції для цілеспрямованої рухової активності). Психічну дезінтеграцію дитини розглядали у структурі синдрому Фелана — МакДерміда.

У січні 2017 року лікар-психіатр дитячий за місцем проживання діагностував у підлітка дезінтегративний розлад дитячого віку (F84.3). Дівчина була чутливою до запахів їжі, не вживала їжу, яка мала відчутний запах, казала, що «їжа, руки матері, одяг матері смердять»). Полюбляла певні аромати, особливо косметичних та деяких миючих засобів; не харчувалася разом з іншими дітьми, членами родини, казала, що «від них смердить». Дотримувалася низки ритуалів і послідовностей, почала їсти винятково в ліжку, їжу брала руками, обнюхувала руки, ретельно їх мила, мацала зону геніталій, анального отвору, після чого обнюхувала пальці рук, подекуди робила це під час прийняття їжі. Порушився нічний сон, важко засинала, перед сном спостерігалися транзиторні розлади сприйняття, яких лякалася, кликала на допомогу.

З березня 2017 року у дівчини спостерігалася різке погіршення стану: стала дратівливою, імпульсивною, гіперактивною, відзначався регрес навичок самообслуговування, спостерігалася безсоння, епізоди психомоторного

збудження в нічні години, нетримання сечі та енкопрез, зорові та слухові обмани сприйняття. Отримувала терапію рисперидомом, арипіпразолом, яку відміняли протягом тижня після появи неприйнятних побічних дій (екстрапірамідних порушень, розладів ковтання, появи денного енурезу та енкопрезу).

У квітні-червні 2017 перед сном, при пробудженні вночі і вранці у дівчини були зафіксовані гіпермоторні епілептичні випадки у вигляді криків, бурхливих, хаотичних рухів тулубом, з катанням у ліжку, рухом ніг у вигляді педалювання. Цілком імовірно, що окремі пароксизмальні епізоди спостерігалися і раніше. У ДУ «НДІ педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України» (відділенні дитячої психоневрології) проводили диференціальну діагностику з парасомніями, конверсійними псевдоепілептичними нападами.

На ЕЕГ при функціональному навантаженні з гіпервентиляцією (вже на другій хвилині) з'являвся транзиторний фокус епілептиформної активності у ділянках задньолобних і центральних полів кори мозку у вигляді спалахів епілептиформних, білатерально синхронних хвиль з частотою 4—5 кол/с, а також розрядів епікомплексів «гостра хвиля — повільна хвиля» з максимальною амплітудою до 170—200 мкВ з явищами генералізації і залученням лімбічної системи мозку.

На підставі клінічної презентації в відділі психічних розладів дітей та підлітків ДУ «НДІ психіатрії МОЗ України» у підлітка було діагностовано кататонічні симптоми без повної картини кататонії (негативна оцінка за BFCRS, нормальний аналіз крові, зокрема на вміст м'язових ферментів) в структурі епілептичного психозу (епілептичного делірію).

Відповідно до встановленого діагнозу було розпочате лікування бензодіазепінами (гідазепамом 20 мг 3 рази на день, з поступовим збільшенням дози до 100 мг на добу). Після стабілізації дози бензодіазепіну гідазепамом було замінено на клоназепам, розпочате лікування ламотригіном (з повільним титруванням дози лікарського засобу до 150 мг на добу). Протягом двох місяців пацієнтка відновила рухові здібності, нормальну поставу тіла, мовленнєві навички. Епілептичні пароксизми, порушення сну та випадки енкопрезу припинилися, зберігалася нічне нетримання сечі.

Позитивна динаміка психічного стану дівчини на терапії ламотригіном та клоназепамом зберігалася до листопада 2018 року. Наприкінці року посилюлися психомоторне та мовленнєве збудження, дратівливість, спостерігалися рудиментарні транзиторні зорові галюцинації. Посилилася вибірковість в харчуванні, з'явилися захисні ритуали, пов'язані з прийняттям їжі, були випадки блювання після годування у разі, коли батьки намагалися порушувати ригідні харчові уподобання та ритуали дівчини. У пацієнтки поступово зменшувалася маса тіла (втратила 6 кг за 6 місяців), індекс маси тіла (ІМТ) з 18,3 зменшився до 15,8. До терапії ламотригіном та клоназепамом була додана терапія оланзапіном (5—10 мг на добу), яка була відмінена через 10 днів у зв'язку з булімією та неприйнятною седацією, випадками енурезу та енкопрезу протягом дня. Терапія оланзапіном була замінена на терапію арипіпразолом (15—20 мг на добу). Протягом наступних 4 місяців спостерігалася редукція психотичних симптомів, дезорієнтування, припинилися епізоди психомоторного збудження, пацієнтка відновила масу тіла (ІМТ = 18,5). Беручи до уваги

погану переносимість терапії атипівними антипсихотиками та ризик формування залежності від бензодіазепінів, дівчину було переведено на монотерапію ламотригіном (150 мг на добу).

У березні 2020 року у дівчини розпочалася нова хвиля психічної дезінтеграції з втратою рухових та мовленнєвих навичок, з'явилися кататонічні симптоми, гебефренічна поведінка, гетероагресивність та безсоння. Терапію ламотригіном проводили і далі у дозі 150 мг на добу, терапія арипіпразолом (10 мг на добу) та клоназепамом (0,9 мг на добу) були відновлені. Через тиждень лікування спостерігалася рухове та мовленнєве збудження з руйнівною поведінкою, сплутаністю свідомості, що вимагало госпіталізації до психіатричного відділення.

Грунтуючись на клінічній схожості генетичного поліморфізму та клінічного перебігу у двох пацієнтів з 22q13.3 синдромом та гіпотезі щодо коморбідності РАС при синдромі Фелана — МакДерміда з атипівним біполярним розладом, лікування арипіпразолом проводили і далі у дозі 20 мг на добу, а замість ламотригіну призначені солі літію (карбонат літію) у дозі 900 мг на добу. Рівень літію в сироватці крові протягом 3 місяців лікування визначався в діапазоні 0,6—0,8 mEq/l (рекомендована концентрація — 0,6—1,2 mEq/l).

До лютого 2021 року дівчина поліпшила поведінкові симптоми, протягом 10 місяців терапії поступово відновила мовленнєві, рухові навички, пізнавальні та комунікаційні здібності.

Під час оцінювання в січні 2021 року загального клінічного враження за шкалою тяжкості CGI-S показник зменшився з 7 до 5, за шкалою поліпшення CGI-I — з 5 до 1. Під час оцінювання з використанням Vineland II рівень комунікативних навичок становив 48 місяців, повсякденних навичок — 68 місяців, соціалізації — 50 місяців.

Отже, проспективні дослідження двох пацієнтів з 22q13.3 синдромом протягом 10—12 років дали змогу описати при цьому варіанті генетичного поліморфізму психотичні епізоди з розладами свідомості та кататонічними симптомами.

Подібні розлади в підлітковому віці лікарі-психіатри часто трактують як шизофренічні. У нашому дослідженні у обох пацієнтів із розладами аутистичного спектра маніфестні психотичні розлади не виявили афінності до терапії амисульпридом, галоперидолом, кветіапіном, продемонстрували лише часткову терапевтичну відповідь на лікування арипіпразолом, що поставило під сумнів кваліфікацію психотичних симптомів у пацієнтів як ознаки дебюту шизофренії.

Часткову терапевтичну ефективність у досліджених пацієнтів під час двох госпіталізацій продемонструвала комбінована терапія арипіпразолом та бензодіазепінами (клоназепамом/гідазепамом), що може свідчити на користь деліріозної клінічної типології психотичних епізодів при 22q13.3 синдромі.

Антипсихотики (амисульприд, кветіапін, галоперидол) давали змогу контролювати агресивну поведінку та безсоння в описаних клінічних випадках, але їх застосування супроводжувалося посиленням кататонічної симптоматики. В одному з наведених клінічних випадків ми спостерігали посилення кататонічних симптомів під час оцінювання за BFCRS,

що супроводжувалося підвищенням рівнів креатинфосфокінази та лактатдегідрогенази.

Бензодіазепіни зменшували симптоми кататонії при педіатричному делірії, асоційованому з 22q13.3 синдромом, але посилювали дезорієнтування, розгубленість та безсоння.

Значуща клінічна ефективність літію та ламотригіну в описаних пацієнтів відповідає гіпотезі, що мікрорелеція гена SHANK3 може бути асоційована з біполярним розладом [2].

В літературі є обмежені відомості про можливу ефективність солей літію та комбінації арипіпразолу з клоназепамом при дезінтегративних психічних розладах зі сплутаністю свідомості (делірієм) та кататонічними симптомами у пацієнтів із синдромом Фелана — МакДерміда [3, 4].

У однієї з досліджених пацієток спостерігалася коморбідність педіатричного делірія з кататонічними симптомами та лобною фокальною епілепсією. Обговорюючи перебіг психічних та неврологічних розладів та афінність розладів до терапії ламотригіном у цієї дівчини, ми також можемо припустити, що психотичний епізод у неї мав причинно-наслідковий зв'язок з епілептичним процесом, і отже психічна дезінтеграція з кататонічними симптомами може бути кваліфікована як епілептична психічна дезінтеграція. Сьогодні бракує даних для того, щоб розглядати випадок психічної дезінтеграції з делірієм, кататонічними проявами та епілептичними випадками при SHANK3 варіанті генетичного поліморфізму через призму епілептичних енцефалопатій.

Результати опублікованих у літературі досліджень свідчать, що пацієнти з РАС при SHANK3 можуть бути вразливішими, гірше переносити психотропні лікарські засоби, ніж інші пацієнти з первазивними розладами розвитку (розладами аутистичного спектра) [5]. Неефективність солей вальпроєвої кислоти та карбамазепіну при розладах, асоційованих зі SHANK3, може бути пояснена їх поганою переносимістю, неприйнятними побічними діями.

Відомості про авторів:

МАРЦЕНКОВСЬКИЙ Ігор Анатолійович, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, завідувач відділу*; <https://orcid.org/0000-0001-6584-3285>; e-mail: martenskovsky_urisfpda@ukr.net

МАРЦЕНКОВСЬКА Інна Іванівна, кандидат медичних наук, провідний науковий співробітник відділу*; <https://orcid.org/0000-0002-6807-794X>; e-mail: inna.martenskovska@gmail.com

ЗДОРІК Ірина Федорівна, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, провідний науковий співробітник відділу*; <https://orcid.org/0000-0002-1595-9295>; e-mail: ifzdoryk@gmail.com

МАКАРЕНКО Ганна В'ячеславівна, аспірантка*; <https://orcid.org/0000-0003-4698-0289>; e-mail: annamakarenko1404@gmail.com

СКРИПНИК Тетяна Олексіївна, аспірантка*; <https://orcid.org/0000-0002-4290-5495>; e-mail: tatynaskrypnyk07@gmail.com

* — відділу психічних розладів дітей та підлітків Державної установи «Науково-дослідний інститут психіатрії Міністерства охорони здоров'я України», м. Київ, Україна

Підсумовуючи обговорення клінічних випадків, можемо зазначити, що солі літію були ефективні під час лікування гострих психотичних розладів у осіб із синдромом Фелана — МакДерміда (мікрорелецією гена SHANK3), але погано переносилися у разі тривалого застосування на етапі дозрівання ремісії.

Солі літію та ламотригін можуть бути рекомендовані для лікування поліморбідних психічних розладів у пацієнтів з РАС при 22q13.3 синдромі.

У разі поганої переносимості солей літію слід розглянути можливість застосування для лікування поліморбідних психічних розладів зі сплутаною свідомістю та кататонічними симптомами при РАС комбінацію ламотригіну та арипіпразолу.

Список літератури

1. Degenhardt F. Copy number variants in psychiatric disorders: Chapter 28. In: Personalized Psychiatry. Academic Press, 2020. P. 357—362. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813176-3.00028-6>.
2. Verhoeven W. M. A., Egger J. I. M., de Leeuw N. A longitudinal perspective on the pharmacotherapy of 24 adult patients with Phelan McDermid syndrome // *European journal of medical genetics*. 2020. Vol. 63, issue 3. P. 103751. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2019.103751>
3. Lithium as a rescue therapy for regression and catatonia features in two SHANK3 patients with autism spectrum disorder / S. Serret, S. Thümler, E. Dor [et al.] // *BMC psychiatry*. 2015. Vol. 15. Article number 107. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12888-015-0490-1>.
4. Phelan-McDermid syndrome due to SHANK3 mutation in an intellectually disabled adult male: successful treatment with lithium / J. Egger, W. Verhoeven, R. Groenendijk-Reijenga [et al.] // *BMJ case reports*. 2017. bcr2017220778. DOI: <https://doi.org/10.1136/bcr-2017-220778>.
5. Neuropsychopathology in 7 Patients with the 22q13 Deletion Syndrome: Presence of Bipolar Disorder and Progressive Loss of Skills / A. Denayer, H. Van Esch, T. De Ravel [et al.] // *Molecular syndromology*. 2012. Vol. 3, issue 1. P. 14—20. DOI: <https://doi.org/10.1159/000339119>.

Надійшла до редакції 15.04.2021

Information about the authors:

MARTSENKOVSKY Igor, MD, PhD, Research Associate Professor, Head of the Department*; <https://orcid.org/0000-0001-6584-3285>; e-mail: martenskovsky_urisfpda@ukr.net

MARTSENKOVSKA Inna, MD, PhD, Leading Researcher of the Department*; <https://orcid.org/0000-0002-6807-794X>; e-mail: martenskovsky_urisfpda@ukr.net

ZDORYK Iryna, MD, PhD, Research Associate Professor, Senior Researcher of the Department*; <https://orcid.org/0000-0002-1595-9295>; e-mail: ifzdoryk@gmail.com

MAKARENKO Hanna, Postgraduate student*; <https://orcid.org/0000-0003-4698-0289>; e-mail: annamakarenko1404@gmail.com

SKRYPNYK Tetiana, Postgraduate student*; <https://orcid.org/0000-0002-4290-5495>; e-mail: tatynaskrypnyk07@gmail.com

** — Department of Mental Disorders of Child and Adolescent Psychiatry of the State Institution "Research Institute of Psychiatry Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine

О. Г. Берченко, А. М. Тіткова, А. В. Шляхова, О. В. Веселовська, О. О. Приходько
ОСОБЛИВОСТІ НЕЙРОРЕГУЛЯТОРНИХ МЕХАНІЗМІВ АДАПТАЦІЇ ПРИ АЛКОГОЛЬНІЙ ЗАЛЕЖНОСТІ
(ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

О. Г. Берченко, А. М. Титкова, А. В. Шляхова, Е. В. Веселовская, Е. А. Приходько
Особенности нейрорегуляторных механизмов адаптации при алкогольной зависимости
(экспериментальное исследование)

O. G. Berchenko, A. M. Titkova, A. V. Shliakhova, O. V. Veselovska, O. O. Prikhodko
Peculiarities of neuroregulatory mechanisms of adaptation under alcohol dependence (experimental study)

В дослідженні, проведеному на лабораторних щурах, на системному та молекулярному рівнях виявлені нейрофізіологічні та біохімічні маркери алкогольної залежності. Показано, що тривале вживання алкоголю супроводжується підвищенням рівня дофаміну в вентральній тегментальній зоні, зниженням рівнів ГАМК та BDNF в гіпокампі та сироватці крові, призводить до послаблення впливів неокортексу на структури лімбічної емоційно-мотиваційної системи мозку. Встановлено порушення механізмів структурно-функціональної організації процесів неспання — сон та регуляції емоційних реакцій, що віддзеркалюється в пригніченні стадії повільнохвильового сну, редукції парадоксального сну, гальмуванні активності позитивних емоціогенних центрів, розвитку тривожності та депресії.

Ключові слова: алкогольна залежність, сон — неспання, тривожність, депресія, катехоламіни, ГАМК, BDNF

В исследовании, проведенном на лабораторных крысах, на системном и молекулярном уровнях выявлены нейрофизиологические и биохимические маркеры алкогольной зависимости. Показано, что длительный прием алкоголя сопровождается повышением уровня дофамина в вентральной тегментальной области, снижением уровня ГАМК и BDNF в гиппокампе и сыворотке крови, приводит к ослаблению влияния неокортекса на структуры лимбической эмоционально-мотивационной системы мозга. Выявлены нарушения механизмов структурно-функциональной организации процессов бодрствования — сон и регуляции эмоциональных реакций, что отражается в подавлении стадии медленноволнового сна, редукции парадоксального сна, торможении активности позитивных эмоциогенных центров, развитии тревожности и депрессии.

Ключевые слова: алкогольная зависимость, сон — бодрствование, тревожность, депрессия, катехоламины, ГАМК, BDNF

Neurophysiological and biochemical markers of alcohol dependence were identified in a study conducted in laboratory rats at the systemic and molecular levels. It has been shown that long-term alcohol consumption is accompanied by an increase in dopamine levels in the ventral tegmental area and a decrease in GABA and BDNF levels in the hippocampus and serum and leads to attenuation of neocortex control of the limbic emotional-motivational system of the brain. Disturbance of the mechanisms of structural and functional organization of wake-sleep processes and regulation of emotional reactions, which is reflected in the suppression of slow-wave sleep, reduction of paradoxical sleep, inhibition of positive emotional centers, the development of anxiety and depression have been determined.

Key words: alcohol dependence, sleep-wake, anxiety, depression, catecholamines, GABA, BDNF

Вживання алкоголю впливає на активність нейронів у мозковій системі емоційного підкріплення, змінює синаптичну передачу і синаптичну архітектуру [1—3]. Зміни експресії генів, які спричиняють синаптичне ремодулювання, пов'язані з підсиленням добровільного вживання алкоголю [4]. На різних етапах формування алкогольної залежності виявлені структурно-функціональні зміни в ключових структурах мозкової системи емоційного підкріплення: мигдалевидному комплексі, гіпокампі, гіпоталамусі, прилеглому ядрі [5—7]. Префронтальна кора головного мозку, яка в функціональній системі цілеспрямованої поведінки відповідає за прийняття рішення, також чутлива до дії алкоголю [8, 9]. Відмова від вживання алкоголю призводить до деякої компенсації нейрорегуляторних та метаболічних порушень, але не впливає на потяг до приймання алкоголю та може призвести до рецидиву.

Для отримання більш повного уявлення про нейропластичні зміни при алкогольній залежності ми зробили спробу щодо вивчення нейрофізіологічних та біохімічних показників, які віддзеркалюють

процеси адаптації на системному та молекулярному рівнях. Заслужують на увагу досліджування процесів неспання — сон, активності адаптивної емоціогенної лімбіко-неокортикальної системи мозку та її поведінкових проявів: потяг до отримання позитивних емоцій, негативні реакції (тривожність, депресія). Біохімічні дослідження потрібно було зосередити на більш докладному вивченні катехоламінів і глюкокортикоїдів — універсальних чинників системи адаптації, тому що їх специфічні профілі відображають взаємодію нервових та метаболічних процесів в умовах змін довкілля та внутрішнього середовища організму. Важливе значення в розумінні механізмів алкогольної залежності має досліджування нейротрофічного фактору BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*) — основного чинника нейропластичності, якому притаманні захисні та репаративні функції і модуляторні впливи на ГАМК-, глутамат- та серотонінергічну нейромедіацію [10].

Виходячи з цього, метою роботи було дослідження нейрофізіологічних та нейрорегуляторних особливостей нейропластичності при експериментальному моделюванні алкогольної залежності у щурів.

Усі процедури з експериментальними тваринами виконані відповідно до «Порядку проведення

науковими установами дослідів, експериментів на тваринах» (№ 249 від 01.03.2012), Закону України «Про захист тварин від жорсткого поводження» (№ 3447-IV від 21.02.2006).

Експериментальні дослідження проведені на 85 щурах-самцях статевозрілого віку, які протягом 60 діб вживали алкоголь у дозі 1,2 г на кг маси тіла. Залежність від алкоголю визначали за ознакою вподобання щурами алкогольної їжі безалкогольній [7].

Індивідуальний рівень тривожності у щурів встановлювали за допомогою багатопараметрового методу оцінки тривожно-фобічних станів [11]. Розвиток депресивного стану визначали за латентним періодом (ЛП) іммобільності в тесті «підвішування за хвіст», який є кількісним показником поведінкової безпорадності [12].

Стереотаксичним способом щурам вводили довгострокові електроди в лобово-тім'яні відділи нової кори (*Cort*), гіпокамп (*Hip*), гіпоталамус (*Hpt*), мигдалеподібний комплекс (*Am*) та прилегле ядро (*nAcc*) [13]. Електроенцефалограми реєстрували на комп'ютерно-діагностичному комплексі «Нейрон-Спектр+». Поліграфічний запис сну здійснювали на 8-канальному енцефалографі EEG-8S фірми «Медікор» протягом двох годин.

Частоту реакції самостимуляції (ЧРСС) *Hpt* здійснювали за методом Olds [14]. Частоту натискань на педаль при реакції самостимуляції реєстрували кожні 5 хв протягом 60 хв.

Вміст дофаміну визначали у структурах головного мозку: вентральна тегментальна зона (*VTA*) та *nAcc* із застосуванням наборів реагентів для імуноферментного аналізу («Tri Cat», Німеччина). Концентрацію ГАМК досліджували у *Cort*, *Am* та *Hip* за допомогою наборів Rat GABA (Gamma-aminobutyric acid) фірми «Puda Scientific CO, LTD» (Китай). Рівень BDNF — у *Cort*, *Hip* та сироватці крові за допомогою наборів фірми «EMD Millipore» (Німеччина). Визначення кортизолу у *Cort*, *Hip* та сироватці крові здійснювали за допомогою наборів «Кортизол» фірми «Гранум» (Україна). Оптичну щільність зразків вимірювали на імуноферментному аналізаторі Stat Fax 2100 (США).

Результати обробляли статистично за допомогою програм Excel та Statistica 10.0 з використанням критерію Стюдента, *T*-критерію Вілкоксона та критерію Манна — Уїтні.

В результаті проведених досліджень встановлено, що тривале приймання алкоголю приводить до змін в емоційногенній лімбічній системі мозку, це на поведінковому рівні проявлялось в змінах базового рівня тривожності та розвитку депресивного стану. На 60 добу приймання алкоголю тривожність щурів (за даними комплексної нейроетологічної оцінки) підвищилася до високого рівня ($7,6 \pm 0,4$ бали) проти $4,8 \pm 0,2$ бали фонові величини (рис. 1, А). В цей період у щурів спостерігався розвиток депресії. Під час виконання тесту «підвішування за хвіст» збільшувався латентний період нерухомості як показник безпорадності та ангедонії (рис. 1, Б).

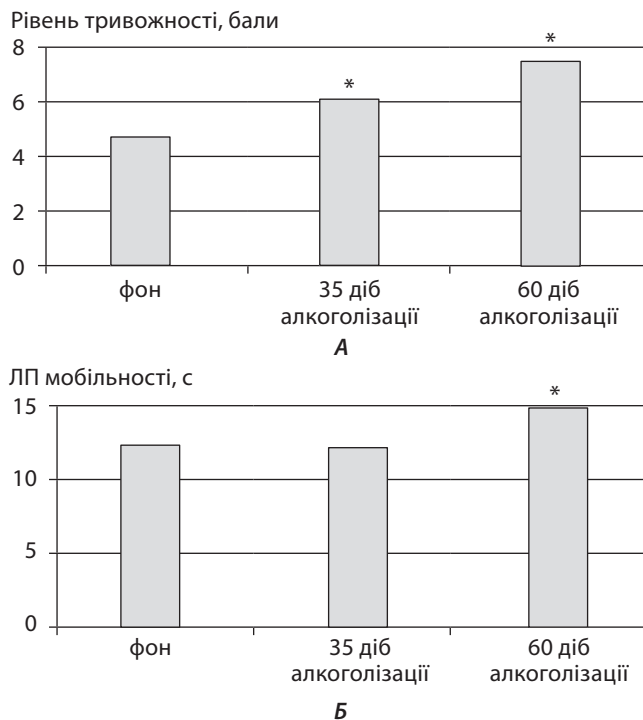


Рис. 1. Вплив тривалого приймання алкоголю на рівень тривожності (А) та депресії (Б) у щурів

ЛП — латентний період; * — $p < 0,05$ порівняно з фоновими величинами

Негативні емоційні реакції у щурів після тривалого приймання алкоголю поєднувалися з порушенням структури сну. Аналіз поліграм неспання — сон виявив превалювання загального часу неспання, порушення засинання, зниження загальної тривалості сну, скорочення циклів сну, зниження представленості фаз повільнохвильового (ПХС) та парадоксального сну (ПС) (рис. 2).

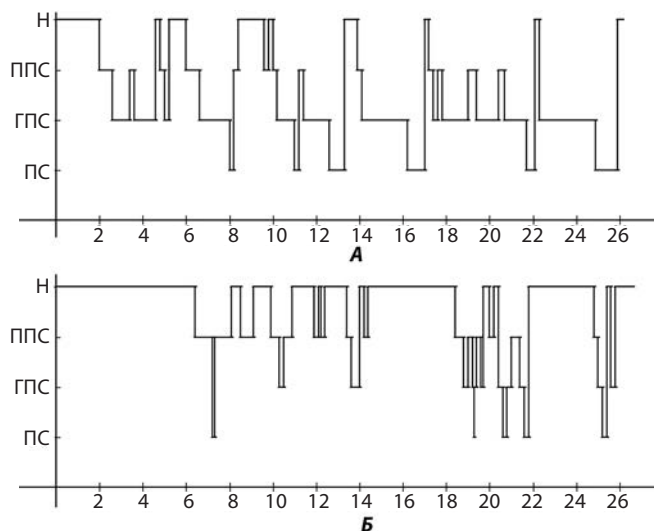


Рис. 2. Структурна організація циклу неспання — сон щура № 10 до (А) та після (Б) тривалого приймання алкоголю:

За віссю абсцис — тривалість реєстрації поліграми неспання — сон, часові фрагменти (2 відповідає 9 хв); за віссю ординат — фази і стадії сну (Н — неспання, ППС — поверхневий повільний сон, ГПС — глибокий повільний сон, ПС — парадоксальний сон)

Встановлено вірогідне ($p \leq 0,05$) пригнічення стадії глибокого ПХС, тривалість якого становила 28,1 % проти показника інтактних щурів, який дорівнював 41,1 %, скорочення фази ПС до 6,9 % проти 10,8 % у інтактних щурів та істотне зниження тривалості першого епізоду ПС до $(2,0 \pm 0,1)$ с порівняно з інтактними тваринами $(2,7 \pm 0,2)$ с. Привертає до себе увагу поява численних коротких електрографічних паттернів ПС протягом реєстрації стадії глибокого ПХС. Це свідчить про те, що тривале вживання алкоголю призводить до дисрегуляції висхідних механізмів заднього *Hpt*, що активують, а саме — механізмів запуску та підтримки фази ПС. Якісний аналіз поліграм сну виявив прояви судомної активності в *Am* та *Hip* на EEG неспання та у перехідних станах від глибокого ПХС до ПС. Пейсмеркерну роль в ініціації розвитку судомної активності виконував *Hip*. Спектральний та амплітудний аналіз електричної активності в стані неспання показав, що найбільшу спектральну потужність та амплітуду мали біопотенціали *Hip* та *nAcc*, а серед ритмів — дельта-ритм.

Отже, внаслідок хронічної алкогольної інтоксикації дезадаптивні зміни в структурі циклу неспання — сон проявляються не тільки в пригніченні фаз ПХС та ПС, але і в порушенні ритмічності чергування стадій та фаз сну, і в проявах судомної активності на EEG структур лімбічної системи мозку. Пригнічення представленості глибокого ПХС, певно, зумовлено виснаженням механізмів генерації дельта-сну, як однієї з ланок пасивно-захисної функції сну від тривалого емоційного напруження, що пояснює збільшення рівня тривожності та розвиток стану депресії при алкогольній залежності. Редукція фази ПС, яка проявляється не тільки в зниженні представленості сну, але і в тривалості епізодів сну, пов'язана з порушенням енергетичного забезпечення фази ПС [15], що є одним із чинників послаблення інформаційної функції ПС, а саме — механізмів переробки інформаційно значущої інформації, та є проявом порушення механізмів регуляції позитивних та негативних емоцій в період неспання.

Дослідження системи позитивного емоційного підкріплення у щурів зі сформованою алкогольною залежністю за даними ЧРСС *Hpt* продемонструвало амбівалентні прояви емоційної поведінки тварин. Середня ЧРСС *Hpt* у щурів, які майже два місяці вживали алкоголь, була $(264,00 \pm 44,50)$ нат/5 хв. Характер самостимуляції у тварин був стабільним, кількість натискань на педаль за другу половину сеансу не відрізнялася від показника за перші 30 хв — $(270,83 \pm 40,56)$ нат/5 хв та $(272,50 \pm 51,67)$ нат/5 хв), відповідно. Але під час виконання інструментального рефлексу самостимуляції мозку виявлені зміни і в системі негативного емоційного підкріплення. Тварини були дуже збуджені: відзначалась підвищена рухова активність з проявами агресивності, лякливості, вокалізації та еквівалентів судомних реакцій.

Отже, тривале приймання алкоголю призводить до формування порочного патологічного циклу

в системі неспання — сон, в якому домінування негативного емоційного збудження на тлі пригнічення гіпоталамічних механізмів позитивного емоційного підкріплення призводить до порушення процесу сну, а з другого боку, порушення сну активує механізми негативного емоційного збудження. Такі двобічні зв'язки між процесами сну та тривожно-фобічними станами відзначаються у хворих на алкоголізм [16].

Кореляційний аналіз взаємозв'язків біопотенціалів мозку на EEG неспання щурів з алкогольною залежністю виявив недостатню нейрональну взаємодію між *Cort* (структурою, яка в нормі контролює емоційно-мотиваційну поведінку) та структурами лімбічного мозку, що узгоджується з даними Conte R. et al. [8] (рис. 3). Водночас виявлена синхронізація міцних взаємовідносин ($r = 0,82$) між структурами лімбічної системи мозку: *Hpt*, *Hip* та *nAcc*, що відображає міцні нейрональні взаємозв'язки в системі емоційно-мотиваційного збудження, а на думку G. Fein — тяжкість алкогольної залежності [17].

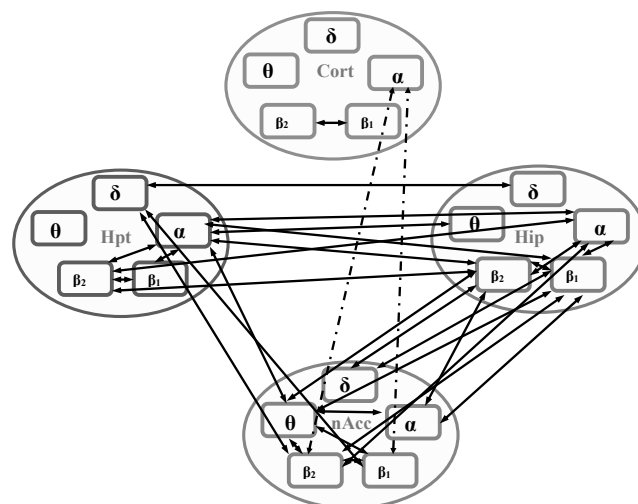


Рис. 3. Кореляційні взаємозв'язки між показниками спектральної потужності ритмів EEG структур мозку щурів після тривалого приймання алкоголю (за Conte R. et al. [8]):

$\alpha, \beta_1, \beta_2, \delta, \theta$ — біопотенціали мозку; $\longleftrightarrow$ — прямопропорційні зв'язки, $\longleftrightarrow$ — зворотнопропорційні зв'язки

При тривалому вживанні алкоголю відзначалось зниження рівня кортизолу в *Hpt*, що може свідчити про трансформацію центральних механізмів регуляції вивільнення гормону з надниркових залоз в сироватку крові.

Хронічне вживання алкоголю щурами протягом двох місяців призводить до активації гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, що в нашому дослідженні проявлялось підвищенням рівня кортизолу в сироватці крові щурів до 150 % (рис. 4). Підвищення глюкокортикоїдів в сироватці крові завдяки механізму проникнення стероїдних гормонів крізь гематоенцефалічний бар'єр в *Hpt* призводить до залучення механізму негативного зворотного зв'язку, одним з елементів якого є компенсаторна активація гіпоталамічної опіоїдергічної системи [18].

Дослідження розподілу і змін вмісту катехоламінів показало, що різні ланки катехоламініргічних систем головного мозку по-різному залучені до підтримання функціонування організму. Стан мотиваційного збудження при хронічному прийманні алкоголю супроводжувався активацією мезолімбічної ланки дофамінергічної системи [19], цьому відповідає підвищення рівня дофаміну в *nAcc* до 167 %. Цей стан підтримується також і підвищенням в *nAcc* концентрації норадреналіну до 168 %, також спостерігались відмітні зміни активності центральної адренергічної системи з медіатором адреналіном: підвищення рівня адреналіну до 157 % в *VTA* — зоні похо-

дження дофамінергічних нейронів, які іннервують *nAcc* (див. рис. 4). Функціональна активність структур мозку, які досліджували, відіграє важливу роль в підтримці та регуляції емоційно-мотиваційних станів, зокрема — стану алкогольної залежності.

Виявлено, що ГАМК-ергічна активність по-різному змінюється в окремих структурах головного мозку щурів під впливом формування алкогольної залежності. В *Hip* та *Cort* спостерігалось зниження концентрації ГАМК на 30 % та 19 % відповідно, а в *Am* — навпаки — підвищення на 24 %. Водночас в гіпокампі було відзначено зниження концентрації BDNF на 26 % та кортизолу — на 18 % (див. рис. 4).

Концентрація, %

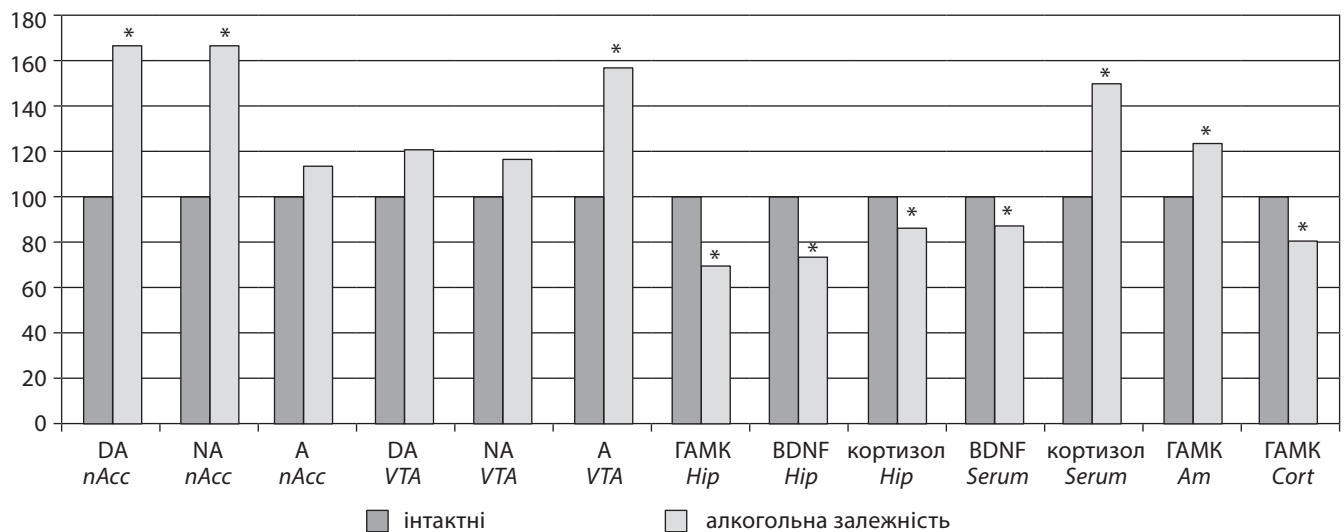


Рис. 4. Зміни концентрації дофаміну (DA), норадреналіну (NA), адреналіну (A), ГАМК, BDNF та кортизолу в прилеглому ядрі (*nAcc*), вентральній тегментальній зоні (*VTA*), гіпокампі (*Hip*), неокортексі (*Cort*), мигдалеподібному комплексі (*Am*) та сироватці крові (*Serum*) інтактних щурів та щурів з алкогольною залежністю:

* — $p < 0,05$ порівняно з показниками інтактних щурів

У сироватці крові спостерігалось зниження вмісту BDNF на тлі двократного підвищення концентрації кортизолу, що свідчило про напружений стан функціонування системи адаптації. Тобто, для алкогольної залежності щурів характерно напруження глюкокортикоїдної ланки системи адаптації, пригнічення гальмівних та нейротрофічних процесів у *Hip*, розгальмування неокортексту та активація інгібіторних механізмів у *Am* (див. рис. 4).

Отже, при алкогольній залежності на системному та молекулярному рівнях виявлено зміни нейропластичності в лімбіко-неокортикальній системі мозку з послабленням впливів неокортексту. Мотиваційне збудження при алкогольній залежності підтримується активацією дофамінергічної мезокортикальної системи мозку та пригніченням гальмівної ГАМК-ергічної нейромедіації і нейротрофічних процесів у *Hip* та *Cort*. Дисфункція в нейромедіаторній системі «збудження — гальмування» разом з напруженим функціонуванням периферійної ланки системної адаптації є ключовими чинниками порушення механізмів регуляції циклу неспання — сон та розладів

емоційної поведінки. Виявлений взаємний підсилювальний вплив цих процесів треба брати до уваги під час терапії алкоголізму та прогнозування рецидивів. Істотне послаблення нейротрофічних процесів в *Hip* та його віддзеркалення у зниженні BDNF в сироватці крові, є важливим молекулярним біомаркером емоційно-когнітивної дисфункції при алкогольній залежності.

Список літератури

- Spanagel R. Alcoholism: a systems approach from molecular physiology to addictive behavior // *Physiological reviews*. 2009. Vol. 89 (2). P. 649—705. DOI: 10.1152/physrev.00013.2008.
- Koob G. F., Le Moal M. Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis // *Neuropsychopharmacology*. 2001. Vol. 24 (2). P. 97—129. DOI: 10.1016/s0893-133x(00)00195-0.
- Russo S. J., Mazei-Robison M. S., Ables J. L., Nestler E. J. Neurotrophic factors and structural plasticity in addiction // *Neuropharmacology*. 2009. 56 Suppl 1. P. 73—82. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2008.06.059.
- Brain regional gene expression network analysis identifies unique interactions between chronic ethanol exposure and consumption / Smith M. L., Lopez M. F., Wolen A. R. [et al.] //

PLoS One. 2020. Vol. 15 (5). P. 1—26. DOI: 10.1371/journal.pone.0233319.

5. Воробьева Т. М. Нейробиология вторично приобретенных мотиваций // Международный медицинский журнал. 2002. № 1—2. С. 211—217.

6. Koob G. F., Volkow N. D. Neurocircuitry of addiction: a neurocircuitry analysis // Lancet Psychiatry. 2016 Aug; 3(8): 760—773. DOI: 10.1016/S2215-0366(16)00104-8.

7. Веселовська О. В., Шляхова А. В., Берченко О. Г., Тіткова А. М. Нейроадаптація в системі емоційного підкріплення при алкогольній залежності // Український вісник психоневрології. 2020. Т. 28, вип. 2 (103). С. 22—5. DOI: 10.36927/2079-0325-V28-is2-2020-4.

8. Behavioral and stereological analysis of the prefrontal cortex of rats submitted to chronic alcohol intake / Conte R., Ladd F. V. L., Ladd A. A. B. L. [et al.] // Behav Brain Res. 2019. Vol. 362. P. 21—7. DOI: 10.1016/j.bbr.2019.01.003.

9. Wolen A. R., Miles M. F. Identifying gene networks underlying the neurobiology of ethanol and alcoholism // Alcohol research. 2012. Vol. 34 (3). P. 306—17. PMID: 23134046.

10. Homberg J. R., Molteni R., Calabrese F., Riva M. A. The serotonin-BDNF duo: developmental implications for the vulnerability to psychopathology // Neurosci. Biobehav. Rev. 2014. Vol. 43. P. 35—47. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2014.03.012.

11. Родина В. И., Крупина Н. А., Крыжановский Г. Н., Окнина Н. Б. Многопараметровый метод комплексной оценки тревожно-фобических состояний у крыс // Журнал высшей нервной деятельности. 1993. Вып. 5. С. 1006—1016. PMID: 8249450.

12. Loskutova L. V., Shtark M. B., Epstein O. I. Efficiency of ultra-low doses of antibodies to S100 protein and delta sleep-inducing peptide in rats with anxious depression // Bull Exp Biol Med. 2003 Jan; 135 Suppl 7: 20—2. DOI: 10.1023/A:1024797722719.

13. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д. П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведению. Москва : Высшая школа; 1991. 399 с.

14. Olds J., Milner P. Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain // J. Comp. Physiol. Psychol. 1954. No. 47. P. 419—27. DOI: 10.1037/h0058775.

15. Drucker-Colin E. R. Chronic administration of chloramphenicol — a protein synthesis inhibitor selectively decreases REM sleep // Behav. and Neurol. Biol. 1980. Vol. 29. P. 410—413. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0163-1047\(80\)90449-5](https://doi.org/10.1016/S0163-1047(80)90449-5).

16. Brower K. J. Alcohol's Effects on Sleep in Alcoholics // Alcohol Res Health. 2001. Vol. 25(2). P. 110—125. PMID: 11584550.

17. Fein G., Cardenas V. A. Neuroplasticity in human alcoholism: studies of extended abstinence with potential treatment

implications // Alcohol Research. 2015. Vol. 37 (1). P. 125—41. PMID: 26259093.

18. Rachdaoui N., Sarkar D. K., Phil D. Pathophysiology of the effects of alcohol abuse on the endocrine system // Alcohol Research. 2017. Vol. 38 (2). P. 255—76. PMID: 28988577.

19. Keiflin R., Janak P. H. Dopamine prediction errors in reward learning and addiction: from theory to neural circuitry // Neuron. 2015. Vol. 88 (2). P. 247—63. DOI: 10.1016/j.neuron.2015.08.037.

Надійшла до редакції 11.05.2021

Відомості про авторів:

БЕРЧЕНКО Ольга Григорівна, доктор біологічних наук, професор, завідувачка лабораторії*

ТІТКОВА Анна Маратівна, кандидат біологічних наук, провідний науковий співробітник лабораторії*

ШЛЯХОВА Анна Володимирівна, кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник, старший науковий співробітник лабораторії*

ВЕСЕЛОВСЬКА Олена Валеріївна, кандидат біологічних наук, старший науковий співробітник, старший науковий співробітник лабораторії*; e-mail: nbi.inpn@ukr.net

ПРИХОДЬКО Олена Олександрівна, молодший науковий співробітник лабораторії*

* — лабораторії нейрофізіології, імунології та біохімії Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна

Information about the authors:

BERCHENKO Olga, Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Laboratory**

TITKOVA Anna, PhD in Biological Sciences, Leading Researcher of the Laboratory**

SHLIAKHOVA Anna, PhD in Biological Sciences, Research Associate Professor, Senior Researcher of Laboratory**

VESELOVSKA Olena, PhD in Biological Sciences, Research Associate Professor, Senior Researcher of the Laboratory**;

e-mail: nbi.inpn@ukr.net

PRIKHODKO Olena, Junior Researcher of the Laboratory**

** — Laboratory of Neurophysiology, Immunology and Biochemistry of State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

Є. О. Лихолетов

ОБҐРУНТУВАННЯ ПЕРСОНІФІКАЦІЇ ЛІКУВАЛЬНО-РЕАБІЛІТАЦІЙНОЇ ДОПОМОГИ ЦИВІЛЬНИМ ОСОБАМ З АДАПТАЦІЙНИМИ РОЗЛАДАМИ, ЯКІ ЗАЗНАЛИ ПСИХОСОЦІАЛЬНОГО СТРЕСУ В УМОВАХ ВІЙСЬКОВОГО КОНФЛІКТУ, НА ОСНОВІ ПРОГНОЗУ ТЯЖКОСТІ ЇХ НАСЛІДКІВ

Е. А. Лихолетов

Обоснование персонификации лечебно-реабилитационной помощи гражданским лицам с адаптационными расстройствами, пострадавшим от психосоциального стресса в условиях военного конфликта, на основе прогноза тяжести их последствий

Ye. O. Likholeto

Rationale of personification of treatment and rehabilitation aid of civilians with adaptive disorders who have experienced psychosocial stress under military conflict, based on forecast severity of consequences

Метою роботи було розроблення технології прогнозування оцінки тяжкості клініко-психопатологічного перебігу й психосоціальних наслідків розладів адаптації у цивільних осіб, які зазнали впливу психосоціального стресу в умовах військового конфлікту, як базису для визначення обсягу і змісту лікувально-реабілітаційних заходів для цього контингенту пацієнтів.

Обстежено 109 осіб, які зазнали психосоціального стресу в умовах військового конфлікту: група 1 — 6 вдов загиблих військовослужбовців; група 2 — матері, батьки і дружини учасників бойових дій, які повернулися до мирного життя, всього 71 особа; група 3 — 32 внутрішньо переміщені особи. В усіх обстежених діагностовано порушення психіки кластера F43.2 — адаптаційні розлади.

В процесі роботи розроблено систему визначення прогнозу, що дає змогу провести різновекторне оцінювання стану індивіда за оцінкою клініко-психопатологічного стану та психосоціального функціонування, а також сформулювати прогнозну оцінку ризику ускладнень як за окремими сферами, так і у комплексній взаємодії клінічних і соціальних психологічних чинників.

Виокремлено три групи для оцінки ризику важкого перебігу захворювання і ускладнень з боку психічної сфери, а також психосоціальної дезадаптації як за окремими кластерами, так і загалом, за інтегральним ризиком: 1) сприятливого прогнозу; 2) умовно сприятливого прогнозу; 3) несприятливого прогнозу. Для кожної з цих груп ми запропонували комплекс діагностичних, лікувальних, реабілітаційних та профілактичних заходів.

Запропонована технологія прогнозування ризику перебігу розладів адаптації — проста у застосуванні, інформативна, придатна для використання у практичній охороні здоров'я, для визначення обсягу і змісту заходів лікувально-реабілітаційної допомоги, що дає змогу рекомендувати її до широкого впровадження у клінічну практику.

Ключові слова: адаптаційні розлади, родичі учасників бойових дій, переселенці, прогнозна оцінка, персоніфікація лікувально-реабілітаційних заходів

Целью работы была разработка технологии прогнозирования оценки тяжести клинко-психопатологического течения и психосоциальных последствий расстройств адаптации у гражданских лиц, подвергшихся воздействию психосоциального стресса в условиях военного конфликта, как базиса для определения объема и содержания лечебно-реабилитационных мероприятий для данного контингента пациентов.

Обследовано 109 человек, пострадавших от психосоциального стресса в условиях военного конфликта: группа 1 — 6 вдов погибших военнослужащих; группа 2 — родители и жены участников боевых действий, которые вернулись к мирной жизни, всего 71 человек; группа 3 — 32 внутренне перемещенные лица. У всех обследованных были диагностированы нарушения психики кластера F43.2 — адаптационные расстройства.

В ходе работы была разработана система определения прогноза, позволяющая провести разновекторную оценку состояния индивида по оценке клинко-психопатологического состояния и психосоциального функционирования, а также сформировать прогнозную оценку риска осложнений как по отдельным сферам, так и в комплексном взаимодействии клинических и социально-психологических факторов.

Выделено три группы для оценки риска тяжелого течения заболевания и осложнений со стороны психической сферы, а также психосоциальной дезадаптации как по отдельным кластерам, так и в целом: 1) благоприятного прогноза; 2) условно благоприятного прогноза; 3) неблагоприятного прогноза. Для каждой из этих групп мы предложили комплекс диагностических, лечебных, реабилитационных и профилактических мероприятий.

Предложенная технология прогнозирования риска течения расстройств адаптации — проста в применении, информативна, пригодна для использования в практическом здравоохранении для определения объема и содержания мероприятий лечебно-реабилитационной помощи, что позволяет рекомендовать ее к широкому внедрению в клиническую практику.

Ключевые слова: адаптационные расстройства, родственники участников боевых действий, переселенцы, прогнозная оценка, персонификация лечебно-реабилитационных мероприятий

The aim of the work was to develop a technology for predictive assessment of the severity of clinical and psychopathological course and psychosocial consequences of adaptation disorders in civilians affected by psychosocial stress in military conflict, as a basis for determining the scope and content of treatment and rehabilitation measures for this group of patients.

109 people who experienced psychosocial stress in a military conflict were examined: group 1 — 6 wives of fallen servicemen; group 2 — mothers, fathers and wives of combatants who returned to peaceful life, a total of 71 people; group 3 — 32 internally displaced persons. All subjects were diagnosed with mental disorders of the F43.2 cluster — adaptive disorders.

In the course of the work a forecasting system was developed, which allows to conduct a multi-vector assessment of the individual's condition according to the assessment of clinical and psychopathological condition and psychosocial functioning, as well as to form a prognostic assessment of the risk of complications.

Three groups were identified to assess the risk of severe disease and complications from the mental sphere, as well as psychosocial maladaptation for individual clusters and in general, for integrated risk: 1) favorable prognosis; 2) conditionally favorable prognosis; 3) unfavorable prognosis. For each of these groups we have proposed a set of diagnostic, therapeutic, rehabilitation and preventive measures.

The proposed technology for predicting the risk of adaptation disorders easy to use, informative, suitable for use in practical health care, to determine the scope and content of treatment and rehabilitation care, which allows to recommend it for widespread implementation in clinical practice.

Key words: adaptation disorders, relatives of combatants, migrants, prognostic assessment, personification of medical and rehabilitation measures

З огляду на реалії сьогодення, світова спільнота на рівні ООН визнала військові дії однією з найбільш глобальних, масштабних і небезпечних загроз для окремої людини, людського суспільства і людства загалом [1]. Однак, незважаючи на зусилля прогресивних сил людства, на тепер у світі триває понад 80 довгострокових військових конфліктів, один з яких розгортається на території нашої країни [2—4].

Військові дії є одним із чинників з найбільшим негативним суспільним впливом і прикладом поширеного і всеохопного насильства, що неминуче відбивається на суспільних відносинах, економіці, системі охорони здоров'я і соціальній стабільності країни, що втягнута у військовий конфлікт; ситуація ускладнюється недостатньою розробленістю заходів із попередження і зменшення цього негативного впливу [5—7]. Збройний конфлікт справляє масштабний негативний вплив на суспільну психологію, призводячи до розшарування суспільства і формування конфронтаційних соціальних дихотомій: агресор — жертва, військові — цивільні, свої — чужі, що ще більше ускладнює соціально-психологічну ситуацію в країні за механізмом порочного кола, що стає практично універсальним [8, 9].

Серед специфічних груп населення, що мають високу тропність до вразливого впливу психосоціального стресу в умовах військового конфлікту, є родичі учасників бойових дій (УБД) [10] та внутрішньо переміщені особи (ВПО) [11, 12]. З огляду на сучасний тренд на персоніфікацію лікувально-реабілітаційних впливів, який є головним нині у світовій і вітчизняній медицині, потрібними є вивчення специфіки клінічних проявів неспокійних психічних порушень у таких груп пацієнтів, та розроблення специфічних терапевтичних стратегій щодо цього контингенту.

Метою цієї роботи було розроблення технології прогнозування оцінки тяжкості клініко-психопатологічного перебігу й психосоціальних наслідків розладів адаптації у цивільних осіб, які зазнали впливу психосоціального стресу в умовах військового конфлікту, як базису для визначення обсягу і змісту лікувально-реабілітаційних заходів для цього контингенту пацієнтів.

Для досягнення поставленої мети, з дотриманням принципів біоетики і деонтології, обстежено 109 осіб, які зазнали психосоціального стресу в умовах військового конфлікту — вдови військовослужбовців, які загинули під час участі в бойових діях, референтні родичі учасників бойових дій (УБД), які повернулись до мирного життя, та ВПО. Було сформовано три групи: до групи 1 увійшли 6 вдов загиблих військовослужбовців; до групи 2 було залучено матерів, батьків і дружин УБД — всього 71 особа; до групи 3 — 32 переселенці — ВПО (12 чоловіків і 20 жінок). У всіх обстежених діагностовано неспокійні психічні розлади кластера F43.2 — адаптаційні розлади.

Під час обстеження використовували клініко-психопатологічний, психометричний й психодіагностичний методи. Статистичний аналіз виконано з вико-

ристанням ліцензійного пакету прикладних програм Statistica 13 (StatSoft Inc., USA). Статистичний аналіз містив формування описової статистики, оцінювання характеру розподілу ознак та графічний аналіз одержаних даних. Аналіз розбіжностей виконано з використанням непараметричного тесту Манна — Уїтні.

На ґрунті даних дослідження ми розробили систему визначення прогнозу, придатну для практичного застосування, що дає змогу провести різновекторну оцінку клініко-психопатологічного стану та психосоціального реагування і функціонування індивіда, а також сформулювати прогнозну оцінку ризику ускладнень як за окремими сферами, так і у комплексній взаємодії клінічних і соціально-психологічних чинників.

З урахуванням результатів, одержаних у нашому дослідженні, виокремлено два ключових кластери, відповідно до двох основних сфер, які визначають стан психічного здоров'я, соціального функціонування і психосоціальної адаптації пацієнтів різних соціальних і клінічних груп: клініко-психопатологічний і соціально-психологічний кластери.

Клініко-психопатологічний кластер характеризує поточний стан психічної сфери індивіда і враховує вираженість наявної психопатологічної симптоматики за всіма основними сферами психіки, забезпечуючи різновекторну оцінку психічної діяльності та клініко-психопатологічної симптоматики, що є у цього пацієнта.

Для кількісної оцінки клініко-психопатологічної сфери застосовано комплексний показник, що є арифметичною сумою показників (у балах) за шкалами соматизації, obsесивно-компульсивних розладів, міжособистісної сензитивності, депресії, тривожності, ворожості, фобічної тривожності, параноїальних симптомів та психотизму опитувальника Symptom Check List-90-Revised (SCL-90-R) та показника депресії за шкалою депресії М. Hamilton (HDRS). З огляду на визначальну роль у емоційному реагуванні індивіда афективної сфери, ми під час розроблення комплексної програми передбачили більший кількісний внесок у загальну прогнозну оцінку за клініко-психопатологічним кластером показників, що характеризують вираженість депресивної симптоматики: показника депресії за HDRS та показника за шкалою депресії SCL-90-R.

Соціально-психологічний кластер характеризує ступінь адаптації індивіда у соціумі, його здатність до застосування конструктивних психологічних моделей поведінки, ефективність взаємодії з оточенням та якість його життя.

Для кількісної оцінки соціально-психологічної сфери застосовано комплексний показник, що є арифметичною сумою показника копінг-поведінки і показника якості життя. Показник копінг-поведінки обчислюють як різницю між сумою показників за шкалами конфронтаційного копіngu, дистанціювання, прийняття відповідальності, втечі-уникнення і показниками за шкалами планування розв'язання проблеми, пошуку соціальної підтримки,

позитивної переоцінки та самоконтролю опитувальника «Способи долаючої поведінки» S. Folkman and R. Lazarus (1988) в адаптації Т. Л. Крюкової (2002). За умови переважання конструктивних копінгів показник набуває від'ємної величини, у разі переважання неконструктивних — додатної. Показник якості життя обчислюють як різницю 10 балів і оцінки за методикою оцінки якості життя Mezzich et al. (1999) в адаптації Н. О. Марути (2001). Такий підхід забезпечує спільномірну оцінку показників за клініко-психопатологічним і соціально-психологічним кластером (погіршення індикаторів психопатологічного стану і психосоціальної дезадаптації збільшує показники за відповідними кластерами; складаючись, вони забезпечують збільшення інтегрального показника, що є індикатором загального психічного і психосоціального неблагополуччя, а поліпшення психоемоційного стану і психосоціального функціонування взаємно зменшують інтегральний показник, що свідчить про більш сприятливий прогноз).

Інтегральний показник психічного стану і психосоціального функціонування обчислюють як суму показників за клініко-психопатологічним кластером і соціально-психологічним кластером.

Відповідно до кількісних характеристик показників за клініко-психопатологічним і соціально-психологічним кластерами, ми виокремили три групи для оцінки ризику важкого перебігу захворювання і ускладнень з боку психічної сфери, а також психосоціальної дезадаптації як за окремими кластерами, так і загалом, за інтегральним ризиком:

1) сприятливого прогнозу;

2) умовно сприятливого прогнозу;

3) несприятливого прогнозу.

Віднесення пацієнта до тієї чи тієї групи проводили за результатами зіставлення фактичної оцінки за кожним із кластерів з нормативними показниками. Величини нормативних показників визначені на ґрунті аналізу показників основної вибірки; за межу сприятливого і умовно сприятливого прогнозу було прийнято величину нижнього квартиля (Q_{25}) показників за цим кластером, а за межу умовно сприятливого і несприятливого прогнозів — величину верхнього квартиля (Q_{75}) (табл. 1).

Таблиця 1. Граничні величини показників за кластерами

Кластери	Граничні величини показників, бали		
	сприятливий	умовно сприятливий	несприятливий
Клініко-психопатологічний	$\leq 10,0$	10,1— 19,5	понад 19,5
Соціально-психологічний	$\leq -9,0$	(-8,9) — 4,3	понад 4,3
Інтегральний показник психічного стану і психосоціального функціонування	≤ 0	0,1— 19,3	понад 19,3

Відповідно до оцінки за окремими кластерами та інтегральної оцінки, ми запропонували комплекс діагностичних, лікувальних, реабілітаційних та профілактичних заходів для кожної з груп (табл. 2).

Таблиця 2. Рекомендований обсяг заходів, що варто проводити під час визначення рівня прогнозу за кластерами

Прогноз	Рекомендований обсяг заходів			
	діагностичних	лікувальних	реабілітаційних	профілактичних
Клініко-психопатологічний кластер				
Сприятливий	Оцінка вираженості психопатологічної симптоматики, комплексна психодіагностика	Психоосвіта, психотерапія (КПТ, сімейна терапія)	Психоосвіта, підтримувальна психотерапія (КПТ, сімейна терапія)	Профілактика психоемоційних стресів, нейроінфекцій, інтоксикацій
Умовно сприятливий	Оцінка вираженості психопатологічної симптоматики, комплексна психодіагностика, оцінка рівня депресії і тривоги, психіатричної і соматичної коморбідності	Терапія антидепресантами групи C133C і C133Cін. Психоосвіта, психотерапія (КПТ, сімейна терапія)	Підтримувальна терапія антидепресантами групи C133C і C133Cін тривалістю не менше як 9 місяців. Психоосвіта, психотерапія (КПТ, сімейна терапія). Заходи з соціальної адаптації та ресоціалізації	Профілактика психоемоційних стресів, нейроінфекцій, інтоксикацій. Профілактика сезонних депресій
Несприятливий	Оцінка вираженості психопатологічної симптоматики, комплексна психодіагностика, оцінка рівня депресії і тривоги, психіатричної і соматичної коморбідності, наркологічного статусу, суїцидального ризику	Терапія антидепресантами групи C133C, C133Cін і мульти-модальної дії. Психоосвіта, психотерапія (КПТ, сімейна терапія)	Підтримувальна терапія антидепресантами групи C133C і C133Cін тривалістю не менше як 12 місяців, корекція медикаментозної терапії. Психоосвіта, психотерапія (КПТ, сімейна терапія). Заходи з соціальної адаптації та ресоціалізації	Профілактика психоемоційних стресів, нейроінфекцій, інтоксикацій. Профілактика сезонних депресій. Виявлення коморбідної психічної патології. Генетичне консультування

Прогноз	Рекомендований обсяг заходів			
	діагностичних	лікувальних	реабілітаційних	профілактичних
Соціально-психологічний кластер				
Сприятливий	Комплексна психодіагностика	Надання психологічної допомоги, психокорекція поточних проблем	Психологічне консультування з поточних проблем. Соціальна допомога	Попередження стресів, налагодження продуктивних соціальних відносин
Умовно сприятливий	Комплексна психодіагностика	Психокорекція змін у психоемоційній сфері, психотерапія	Психологічне консультування, психокорекція, психотерапія, соціальна адаптація	Створення сприятливої психологічної атмосфери, профілактика впливу шкідливих чинників
Несприятливий	Комплексна психодіагностика, оцінка ступеня психосоціальної дезадаптації	Психокорекція, психотерапія	Підтримувальна психотерапія, психосоціальна адаптація, і ресоціалізація	Усунення чинників ризику, коморбідної патології, деструктивних психологічних чинників
Інтегральний показник психічного стану і психосоціального функціонування				
Сприятливий	Комплексна психодіагностика	Психоосвіта, психотерапія (КПТ, сімейна терапія). За великої тривалості психопатологічних проявів — медикаментозна терапія	Підтримувальна психотерапія, за потреби — підтримувальна медикаментозна терапія	Попередження стресів, інтоксикацій, нейроінфекцій, налагодження продуктивних соціальних відносин
Умовно сприятливий	Комплексна психодіагностика, аналіз вираженості психопатологічної симптоматики	Медикаментозна терапія Психоосвіта Психотерапія Психокорекція	Підтримувальна медикаментозна терапія протягом 6—9 місяців, підтримувальна психотерапія, заходи з соціальної адаптації	Попередження чинників ризику, контроль соціального функціонування
Несприятливий	Комплексна психодіагностика, аналіз вираженості психопатологічної симптоматики, векторна психіатрична діагностика	Медикаментозна терапія Психоосвіта Психотерапія	Підтримувальна медикаментозна терапія протягом 12 місяців, підтримувальна психотерапія, заходи з соціальної адаптації, психокорекція	Попередження чинників ризику, контроль соціального функціонування, забезпечення ефективного соціального функціонування

Примітки. КПТ — когнітивно-поведінкова психотерапія; СІЗЗС — селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну; СІЗЗСін — селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну

Приклад 1. Пацієнтка Г., 50 років, мати загиблого УБД. Показник за шкалою депресії М. Hamilton — 6 балів. Показники за шкалами опитувальника SCL-90-R: соматизації — 0,9 балів, obsесивно-компульсивних розладів — 0,6 балів, міжособистісної сензитивності — 0,3 бали, депресії — 0,2 бали, тривожності — 0,1 бали, ворожості — 0,2 бали, фобічної тривожності — 0,1 бали, паранояльної симптоматики — 0,3 бали, психотизму — 0 балів. Показники за шкалами опитувальника «Способи долаючої поведінки»: конфронтаційний копінг — 7 балів, дистанціювання — 3 бали, самоконтроль — 7 балів, пошук соціальної підтримки — 10 балів, прийняття відповідальності — 4 бали, втеча-уникнення — 7 балів, планування розв'язання проблеми — 11 балів, позитивна переоцінка — 16 балів. Показник якості життя за методикою оцінки якості життя Mezzich et al. в адаптації Н. О. Марути: 8,3 бали.

Показник за клініко-психопатологічним кластером дорівнював 8,7 балів, що відповідає сприятливому прогнозу. Показник за соціально-психологічним кластером становив –21,3 бали, що відповідає сприятливому прогнозу. Інтегральний показник дорівнював –12,6 балів, що відповідає сприятливому прогнозу.

Рекомендований обсяг діагностичних заходів: оцінка вираженості психопатологічної симптоматики, комплексна психодіагностика.

Рекомендований обсяг лікувальних заходів: психоосвіта, психокорекція поточних проблем, КПТ, сімейна терапія.

Рекомендований обсяг реабілітаційних заходів: психоосвіта, психологічне консультування з поточних проблем, соціальна допомога, підтримувальна психотерапія (КПТ, сімейна терапія).

Рекомендований обсяг профілактичних заходів: налагодження продуктивних соціальних відносин, попередження психоемоційних стресів, нейроінфекцій, інтоксикацій.

Приклад 2. Пацієнтка Р., 20 років, дружина УБД. Показник за шкалою депресії М. Hamilton — 6 балів. Показники за шкалами опитувальника SCL-90-R: соматизації — 0,7 балів, обсесивно-компульсивних розладів — 0,7 балів, міжособистісної сензитивності — 0,7 балів, депресії — 0,7 балів, тривожності — 0,5 балів, ворожості — 1,3 бали, фобічної тривожності — 0 балів, паранояльної симптоматики — 1,5 бала, психотизму — 0,2 бали. Показники за шкалами опитувальника «Способи долаючої поведінки»: конфронтаційний копінг — 11 балів, дистанціювання — 8 балів, самоконтроль — 10 балів, пошук соціальної підтримки — 15 балів, прийняття відповідальності — 8 балів, втеча-уникнення — 14 балів, планування розв'язання проблеми — 12 балів, позитивна переоцінка — 15 балів. Показник якості життя за методикою оцінки якості життя Mezzich et al. в адаптації Н. О. Марути: 7,6 балів.

Показник за клініко-психопатологічним кластером становив 12,3 бали, що відповідає умовно сприятливому прогнозу. Показник за соціально-психологічним кластером дорівнював –8,6 балів, що відповідає умовно сприятливому прогнозу. Інтегральний показник становив 3,7 балів, що відповідає умовно сприятливому прогнозу.

Рекомендований обсяг діагностичних заходів: комплексна психодіагностика, оцінка вираженості психопатологічної симптоматики, психологічне консультування, оцінка рівня депресії і тривоги, психіатричної і соматичної коморбідності.

Рекомендований обсяг лікувальних заходів: есциталопрям 10 мг на добу, психоосвіта, КПТ, сімейна терапія, психокорекція змін у психоемоційній сфері.

Рекомендований обсяг реабілітаційних заходів: підтримувальна терапія есциталопрамом у добовій дозі 10 мг тривалістю 9 місяців, психотерапія (психоосвіта, КПТ, сімейна терапія), психологічне консультування, психокорекція, заходи з соціальної адаптації та ресоціалізації.

Рекомендований обсяг профілактичних заходів: створення сприятливої психологічної атмосфери, усунення впливу шкідливих чинників, профілактика сезонних депресій, контроль соціального функціонування.

Приклад 3. Пацієнтка Т., 44 роки, вимушена переселенка. Показник за шкалою депресії М. Hamilton 12 балів. Показники за шкалами опитувальника SCL-90-R: соматизації — 1,2 бали, обсесивно-компульсивних розладів — 1,4 бали, міжособистісної сензитивності — 1,3 бали, депресії — 1,2 бали, тривожності — 1,2 бали, ворожості — 0,5 балів, фобічної тривожності — 1,4 бали, паранояльної симптоматики — 0,2 бали, психотизму — 0 балів. Показники за шкалами опитувальника «Способи долаючої поведінки»: конфронтаційний копінг — 9 балів, дистанціювання — 13 балів, самоконтроль — 3 бали, пошук

соціальної підтримки — 12 балів, прийняття відповідальності — 6 балів, втеча-уникнення — 11 балів, планування розв'язання проблеми — 11 балів, позитивна переоцінка — 10 балів. Показник якості життя за методикою оцінки якості життя Mezzich et al. в адаптації Н. О. Марути: 6,0 балів.

Показник за клініко-психопатологічним кластером дорівнював 20,4 бали, що відповідає несприятливому прогнозу. Показник за соціально-психологічним кластером становив 7,0 балів, що відповідає несприятливому прогнозу. Інтегральний показник дорівнював 27,4 бали, що відповідає несприятливому прогнозу.

Рекомендований обсяг діагностичних заходів: оцінка вираженості психопатологічної симптоматики, векторна психіатрична діагностика, комплексна психодіагностика, оцінка ступеня психосоціальної дезадаптації, оцінка рівня депресії і тривоги, психіатричної і соматичної коморбідності, наркологічного статусу, суїцидального ризику.

Рекомендований обсяг лікувальних заходів: венлафаксин 150 мг на добу, психоосвіта, КПТ, сімейна терапія, психокорекція.

Рекомендований обсяг реабілітаційних заходів: підтримувальна терапія венлафаксином у дозі 75 мг на добу тривалістю 12 місяців, корекція медикаментозної терапії, психоосвіта, підтримувальна психотерапія (КПТ, сімейна терапія), психокорекція, заходи з соціальної адаптації та ресоціалізації.

Рекомендований обсяг профілактичних заходів: попередження психоемоційних стресів, нейроінфекцій, інтоксикацій, усунення чинників ризику. Профілактика сезонних депресій. Виявлення й усунення коморбідної психічної патології, деструктивних психологічних чинників. Генетичне консультування. Контроль і забезпечення ефективного соціального функціонування.

Отже, запропонована технологія прогнозування ризику перебігу розладів адаптації як з боку клініко-психопатологічної сфери, так і соціально-психологічного функціонування — проста у застосуванні, інформативна, придатна для використання у практичній охороні здоров'я, для визначення обсягу і змісту заходів лікувально-реабілітаційної допомоги, що дає змогу рекомендувати її до широкого впровадження у клінічну практику.

Список літератури

1. Peace and Security // Bulletin of United Nations. New York: UN, 2020. 36 p. URL: <https://www.un.org/ru/sections/un-charter/preamble/index.html>.
2. Andreouli E., Howarth C. National identity, citizenship and immigration: Putting identity in context // Journal for the Theory of Social Behaviour. 2013. Vol. 43(3). P. 361—382. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1468-5914.2012.00501.x>.
3. Gomez-Suarez A., Newman J. Safeguarding political guarantees in the Colombian peace process: Have Santos and FARC learnt the lessons from the past? // Third World Quarterly. 2013. Vol 34(5). P. 819—837. DOI: <https://doi.org/10.1080/01436597.2013.800747>.

4. Hopkins N., Blackwood L. Everyday citizenship: Identity and recognition // *Journal of Community & Applied Social Psychology*. 2011. Vol. 21. P. 215—227. DOI: <https://doi.org/10.1002/casp.1088>
5. Howarth C., Andreouli E., Kessi, S. Social representations and the politics of participation // In: Dekker, H. *The Palgrave handbook of global political psychology* / Kinnvall, C., Capelos, T., Nesbitt-Larking, P. (Eds.). Basingstoke, United Kingdom : Palgrave Macmillan, 2014. P. 19—38. URL: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-1-137-29118-9_2.
6. Jovchelovitch S., Priego-Hernandez J. Underground sociabilities: Identity, culture and resistance in the favelas of Rio de Janeiro. Brasilia, Brazil: UNESCO. 2013. 246 p. URL: https://eprints.lse.ac.uk/53678/1/Priego-Hernandez_2013_Underground_sociabilities.pdf.
7. Kaplan O., Nussio E. Community counts: The social reintegration of ex-combatants in Colombia // *Conflict Management and Peace Science*. 2018; 35(2): 132—153. DOI: <https://doi.org/10.1177/0738894215614506>.
8. Ugarriza J. E., Craig, M. J. The relevance of ideology to contemporary armed conflicts: A quantitative analysis of former combatants in Colombia // *Journal of Conflict Resolution*. 2013. Vol. 57(3). P. 445—477. DOI: <https://doi.org/10.1177/0022002712446131>.
9. Human amygdala engagement moderated by early life stress exposure is a biobehavioral target for predicting recovery on antidepressants / Goldstein-Piekarski A. N., Korgaonkar M. S., Green E. [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2016. Vol. 113. P. 11955—11960. DOI: 10.1073/pnas.1606671113.
10. Марута Н. О., Каленська Г. Ю., Явдак І. О., Малюта Л. В. Розлади психічного здоров'я у внутрішньо переміщених осіб // *Український вісник психоневрології*. 2018. Т. 26, вип. 2 (95), 68—71.
11. Шпильовий Я. В. Клінічний зміст і вираженість депресивних і тривожних феноменів в структурі невротичних тривожно-депресивних розладів різного психогенезу у жінок (вимушених переселенців та дружин військовослужбовців — учасників АТО // *Там само*. 2017. Т. 25, вип. 2 (91). С. 88—91.
12. Маркова М. В., Росінський Г. С. Порушення здоров'я сім'ї демобілізованих військовослужбовців — учасників АТО: психопатологічний, психологічний, психосоціальний і сімейний виміри проблеми // *Там само*. 2018. Т. 26, вип.1 (94). С. 78—82.

Надійшла до редакції 5.05.2021

ЛІХОЛЕТОВ Євгеній Олександрович, аспірант кафедри психіатрії, наркології і медичної психології Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», м. Дніпро, Україна; <https://orcid.org/0000-0001-8587-357X>; e-mail: lixlete@gmail.com

LIKHOLETOV Yevhenii, Postgraduate Student of the Department of Psychiatry, Narcology, and Medical Psychology of State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-8587-357X>; e-mail: lixlete@gmail.com

Н. О. Марута, С. П. Колядко, В. Ю. Федченко, О. С. Череднякова
СПАДКОВІСТЬ ТА СОЦІАЛЬНО-СТРЕСОВЕ НАВАНТАЖЕННЯ
В ПАТОГЕНЕЗІ РЕКУРЕНТНИХ ДЕПРЕСИВНИХ РОЗЛАДІВ

Н. А. Марута, С. П. Колядко, В. Ю. Федченко, Е. С. Череднякова
Наследственность и социально-стрессовая нагрузка
в патогенезе рекуррентных депрессивных расстройств

N. O. Maruta, S. P. Kolyadko, V. Ju. Fedchenko, O. S. Cherednyakova
Hereditage and socially stress load in the pathogenesis of recurrent depressive disorders

В роботі подано результати комплексного клініко-генеалогічного, клініко-анамнестичного та психодіагностичного обстеження хворих на рекурентні депресії. Досліджено особливості, структуру та роль факторів спадковості та соціально-стресових факторів в формуванні рекурентних депресивних розладів. Визначено наявність суттєвого родинного накопичення депресивних розладів у родовах хворих на рекурентний депресивний розлад, переважно за лінією матері. Встановлено, що важливим провокаційним чинником розвитку депресивних розладів є наявність факторів психічної травматизації, здебільшого — соціально-психологічних. Доведено, що вагома роль в патогенезі депресій належить не кількості стресових подій, а рівню їх стрессогенності. Отримані результати доводять, що формування депресивних розладів визначається наявністю поєданого впливу клініко-генеалогічних, соціально-середовищних та соціально-психологічних чинників.

Ключові слова: рекурентний депресивний розлад, спадкова обтяженість, фактори психічної травматизації, рівень стресового навантаження

В работе представлены результаты комплексного клинико-генеалогического, клинико-анамнестического и психодиагностического обследования больных рекуррентными депрессиями. Исследованы особенности, структура и роль факторов наследственности и социально-стрессовых факторов в формировании рекуррентных депрессий. Выявлено наличие существенного семейного накопления депрессивных расстройств в родословных у больных с рекуррентными депрессивными расстройствами, преимущественно по линии матери. Установлено, что важным провоцирующим фактором развития депрессивных расстройств является наличие факторов психической травматизации, в основном — социально-психологических. Доказано, что значимая роль в патогенезе депрессий принадлежит не количеству стрессовых событий, а уровню их стрессогенности. Полученные результаты показывают, что формирование депрессивных расстройств определяется наличием сочетанного воздействия клинико-генеалогических, социально-средовых и социально-психологических факторов.

Ключевые слова: рекуррентное депрессивное расстройство, наследственная обтяженность, факторы психической травматизации, уровень стрессовой нагрузки

The paper presents the results of a comprehensive clinical-genealogical, clinical-anamnestic and psychodiagnostic examination of patients with recurrent depression. The features, structure and role of heredity factors and social stress factors in the formation of recurrent depression have been investigated. The presence of a significant family accumulation of depressive disorders in the pedigrees was revealed in patients with recurrent depressive disorders, predominantly in the mother's line. It was found that an important provoking factor in the development of depressive disorders is the presence of factors of mental traumatization, mainly social and psychological. It has been proved that a significant role in the pathogenesis of depression belongs not to the number of stressful events, but to the level of their stressfulness. The results obtained show that the formation of depressive disorders is determined by the presence of a combined effect of clinical and genealogical, social and environmental and socio-psychological factors.

Key words: recurrent depressive disorder, hereditary burden, factors of mental traumatization, level of stress load

Проблематика депресивних розладів в науковій площині останніми роками набуває особливої актуальності у зв'язку з глобальними масштабами їх поширення, негативними наслідками, складнощами діагностики, профілактики та лікування. За даними ВООЗ, в світі на депресію страждають близько 300 млн осіб [1]. Депресія визнається третьою за частотою причиною втрати працездатності, найзначущим чинником нефатального погіршення здоров'я населення світу та збільшення рівня смертності внаслідок суїцидів [1, 2]. Соціально-економічні, геополітичні та епідеміологічні кризові явища, що охопили світ, на жаль, лише сприятимуть подальшому збільшенню поширеності депресій.

За своєю етіологією депресія визнана багатофакторним психічним розладом, формування якого визначається взаємодією генетичних, особистісних та соціальних факторів [3—6]. Відомо, що патофізіо-

логічні механізми розвитку депресії визначаються дисрегуляцією нейроендокринних процесів, які контролюються генетичними факторами [7, 8]. Генетичними факторами також контролюються і особистісні особливості (темпераментальні та характерологічні властивості), і соціальні параметри на рівні систем реагування на стресори, соціальної адаптації та соціального функціонування. Особистісні та соціальні фактори розглядають як «модифікатори» вроджених умов, які визначають перехід імовірності захворювання в факт самого захворювання. Тобто, формування депресії відбувається за участі всіх означених складників етіопатогенезу з урахуванням сили та значущості їхнього впливу. Зокрема, при низькому рівні генетичного ризику розвиток захворювання може бути зумовленим максимальним впливом соціальних та особистісних факторів, а при високому рівні генетичного ризику їх вплив може зменшуватись. Крім того, зазначається також, що клінічні прояви депресій також формуються внаслідок складної

взаємодій генетичних та зовнішніх умов, передусім, впливів стресорів на ранніх етапах і загалом протягом життя [3, 5, 9]. Однак, на рівні доказових досліджень визначення ролі конкретних факторів в етіопатогенезі депресій на сьогодні залишається відкритим. Тому дослідження етіопатогенетичних факторів депресій потребує міждисциплінарного підходу з використанням генетичних, клініко-психопатологічних та психодіагностичних методів дослідження, а отримані результати дадуть змогу прогнозувати ризики, розробляти програми терапії та вдосконалювати терапевтичні заходи під час лікування депресій.

Мета поданої роботи — дослідити особливості, структуру та роль факторів спадковості та соціально-стресових факторів в формуванні рекурентних депресивних розладів.

В роботі використовували такі методи: клініко-анамнестичний (анкетування, аналіз анамнезу життя), клініко-генеалогічний (аналіз родоводів), психодіагностичний (методика визначення стресостійкості та соціальної адаптованості Холмса і Рая, *англ.* The Holmes and Rache Stress Inventory, або Social Readjustment Rating Scale, SRRS) та математико-статистичний [10].

В дослідження залучено 87 хворих на рекурентну депресію (F33.0, F33.1, F33.2), що проходили стаціонарний курс лікування у відділі пограничної психіатрії ДУ «ІНПН НАМН України» та становили основну групу дослідження. До групи порівняння увійшли 46 осіб із загальної популяції без психічних розладів. За віком та статтю групи досліджуваних вірогідно не відрізнялись між собою: до основної групи увійшли 61 (70,11 %) жінка та 26 (29,89 %) чоловіків, середній вік яких становив $50,1 \pm 11,73$ роки; в групі порівняння було 29 (63,04 %) жінок та 17 (36,96 %) чоловіків, середній вік яких становив $47,8 \pm 12,4$ роки. Більшість осіб основної групи мали вищу та середню спеціальну освіту (47,22 % та 33,33 %, відповідно). В групі порівняння — вищу та незакінчену вищу освіту (65,72 % та 17,39 %, відповідно). За соціальним станом більшу частку обстежених основної групи становили особи, що не працюють (52,78 %), в групі порівняння більше було таких, що працюють — 65,21 %. За сімейним станом серед обстежених обох груп переважали сімейні (62,96 % та 54,44 % відповідно), вірогідно менше було незаміжніх (неодружених) (14,81 % та 19,56 % відповідно). Вдів (вдівців) було 11,11 %, розлучених — 11,11 % в основній групі та 8,70 % та 17,39 % відповідно в групі порівняння. Наведені дані свідчать, що обстежувані групи порівняння за віком, сімейним станом та показниками соціальної зайнятості вірогідно не відрізнялись від досліджуваних основної групи.

Для визначення та аналізу факторів спадковості в формуванні рекурентних депресивних розладів проведено клініко-генеалогічне дослідження, що включало побудову та аналіз родоводів обстежених. В таблиці 1 наведено результати узагальненого аналізу даних спадкової обтяженості на депресивну патологію в родовах обстежених.

Таблиця 1. Узагальнення результатів аналізу спадкової обтяженості на депресії за даними родоводів хворих основної групи та осіб групи порівняння

Ознаки наявності депресій	Основна група (n = 87)	Група порівняння (n = 46)
в родоводі	60,92 ± 4,43*	30,43 ± 5,64
на I ступені спорідненості	55,17 ± 4,30*	23,91 ± 4,64
на II ступені спорідненості	13,79 ± 1,49	8,70 ± 1,85
на III ступені спорідненості	10,34 ± 1,14	4,35 ± 0,94
на двох і більше ступенях спорідненості	18,39 ± 1,93*	6,52 ± 1,40

Примітки. Тут і далі: результати подано у форматі: відсоток від загальної кількості ± похибка відсотку (% ± m %); * — достовірні відмінності між групами порівняння

Отримані дані за родовами аналізували в двох напрямках: за ступенем спорідненості та за лініями спорідненості з пробандом. Згідно з отриманими за родовами обстежених даними, аналізували три ступеня спорідненості: I ступінь спорідненості — батьки, рідні сибси (брати і сестри), діти; II ступінь — прабадьки (бабусі і дідусі пробанда); III ступінь — прапрабадьки (прабабусі і прадідусі), тітки і дядьки.

Зокрема, наявність сімейної обтяженості на депресії достовірно частіше реєструвалася в основній групі (60,92 %), порівняно з групою порівняння (30,43 %), при $p \leq 0,005$. Більш ніж у половини обстежених основної групи (55,17 %) наявність депресій в родовах виявлялась за I ступенем спорідненості, тимчасом як обтяженість за I ступенем спорідненості у хворих групи порівняння визначалась у 30,43 % обстежених, відмінності статистично достовірні на рівні $p \leq 0,003$. За кількістю випадків сімейної обтяженості на депресії за II та III ступенем спорідненості між основною групою та групою порівняння достовірних відмінностей не визначено.

Водночас в основній групі значно частіше (18,39 %) спостерігалась наявність сімейної обтяженості за депресіями відразу в двох та більше ступенях спорідненості, ніж в групі порівняння — у 6,35 %, при $p \leq 0,05$. Тобто, в основній групі виявлялась наявність певної «сімейної історії» депресій в родоводі.

Також проаналізовано особливості спадкової обтяженості на депресії за лініями спорідненості у хворих основної групи (лінія матері та лінія батька) в їх співвідношенні за ступенями спорідненості (рис. 1).

За II та III ступенями сімейної спорідненості суттєвої різниці в представленості депресій за лініями батька та матері не виявлено. За II ступенем спорідненості депресії в родовах обстежених встановлено у 12 (13,79 %) пробандів (5,75 % по лінії матері та 8,05 % по лінії батька), за III ступенем спорідненості — у 9 (10,34 %) обстежених (4,60 % по лінії матері та 6,75 % по лінії батька).

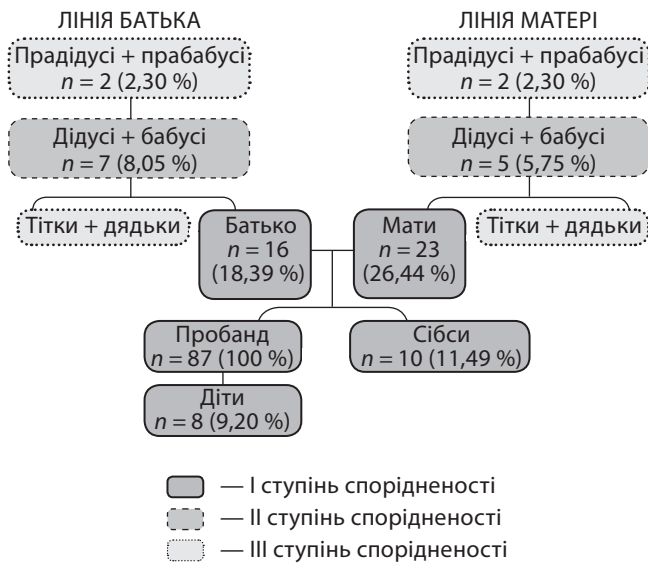


Рис. 1. Спадкова обтяженість на депресії за ступенями і лініями спорідненості в родовах обстежених основної групи

Отримані дані свідчать про високий рівень сімейної обтяженості на депресії в родовах хворих на рекурентний депресивний розлад. Найчастіше депресії в родовах обстежених фіксувались на I ступені спорідненості, переважно у матерів пробандів. Суттєве родинне накопичення депресивних розладів у родовах досліджуваних основної групи вказує на велику роль генетичних факторів у виникненні клінічних форм цього порушення.

Для визначення особливостей, характеру та ролі соціально-стресових факторів в формуванні рекурентних депресивних розладів проаналізовано наявність та специфіку психотравматичних факторів, що передували розвитку депресивного розладу (згідно з анамнестичними даними), та рівень стресонаповненості життя протягом останнього року (за результатами методики визначення стресостійкості та соціальної адаптованості Холмса і Раге).

Важливим провокаційним чинником розвитку депресивних розладів є наявність психотравматичних факторів, серед яких найбільшого значення набувають соціальні чинники (табл. 2).

Таблиця 2. Структура факторів психічної травматизації за групами порівняння

Фактор психічної травматизації	Основна група		Група порівняння ($n = 46$)	
	при первинному епізоді ($n = 57$)	при поточному епізоді ($n = 51$)	абс.	%
Пов'язаний зі здоров'ям власним або близького оточення	8,78 ± 3,78	14,22 ± 5,21	7	15,21
Пов'язаний з сімейними/особистісними стосунками	19,29 ± 5,27	8,69 ± 4,20	10	21,73
Пов'язаний з професійною діяльністю	15,79 ± 4,87	6,52 ± 3,68	9	19,56
Соціально-економічний	24,56 ± 5,75	10,87 ± 4,64	5	10,86
Соціально-психологічний	31,58 ± 6,21*	59,70 ± 7,31*	15	32,60

Зокрема, 52,78 % обстежених основної групи при опитуванні пов'язували розвиток первинного депресивного епізоду з впливом безпосередньо дії психогенних чинників. З перебігом захворювання кількість осіб, які називали фактори психічної травматизації як причинні чинники щодо поточного епізоду, ставала меншою і становила 42,59 % обстежених. В структурі виявлених факторів психічної травматизації при первинному епізоді переважали соціально-психологічні — 31,58 % (зокрема, «невпевненість в завтрашньому дні» (страх погіршення соціально-економічного становища в майбутньому / зміни умов життя загалом), інформація засобів масової інформації) та соціально-економічні — 24,56 % (зокрема, погіршення/незадоволеність матеріально-побутовим становищем, погіршення/втрата соціального статусу) чинники.

Водночас, при поточному епізоді частка соціально-психологічних факторів психічної травматизації збільшилася та становила вже 59,70 % випадків. До того ж, складники цієї групи психогенних чинників дещо змінилися і стосувалися як «невпевненості в завтрашньому дні», так і переживання самотності,

зокрема внаслідок втрати близької людини або розлуки з близькими. Вагому частку становили також фактори, пов'язані зі здоров'ям, переважно власним (14,22 % випадків). У групі порівняння також спостерігалось переважання соціально-психологічних — 32,60 % та пов'язаних з сімейними/особистісними стосунками факторів психічної травматизації — 21,73 %.

Для аналізу рівня стресу з точки зору навантаження стресовими зовнішніми подіями використовували Оціночну шкалу стресових подій Холмса — Раге (рис. 2).

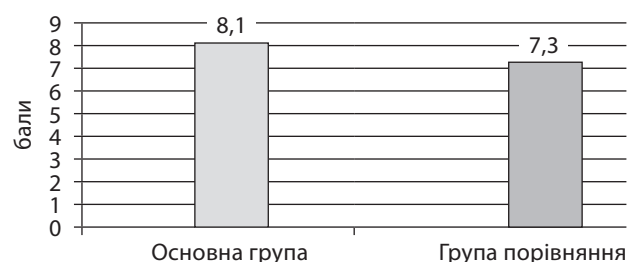


Рис. 2. Загальна кількість стресових подій за останній рік у обстежених осіб за групами порівняння (за шкалою стресових подій Холмса — Раге)

Згідно з цією шкалою ступінь стресового навантаження залежить від сили та кількості стресових чинників, з якими довелося стикнутися людині. В межах цієї роботи оцінювали насиченість стресовими подіями життя респондентів протягом останнього року.

За кількістю стресових подій, які відбувалися в житті за останній рік, достовірних відмінностей між досліджуваними групами отримано не було. Хворі на рекурентні депресії визначали в середньому близько восьми стресових подій ($8,1 \pm 0,73$) зі списку означеної шкали, особи групи порівняння — близько семи ($7,3 \pm 0,68$).

При цьому індекс стресової наповненості (стресогенності) означених подій у хворих на рекурентні депресії виявлявся достовірно вищим ($242,03 \pm 16,47$ балів), ніж у осіб групи порівняння ($216,7 \pm 13,28$ балів), при $p \leq 0,05$ (рис. 3).

Тобто, за характером стресових подій хворі на рекурентні депресії виявляли значно вищий рівень стресогенності і відповідно були більш вразливі та менш стійкі до стресу внаслідок впливу вагомих зовнішніх стресорів.

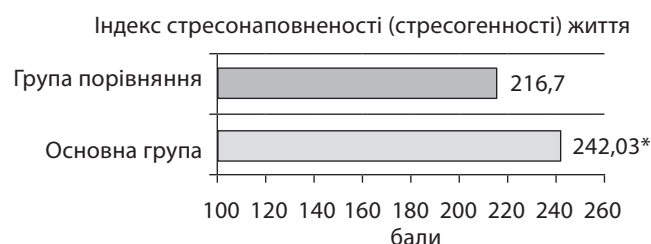


Рис. 3. Рівень стресового наповнення (стресогенності) життя за минулий рік у обстежених осіб (за шкалою стресових подій Холмса — Page)

* — достовірні відмінності між групами порівняння

Розподіл обстежених осіб за рівнем стресового навантаження показав, що у хворих на рекурентні депресії здебільшого визначався середній ($45,37 \pm 3,13$) та високий ($30,56 \pm 2,38$) рівні стресогенності життя (рис. 4).

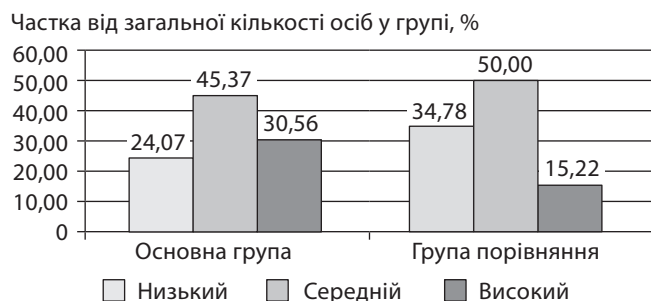


Рис. 4. Розподіл обстежених осіб за рівнем стресового навантаження життя за останній рік (за шкалою стресових подій Холмса — Page)

* — достовірні відмінності між групами порівняння

В групі порівняння переважали середній ($50,00 \pm 7,86$) та низький ($34,78 \pm 6,24$) рівні стресово-

го навантаження. Водночас, кількість осіб з високим рівнем стресогенності серед хворих на рекурентні депресії була достовірно вищою ($30,56 \pm 2,38$), ніж в групі порівняння ($15,22 \pm 3,11$), при $p \leq 0,02$, $DK = 3,03$, $MI = 0,23$.

Тобто, рівень навантаження стресовими подіями у хворих на депресії виявляється вищим і його можна розглядати як фактор, що predisponує формування рекурентних депресій.

Отже, проведений аналіз свідчить, що насиченість стресовими подіями життя за їх кількістю у хворих на депресивні розлади достовірно не відрізняється від осіб без психічних розладів. Однак, за характером стресових подій хворі на рекурентні депресії виявляють значно вищий рівень стресогенності ($242,03 \pm 16,47$ балів, ніж особи групи порівняння ($216,7 \pm 13,28$ балів), при $p \leq 0,05$) і відповідно є більш вразливими та менш стійкими до стресу внаслідок впливу вагомих зовнішніх стресорів.

Загалом в результаті проведеного дослідження встановлено, що механізми формування депресивних розладів визначаються поєднанням впливом клініко-генеалогічних, соціально-середовищних та соціально-психологічних чинників. Високий рівень сімейної обтяженості на депресії за всіма ступенями і рівнями спорідненості в родовах хворих на рекурентний депресивний розлад вказує на велику роль генетичних факторів у виникненні клінічних форм цього захворювання. А наявність значної кількості психогенних чинників переважно соціально-психологічного характеру, що передували розвитку первинного депресивного епізоду, та високий рівень стресогенності подій останнього року вказує на вагомий роль соціально-середовищних та соціально-психологічних факторів в патогенезі рекурентних депресій. Описані закономірності треба брати до уваги під час проведення лікування та реабілітації.

Список літератури

1. World Health Organization. Depression and other common mental disorders: Global health estimates. 2017. URL: <http://www.euro.who.int/document/mnh/edoc17.pdf>.
2. Марута, Н. А. Диагностика и терапия униполярных депрессий в современных условиях: мифы и реальность // Нейро News. 2013. № 2 (47).
3. Gene x environment determinants of stress- and anxiety-related disorders / S. Sharma, A. Powers, B. Bradley & K. J. Ressler // Annual Review of Psychology. 2016. Vol. 67. P. 239—261. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-122414-033408>.
4. Significance of risk polymorphisms for depression depends on stress exposure/ X. Gonda, G. Hullam, P. Antal [et al.] // Scientific Reports. 2018. Vol. 8. 3946 (2018). DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-22221-z>.
5. Polygenic risk, stressful life events and depressive symptoms in older adults: a polygenic score analysis / K. L. Musliner, F. Seifuddin, J. A. Judy [et al.] // Psychological Medicine. 2015. No. 45. 1709—1720. DOI: [10.1017/S0033291714002839](https://doi.org/10.1017/S0033291714002839).
6. Brain galanin system genes interact with life stresses in depression-related phenotypes / G. Juhasz, G. Hullam,

N. Eszlari [et al.] // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2014. Vol. 111. P. 1666—1673. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1403649111>.

7. Flint J., Kendler K. S. The Genetics of Major Depression // Neuron. 2014. Vol. 81. P. 484—503. DOI: 10.1016/j.neuron.2014.01.027.

8. Генетические основы предрасположенности к депрессивным расстройствам / Ю. Д. Давыдова, Р. Ф. Еникеева, А. В. Казанцева [и др.] // Вавиловский журнал генетики и селекции. 2019. № 23(4). С. 465—472. DOI: <https://doi.org/10.18699/VJ19.515>.

9. 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—82. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/v-poiskah-nasledstvennyh-form-depressii-klinicheskie-geneticheskie-i-biologicheskie-podhody>.

10. Карпович, Т. Н. Психологическая диагностика социального интеллекта личности. Мозырь : Содействие, 2007. С. 27—29.

Надійшла до редакції 21.05.2021

Відомості про авторів:

МАРУТА Наталія Олександрівна, доктор медичних наук, професор, заступник директора з науково-дослідної роботи*; e-mail: mscience@ukr.net

КОЛЯДКО Світлана Петрівна, доктор медичних наук, провідний науковий співробітник відділу пограничної психіатрії*; e-mail: s.kolyadko@ukr.net

ФЕДЧЕНКО Вікторія Юріївна, доктор медичних наук, старший науковий співробітник*; e-mail: vfedchenko83@ukr.net

ЧЕРЕДНЯКОВА Олена Сергіївна, лікар-психолог відділу пограничної психіатрії*; e-mail: cherednyakova@ukr.net

* — Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна

Information about the authors:

MARUTA Nataliya, Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Director on Scientific Work**; e-mail: mscience@ukr.net
KOLYADKO Svitlana, Doctor of Medical Sciences, Leading Researcher of the Department of Borderline Psychiatry**; e-mail: s.kolyadko@ukr.net

FEDCHENKO Viktoriya, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor**; e-mail: vfedchenko83@ukr.net

CHEREDNYAKOVA Olena, Physician-psychologist of the Department of Borderline Psychiatry**; e-mail: cherednyakova@ukr.net

** — 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

Є. В. Опря, М. М. Пустовойт

**МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНИЙ ТА ДИФЕРЕНЦІЙОВАНИЙ ПІДХІД
В ЛІКУВАННІ ПСИХОТИЧНИХ РОЗЛАДІВ З КОМОРБІДНИМИ СОМАТИЧНИМИ СТАНАМИ**

Е. В. Опря, М. М. Пустовойт

**Мультидисциплинарный и дифференцированный подход
в лечении психотических расстройств с коморбидными соматическими состояниями**

Ye. V. Oprya, M. M. Pustovoyt

**Multidisciplinary and differentiated approach
in the treatment of psychotic disorders with comorbid somatic states**

В роботі наведено результати комплексного клініко-психопатологічного дослідження особливостей клінічних проявів у психотичних хворих на шизофренію з соматичними розладами. Доведено, що соматичні розлади при шизофренії асоційовані з негативним клініко-психопатологічним та соціально-особистісним прогнозом, зумовлюючи заглублення психопатологічної симптоматики та зниження рівня соціально-психологічного функціонування. Виявлені особливості клінічного перебігу стали провідними ознаками-мішенями, розроблена та впроваджена в практику система мультидисциплінарного та диференційованого підходу в комплексній терапії хворих з урахуванням соматичної коморбідності.

Запропонована система становить комплекс заходів, який поєднує фармакотерапевтичні, психоосвітні, психотерапевтичні та психосоціальні заходи, підібрані з врахуванням специфіки психопатологічного процесу, що модифікований соматичною патологією. За результатами апробації доведена її ефективність, та встановлено, що її використання дає змогу істотно поліпшити стан пацієнтів та рівень їх соціально-психологічного функціонування, підвищити стійкість ремісій та скоротити кількість госпіталізацій.

Ключові слова: шизофренія, соматичні розлади, диференційований підхід, мультидисциплінарність, комплексна система лікування

В работе приведены результаты комплексного клинико-психопатологического исследования особенностей клинических проявлений у психотических больных шизофренией с соматическими расстройствами. Доказано, что расстройства при шизофрении ассоциированы с отрицательным клинико-психопатологическим и социально-личностным прогнозом, обуславливая углубление психопатологической симптоматики и снижение уровня социально-психологического функционирования. Выявленные особенности клинического течения стали ведущими признаками-мишенями, разработана и внедрена в практику система мультидисциплинарного и дифференцированного подхода в комплексной терапии больных с учетом соматической коморбидности.

Предложенная система представляет собой комплекс мероприятий, включающий сочетание фармакотерапевтических, психообразовательных, психотерапевтических и психосоциальных мероприятий, подобранных с учетом специфики психопатологического процесса, модифицированного соматической патологией. По результатам апробации доказана ее эффективность, и установлено, что ее использование позволяет значительно улучшить состояние пациентов и уровень их социально-психологического функционирования, повысить устойчивость ремиссий и сократить количество госпитализаций.

Ключевые слова: шизофрения, расстройства, дифференцированный подход, мультидисциплинарность, комплексная система лечения

The article presents the results of a comprehensive clinical and psychopathological study of the features of clinical manifestations of psychotic patients with schizophrenia with somatic disorders. It has been proven that disorders in schizophrenia are associated with a negative clinical-psychopathological and socio-personal prognosis, leading to increase of severity of psychopathological symptoms and a decrease in the level of socio-psychological functioning. The identified features of the clinical course have become the leading target features, a system of multidisciplinary and differentiated approach in the complex therapy of patients taking into account somatic comorbidity has been developed and implemented in practice.

The proposed system is a set of activities, including a combination of pharmacotherapeutic, psychoeducational, psychotherapeutic and psychosocial activities, selected taking into account the specifics of the psychopathological process modified by somatic pathology. According to the results of testing, its effectiveness has been proven, and it has been established that its use can significantly improve the condition of patients and their level of socio-psychological functioning, increase the stability of remission and reduce the number of hospitalizations.

Key words: schizophrenia, disorders, differentiated approach, multidisciplinary, complex treatment system

Згідно з даними ВООЗ, шизофренія є важким психічним порушенням, яким в усьому світі страждають понад 20 мільйонів чоловік [1]. Це захворювання асоціюється зі значним порушенням працездатності і може позначатися на навчанні та професійній діяльності. Через те, що згідно з даними сучасних досліджень психічні розлади та хвороби залежності, і зокрема шизофренія і розлади шизофренічного спектра, асоційовані з високою частотою супутніх соматичних захворювань, рівень яких набагато вище, ніж в популяції загалом, у осіб з шизофренією ймовірність рано померти в 2—3 рази вища, ніж у населен-

ня загалом. Здебільшого це пов'язано з соматичними захворюваннями, як-от серцево-судинними, обміну речовин і інфекційними хворобами [2].

Згідно з наявною інформацією, понад 69 % осіб з шизофренією не отримують належної допомоги. Дев'яносто відсотків осіб з нелікованою шизофренією проживають в країнах, що розвиваються, і важливою проблемою є відсутність доступу до психіатричного обслуговування. А самі хворі на шизофренію з меншою ймовірністю звертаються по допомогу, ніж населення загалом [3].

Поєднання шизофренії з соматичною патологією зумовлює серйозні проблеми в наданні медичної допомоги цьому контингенту пацієнтів, що визнача-

ються організаційними, медико-біологічними, соціо-психологічними та економічними питаннями [4—6].

Недостатня інтеграція загальносоматичного та психіатричного медичного обслуговування призводить до того, що один із коморбідних станів (психічний або соматичний) залишається поза увагою спеціалістів, своєчасно не діагностується та не лікується, що веде до його хроніфікації, резистентності та важких медико-соціальних наслідків [7, 8]. Організаційний аспект передбачає потребу адаптувати послуги охорони здоров'я до забезпечення комплексної допомоги при коморбідних розладах, тобто мова йде про створення інтегрованої психіатричної та соматичної медичної допомоги, що потребує проведення відповідної структурної реформи охорони здоров'я. Для вирішення цього питання пропонується декілька моделей інтегрованої допомоги: організація амбулаторних установ, в яких працюють профільні фахівці-психіатри та сімейний лікар; модель колаборативної допомоги, основою якої є багатопрофільний підхід, структуроване управління, планове подальше спостереження за пацієнтами і високий рівень міжпрофесійної комунікації; як ще одна модель запропонована локалізація різних служб в одному місці або бригадне ведення хворих в позалікарняних умовах.

З метою своєчасного виявлення соматичних захворювань у хворих на шизофренію Європейська психіатрична асоціація рекомендує щороку проводити скринінг пацієнтів з шизофренією на наявність факторів ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ), цукрового діабету (ЦД) та ожиріння, а також вживати відповідні заходи щодо профілактики цих захворювань [9].

Відповідно до сучасних стандартів надання психіатричної допомоги, завданнями терапії хворих на шизофренію є не тільки ліквідація психотичної симптоматики, але і забезпечення соціальної адаптації, підвищення якості життя хворих [10]. Тому терапія хворих на шизофренію має бути комплексною та охоплювати фармакологічні, психоосвітні, психотерапевтичні та психосоціальні заходи.

Оптимізація лікування пацієнтів з шизофренією, що коморбідна з соматичними захворюваннями, полягає не тільки в досягненні поліпшення стану та редукції психопатологічної симптоматики, а і в мінімізації побічних проявів і ризику ускладнень соматичної обтяженості, що пов'язано з потребою одночасного призначення психо- та соматотропного лікування з урахуванням особливостей їх фармакокінетичної взаємодії [11].

У сучасних працях, присвячених питанням терапії шизофренії з коморбідними соматичними захворюваннями, зазначається, що призначаючи фармакотерапію, слід зважати синдромопластичний вплив коморбідних соматичних захворювань на клінічну картину шизофренії. Призначення психотропних засобів має бути диференційованим, з урахуванням спектра їх психо- та соматотропної активності [12—14].

Згідно з результатами сучасних наукових досліджень, що зазначають наявність патопластичного впливу соматичної патології на клініку шизофренії, визначено такі рекомендації щодо призначення антипсихотичної терапії шизофренії при її поєднанні з соматичними розладами: 1) пріоритетність монотерапії; 2) призначення малих та середніх терапевтичних доз; 3) поступове збільшення добової терапевтичної дози препаратів для мінімізації побічних проявів та встановлення індивідуальної переносимості; 4) врахування можливості та характеру взаємодії психотропних засобів з соматотропними препаратами, підбір адекватних доз препаратів, а якщо є потреба — заміна препаратів або призначення на фоні мінімальних доз антипсихотиків ад'ювантних засобів; 5) надання переваги медикаментам, які не лише не порушують функцій внутрішніх органів, але і мають сприятливі соматотропні ефекти. Наприклад, серед атипичних антипсихотиків, що не зумовлюють негативного впливу на функції серцево-судинної системи, вирізняють кветіапін, оланзапін, рисперидон, тоді як застосування інших (зіпразидон, сертиндол) може супроводжуватись потенційно небезпечними кардіотропними ефектами.

За даними клінічних досліджень наведено вплив антипсихотичних засобів на метаболічні порушення (за спаданням). Поширеність ЦД (та високий рівень глюкози натще): клозапін — оланзапін — традиційні антипсихотики — рисперидон — зіпразидон та не впливає — арипіпразол. Високий рівень загального холестерину сироватки крові: клозапін — традиційні антипсихотики — оланзапін — рисперидон. Високий рівень тригліцеридів сироватки крові: клозапін — оланзапін — традиційні антипсихотики — рисперидон. Високий індекс маси тіла (Body mass index, BMI): оланзапін — клозапін — рисперидон — традиційні антипсихотики, майже не впливають на цей показник зіпразидон і арипіпразол. Алгоритм призначення та проведення антипсихотичної терапії в умовах коморбідної соматичної патології потребує врахування профілю побічних дій, характерних для кожного з атипичних антипсихотиків.

Зазначається, що психопатологічні синдроми, які становлять клінічну картину шизофренії при супутніх соматичних захворюваннях різних систем організму, потребують комбінованого застосування антипсихотиків з іншими групами психотропних засобів (анксіолітики, антидепресанти, нормотиміки) [5].

Дієта, фізична активність і поведінкова терапія визнані основними засобами боротьби зі збільшенням маси тіла. Метаболічні порушення можуть бути мінімізовані оптимізацією терапевтичної стратегії, що включає підбір препарату, повільну титрацію або зниження дози. З огляду на негативні побічні ефекти антипсихотичної терапії, хворим, які приймають антипсихотики, особливу увагу рекомендовано приділяти моніторингу соматичного стану, включно з моніторингом артеріального тиску (АТ), маси тіла, окружності талії, електрокардіограми (ЕКГ), визначення ліпідного профілю і рівня глюкози в кро-

ві; спеціальному (цільовому) опитуванню хворих та їхніх родичів про соматичні симптоми та ймовірні побічні ефекти психотропних препаратів.

Разом з фармакотерапією в реабілітації хворих на шизофренію рекомендовано проводити активну психотерапію, спрямовану на відновлення соціального функціонування пацієнта в побуті, сім'ї, на роботі (когнітивно-поведінкову психотерапію, комунікативні тренінги, сімейну терапію тощо). Одним із обов'язкових та перспективних методів, спрямованих на соціо-психологічну реабілітацію хворих на шизофренію, визнається психоосвіта. Психоосвіта як основний механізм допомоги передбачає інформування пацієнта та членів сім'ї щодо особливостей його стану здоров'я (надання інформації стосовно особливостей, специфіки, проявів та лікування психічного та соматичного захворювань), а також навчання засобам та формування навичок щодо розпізнавання та подолання ознак погіршення психічного та соматичного станів.

Психотерапевтична робота з хворими на шизофренію з коморбідними соматичними станами спрямована на формування більш адекватної позиції пацієнта до захворювання за допомогою проведення когнітивно-поведінкової психотерапії (КПТ), орієнтованої на формування позиції співучасті в процесі лікування, самостійних дій щодо обмеження навантаження, приймання ліків, дієти і под.

Системно орієнтовані підходи акцентують увагу на оптимізації сімейного функціонування, що сприяє усуненню передумов розвитку патогенних паттернів комунікації, знижуючи рівень емоційної напруги в сім'ї, а також ймовірність рецидивування процесу і регоспіталізації пацієнтів.

Визначається також ефективність групових форм роботи, що дають змогу підвищити рівень соціально-психологічної адаптації хворих. Формат групової роботи надає хворим можливість спілкування, співпраці, опрацювання проблем міжособової взаємодії та отримання підтримки в дослідженні та лікуванні захворювань.

Отже, розглянувши основні підходи та рекомендації щодо терапії шизофренії загалом та враховуючи варіанти її соматичної коморбідності, можна визначити, що питання терапії шизофренії є доволі складним, по-перше, через інтеркурентність соматичних та психопатологічних проявів: їхній взаємовплив, нашаровування, нівелювання або, навпаки, посилення симптомів; по-друге, через потребу врахування особливостей фармакологічної дії психотропних та соматотропних препаратів при їх одночасному використанні, можливі побічні ефекти та ускладнення; по-третє, через особливості психопатологічного процесу, що зумовлює специфіку сприйняття соматичної та психічної хвороби, поведінку хворого в процесі лікування; та потребує розроблення комплексних програм диференційованого підходу в терапії хворих на шизофренію з урахуванням соматичної коморбідності та означених вище факторів.

Відповідно до мети та завдань дослідження було сформовано три основні та одну контрольну групи

дослідження. Основні групи охоплювали 136 хворих на шизофренію, що поєднувалась з соматичними захворюваннями.

Першу основну групу дослідження становили 50 хворих на шизофренію з хронічними ССЗ, що на момент дослідження були компенсовані. Пацієнтів з постінсультними та постінфарктними станами в дослідження не залучали.

Другу основну групу дослідження становили 42 хворих на шизофренію з цукровим діабетом 2-го типу (ЦД 2) без ознак ожиріння ($BMI < 30$).

Третю основну групу дослідження становили 44 хворих на шизофренію з діагнозом ожиріння (за умов, що $BMI \geq 30$).

Контрольна група була сформована з хворих на шизофренію без хронічних соматичних розладів та налічувала 50 осіб.

Як інструментарій дослідження застосовували такі методи: клініко-психопатологічний, психометричний, психодіагностичний та клініко-статистичний.

За результатами лінійного регресійного аналізу отриманих даних було доведено, що коморбідні соматичні захворювання впливають на клініко-психопатологічні та соціально-особистісні характеристики хворих на шизофренію та визначають прогноз психопатологічного процесу.

Наприклад, наявне ССЗ зумовлює високий рівень депресивної симптоматики ($R^2 = 0,76$, $\beta = 1,73$), тривожності ($R^2 = 0,69$, $\beta = 1,62$), іпохондризації ($R^2 = 0,65$, $\beta = 1,59$) та зниження загального рівня якості життя ($R^2 = 0,71$, $\beta = -9,65$) хворих на шизофренію (де R^2 — коефіцієнт детермінації, β — міра ефекту впливу).

Коморбідність шизофренії та ЦД 2 впливає на збільшення рівня психопатологічної симптоматики, зокрема депресії ($R^2 = 0,62$, $\beta = 1,53$), збудження ($R^2 = 0,68$, $\beta = 1,60$), іпохондризації ($R^2 = 0,56$, $\beta = 1,49$) та ускладнює соціально-особистісне функціонування в сфері соціальних відносин ($R^2 = 0,64$, $\beta = 1,36$), а також знижує рівень якості життя, зокрема за станом здоров'я ($R^2 = 0,70$, $\beta = -1,49$).

Ожиріння як коморбідна патологія зумовлює збільшення рівня негативної симптоматики ($R^2 = 0,73$, $\beta = 2,19$), депресії ($R^2 = 0,67$, $\beta = 1,55$), відхід від соціальних контактів ($R^2 = 0,64$, $\beta = 1,18$) та істотно погіршує соціальний прогноз, ускладнюючи соціально-особистісне функціонування ($R^2 = 0,68$, $\beta = 10,65$), знижуючи якість життя ($R^2 = 0,73$, $\beta = -11,2$) та комплаєнс ($R^2 = 0,70$, $\beta = -13,2$) хворих на шизофренію.

Загалом отримані результати свідчать про те, що соматичні розлади при шизофренії асоційовані з негативним клініко-психопатологічним та соціально-особистісним прогнозом, зумовлюючи заглиблення психопатологічної симптоматики та зниження рівня соціально-психологічного функціонування. Особливо небезпечним стосовно прогнозу є ожиріння, що асоційоване з найбільшою кількістю негативних наслідків.

На ґрунті результатів комплексного клініко-психопатологічного дослідження особливостей клінічних проявів, усвідомлення, сприйняття та ставлення

до психічної та соматичної хвороби, а також особливостей соціально-особистісного функціонування та якості життя хворих на шизофренію з соматичними розладами, що стали провідними ознаками-мішенями, розроблена та впроваджена в практику система диференційованого підходу в комплексній терапії хворих з урахуванням соматичної коморбідності.

Запропонована система становить комплекс заходів, який охоплює поєднання фармакотерапевтичних, психоосвітніх, психотерапевтичних та психосоціальних заходів, підібраних з урахуванням специфіки психопатологічного процесу, що модифікований соматичною патологією. Ключовим моментом реалізації цього комплексу заходів є міждисциплінарний підхід з його ефектом синергії — злагодженої роботи, де кожен член команди, завдяки взаємодії з колегами, підвищує ефективність своєї допомоги. У рамках мультидисциплінарного підходу стає можливим підбір конгруентних реабілітаційних і психоосвітніх методик із урахуванням клініко-психопатологічного наповнення досліджуваної нозологічної форми.

Основними напрямками розробленої системи терапії та реабілітації є: 1) редукція психотичної симптоматики та стабілізація психічного стану хворого з урахуванням особливостей соматичного стану (психотропна терапія); 2) лікування та профілактика соматичного захворювання (соматотропна терапія); 3) формування усвідомлення пацієнтом наявності у нього психічної та соматичної хвороби, водночас з чітким розумінням проявів, симптомів та механізмів розвитку кожної; 4) формування у пацієнта навичок контролю соматичного стану (контроль соматичних симптомів); 5) формування у пацієнта навичок контролю свого психічного стану (контроль психопатологічних проявів); 6) формування у пацієнта та його оточення навичок щодо контролю стресу для запобігання провокацій рецидивів психопатологічної симптоматики; 7) корекція образу життя пацієнтів з врахуванням специфіки соматичної коморбідності; 8) підвищення соціальної компетентності та автономності пацієнтів.

Реалізація запропонованої системи комплексної терапії та реабілітації здійснюється поетапно, охоплює такі етапи: I етап — терапія гострої фази; II етап — стабілізаційна фаза; та III етап — підтримувальна фаза.

На кожному з етапів означені заходи мали свою специфіку та відрізнялися змістовно.

I етап базувався на реалізації таких заходів:

- фармакотерапія (підбір та корекція призначення психотропних та соматотропних засобів);
- психоосвіта (індивідуальна, сімейна);
- поведінкова психотерапія (моніторинг психологічних та соматичних симптомів);
- сімейна психотерапія (взаємодія з членом сім'ї, який має психічний розлад).

Тривалість I етапу — 3—4 тижні.

II етап реалізували за допомогою таких заходів:

- фармакотерапія (стабілізаційна);

— психоосвіта (групова);

— психотерапія індивідуальна та групова: поведінкова, когнітивно-поведінкова та сімейна (контроль психологічних, соматичних симптомів та стресу; корекція способу життя).

Тривалість II етапу — 8—12 тижнів.

В межах заходів III етапу проводили:

- фармакотерапію (підтримувальну);
- психосоціальну реабілітацію (тренінги комунікацій, взаємопідтримки та взаємодопомоги);
- арт-терапію.

Тривалість III етапу визначається перебігом захворювання (16—48 тижнів).

Спираючись на отримані в процесі дослідження особливості проявів психопатологічного процесу у хворих на шизофренію з соматичними розладами та враховуючи специфіку коморбідної патології, запропоновані такі схеми фармакотерапії.

Хворим на шизофренію з ССЗ, з огляду на наявність в структурі психозу депресивної та тривожної симптоматики та нагальну потребу забезпечення мінімального кардіометаболічного ризику, призначали антипсихотики поєднаної дії (кветіапін, оланзапін, арипіпразол, амисульприд та рисперидон); антидепресанти (сертралін, агомелатин) та анкіолітики (діазепам).

Хворим на шизофренію з ЦД 2, враховуючи вираженість в структурі психозу депресивної симптоматики, наявні дисфоричні розлади та потребу мінімізації впливу препарату на ендокринно-метаболічні механізми цукрового діабету, на фоні антидіабетичної терапії призначали антипсихотики (зипразидон, арипіпразол та амисульприд), антидепресанти (тразодон, доксерін, міансерин) та транквілізатори (феназепам та діазепам).

Хворим на шизофренію з ожирінням, враховуючи переважання в клінічній картині негативної симптоматики, наявні депресивні симптоми та дисфоричні розлади, а також важливість мінімального фармакогенного впливу препарату на збільшення маси тіла та інші метаболічні порушення, призначали: антипсихотики (арипіпразол) та антидепресанти (флуоксетин та бупропіон).

Психоосвіту і психотерапію використовували інтегративно, проводили в двох формах: індивідуальній та груповій, впливи були орієнтовані як на пацієнта, так і на його оточення (сім'ю), спрямовувалися на усвідомлення пацієнтом та членами його сім'ї наявності у нього психічної та соматичної хвороби одночасно, з чітким розумінням проявів, симптомів, механізмів розвитку кожної та можливості контролю їх симптомів.

Сімейну психотерапію використовували для оптимізації сімейних стосунків, сімейного функціонування пацієнта та сімейних комунікацій в умовах патогенного впливу хвороби.

Тренінги комунікацій сприяли поліпшенню взаємодії учасників та надавали можливість розширення сфери контактів, безпечної соціальної взаємодії, опрацювання комунікативних навичок

та забезпечували психосоціальну підтримку і соціально-психологічну адаптацію хворих.

За результатами оцінки шкалою CGI-I у хворих, що підлягали терапії та реабілітації в межах розробленої програми, у 38,6 % зареєстровано значне поліпшення стану, у 54,39 % — поліпшення стану, у 7,02 % — мінімальне поліпшення стану. В групі хворих, яких лікували за традиційними принципами, значне поліпшення отримано у 24,53 % ($p \leq 0,05$), поліпшення — у 56,6 %, мінімальне поліпшення у 18,87 % ($p < 0,05$).

За даними катamnестичного дослідження отримано, що термін ремісії у хворих, які пройшли лікування за розробленою програмою реабілітації, був значно вищим і становив ($10,46 \pm 0,88$ місяців), порівняно з контрольною групою ($6,14 \pm 0,79$ місяців), при $p \leq 0,05$.

Отже, отримані дані доводять, що хворі, які пройшли лікування за розробленою програмою терапії та реабілітації, характеризуються вищими показниками регресу психологічної симптоматики, набагато нижчим рівнем вираженості клініко-психопатологічної симптоматики, вищим рівнем власного соціально-особистісного функціонування та якості життя, більш стійким рівнем ремісій та зниженням кількості госпіталізацій протягом року, що свідчить про високу ефективність та результативність системи комплексної терапії та реабілітації хворих на шизофренію з урахуванням соматичної коморбідності.

За результатами апробації комплексної системи терапії та реабілітації хворих на шизофренію доведена її висока ефективність та результативність, встановлено, що її використання дає змогу істотно поліпшити стан пацієнтів та рівень їх соціально-психологічного функціонування, підвищити стійкість ремісій та скоротити кількість госпіталізацій.

Список літератури

- GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990—2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 // *The Lancet*. 2018. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7).
- Laursen T. M., Nordentoft M., Mortensen P. B. Excess early mortality in schizophrenia // *Annual Review of Clinical Psychology*, 2014; 10, 425—438. URL: <https://www.annualreviews.org/doi/full/10.1146/annurev-clinpsy-032813-153657>.
- Service availability and utilization and treatment gap for schizophrenic disorders: a survey in 50 low- and middle-income countries / A. Lora, R. Kohn, I. Levav, [et al.] // *Bulletin World Health Organization*; 2012: 90(1):47-54, 54A-54B. DOI: 10.2471/BLT.11.089284.
- Physical Health and Schizophrenia / David J. Castle, Peter F. Buckley, Fiona P. Gaughran. Oxford University Press, 2017. 136 p.
- Белялов Ф.И. Лечение болезней в условиях коморбидности. 10-е изд. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. 264 с.
- Bensa Q. Somatic treatments in psychiatry: A descriptive study of laboratory tests and systematic involvement in terms of overall care / Q. Bensa, Y. Auxéméry // *Encephale*. 2017. Vol. 43 (3). P. 205—211.
- Марута Н. А. Клинико-психопатологическая структура коморбидной психической патологии у больных шизофренией / Н. А. Марута, С. А. Ярославцев, Е. С. Чередыкова // *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология*, 2015. № 3 (21). С. 68—78.
- Ревенок О. А. Особенности сопутствующей соматической патологии у больных параноидной шизофренией / О. А. Ревенок, Я. Ю. Марункевич // *Архів психіатрії*. 2014. № 4 (79). С. 75—79.
- Cohen A. Решение проблем коморбидности между психическими расстройствами и основными неинфекционными заболеваниями. Справочный технический доклад в поддержку осуществления Европейского плана действий в области психического здоровья, 2013—2020 гг., и Плана действий ВОЗ по профилактике и борьбе с неинфекционными заболеваниями в Европейском регионе ВОЗ, 2016—2025 гг. Всемирная организация здравоохранения, 2017. 44 с. URL: <http://www.euro.who.int/ru/publications/abstracts/addressing-comorbidity-between-mental-disorders-and-major-non-communicable-diseases-2017>.
- Герасим'юк І.Г. Поєднання шизофренії та соматичної патології // *WorldScience*. 2018. № 6 (34). Vol. 5. С. 47—49. DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/12062018/5853.
- Проблема множественной соматической и/или психической патологии / А. С. Аведисова, М. О. Жабин, Р. Г. Акжигитов, А. А. Гудкова // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2018. Вып. 118 (5). С. 5—13. DOI: 10.17116/jnevro2018118515.
- Белялов А.В. Тезисы психосоматической медицины // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017. Вып. 13 (2). С. 221—228. DOI: <http://dx.doi.org/10.20996/1819-6446-2017-13-2-221-228>.
- Данилов Д.С. Обоснованность применения антидепрессантов при лечении шизофрении (современный взгляд на проблему с позиции доказательной медицины) / Д. С. Данилов, Д. О. Магомедова, М. Е. Мацнева // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016. Вып. 8 (1). С. 71—81. DOI: <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2016-1-71-81>.
- Марута Н. А. Проблема коморбидности в современной психиатрии. Теоретический, клинический, терапевтический и организационные аспекты // *Здоров'я України*. 2013. № 12. С. 38—39. URL: http://health-ua.com/pics/pdf/ZU_2013_Nevro_4/38-39.pdf.

Надійшла до редакції 5.05.2021

ОПРЯ Євген Васильович, доктор медичних наук, професор кафедри*; e-mail: yoprya@yahoo.com

ПУСТОВОЙТ Михайло Михайлович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри*

* — кафедра психіатрії, наркології та психології Одеського національного медичного університету, м. Одеса, Україна

OPRYA Yevgen, Doctor of Medical Sciences, Professor of Department**; e-mail: yoprya@yahoo.com

PUSTOVOIT Mykhailo, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department**

** — Department of Psychiatry, Narcology and Psychology of the Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

*I. М. Нікішкова***РЕЗЕРВ МОЗКУ: СТРУКТУРА, МОДУЛЯТОРИ, ПОТЕНЦІАЛ***И. Н. Никишкова***Резерв мозга: структура, модуляторы, потенциал***I. M. Nikishkova***The reserve of brain: structure, modulators, capacity**

У статті подано огляд закордонної літератури, присвяченої емпіричним доказам гіпотези резерву мозку. Дослідження особливостей структури, механізмів функціонування та змін обсягу резерву мозку дають змогу пояснити, чому зі старінням одні особи і далі працюють ефективніше, ніж інші їхні однолітки, чому одним пацієнтам вдається протистояти більшій кількості патологічних змін мозку без когнітивного або функціонального зниження, ніж іншим особам з цим же захворюванням мозку. За останніх років отримано достатньо доказів, що підтверджують здатність мозкового і когнітивного резервів впливати на старіння мозку, клінічне прогресування, перебіг лікування, ефективність реабілітації, ступінь відновлення та вихід при нейродегенеративних патологіях, гострих станах (інсульт, черепно-мозкова травма), психічних розладах. Врахування індивідуальних відмінностей мозку, що сприяють протистоянню і компенсуванню патологічних змін, дасть нагоду прогнозувати та вчасно діагностувати початок когнітивного зниження, поліпшити через проксі-змінні досвіду життя результати реабілітації і профілактики когнітивних порушень та деменції.

Ключові слова: мозковий резерв, когнітивний резерв, нейрональна компенсація, деменція

В статье представлен обзор зарубежной литературы, посвященной эмпирическим доказательствам гипотезы резерва мозга. Исследования особенностей структуры, механизмов функционирования и изменений объёма резерва мозга позволяют объяснить, почему при старении одни люди продолжают работать эффективнее, чем другие их ровесники, почему одним пациентам удастся противостоять большему количеству патологических изменений мозга без когнитивного или функционального снижения, чем другим пациентам с тем же заболеванием мозга. За последние годы получено достаточно доказательств, подтверждающих способность мозгового и когнитивного резервов влиять на старение мозга, клиническое прогрессирование, ход лечения, эффективность реабилитации, степень восстановления и исход при нейродегенеративных патологиях, острых состояниях (инсульт, черепно-мозговая травма), психических расстройствах. Учёт индивидуальных отличий мозга, способствующих противостоянию и компенсации патологических изменений, может позволить прогнозировать и своевременно диагностировать начало когнитивного снижения, улучшить с помощью прокси-переменных жизненного опыта результаты реабилитации и профилактики когнитивных нарушений и деменции.

Ключевые слова: мозговой резерв, когнитивный резерв, нейрональная компенсация, деменция

The article presents a review of literature sources on empiric evidence of the hypothesis of the reserve of brain. Researches of structure peculiarities, mechanisms of functioning, and changes in the reserve of brain allow us to explain why some persons have been operating more effectively during their ageing, as compared with their peers, and why some patients are possible to cope with a higher number of brain pathological changes without cognitive or functional declines, as compared with other patients who have the same brain pathologies. During recent years, a sufficient amount of evidence has been received to support an ability of brain and cognitive reserves to influence on the brain ageing, clinical progress, course of treatment, effectiveness of rehabilitation, levels of recovery, and outcomes in neurodegenerative pathologies, acute conditions (brain stroke, brain injury), mental health disorders. The consideration of individual brain differences, which promote coping with and compensation of pathological changes, can enable to predict and timely diagnose an onset of the cognitive decline, to improve results of rehabilitation and prevention of cognitive impairments and dementia by means of proxy-variables of the life experience.

Key words: brain reserve, cognitive reserve, neuronal compensation, dementia

З кінця 60-х років було зафіксовано велику кількість спостережень щодо розбіжностей між тяжкістю патологічних змін у мозку, пов'язаних з віком або хворобою, та ступенем когнітивних або функціональних порушень. Наприклад, тільки у 50 % випадків ступінь когнітивного зниження при старінні відповідає клінічним проявам вікових змін або патології мозку, як-от хвороба Альцгеймера (ХА), судинна деменція [1]; у осіб з черепно-мозковою травмою (ЧМТ) однакового ступеня тяжкості фіксується різний рівень когнітивних та поведінкових порушень, різна швидкість та ступінь відновлення [2; 3]. За останнім опитуванням Alzheimer's Association International Society to Advance Alzheimer's Research

and Treatment (ISTAART) здебільшого (84,9 %) клініцисти та дослідники пов'язують різну чутливість когнітивних і поведінкових функцій до старіння та хвороб мозку з резервом мозку — гіпотетичною здатністю мозку дорослої людини завдяки його структурним та функціональним можливостям впоратися з патологією та мінімізувати клінічну симптоматику [4]. За консенсусним визначенням провідних фахівців з проблеми «резерв мозку — це пристосованість, яка допомагає пояснити різну сприйнятливості когнітивних здібностей або повсякденних функцій до мозкового старіння, патології або інсульту» [5].

Згідно з теорією, індивідуальна здатність мозку, що дає змогу впоратися з віковою нейродегенерацією або пошкодженнями, що їх спричинили

неврологічні патології, та поліпшує прогноз, забезпечується двома міцно пов'язаними між собою типами резерву. Мозковий резерв (МР) є структурним резервом, що залежить від анатомічних параметрів мозку (кількісні показники та швидкість анатомічних змін, які безпосередньо на них впливають) і виконує роль «апаратного забезпечення». Обсяг МР визначається величиною пошкодження, яку МР є здатним компенсувати, перш ніж з'являться симптоми цього пошкодження [6; 7], тобто «пасивний» захисний потенціал мозку є тим більшим, чим більшими є преморбідний розмір мозку, товщина кори, кількість нейронів, синаптична щільність і т. ін. (рис. 1) [6—11].

Когнітивний резерв (КР) є функціональним резервом, що виконує роль «програмного забезпечення», маючи «активні» механізми пом'якшення наслідків патологічних змін мозку, що залежать від (1) гнучкості, ємності та ефективності наявних нейрональних мереж та/або когнітивних парадигм (нейрональний резерв) та (2) здатності на тлі патологічних змін, коли наявні нейрональні мережі та/або стандартні парадигми виявляються неефективними, використовувати альтернативні підходи, рекрутуючи і «навчаючи» інші структури і нейрональні мережі для виконання непридатних їм раніше функцій (нейрональна компенсація) [6; 7; 9; 10; 12—14].

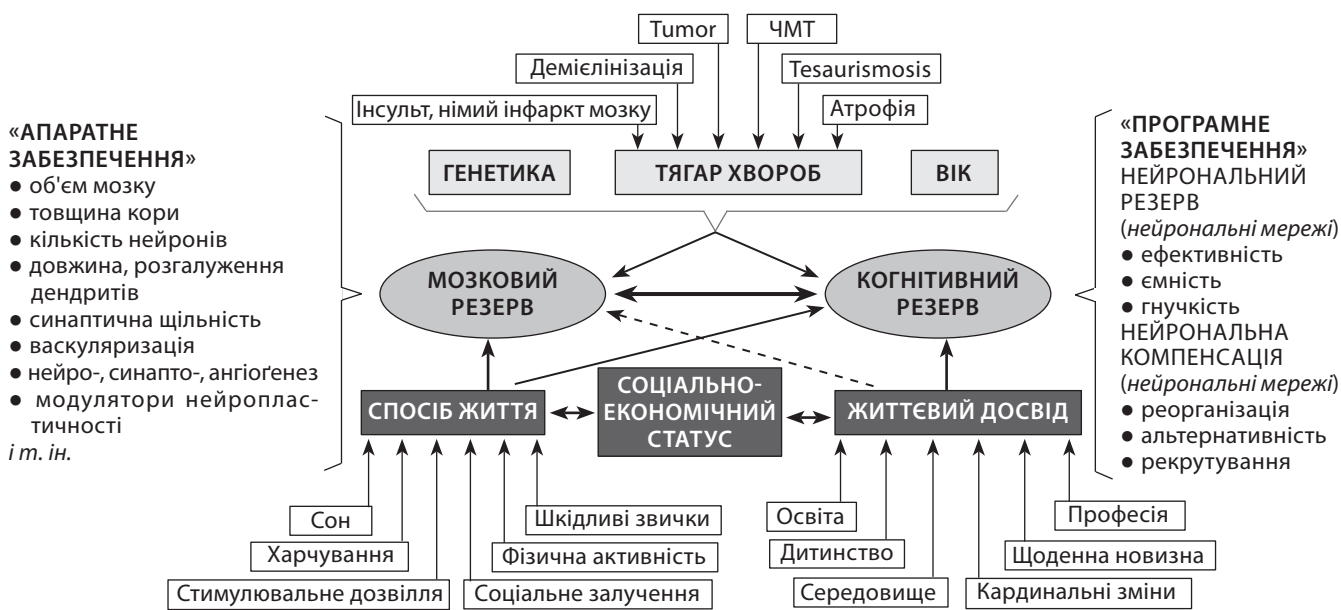


Рис. 1. Структура, зв'язки та модулятори мозкового та когнітивного резервів

Вищий КР є пов'язаним з менш важкими або відстроченими клінічними проявами патології мозку, оскільки більш ємнісні або більш пластичні нейрональні мережі можуть бути менш вразливими до пошкодження, а індивідуальна варіабельність структури і функціонування мереж може сприяти змінам когнітивних та поведінкових стратегій в разі виникнення нейропатологічних порушень [9; 12; 15; 16]. Отже, МР стосується індивідуальних відмінностей у кількості доступного нейронального субстрату, тоді як КР стосується відмінностей у рівні активності нейрональних мереж, тому при однаковому структурному потенціалі (МР) мозку пацієнт з більшим набором функціональних опцій (КР) може краще переносити більші ураження мозку [7].

Обсяг МР і КР не є фіксованим або обмеженим, але МР потенційно може збільшуватися згодом набагато повільніше, ніж КР [8—9], який може бути підвищеним на будь-якому етапі життя, навіть на тлі патологічних змін мозку [6; 17—20]. Індивідуальні зміни структурних характеристик мозку (МР) під впливом віку, тягаря патологій (атрофія, попередні інсульти, ЧМТ та ін.), певним чином модулюють КР, впливаючи на когнітивні показники [11; 22; 24], але найважли-

віший внесок до обсягу КР роблять проксі-змінні, як-от досвід раннього життя, зокрема і перинатальні та постнатальні чинники; коефіцієнт інтелекту (*англ.* IQ — intelligence quotient); соціально-економічний статус; спосіб життя; роки і рівень освіти, професійної діяльності, когнітивно-стимулювальної, соціальної, фізичної активності [7; 10; 17—22] (*див.* рис. 1). Багато з проксі-змінних досвіду життя мають прямий вплив не тільки на КР і на МР, зокрема, умови розвитку у ранньому дитинстві безпосередньо відбиваються на більшості кількісних показників мозку (об'єм, нейрональна і синаптична щільність), кількості та складності нейрональних мереж і когнітивних парадигм; у дорослому житті фізична активність та когнітивно-стимулювальна діяльність сприяють нейро- і синаптогенезу, регулюють модулятори нейрональної пластичності [6—10; 17; 20; 22]. Запобігають когнітивним порушенням у похилому віці не тільки проксі-змінні раннього та середнього віку [20]; у літніх людей на ранній стадії когнітивного спаду активне дозвілля позитивно впливає на когнітивні функції [19], тобто внески у МР і КР на пізньому етапі життя також забезпечують додатковий захист від деменції [21] та сприяють успішному старінню,

подовжуючи автономне функціонування та підвищуючи якість життя [25].

На думку дослідників, резерв мозку є пов'язаним не стільки з уповільненням когнітивного спаду, скільки з повільнішими темпами клінічного прогресування (рис. 2) [5; 8; 10; 18—20].

Зі збільшенням ступеня тяжкості патологічних або вікових змін здатність мозку впоратися з цими змінами завдяки МР і КР очікувано зменшується [28]. У випадку низького вихідного рівня або зниження МР/КР через хворобу когнітивні порушення та/або моторний дефіцит можуть розвинути навіть при обмеженому ураженні мозку [10; 26—29].

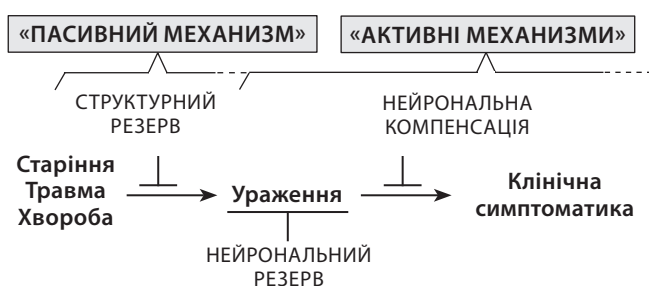


Рис. 2. Механізми впливу МР і КР на перебіг та клінічні прояви патологічних змін мозку

Незважаючи на те, що концепцію КР було розроблено в контексті старіння мозку та деменції, на тепер активно вивчається роль КР при інших нейродегенеративних патологіях, а також при гострих ураженнях мозку, різних психоневрологічних розладах [3; 4; 15; 16; 23; 26; 29; 30]. Зокрема, при гострому інсульті МР і КР обмежують шкідливі наслідки повільної нейродегенерації. КР є предиктором тяжкості інвалідності (за шкалою Ренкіна) і когнітивних дефіцитів; визначає ступінь мінливості симптомів неглекту і процес відновлення (при низькому МР/КР неглект може виникнути навіть при обмеженому ураженні) [26; 30]; може бути прогностичним критерієм лікування і когнітивного відновлення [31]. Проксі-змінні КР позитивно корелюють зі сприйняттям постінсультними пацієнтами своїх функціональних здібностей у повсякденному житті та з прихильністю до лікування [31], можуть впливати на результат моторної реабілітації з використанням роботизованих пристроїв [32].

МР і КР пом'якшують негативний вплив тягаря розсіяного склерозу на когнітивні і функціональні показники хворих, підтримуючи ефективне когнітивне функціонування на тлі структурних пошкоджень (уражень білої речовини, кіркової і підкіркової атрофії) [15; 16; 23; 24; 33—36]. Рівень КР при розсіяному склерозі є важливим предиктором кращих нейропсихологічних виходів згодом: особи з високим КР мають кращі показники швидкості обробки інформації, уваги, швидкості мовлення, гальмівного контролю, вербальної і зорово-просторової пам'яті [23; 33—38]. Захисна роль КР може зменшуватися з прогресуванням хвороби

та з віком [16; 24; 33; 38], однак результати багатьох досліджень продемонстрували, що втручання, спрямовані на збільшення КР, можуть забезпечити тривалість і стійкість протективної дії КР щодо збільшення об'єму уражень, запобігаючи когнітивним порушенням [16; 34; 36].

При хворобі Паркінсона (ХП) особи з вищим КР мають менші рухові порушення та кращі когнітивні показники, особливо виконавчих функцій, короточасної пам'яті, абстрактного мислення [39; 40]. Незважаючи на той факт, що КР має обмежений вплив на швидкість когнітивного зниження і ризик деменції при ХП [41], хворі з високим КР мають кращий прогноз когнітивного стану згодом, і захисна роль КР особливо чітко проявляється на пізніх стадіях хвороби [40—42]. Рівень КР також визначає результативність тренування рівноваги залежно від складності реабілітаційних програм: пацієнти з низьким КР мають набагато більше поліпшення за Berg Balance Scale після звичайної програми реабілітації, пацієнти з високим КР краще відповідають на більш стимулювальні втручання з використанням роботизованих пристроїв, віртуальної реальності [24; 41].

КР має захисний ефект від впливу ЧМТ, незалежно від її ступеня: у загальній популяції вищий рівень освіти та преморбідний показник IQ є пов'язаними з кращими виходами після ЧМТ [43—45]. Рівень КР має прямий зв'язок з результатами реабілітації після ЧМТ: особи з вищим КР після реабілітації мають кращі показники когнітивного відновлення (за шкалою оцінки інвалідності) [2; 3]. Збагачене середовище може стати стратегією профілактики та лікування післяопераційної когнітивної дисфункції [46].

Високі МР і КР є пов'язаними зі зменшенням ризику легких когнітивних порушень або деменції на 43—47 % у осіб з вищою освітою, складною професійною діяльністю та різноманітністю дозвільної активності [20; 21; 47], тоді як при низькому рівні освіти і при некваліфікованій праці відносний ризик ХА збільшується до 2,87 (95 % ДІ дорівнює 1,32—3,84) [7]. При хворобі Альцгеймера і МР, і КР незалежно пом'якшують когнітивні симптоми [48; 49], однак при високому КР ефект з ослаблення клінічного прогресування є максимальним на ранній стадії хвороби, після появи клінічних симптомів відбувається прискорене когнітивне зниження (рис. 3) [48; 50]. Саме через те, що пацієнти з більшим КР можуть довше витримувати більший ступінь ХА, перш ніж когнітивний спад стане клінічно очевидним, більший ступінь хвороби довше залишається непомітним [7; 10; 20; 21; 27; 48—52]. При деменції, як при ХП або після інсульту, КР може модулювати результат когнітивного тренування і бути прогностичним критерієм ефективності нейропсихологічної реабілітації [51], оскільки альтернативні або додаткові нейрональні мережі КР можуть вибірково модулювати тяжкість клінічної деменції [12; 28].

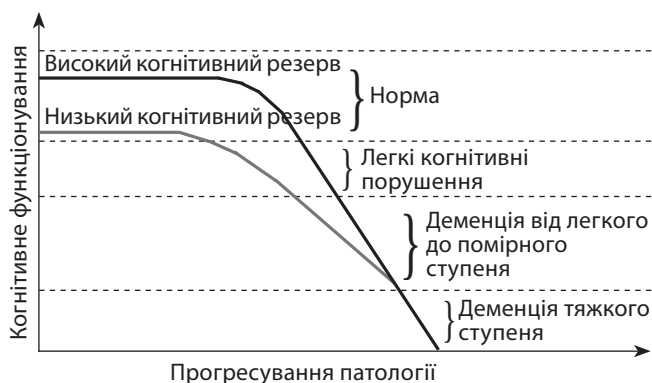


Рис. 3. Вплив рівня когнітивного резерву на прогресування клінічної симптоматики при деменції (за S. Villeneuve, S. Belleville, 2010 [52])

У пацієнтів з першим психотичним епізодом, шизофренією, біполярним розладом та великим депресивним розладом КР розглядають як модератор впливу патології на клінічний перебіг, функціональний результат та когнітивні показники: рівень КР позитивно корелює з (1) ефективністю когнітивного функціонування (швидкість обробки інформації, виконавчі функції, робоча пам'ять, вербальна та зорова пам'ять), (2) якістю психосоціального функціонування, (3) фізичним станом (за SF-36), (4) кращим виходом; високий КР є пов'язаним з пізнішим віком дебюту [29; 53—56]. При першому психотичному епізоді КР впливає на перебіг лікування і реабілітації [29; 54] при шизофренії визначення рівня КР має клінічну важливість для створення/призначення програм соціально-когнітивної реабілітації [57]. Важливу роль МР і КР відіграють у розвитку та тяжкості наркоманій, їх лікуванні та прогнозі виходів (ймовірність і кількість рецидивів, абстиненція, прихильність до лікування): низькі МР і КР збільшують ймовірність початку вживання наркотичних речовин, тоді як високий КР послаблює вплив уживання наркотичної речовини на когнітивні показники, сприяє результативному лікуванню [9]. При тяжких формах залежності від психоактивних речовин КР може модулювати перебіг відміни та вплив часу невживання на показники когнітивних функцій, зокрема пам'яті [58].

У підсумку, співвідношення тяжкості порушень мозку з рівнем МР і КР до хвороби визначає ступінь проявів клінічних симптомів, перебіг та ступінь відновлення, оскільки високі МР і КР є пов'язаними:

- 1) з вищим рівнем когнітивних можливостей до початку когнітивного спаду;
- 2) зі зменшенням ризику легких когнітивних порушень та/або деменції, навіть якщо є патологічні зміни мозку;
- 3) із затримкою маніфестації симптомів когнітивних порушень **на початку** патологічних змін мозку, що їх спричинили старіння або захворювання;
- 4) з компенсуванням більшої кількості/об'єму пошкоджень нейрональних мереж та структур, що забезпечують когнітивне функціонування;

5) з кращою здатністю переносити наслідки поступового накопичення патології при недементних когнітивних порушеннях, зокрема завдяки вищому рівню когнітивних результатів;

6) з кращими результатами відновлення, як за швидкістю, так і за ступенем, після гострих уражень мозку (ЧМТ, інсульт);

7) з кращими результатами моторної і когнітивної реабілітації при використанні роботизованих/комп'ютеризованих пристроїв, віртуальної реальності і т. ін.;

8) з більш значним зниженням когнітивних функцій, що відбувається швидшими темпами, **після прояву клінічних симптомів деменції** (див. рис. 3).

Неврахування рівня КР може призвести до помилок під час діагностування когнітивних змін, оскільки стандартні клінічні когнітивні тести при високому КР можуть не виявити когнітивні порушення, що клінічно проявляються пізніше на більш тяжкій стадії; при низькому КР ці тести можуть призвести до помилкового діагнозу когнітивного зниження.

Має бути врахований також зв'язок рівня КР з ефективністю різних реабілітаційних програм, оскільки особи з вищим КР можуть отримати вигоду від таких видів нетрадиційної реабілітації, що більше стимулюють (наприклад, роботизована, віртуальна реальність), тоді як у осіб з низьким КР складні види реабілітації знижують настрій та прихильність до тренувань.

Отже, поглиблення знань про МР і КР може істотно поліпшити наше розуміння індивідуальних відмінностей і дати змогу прогнозувати та вчасно діагностувати початок когнітивного зниження, поліпшити через проксі-змінні досвіду життя результати реабілітації і профілактики когнітивних порушень та деменції.

Список літератури

1. Person-specific contribution of neuropathologies to cognitive loss in old age / P. A. Boyle, L. Yu, R. S. Wilson [et al.] // Ann. Neurol. 2018. Vol. 83. P. 74—83. DOI: 10.1002/ana.25123.
2. Cognitive Reserve and Age Predict Cognitive Recovery after Mild to Severe Traumatic Brain Injury / E. E. Fraser, M. G. Downing, K. Biernacki [et al.] // J. Neurotrauma. 2019. Vol. 36. No. 19. P. 2753—2761. DOI: 10.1089/neu.2019.6430.
3. Cognitive reserve index and functional and cognitive outcomes in severe acquired brain injury: A pilot study / D. Bertoni, F. Petraglia, B. Basagni [et al.] // Appl. Neuropsychol. Adult. 2020. Vol. 14. P. 1—11. DOI: 10.1080/23279095.2020.1804910.
4. Theoretical frameworks and approaches used within the reserve, resilience and protective factors professional interest area of the Alzheimer's Association International Society to Advance Alzheimer's Research and Treatment / D. Bartrés-Faz, E. Arenaza-Urquijo, M. Ewers [et al.] // Alzheimer's Dement (Amst). 2020. Vol. 12. No. 1: e12115. DOI: 10.1002/dad2.12115.
5. Whitepaper: Defining and investigating cognitive reserve, brain reserve, and brain maintenance / Y. Stern, E. M. Arenaza-Urquijo, D. Bartrés-Faz [et al.] // Alzheimers Dement. 2020. Vol. 16. No. 9. P. 1305—1311. DOI: 10.1016/j.jalz.2018.07.219.

6. Stern Y. An approach to studying the neural correlates of reserve // *Brain Imag. Behav.* 2017. Vol. 11. No. 2. P. 410—416. DOI: 10.1007/s11682-016-9566-x.
7. Brain reserve, cognitive reserve, compensation, and maintenance: operationalization, validity, and mechanisms of cognitive resilience / Y. Stern, C. A. Barnes, C. Grady [et al.] // *Neurobiol. Aging.* 2019. Vol. 83. P. 124—129. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2019.03.022.
8. Is intracranial volume a suitable proxy for brain reserve? / A. C. van Loenhoud, C. Groot, J. W. Vogel, [et al.] // *Alz. Res. Therapy* 2018. Vol. 10, No. 91. DOI: doi.org/10.1186/s13195-018-0408-5.
9. Highlighting the role of cognitive and brain reserve in the substance use disorder field / D. Cutuli, D. Ladrón de Guevara-Miranda, E. Castilla-Ortega [et al.] // *Curr. Neuropharmacol.* 2019. Vol. 17. No. 11. P. 1056—1070. DOI: 10.2174/1570159X17666190617100707.
10. Pettigrew C., Soldan A. Defining cognitive reserve and implications for cognitive aging // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2019. Vol. 19. No. 1. P. 1. DOI: 10.1007/s11910-019-0917-z.
11. Relationship between risk factors and brain reserve in late middle age: implications for cognitive aging / B. J. Neth, J. Graff-Radford, M. M. Mielke [et al.] // *Front. Aging Neurosci.* 2020. Vol. 11. P. 355. DOI: 10.3389/fnagi.2019.00355.
12. Network-based substrate of cognitive reserve in Alzheimer's disease / L. Serra, M. Mancini, M. Cercignani [et al.] // *J. Alzheimers. Dis.* 2017. Vol. 55. No. 1. P. 421—430. DOI: 10.3233/JAD-160735.
13. Cognitive reserve relates to functional network efficiency in Alzheimer's disease / M. Weiler, R. F. Casseb, B. M. Campos [et al.] // *Front. Aging Neurosci.* 2018. Vol. 10. P. 255. DOI: 10.3389/fnagi.2018.00255.
14. Neural substrates of cognitive reserve in Alzheimer's disease spectrum and normal aging / D. H. Lee, P. Lee, S. W. Seo [et al.] // *Neuroimage.* 2019. Vol. 186. P. 690—702. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2018.11.053.
15. Preserved network functional connectivity underlies cognitive reserve in multiple sclerosis / T. A. Fuchs, R. H. B. Benedict, A. Bartnik [et al.] // *Hum. Brain Mapp.* 2019. Vol. 40. P. 5231—5241. DOI: 10.1002/hbm.24768.
16. Impact of cognitive reserve and structural connectivity on cognitive performance in multiple sclerosis / E. Lopez-Soley, E. Solana, E. Martínez-Heras [et al.] // *Front. Neurol.* 2020. DOI: doi.org/10.3389/fneur.2020.581700.
17. Instruments for measuring cognitive reserve: a systematic review / T. Landenberger, N. O. Cardoso, C. R. Oliveira, I. I. L. Argimon // *Psicologia: Teoria e Prática.* 2019. Vol. 21. No. 2. P. 58—74. DOI: 10.5935/1980-6906/psicologia.v21n2p58-74.
18. Opdebeeck C. Cognitive reserve and cognitive function in healthy older people: a meta-analysis / C. Opdebeeck, A. Martyr, L. Clare // *Aging, Neuropsychology, and Cognition.* 2016. Vol. 23. Issue 1, P. 40—60. DOI: 10.1080/13825585.2015.1041450.
19. Cognitive reserve, leisure activity, and neuropsychological profile in the early stage of cognitive decline / S. Y. Lee, J. M. Kang, D. J. Kim [et al.] // *Front. Aging Neurosci.* 2020. Vol. 26. No. 12: 590607. DOI: 10.3389/fnagi.2020.590607.
20. Cognitive reserve, Alzheimer's neuropathology, and risk of dementia: a systematic review and meta-analysis / M. E. Nelson, D. J. Jester, A. J. Petkus, R. Andel // *Neuropsychol. Rev.* 2021. P. 1—18. DOI: 10.1007/s11065-021-09478-4.
21. The risk of dementia in relation to cognitive and brain reserve / S. Lamballais, J. L. Zijlmans, M. W. Vernooij [et al.] // *J. Alzheimers. Dis.* 2020. Vol. 77. No. 2. P. 607—618. DOI: 10.3233/JAD-200264.
22. Schoentgen B. Environmental and cognitive enrichment in childhood as protective factors in the adult and aging brain / B. Schoentgen, G. Gagliardi, B. Défontaines // *Front. Psychol.* 2020. DOI: https://doi.org/10.3389/fpsyg.2020.01814.
23. Cognition in multiple sclerosis: between cognitive reserve and brain volume / G. Fenu, L. Lorefice, M. Arru [et al.] // *J. Neurol. Sci.* 2018. Vol. 386. P. 19—22. DOI: 10.1016/j.jns.2018.01.011.
24. Cognitive reserve moderates the impact of subcortical gray matter atrophy on neuropsychological status in multiple sclerosis / C. M. Modica, N. Bergsland, M. G. Dwyer [et al.] // *Mult. Scler.* 2016. Vol. 22. No. 1. P. 36—42. DOI: 10.1177/1352458515579443.
25. Cognitive reserve is associated with quality of life: a population-based study / E. Lara, A. Koyanagi, F. Caballero [et al.] // *Exp. Gerontol.* 2017. Vol. 87. Pt A. P. 67—73. DOI: 10.1016/j.exger.2016.10.012.
26. Umarova R. M. Adapting the concepts of brain and cognitive reserve to post-stroke cognitive deficits: Implications for understanding neglect // *Cortex.* 2017. Vol. 97. P. 327—338. DOI: 10.1016/j.cortex.2016.12.006.
27. Cognitive reserve predicts future executive function decline in older adults with Alzheimer's disease pathology but not age-associated pathology / C. McKenzie, R. S. Bucks, M. Weinborn [et al.] // *Neurobiol. Aging.* 2020. Vol. 88. P. 119—127. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2019.12.022.
28. Clinical dementia severity associated with ventricular size is differentially moderated by cognitive reserve in men and women / S. Sapkota, J. Ramirez, D. T. Stuss [et al.] // *Alzheimers Res. Ther.* 2018. Vol. 10. No. 1. P. 89. DOI: 10.1186/s13195-018-0419-2.
29. Cognitive reserve as an outcome predictor: first-episode affective versus non-affective psychosis / S. Amoretti, B. Cabrera, C. Torrent [et al.] // *Acta Psychiatr. Scand.* 2018. Vol. 138. No. 5. P. 441—455. DOI: 10.1111/acps.12949.
30. Cognitive reserve impacts on disability and cognitive deficits in acute stroke / R. M. Umarova, C. Sperber, C. P. Kaller [et al.] // *J. Neurol.* 2019. Vol. 266. No. 10. P. 2495—2504. DOI: 10.1007/s00415-019-09442-6.
31. A positive relationship between cognitive reserve and cognitive function after stroke: dynamic proxies correlate better than static proxies / M. Gil-Pagés, R. Sánchez-Carrión, J. M. Tormos [et al.] // *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 2019. Vol. 25. No. 9. P. 910—921. DOI: 10.1017/S1355617719000638.
32. Cognitive reserve as a useful variable to address robotic or conventional upper limb rehabilitation treatment after stroke: a multicentre study of the Fondazione Don Carlo Gnocchi / L. Padua, I. Imbimbo, I. Aprile [et al.] // *Eur. J. Neurol.* 2020. Vol. 27. No. 2. P. 392—398. DOI: 10.1111/ene.14090.
33. Cognitive reserve, cognition, and regional brain damage in MS: a 2-year longitudinal study / M. A. Rocca, G. C. Riccitelli, A. Meani [et al.] // *Mult. Scler.* 2019. Vol. 25. No. 3. P. 372—381. DOI: 10.1177/1352458517750767.
34. Does cognitive reserve play any role in multiple sclerosis? A meta-analytic study / G. Santangelo, M. Altieri, A. Gallo, L. Trojano // *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2019. Vol. 30. P. 265—276. DOI: 10.1016/j.msard.2019.02.017.
35. Cognitive and brain reserve in multiple sclerosis — a cross-sectional study / P. Ifantopoulou, A. K. Artemiadis, C. Bakirtzis [et al.] // *Ibid.* 2019. Vol. 35. P. 128—134. DOI: 10.1016/j.msard.2019.07.027.
36. The role of cognitive reserve in multiple sclerosis: a cross-sectional study in 526 patients / A. Artemiadis, C. Bakirtzis, P. Ifantopoulou [et al.] // *Ibid.* 2020. Vol. 41: 102047. DOI: 10.1016/j.msard.2020.102047.

37. The protective effects of high-education levels on cognition in different stages of multiple sclerosis / C. de Medeiros Rimkus, I. M. Bello Avolio, E. C. Miotto [et al.] // *Ibid.* 2018. Vol. 22. P. 41—48. DOI: 10.1016/j.msard.2018.03.001.
38. Golja K. Cognitive reserve and depression predict subjective reports of successful aging / K. Golja, A. M. Daugherty, V. Kavcic // *Arch. Gerontol. Geriatr.* 2020. Vol. 90: 104137. DOI: 10.1016/j.archger.2020.104137.
39. The role of cognitive reserve in cognitive aging: what we can learn from Parkinson's disease / N. Ciccirelli, M. R. Lo Monaco, D. Fusco [et al.] // *Aging Clin. Exp. Res.* 2018. Vol. 30. No. 7. P. 877—880. DOI: 10.1007/s40520-017-0838-0.
40. The association of cognitive reserve with motor and cognitive functions for different stages of Parkinson's disease / S. Guzzetti, F. Mancini, A. Caporali [et al.] // *Exp. Gerontol.* 2019. Vol. 115. P. 79—87. DOI: 10.1016/j.exger.2018.11.020.
41. The impact of cognitive reserve on the effectiveness of balance rehabilitation in Parkinson's disease / G. Piccinini, I. Imbimbo, D. Ricciardi [et al.] // *Eur. J. Phys. Rehabil. Med.* 2018. Vol. 54. No. 4. P. 554—559. DOI: 10.23736/S1973-9087.17.04837-7.
42. The effects of cognitive reserve and lifestyle on cognition and dementia in Parkinson's disease — a longitudinal cohort study / J. Vol. Hindle, C. S. Hurt, D. J. Burn [et al.] // *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 2016. Vol. 31. No. 1. P. 13—23. DOI: 10.1002/gps.4284.
43. The role of cognitive reserve in recovery from traumatic brain injury / K. A. Steward, R. Kennedy, T. A. Novack [et al.] // *J. Head. Trauma Rehabil.* 2018. Vol. 33. No. 1. E18—E27. DOI: 10.1097/HTR.0000000000000325.
44. The Association of cognitive reserve in chronic-phase functional and neuropsychological outcomes following traumatic brain injury / J. B. Leary, G. Y. Kim, C. L. Bradley [et al.] // *Ibid.* 2018. Vol. 33. No. 1. E28-E35. DOI: 10.1097/HTR.0000000000000329.
45. Donders J., Stout J. The influence of cognitive reserve on recovery from traumatic brain injury // *Arch. Clin. Neuropsychol.* 2019. Vol. 34. No. 2. P. 206—213. DOI: 10.1093/arclin/acy035.
46. Hua M., Min J. Postoperative cognitive dysfunction and the protective effects of enriched environment: a systematic review // *Neurodegener. Dis.* 2021. P. 1—10. DOI: 10.1159/000513196.
47. Almeida-Meza P. Markers of cognitive reserve and dementia incidence in the English Longitudinal Study of Ageing / P. Almeida-Meza, A. Steptoe, D. Cadar // *Br. J. Psychiatry.* 2020. P. 1—9. DOI: 10.1192/bjp.2020.54.
48. Differential effects of cognitive reserve and brain reserve on cognition in Alzheimer disease / C. Groot, A. C. van Loenhoud, F. Barkhof [et al.] // *Neurology.* 2018. Vol. 90. No. 2. e149-e156. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004802.
49. Cognitive reserve, brain reserve, APOEε4, and cognition in individuals with subjective cognitive decline in the SILCODE study / K. Yang, G. Chen, C. Sheng [et al.] // *J. Alzheimers. Dis.* 2020. Vol. 76. No. 1. P. 249—260. DOI: 10.3233/JAD-200082.
50. Cognitive reserve and clinical progression in Alzheimer disease: a paradoxical relationship / A. C. van Loenhoud, W. M. van der Flier, A. M. Wink [et al.] // *Neurology.* 2019. Vol. 93 (4): e334-346. DOI: 10.1212/WNL.0000000000007821.
51. Cognitive reserve in dementia: implications for cognitive training / S. Mondini, I. Madella, A. Zangrossi [et al.] // *Front. Aging Neurosci.* 2016. Vol. 8. P. 84. DOI: 10.3389/fnagi.2016.00084.
52. Villeneuve, S., Belleville S. Cognitive reserve and neuronal changes associated with aging // *Psychologie & Neuropsychiatrie du vieillissement.* 2010. Vol. 8. No. 2. P. 133—140. DOI: 10.1684/pnv.2010.0214.
53. Cognitive reserve in bipolar disorder: relation to cognition, psychosocial functioning and quality of life / C. Anaya, C. Torrent, F. F. Caballero [et al.] // *Acta Psychiatr. Scand.* 2016. Vol. 133. No. 5. P. 386—398. DOI: 10.1111/acps.12535.
54. The impact of cognitive reserve in the outcome of first-episode psychoses: 2-year follow-up study / S. Amoretti, M. Bernardo, C. M. Bonnin [et al.] // *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2016. Vol. 26. No. 10. P. 1638—1648. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2016.07.003.
55. High cognitive reserve in bipolar disorders as a moderator of neurocognitive impairment / I. Grande, J. Sanchez-Moreno, B. Sole [et al.] // *Journal of Affective Disorders.* 2017. Vol. 208. P. 621—627. DOI: 10.1016/j.jad.2016.10.012.
56. The effects of cognitive reserve and depressive symptoms on cognitive performance in major depression and bipolar disorder / A. Ponsoni, L. Damiani Branco, C. Cotrena [et al.] // *Ibid.* 2020. Vol. 274. P. 813—818. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.05.143>.
57. Cognitive reserve profiles in chronic schizophrenia: effects on theory of mind performance and improvement after training / M. Buonocore, M. Bechi, P. Uberti [et al.] // *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 2018. Vol. 24. No. 6. P. 563—571. DOI: 10.1017/S1355617718000012.
58. Papel de la reserva cognitiva en la recuperación cognitiva de pacientes que han sufrido una adicción grave a sustancias / A. Fernandez-Del Olmo, M. Cruz-Cortes, C. Conde [et al.] // *Rev. Neurol.* 2019. Vol. 69. No. 8. P. 323—331. DOI: 10.33588/rn.6908.2019095.

Надійшла до редакції 5.05.2021

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», м. Харків, Україна; e-mail: irinanikishkova@ukr.net

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

В. В. Огоренко, А. В. Шорніков
НЕПСИХОТИЧНІ ПСИХІЧНІ РОЗЛАДИ
У ХВОРИХ З АСЕПТИЧНИМ НЕКРОЗОМ ГОЛОВКИ СТЕГНОВОЇ КІСТКИ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

В. В. Огоренко, А. В. Шорніков
Непсихотические психические расстройства у больных с асептическим некрозом головки бедренной кости
(обзор литературы)

V. V. Ogorenko, A. V. Shornikov
Nonpsychotic mental disorders in patients with aseptic necrosis of the femoral head
(literature review)

Останніми роками повідомляється про суттєві успіхи у наданні хірургічної допомоги пацієнтам з асептичним некрозом головки стегнової кістки. Зважаючи на єдність психічних і соматичних факторів, а також дані стосовно взаємовпливу психічних факторів та інших хронічних захворювань кульшових суглобів, передбачається суттєвий зв'язок між непсихотичними психічними розладами та асептичним некрозом головки стегнової кістки. Метою цього огляду було ознайомлення з сучасними даними про психічні розлади в осіб цієї категорії. Тривалий вплив стресу, зокрема через больовий синдром, з активацією симпато-адреналової системи, з одного боку, і підтриманням високого рівня тривоги через невротичні механізми психологічного захисту, з другого, можуть призводити до уражень суглобів через зниження кількості симпатичних нервових волокон. Наявні дані про поширеність тривоги та депресії у китайських пацієнтів свідчать, що майже кожен п'ятий пацієнт має клінічно значущі симптоми. Стадія захворювання (потреба у оперативному лікуванні) та коморбідні захворювання достовірно збільшують ризик тривоги та депресії. Велику увагу надають проблемам вживання алкоголю пацієнтами та зв'язку між зловживанням алкоголем та виникненням асептичного некрозу. Наявність обмежень у рухах порушує не тільки фізичний, а і психологічний компонент якості життя. Фізичний і психологічний дискомфорт, біль, зниження якості життя є факторами, що знижують готовність брати участь у профілактичних заходах, що в підсумку призводить до потреби більш радикального хірургічного втручання. Огляд фахівцем з психічного здоров'я до операції на кульшовому суглобі дає змогу досягти кращих результатів у відстроченому періоді відновного лікування.

Ключові слова: депресія, тривога, якість життя, аваскулярний некроз, алкоголь

В последние годы сообщается о существенных успехах в оказании хирургической помощи пациентам с асептическим некрозом головки бедренной кости. Учитывая единство психических и соматических факторов, а также данные о взаимовлиянии психических факторов и других хронических заболеваний тазобедренных суставов, предполагается существенная связь между непсихотическими психическими расстройствами и асептическим некрозом головки бедренной кости. Целью настоящего обзора является ознакомление с современными данными о психических расстройствах у лиц этой категории. Длительное воздействие стресса, в частности из-за болевого синдрома с активацией симпатоадреналовой системы, с одной стороны, и поддержанием высокого уровня тревоги за счет невротических механизмов психологической защиты, с другой, могут приводить к поражениям суставов из-за снижения количества симпатических нервных волокон. Имеющиеся данные о распространенности тревоги и депрессии у китайских пациентов свидетельствуют, что почти каждый пятый пациент имеет клинически значимые симптомы. Стадия заболевания (потребность в оперативном лечении) и коморбидные заболевания достоверно увеличивают риск тревоги и депрессии. Значительное внимание уделяется проблемам употребления алкоголя пациентами и связи между злоупотреблением алкоголем и возникновением асептического некроза. Наличие ограничений в движениях нарушает не только физический, но и психологический компонент качества жизни. Физический и психологический дискомфорт, боль, снижение качества жизни являются факторами, снижающими готовность участвовать в профилактических мероприятиях, что в итоге приводит к необходимости более радикального хирургического вмешательства. Осмотр специалистом по психическому здоровью перед операцией на тазобедренном суставе позволяет достичь лучших результатов в отсроченном периоде восстановительного лечения.

Ключевые слова: депрессия, тревога, качество жизни, аваскулярный некроз, алкоголь

Recently it has been reported of significant progress in the providing of surgical care to patients with aseptic necrosis of the femoral head. Given the unity of mental and somatic factors, as well as data on the interaction of mental factors and other chronic diseases of the hip joint, there is a significant link between non-psychotic mental disorders and aseptic necrosis of the femoral head. The aim of this review was to present current data on psychiatric disorders in patients of this category. Prolonged stress exposure, in particular due to pain, with activation of the sympathoadrenal system on the one hand and maintaining a high level of anxiety due to neurotic mechanisms of psychological protection on the other hand can lead to joint damage due to reduced sympathetic nerve fibers. Available data for incidence of anxiety and depression in Chinese patients show that almost every fifth patient has clinically significant symptoms. The stage of the disease (the need for surgical treatment) and comorbid diseases significantly increase the risk of anxiety and depression. Considerable attention is paid to the patient's alcohol consumption problems and the relationship between alcohol abuse and the occurrence of aseptic necrosis. The presence of restrictions in movements influent not only to the physical, but also to the mental components of the quality of life. Physical and mental discomfort, pain, low quality of life are factors that reduce the willingness to participate in preventive measures, which ultimately leads to the need for more radical surgical intervention. Evaluation by a mental health professional before hip surgery allows for better results in the delayed recovery period.

Key words: depression, anxiety, quality of life, avascular necrosis, alcohol

Асептичний некроз головки стегнової кістки (АНГСК) — мультифакторіальне захворювання переважно людей молодого віку, що приводить до розвитку вторинного важкого остеоартрозу кульшових суглобів з частою подальшою інвалідизацією. Є відмінності в термінології — тоді як назва захворювання у вітчизняній літературі підкреслює асептичну природу патології, в англійських джерелах застосовують термін «остеонекроз» або «аваскулярний некроз». АНГСК — важка хронічна поширена патологія, частота якої, за даними різних авторів, становить від 1,2 до 12 % від усіх дегенеративних захворювань опорно-рухового апарату.

На сьогодні точна поширеність АНГСК невідома, захворюваність, за оцінками, становить від 20 до 30 тис. вперше діагностованих пацієнтів щороку в США [цит. за 1]. Для південно-корейської популяції поширеність АНГСК становила 28,91 на 100 тис. населення в середньому за 5-річний період [2]. Діагностика і лікування АНГСК значною мірою залежить від оснащеності центрів, в яких спостерігаються такі хворі. АНГСК вражає людей будь-якого віку, хоча найчастіше спостерігається у пацієнтів віком від 30 до 65 років [цит. за 1] та характеризується неспецифічними симптомами болю в паху й обмеженням рухів стегна. Співвідношення чоловіків та жінок змінюється залежно від супутніх захворювань. Наприклад, пов'язаний з алкоголем АНГСК частіше спостерігається у чоловіків, тоді як АНГСК, асоційований із системним червоним вовчаком, частіше спостерігається у жінок [цит. за 1]. Серйозною медико-соціальною проблемою є велика поширеність захворювання, особливо серед осіб працездатного віку, та втрата професійних і соціальних навичок.

АНГСК можна поділити на дві основні категорії: травматичний і нетравматичний. Основними етіологічними факторами травматичного АНГСК є перелом головки і шийки стегна, перелом вертлюжної западини, вивих стегна, а також важке розтягнення або забій стегна (без перелому, з внутрішньосуглобовою гематомою). Основними причинами нетравматичного АНГСК є терапія кортикостероїдами, зловживання алкоголем, дисліпідемія, серповидно-клітинна анемія, генетична схильність тощо [1—5]. Проте для великої кількості пацієнтів неможливо встановити етіологічний фактор.

Допоки недостатньо вивчено вплив психічних факторів на перебіг патологій кульшового суглобу, зокрема АНГСК. Пацієнти з патологією кульшового суглоба в структурі симптомів захворювання можуть мати сильний катастрофічний біль, неспокій і депресію. Виявлення цих факторів і розуміння психосоціального впливу можуть допомогти поліпшити результати лікування пацієнтів, а періопераційна мультидисциплінарна оцінка може бути корисною частиною комплексного ортопедичного лікування [6].

У хворих з гострими соматичними станами можуть спостерігатися різноманітні порушення психічної сфери неспокійного реєстру [7]. Клінічні

прояви психічних порушень при ураженнях кульшового суглобу переважно зумовлені функціональними психічними порушеннями, що виникають внаслідок реагування на сам факт захворювання, та виражені неспокійними психічними розладами: тривожними, фобічними, депресивними, іпохондричними та астеничними. Одним з факторів, асоційованих з вираженістю деструкції кульшового суглобу, є вихідна клінічно значуща втома — суб'єктивне переживання, яке істотно знижує якість життя хворих і в різному ступені опосередковується низкою соматичних і психічних факторів, найбільш значущими з яких є вираженість болю і наявність депресивних розладів [8]. Також зі ступенем ураження суглобу асоціюється і тривалість розладів тривожно-депресивного спектра [8].

З'ясовано, що при остеоартрозі рання діагностика і лікування тривожних і депресивних розладів може поліпшити як психічне здоров'я цих осіб, так і їхню реакцію на лікування [9]. За даними вітчизняних досліджень, поширеність у хворих на остеоартроз депресивних розладів становить 24,8 %, неврастениї — 16,2 %, тривожних та фобічних розладів — 18,1 %, розладів особистості — 7,6 % [10].

Дані досліджень дають змогу стверджувати, що поширеність тривоги і депресії при остеоартриті взаємопов'язані з кількістю уражених суглобів, інтенсивністю болю і важкістю перебігу захворювання. Біль, в свою чергу, пов'язаний з депресією і її повторенням. Поточний біль при остеоартриті зумовлює майбутню втому, інвалідність і пригнічений настрій, а супутня депресія пов'язана з чималими фізичними обмеженнями [цит. за 11].

Доведений вплив тривожно-депресивних розладів і на ревматоїдний артрит: на тлі редукції симптомів тривоги і депресивних розладів виявлено статистично значущий позитивний вплив психофармакотерапії на ефективність терапії ревматоїдного артриту, зокрема частоту досягнення ремісії, а також вираженість болю і функціональної недостатності [8].

Депресія у пацієнтів, молодших за 60 років, із переломами шийки стегнової кістки може збільшити післяопераційний ризик АНГСК та суттєво вплинути на якість життя пацієнтів [12].

Психічні розлади не тільки чинять негативний вплив на якість життя і соціальні функції, але також корелюють з виникненням і погіршенням різних хронічних захворювань і дезадаптивної поведінки. Дослідження показали, що тривога і депресія можуть спричинити сильний біль і мати міцний зв'язок з різними захворюваннями [13].

Відповідно до консенсусу, основними мішенями у лікуванні АНГСК є вираженість болю, обсяг рухів згинання стегна та відстань, яку пацієнт може подолати при ходьбі [14]. Ці самі ж фактори, безумовно, впливають на якість життя, зокрема компоненти, пов'язані зі здоров'ям. А беручи до уваги, що АНГСК вражає переважно осіб молодого віку з підвищеною потребою в русі і фізичній активності, його симптоми

призводять до істотного погіршення у повсякденному житті, що згодом може спричиняти психологічні ефекти.

Під час дослідження клінічно значущих тривоги і депресії у китайських пацієнтів молодого і середнього віку з АНГСК їхня поширеність становила 20,4 % і 21,8 % відповідно. Факторами ризику тривоги є стадія АНГСК ($OR = 5,383$), а факторами ризику депресії — жіноча стать ($OR = 2,853$), коморбідні захворювання ($OR = 4,243$) і стадія захворювання ($OR = 16,963$) [13], де OR — співвідношення шансів.

За даними Mouzas та співавт., у пацієнтів з АНГСК виявлені вищі показники «соматичні симптоми депресії», «соціальна дисфункція» порівняно з контрольною групою [15]. Вивчаючи механізми копіngu у таких пацієнтів, автори встановили вищі величини певних стратегій, як-от «спотворення зображення» та «самопожертва» [15].

У дослідженні пацієнтів з АНГСК Kubo та співавт. вказують, що оперативне лікування поліпшує психологічний компонент здоров'я, зокрема рольове функціонування, зумовлене емоційним станом, та соціальне функціонування [16]. Водночас двостороннє ураження суглобів призводить до більш вираженого зниження якості життя, як психологічного, так і фізичного компонентів здоров'я [17].

Важливим фактором успішності лікування також є суб'єктивна задоволеність пацієнта його результатами. Встановлено, що поганий передопераційний психічний стан (низькі бали психологічного компонента здоров'я за SF-36) і літній вік є незалежними факторами ризику післяопераційної незадоволеності [18]. У педіатричних пацієнтів з АНГСК також визначають нижчу якість життя, ніж у здорових, за всіма оцінюваними сферами [19].

За даними експериментального дослідження Li та співавт., АНГСК може бути пов'язаний зі зменшенням кількості симпатичних нервових волокон. Це реалізується як прозапальний стимул через α -адренергічні шляхи (які призводять до сильної вазоконстрикції невеликих артеріальних судин) [20]. Таким способом симпатичні нервові волокна, розташовані навколо некротичної тканини, скорочуються, аби поліпшити мікроциркуляцію завдяки розширенню кровеносних судин. Цей механізм може пояснювати вплив хронічного стресу на ризики розвитку АНГСК внаслідок тривалого впливу стресу з активацією симпатoadреналової системи, з одного боку, і підтримання високого рівня тривоги через невротичні механізми психологічного захисту — з другого [21]. Джерелом підтримання рівня стресу і тривоги, серед інших факторів, можуть бути вплив хронічного болю та порушення функцій опори та ходьби уражених кінцівок — облігатні симптоми АНГСК. Виходячи з запропонованих підходів, важливим у успішній реабілітації хворих на АНГСК є не тільки відновлення функцій уражених суглобів, а й надання адекватної психологічної допомоги, що може бути особливо важливим при однобічному ураженні суглоба.

З огляду на мультиваріантність етіології АНГСК та дані, що поширеність та коефіцієнти ризику виникнення депресивних симптомів підвищуються за наявності хронічних захворювань та з кількістю супутніх захворювань, особливо у осіб середнього віку (відносний ризик $RR = 1,939$), слід більше уваги надавати супутній психічній патології, особливо неспихотичного рівня [22].

За даними літератури відзначають підвищений ризик АНГСК для осіб, що регулярно вживають алкоголь, і визначена чітка залежність від дози алкоголю: відносні ризики АНГСК становлять 3,3, 9,8 і 17,9 для поточних споживачів алкоголю менше ніж 400 мл/тиждень, від 400 мл/тиждень до 1000 мл/тиждень і більше ніж 1000 мл/тиждень алкоголю відповідно [23]. Такий вплив алкоголю може реалізовуватися через його безпосередню здатність спричиняти адіпогенез, зменшувати остеогенез в стромі кісткового мозку і виробляти внутрішньоклітинні ліпідні відкладення, що призводять до загибелі остеоцитів, та, відповідно, може бути пов'язано з розвитком остеонекрозу, особливо в осіб з тривалим та надмірним вживанням алкоголю [24]. Вживання алкоголю має кумулятивний ефект на розвиток АНГСК, з урахуванням зв'язку між тривалістю вживання алкоголю і розвитком АНГСК. Був виявлений значущий зв'язок між вживанням алкоголю, бічним ураженням (поширеність 76,3 %) і великим ураженням (поширеність 84,2 %); а поширеність для бічного локалізованого великого ураження становила 91,6 % [25].

Зазначимо, що на нашу думку, не слід однозначно вважати АНГСК, пов'язаний з алкоголем, нетравматичним варіантом АНГСК [1], оскільки загальновідомий вплив алкоголю на ризики виникнення травм. А з огляду на певну соціальну несхвальність алкогольної залежності та часту наявність розладів пам'яті у структурі алкогольного сп'яніння, цінність анамнестичних даних стосовно травм і падіння на суглоби в осіб з високим рівнем вживання алкоголю є сумнівною.

Неоднозначними щодо зв'язку генетичних особливостей і випадків АНГСК, пов'язаних з алкоголем, є результати роботи Guo та співавт. [26], які з'ясували, що CARMEN/MiR143HG (некодуюча РНК, пов'язана з енхансером серцевої мезодерми) пов'язаний з ризиком некрозу головки стегнової кістки, а причиною некрозу головки стегнової кістки є обструкція мікросудинного кровообігу. Автори не виявили зв'язку між варіантами CARMEN та ризиком АНГСК, індукованим алкоголем, у осіб старших за 45 років, але було виявлено, що є варіанти CARMEN, пов'язані зі зниженим ризиком АНГСК, пов'язаного з алкоголем, у осіб молодших за 45 років.

У лабораторних дослідженнях встановлено, що хронічне порушення циркадного ритму в поєднанні з вживанням великої кількості жирної їжі може потенціювати ураження суглобів [27]. Подібні ж порушення можуть спостерігатися і в структурі тривожних і афективних розладів.

На сьогодні превенція не пов'язаних з травмами випадків АНГСК потребує відмову від надмірного вживання алкоголю, відмову від куріння і зниження дози кортикостероїдів до мінімально можливої терапевтичної дози [1]. Сучасна стратегія профілактики допоки не повною мірою враховує єдність психологічного і соматичного компонентів здоров'я і вплив психічних факторів на перебіг захворювань.

У стратегії профілактики варто зважати на чинники, що знижують готовність брати участь у медичних оглядах: переконання, що людина в цей час здорова; брак часу; переконання, що процедури скринінгу надто складні для розуміння; фізичний біль або негативні емоції, як-от страх, занепокоєння, збентеження та дискомфорт, та переживання негативного досвіду під час попереднього огляду стану здоров'я [28]. Отже, фізичний дискомфорт і біль, які виникають при АНГСК, з одного боку, впливають на збільшення ризиків прогресування захворювання, а з іншого — заважають пацієнтам вчасно звертатися по медичну допомогу, що у підсумку призводить до потреби ендопротезування кульшових суглобів як єдиного варіанта лікування пізніх стадій.

Щодо пацієнтів з АНГСК — слід використовувати цілісний підхід до оцінювання та лікування, подібний до того, що запропонований в рекомендаціях NICE CG177 [29]. Серед іншої інформації про пацієнта варто дізнаватися про настрій та вплив стресу, якість сну, вплив больового синдрому на якість життя, соціальну ізоляцію тощо.

За даними дослідження Richard та співавт. виявлено, що чим більшу кількість симптомів психічного здоров'я (бали за методом оцінки якості життя, пов'язаної зі здоров'ям) зареєстровано до операції на кульшовому суглобі, тим вище прогнозована оцінка болю через шість місяців після оперативного втручання, проте психічні симптоми, про які повідомляли пацієнти, істотно зменшувалися після операції. Пацієнти, які були оглянуті психологом два або більше разів, повідомили про кращі результати через шість місяців після операції, ніж пацієнти, які спостерігалися один раз [30].

З урахуванням накопиченого досвіду щодо особливостей неспсихотичних психічних розладів у хворих на АНГСК, залишаються ще невирішеними питання поширеності тривожно-депресивних розладів і особливостей особистості у означеної категорії осіб, їхній вплив на перебіг АНГСК та післяопераційну реабілітацію, а також вплив на компоненти якості життя, пов'язані зі здоров'ям. Потрібні подальші дослідження для формулювання досконаліших стратегій діагностики та лікування неспсихотичних психічних розладів у пацієнтів з АНГСК, а також визначення їхнього впливу на важкість перебігу захворювання. Одним з варіантів надання допомоги стосовно психічних розладів у осіб з АНГСК є їхня діагностика та корекція фахівцями з психічного здоров'я.

Список літератури

1. Lespasio M. J. Osteonecrosis of the hip: a primer / M. J. Lespasio, N. Sodhi, M. A. Mont // *The Permanente journal*. 2019. Vol. 23. P. 18—100. DOI: <https://doi.org/10.7812/TPP/18-100>.
2. Prevalence of osteonecrosis of the femoral head: a nationwide epidemiologic analysis in Korea / J. S. Kang, S. Park, J. H. Song [et al.] // *The Journal of Arthroplasty*. 2009. Vol. 24, No. 8. P. 1178—1183. DOI: [10.1016/j.arth.2009.05.022](https://doi.org/10.1016/j.arth.2009.05.022).
3. Hernigou P. [Hip osteonecrosis] / P. Hernigou // *La Revue Du Praticien*. 2020. Vol. 70, No. 4. P. 409—415. PMID: 32877099.
4. Мустафин Р. Н. Аvascularный некроз головки бедренной кости / Р. Н. Мустафин, Е. К. Хуснутдинова // *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2017. № 1. С. 27—35. DOI: <https://doi.org/10.17238/PmJ1609-1175.2017.1.27-35>.
5. Guidelines for clinical diagnosis and treatment of osteonecrosis of the femoral head in adults (2019 version) / D. Zhao, F. Zhang, B. Wang [et al.] // *Journal of Orthopaedic Translation*. 2020. Vol. 21. P. 100—110. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jot.2019.12.004>.
6. Pain catastrophizing, anxiety, and depression in hip pathology / S. N. Hampton, P. A. Nakonezny, H. M. Richard, J. E. Wells // *The Bone & Joint Journal*. 2019. Vol. 101-B, No. 7. P. 800—807. DOI: <https://doi.org/10.1302/0301-620X.101B7.BJJ-2018-1309.R1>.
7. Федак Б. С. Непсихотические психические расстройства в клинике соматических заболеваний / Б. С. Федак // *Український вісник психоневрології*. 2014. Т. 22, вип. 3 (80). С. 101—104. URL: <https://uvnppn.com.ua/upload/iblock/e4c/e4c3536ac07e4f93c311fd1e115afe65.pdf>.
8. Рекуррентная депрессия и выраженность суставной деструкции у больных ревматоидным артритом / Абрамкин А. А., Лисицина Т. А., Вельтищев Д. Ю. [и др.] // *Терапевтический архив*. 2020. Т. 92, № 5. С. 22—32. DOI: <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.05.000624>.
9. Nazarinasab M. Investigating mental health in patients with osteoarthritis and its relationship with some clinical and demographic factors / M. Nazarinasab, A. Motamedfar, A. E. Moqadam // *Reumatologia*. 2017. Vol. 55, No. 4. P. 183—188. DOI: <https://doi.org/10.5114/reum.2017.69778>.
10. Роль соматопсихічних взаємодій у патогенезі формування дезадапційної поведінки хворих на коксартроз, які потребують ендопротезування та алгоритм їх діагностики / [І. Д. Спіріна, Є. С. Феденко, С. Ф. Леонов, Т. Й. Шустерман] // *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2013. № 1. С. 77—85. URL: <http://dspace.nbuv.gov.ua/handle/123456789/138741>.
11. Anxiety and depression in patients with osteoarthritis: impact and management challenges / [A. Sharma, P. Kudesia, Q. Shi, R. Gandhi] // *Open Access Rheumatology: Research and Reviews*. 2016. Vol. 8. P. 103—113. DOI: <https://doi.org/10.2147/OARRR.S93516>.
12. Effect of depression on femoral head avascular necrosis from femoral neck fracture in patients younger than 60 years / D. He, Y. Xue, Z. Li [et al.] // *Orthopedics*. 2014. Vol. 37, No. 3. P. e244-e251. DOI: <https://doi.org/10.3928/01477447-20140225-56>.
13. Prevalence of clinical anxiety, clinical depression and associated risk factors in chinese young and middle-aged patients with osteonecrosis of the femoral head / S.-B. Chen, H. Hu, Y.-S. Gao [et al.] // *PLOS ONE*. 2015. Vol. 10, No. 3. P. e0120234. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120234>.
14. How to evaluate the clinical outcome of joint-preserving treatment for osteonecrosis of the femoral head: development of a core outcome set / Z. Xue, J. Sun, T. Li [et al.] // *Journal*

of Orthopaedic Surgery and Research. 2019. Vol. 14, No. 1. P. 317. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13018-019-1364-x>.

15. Psychological distress, personality traits and functional disability in patients with osteonecrosis of the femoral head / O. D. Mouzas, A. H. Zibis, K. S. Bonotis [et al.] // Journal of Clinical Medicine Research. 2014. Vol. 6, No. 5. P. 336—344. DOI: <https://doi.org/10.14740/jocmr.v6i5.1851>.

16. Patient-reported outcomes of femoral osteotomy and total hip arthroplasty for osteonecrosis of the femoral head: a prospective case series study / Y. Kubo, T. Yamamoto, G. Motomura [et al.] // SpringerPlus. 2016. Vol. 5, No. 1. P. 1880. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40064-016-3576-4>.

17. Correlation of functional status of hip with quality of life of patients with osteonecrosis of femoral head (onfh) / Vardhan, H., Sen R., Goni P. V. [et al.] // MOJ Orthopedics & Rheumatology. 2017. Vol. 7, No. 3. P. 00272. DOI: <https://doi.org/10.15406/mojor.2017.07.00272>.

18. Preoperative risk factors for dissatisfaction after total hip arthroplasty among patients with osteonecrosis of the femoral head / G. Takemoto, T. Seki, Y. Osawa [et al.]. Preprint, 2020. DOI: 10.21203/rs.3.rs-103521/v1.

19. Silva L. L. dos S. Quality of life in pediatric patients with avascular necrosis of the femoral head / L. L. dos S. Silva, M. Castelar, M. A. Matos // Ortopedia, Traumatologia, Rehabilitacja. 2016. Vol. 18, No. 5. P. 445—449. DOI: <https://doi.org/10.5604/15093492.1226274>.

20. Alterations of sympathetic nerve fibers in avascular necrosis of femoral head / [D. Li, P. Liu, Y. Zhang, M. Li] // International Journal of Clinical and Experimental Pathology. 2015. Vol. 8, No. 9. P. 10947—10952. PMID: 26617812.

21. Огоренко В. В. Інтегративний підхід в генезі психосоматичних розладів з позицій концепцій про особистість / В. В. Огоренко, А. В. Шорніков // Вісник проблем біології і медицини. 2019. Вип. 4 (2). С. 14—17. DOI: 10.29254/2077-4214-2019-4-2-154-14-17.

22. The relationship between multiple chronic diseases and depressive symptoms among middle-aged and elderly populations: results of a 2009 Korean community health survey of 156,747 participants / J. Seo, B. Choi, S. Kim [et al.] // BMC Public Health. 2017. Vol. 17, No. 1. P. 844. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12889-017-4798-2>.

23. Influence of alcohol intake, cigarette smoking, and occupational status on idiopathic osteonecrosis of the femoral head / K. Matsuo, T. Hirohata, Y. Sugioaka [et al.] // Clinical Orthopaedics and Related Research. 1988. No. 234. P. 115—123. PMID: 3409564.

24. Alcohol-induced adipogenesis in bone and marrow: a possible mechanism for osteonecrosis / Y. Wang, Y. Li, K. Mao [et al.] // Clinical Orthopaedics and Related Research. 2003. No. 410. P. 213—224. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.blo.0000063602.67412.83>.

25. The natural history of asymptomatic osteonecrosis of the femoral head / J. S. Kang, K. H. Moon, D. G. Kwon [et al.] //

International Orthopaedics. 2013. Vol. 37, No. 3. P. 379—384. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00264-013-1775-y>.

26. Correlation analysis between carmen variants and alcohol-induced osteonecrosis of the femoral head in the Chinese population / Y. Guo, Y. Cao, S. Gong [et al.] // BMC Musculoskeletal Disorders. 2020. Vol. 21, No. 1. P. 547. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12891-020-03553-2>.

27. Osteoarthritis-like pathologic changes in the knee joint induced by environmental disruption of circadian rhythms is potentiated by a high-fat diet / R. Kc, X. Li, C. B. Forsyth [et al.] // Scientific Reports. 2015. Vol. 5. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep16896>.

28. Chien S.-Y. Why people do not attend health screenings: factors that influence willingness to participate in health screenings for chronic diseases / S.-Y. Chien, M.-C. Chuang, I.-P. Chen // International Journal of Environmental Research and Public Health. 2020. Vol. 17, No. 10. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph17103495>.

29. Osteoarthritis : Care and Management in Adults : NICE Clinical Guidelines, No. 177 / National Clinical Guideline Centre (UK). London : National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2014 Feb. 26 p. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK248069/>.

30. Preoperative mental health status is a significant predictor of postoperative outcomes in adolescents treated with hip preservation surgery / [H. M. Richard, S. P. Cerza, A. De La Rocha, D. A. Podeszwa] // Journal of Children's Orthopaedics. 2020. Vol. 14, No. 4. C. 259—265. DOI: <https://doi.org/10.1302/1863-2548.14.200013>.

Надійшла до редакції 7.04.2021

Відомості про авторів:

ОГОРЕНКО Вікторія Вікторівна, доктор медичних наук, професор кафедри*; e-mail: ogorenkov@gmail.com

ШОРНИКОВ Андрій Володимирович, асистент кафедри*; e-mail: shornikov@ukr.net

* — кафедра психіатрії, наркології і медичної психології Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України», м. Дніпро, Україна

Information about the authors

OGORENKO Viktoriia, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department**; e-mail: ogorenkov@gmail.com

SHORNIKOV Andrii, Assistant of Department**; e-mail: shornikov@ukr.net

** — Department of psychiatry, narcology and medical psychology of State Establishment "Dnipropetrovsk medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

*Л. М. Маркозова***ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ НООТРОПІВ В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ОСІБ ІЗ ЗАЛЕЖНІСТЮ ВІД ПСИХОАКТИВНИХ РЕЧОВИН НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ***Л. М. Маркозова***Опыт применения ноотропов в комплексной терапии лиц с зависимостью от психоактивных веществ на современном этапе***L. M. Markozova***Experience of application of nootropics in complex therapy of persons with dependence on psychoactive substances at the modern stage**

В роботі розглянуті питання порушень когнітивних функцій у осіб із залежністю від психоактивних речовин (ПАР), викладено досвід застосування ноотропних препаратів (НП) для осіб цієї категорії з визначенням недоліків препаратів, вимог до НП під час вибору препарату та рекомендації щодо призначення та особливостей застосування НП у осіб із залежністю від ПАР.

Ключові слова: залежність, психоактивні речовини, когнітивні функції, ноотропні препарати, терапія

В работе рассмотрены вопросы нарушения когнитивных функций у лиц с зависимостью от психоактивных веществ (ПАВ), изложен опыт применения ноотропных препаратов (НП) для лиц этой категории с определением недостатков препаратов, требований к НП при выборе препарата и рекомендаций для назначения и особенностей применения НП у лиц с зависимостью от ПАВ.

Ключевые слова: зависимость, психоактивные вещества, когнитивные функции, ноотропные препараты, терапия

The paper considers the issues of impaired cognitive functions in patients with dependence on psychoactive substances (PAS), describes the experience of using nootropic drugs (ND) for people of this category with the definition of drug shortcomings, requirements for ND when choosing a drug and recommendations for prescription and application features ND in patients with dependence on PAS.

Key words: addiction, psychoactive substances, cognitive functions, nootropic drugs, therapy

Проблема алкоголізації населення залишається актуальною в усьому світі. За даними ВООЗ, найвищі показники вживання алкоголю серед молодих людей віком 15—19 років зафіксовано в Європі (44 %), за якою йдуть регіон країн Америки (38 %) і регіон Західної частини Тихого океану (38 %) [1]. В багатьох країнах світу в результаті опитування школярів виявлено, що вживання алкоголю починається у віці до 15 років при невеликих відмінностях між хлопчиками і дівчатками, 27 % усіх молодих людей віком 15—19 років вживають алкоголь. Щоденне споживання алкоголю серед людей, які його вживають, становить 33 грами чистого спирту, що еквівалентно приблизно 2 келихам (по 150 мл) вина, великій пляшці пива (750 мл) або двом чаркам (по 40 мл) міцних спиртових напоїв. Зі всього зареєстрованого алкоголю в усьому світі в першу чергу споживають міцні спиртові напої (45 %), в другу чергу (при перерахунку на чистий спирт) — пиво (34 %), в третю — вино (12 %). Протягом 2016 року внаслідок вживання алкоголю в світі померло більше ніж 3 млн людей, з яких понад 75 % смертей сталися серед осіб чоловічої статі [1]. Дотепер в світі немає єдиної думки з приводу «безпечної» дози алкоголю. Є думка, що спиртовий напій підвищує ризик захворювань навіть якщо людина вживає зовсім небагато, тобто так званий «корисний келих вина» протягом дня, а скорочення вживання навіть невеликої кількості алкоголю позитивно позначається на здоров'ї людини. Зокрема, за результатами рандомізованого контрольованого дослідження «Помірне вживання алкоголю та серцево-судинний процес», проведеного співробітниками Національного інституту

охорони здоров'я (NIH) США, встановлено, що вживання алкоголю шкідливо для здоров'я у будь-яких дозах [2]. Саме шкідливе вживання алкоголю є одним з чотирьох найбільш поширених чинників ризику інфекційних захворювань, як-от пневмонія, туберкульоз і ВІЛ/СНІД.

Одним з найважливіших клінічних проявів алкогольної залежності (АЗ) є порушення когнітивно-мнестичних функцій, які є найбільш складними функціями головного мозку, та за допомогою яких здійснюється процес раціонального пізнання світу і забезпечується цілеспрямована взаємодія з ним: сприйняття інформації; оброблення та аналіз; запам'ятовування і зберігання; обмін інформацією; побудова і здійснення програми дій.

Відомо, що хронічна інтоксикація етанолом спричиняє ураження практично всіх відділів ЦНС та призводить до прогресного погіршення інтелектуально-мнестичних функцій [3]. Когнітивне зниження у осіб з АЗ виявляється в 50—70 % випадків, в 10 % випадків воно має виражений характер, який сягає рівня деменції [3—5]. Встановлено також, що деменція при АЗ становить 5—10 % всіх випадків цієї патології, особливо в осіб молодого віку [6]. Збільшення випадків вживання алкоголю спостерігається й серед людей похилого віку. Зокрема, у Великій Британії на 2017 рік збільшилася кількість людей старших за 65 років, котрі вживають алкоголь, до 75 % проти 71 % 2007 року [7]. Доведено, що когнітивні функції (КФ) забезпечують здійснення складних, цілеспрямованих форм поведінки, а їх порушення часто є причиною розвитку агресивної поведінки [8] внаслідок ураження передфронтальної кори головного мозку [6] з подальшим збільшенням ймовірності насильницьких дій щодо оточення [8]. Саме дослідження

О. Р. Лурії [9] надають змогу зрозуміти відповідність нейропсихологічних проявів топографічним анатомічним зонам мозку. Наприклад, нам відомі поняття, які визначають здібності мозкової діяльності:

1) *гнозис* — сприйняття інформації, здатність розпізнавати інформацію, яка надходить від органів чуття, і перетворювати сенсорні відчуття в цілісні образи;

2) *пам'ять* — здатність відображати, зберігати й багаторазово відтворювати отриману інформацію

3) *інтелект* — здатність до аналізу інформації, виявлення схожості та відмінностей, загального й окремого, головного та другорядного, здатність до абстрагування, вирішення завдань, побудови логічних висновків;

4) *мовлення* — здатність розуміти обернену мову і висловлювати свої думки;

5) *праксис* — здатність придбавати, зберігати й використовувати різноманітні рухові навички, в основі яких лежать завчені та автоматизовані послідовності рухів;

6) *увага* — здатність підтримувати оптимальний для розумової діяльності рівень психічної активності.

Звісні й топографічні анатомічні ділянки мозку, які відповідають за певні здібності мозкової діяльності. Зокрема, лобові частки мозку відіграють важливу роль майже в усіх когнітивних процесах — пам'ять, увага, воля, виразність мовлення, абстрактне мислення, планування; скроневі частки забезпечують сприйняття та оброблення звуків, запахів, зорових образів, інтеграцію даних з усіх сенсорних аналізаторів, запам'ятовування, досвід, емоційне сприйняття світу; пошкодження ж тім'яних часток мозку надає різноманітні варіанти когнітивних порушень — розлад просторової орієнтації, алексію, апраксію, аграфію, акалькулію, порушення орієнтації (ліворуч-праворуч); потиличні частки — поля зору, відчуття кольору та впізнавання осіб, образів, кольорів і взаємозв'язок об'єктів з колірною гамою. Ураження мозочка спричиняє мозочковий когнітивний афективний синдром з притупленням емоційної сфери, розгальмованою неадекватною поведінкою, порушеннями мовлення — зниженням швидкості мовлення, появою граматичних помилок.

Метою роботи є визначення застосування ноотропних препаратів (НП) в комплексній терапії осіб із залежністю від психоактивних речовин (ПАР) на сучасному етапі.

Використано аналітичний метод.

В результаті роботи, на ґрунті даних власних досліджень, були встановлені такі порушення КФ у осіб із АЗ: зниження психічної функції, яка визначає усвідомлення власної особистості, безпосередньої ситуації, просторової локалізації, поточних хронологічних даних; пацієнти відчували труднощі у виокремленні головного сенсу сприйнятого матеріалу, аналізі, розумінні та оформленні у словах поточної інформації; у судженнях хворих домінували такі уявлення про предмети та явища навколишнього світу, при яких оперування загальними ознаками

замінювалося встановленням суто конкретних, несуттєвих, поверхневих зв'язків; у хворих на АЗ відзначався майже утричі нижчий рівень стійкості уваги порівняно з особами контрольної групи — практично здоровими обстеженими (різниця достовірна, $p < 0,05$) [11].

Виходячи з наведеного, значення НП в комплексній терапії осіб із залежністю від ПАР важко переоцінити. Симптом залежності від ПАР — анозогнозія є проявом порушення пам'яті, але водночас і пусковим механізмом розвитку залежності, оскільки люди втрачають критичне ставлення до свого стану, до хвороби, внаслідок чого і далі вживають алкоголь. На ранньому етапі утримання залежні від ПАР не можуть усвідомлювати дефіциту пам'яті, переоцінюють власні мнемонічні здібності [12]. Подібне порушення функції пам'яті є клінічним проявом порушення мозкових систем, що призводить до легкого ступеня мнемонічної анозогнозії і розглядається як наслідок браку оновлення особистих знань, пов'язаного з порушенням зв'язків, які підтримують свідомі спогади в епізодичній пам'яті, або з ушкодженням в ділянках мозку (задня тім'яна і медійна лобова ділянки), які, як відомо, є невід'ємною частиною нейронної мережі оперативного спокою (*default mode network* — DMN) і острівця, що веде до порушеного механізму переключення між DMN і центрально-виконавчою керуючою (латеральною префронтально-тім'яною) мережею. Когнітивні концепції і нейронні субстрати, характерні для аддиктивних розладів, також можуть стосуватися проблем самоідентифікації функціональних порушень, які виникли внаслідок травми, пов'язаної з вибухом під час війни; струсу мозку, пов'язаного зі спортом; внаслідок виникнення деменції [12]. Звісно, що хронічне надмірне вживання алкоголю чи інших ПАР є причиною атрофії головного мозку та деменції. Зокрема, в результаті довготривалого проспективного дослідження [7] виявлено, що ймовірність важкого погіршення пам'яті в подальшому подвоюється у осіб, які в анамнезі мають проблеми з вживанням алкоголю. Згідно з даними низки епідеміологічних досліджень, помірне вживання алкоголю захищає мозок від ушкоджень, у зв'язку з чим можливе зниження ризику деменції. Але нещодавні ретельні дослідження поставили під сумнів цю думку, і з'явилися нові докази шкідливих наслідків вживання у помірно питущих порівняно з непитущими, у зв'язку з чим, на думку дослідників, клініцисти повинні стежити за когнітивними порушеннями у сильно питущих, з огляду на те, що утримання може спричиняти деяке клінічне поліпшення, беручи за основу, що користь для здоров'я від помірного вживання алкоголю для КФ, порівняно з іншими системами організму, — сумнівна і, якщо вона є, ймовірно, обмежується однією одиницею алкоголю на добу [7].

У низці досліджень була показана потенційна зворотність когнітивного дефекту, зокрема порушень пам'яті та перцептивно-моторних навичок. Зокрема, є погляд, що АЗ — це складне та динамічне захворювання, яке переміжне періодами утримання

і рецидивів, на яке впливає безліч чинників уразливості. Хронічне надмірне вживання алкоголю пов'язане з когнітивними порушеннями від легких до важких в виконавчих функціях, пам'яті та метакогнітивних здібностях, з відповідними порушеннями емоційних процесів і соціального пізнання. Ці порушення можуть поставити під загрозу зусилля щодо ініціювання та усунення синдрому відміни алкоголю (СВА), знижуючи ефективність клінічного лікування, і можуть перешкоджати зусиллям щодо забезпечення успішного прийняття правильних рішень в міжособистісних/соціальних взаємодіях і усвідомлення когнітивних і поведінкових дисфункцій. Незважаючи на докази відмінностей в рівнях відновлення вибіркового когнітивного процесів, певні порушення можуть зберігатися навіть при тривалому утриманні від алкоголю. В огляді [13] відзначаються обмеження наявних знань і пропонуються напрями нових досліджень, які фокусуватимуться на взаємодії між процесами емоційного пізнання та виявленні чинників уразливості, що сприяють розвитку емоційного та соціального оброблення, дефіциту та часової шкали когнітивного відновлення завдяки відстеженню динамічного курсу АЗ: тверезості чи рецидиву. Знання про гетерохронність когнітивного відновлення при АЗ може вказати, на яких етапах під час одужання втручання може бути найбільш корисним [13]. Проте в інших роботах було відзначено, що деякі КФ, зокрема виконавчі та зорово-просторові, гірше відновлюються [14]. У зв'язку з наведеним вище, саме вчасна корекція когнітивних порушень є запорукою відновлення КФ у осіб із АЗ або залежністю від ПАР, підвищення якості життя пацієнтів, тривалої ремісії тощо.

Звісно, що в схемах корекції КФ застосовують препарати ноотропної дії (лат. *nootropa* < грец. *noos* — розум, мислення + *tropos* — напрям) — препарати, які чинять специфічний вплив на найвищі інтегративні функції мозку, стимулюють процес навчання, поліпшують пам'ять і розумову діяльність, підвищують стійкість мозку до агресивних впливів, підсилюють кортико-субкортикальні зв'язки. Група НП відома з 1972 року, але дотепер загальноприйнятої класифікації ноотропних препаратів поки що немає. За сучасними переконаннями, до НП належать: похідні піролідону (пірацетам, прамірацетам та ін.); похідні диметиламіноетанолу (деанолу ацеглюмат, меклофеноксат та ін.); похідні піридоксину (піритинол); препарати нейроамінокислот (ГАМК), похідні ГАМК (фенібут, гопантенова кислота та ін.); препарати, що посилюють мозковий кровообіг, мікроциркуляцію та метаболізм (ніцерголін, вінпоцетин та ін.); ксантинові похідні (пеноксифілін, карнітин та ін.); вітаміни та їх похідні (піридоксин, пантотенова кислота, фолієва кислота, вітамін Е); холіноміметики центральної дії (холіну альфосцерат); препарати *Ginkgo biloba* (Білобіл, Мемоплант та ін.); проміжні продукти метаболізму клітини (оротова та бурштинова кислоти); субстрати, що постачають енергію (інозин, аденозинтрифосфат та ін.); комбі-

новані препарати (Інстенон). Незважаючи на різницю в спектрах ефектів, усі перелічені препарати мають позитивний вплив на пам'ять. За основними фармакологічними властивостями НП відрізняються від решти психотропних препаратів. Вони не чинять вираженої психостимулювальної або седативної дії, не спричиняють специфічних змін біоелектричної активності мозку, виснаження функціональних можливостей організму, звикання і залежності. Водночас, вони тим чи тим способом стимулюють передавання збудження в центральних нейронах, полегшують передавання інформації між півкулями головного мозку, поліпшують енергетичні процеси і кровопостачання мозку, підвищують його стійкість до гіпоксії. Найважливішим проявом їх дії є активація інтелектуальних і мнестичних функцій, антигіпоксична активність. НП можуть підсилювати ефекти ГАМК, синтез дофаміну, підвищувати рівень норадреналіну в мозку. Під впливом пірацетаму і меклофеноксату збільшуються вміст ацетилхоліну на рівні синапсів і щільність холінергічних рецепторів. Деякі препарати здатні підвищувати вміст у мозку серотоніну. Разом з ноотропною активністю препарати цієї групи виявляють й інші фармакологічні властивості. Наприклад, пантотенова кислота і нікотиноіл-ГАМК виявляють протисудомну активність, а фенібут діє як транквілізатор, для нікотиноілу-ГАМК та фенібуту характерні антиоксидантні властивості [15].

Під час призначення НП пацієнту із залежністю від ПАР з метою корекції КФ, на нашу думку, треба виконувати певні вимоги, а саме:

1. препарат має відповідати певному рівню безпеки та ефективності;
2. брати до уваги не тільки діагноз, але й вираженість загального стану пацієнта, ступінь вираженості когнітивних порушень, вік, стать, наявність та вираженість афективних порушень, супутню патологію, особливості перебігу хвороби тощо;
3. рекомендується дотримання курсового і добового дозового режиму;
4. слід зважати на безпечність поєднання одночасно призначених препаратів для пацієнта;
5. призначати препарати ноотропної дії тільки після купірування основних проявів СВА та проведення електроенцефалографічного (ЕЕГ) дослідження мозку.

Найтипівішим представником ноотропних засобів є **пірацетам (ноотропіл)**, який за хімічною будовою є циклічною сполукою ГАМК.

Особливостями фармакокінетики пірацетаму є добре всмоктування, він не зв'язується з білками крові, проникає через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ), гематоплацентарний бар'єр, мембрани. Препарат накопичується в тканинах кори головного мозку, мозочка, базальних гангліях. Пірацетам не метаболізується в організмі, 80—90 % препарату екскретується нирками в незміненому вигляді за допомогою ниркової фільтрації [16].

За фармакодинамічними даними препарат позитивно впливає на процеси обміну мозку, підвищує

концентрацію аденозинтрифосфату в мозковій тканині, підсилює біосинтез рибонуклеїнової кислоти та фосфоліпідів, стимулює гліколітичні процеси, підсилює утилізацію глюкози. Поліпшує інтегративну діяльність головного мозку, сприяє консолідації пам'яті, полегшує процес навчання. Змінює швидкість розповсюдження збудливості в головному мозку, поліпшує мікроциркуляцію, не надаючи водночас судинопоширювальної дії, інгібує агрегацію активованих тромбоцитів. Надає захисну дію при ураженні головного мозку, що спричинено гіпоксією, інтоксикаціями, електрошоком, підсилює альфа- та бета-активність, знижує дельта-активність на ЕЕГ, зменшує вираженість вестибулярного ністагму. Не має седативного, психостимулювального впливу. Препарат поліпшує зв'язки між півкулями головного мозку та синаптичну провідність в неокортикальних структурах, відновлює та стабілізує церебральні функції, особливо свідомість, пам'ять та мовлення, підвищує розумову працездатність, поліпшує мозковий кровотік [17].

Показання: зниження розумової функції, пов'язане з хронічними дегенеративними ураженнями головного мозку (старечий вік, АЗ, геміплегія, інсульт, травми черепа, астенічний синдром), корекція побічної дії транквілізаторів при підготовці до операцій та інших маніпуляцій осіб з астенічним синдромом, осіб похилого віку, дітей. Пірацетам добре поєднується із серцево-судинними і психотропними засобами, потенціює ефект антидепресантів, його комбінують із цинаризином і кислотою оротовою [16].

В наркології рекомендується при усуненні СВА, пре- та деліріозних станах при АЗ, залежності від наркотичних речовин, при гострому отруєнні алкоголем, морфіном, фенаміном, барбітуратами, а також при АЗ зі стійкими порушеннями психічної діяльності (астенія, інтелектуально-мнестичні порушення).

Побічні дії: нервозність, дратівливість, збудження, неспокій, порушення сну, гастралгія, нудота, блювота, діарея, запор, анорексія, запаморочення, головний біль, екстрапірамідні порушення, судоми, тремтіння, підвищення сексуальної активності; зрідка — слабкість, сонливість.

Особливі вказівки: під час лікування гострих уражень головного мозку пірацетам призначають разом з іншими методиками дезінтоксикаційної та відновної терапії, під час лікування психотичних станів — з психотропними засобами [17].

Недоліком препарату є обмеженість призначення у осіб із АЗ з підвищеною судомною готовністю, судомами, зокрема в анамнезі, наслідками черепно-мозкової травми (ЧМТ), емоційною лабільністю, дисфоріями, потягом до алкоголю чи іншої ПАР тощо. Особам із залежністю від ПАР рекомендовано введення препарату внутрішньом'язово один раз на добу або перорально двічі на добу вранці та вдень.

Тіоцетам — містить тіотриазолін і пірацетам, має ноотропні, протиішемічні, антиоксидантні, мемб-

раностабілізуювальні властивості. Препарат окислює глюкозу в реакціях аеробного та анаеробного окислення, нормалізує біоенергетичні процеси, рівень аденозинтрифосфату, стабілізує інші види метаболізму, має антиоксидантну дію при ішемії, поліпшує реологічні властивості крові завдяки активації фібринолітичної системи. Тіоцетам підвищує інтенсивність роботи метаболічного ГАМК-шунта та концентрацію ГАМК в ішемізованих тканинах. Препарат поліпшує інтегративну та когнітивну діяльність мозку, сприяє процесу навчання, усуває амнезію та наслідки стресу.

Показання: порушення мозкового кровообігу, які зумовлені атеросклерозом мозкових судин, порушенням обмінних процесів внаслідок ЧМТ, інтоксикації, діабетичної енцефалопатії.

Але тіоцетам має *побічну дію, яка виявляється такими симптомами:* загальна слабкість, головний біль, неспокій, запаморочення, галюцинації, нудота, блювання, біль в животі і підвищення маси тіла, алергічні реакції (висипи, підвищення температури, анафілактичний шок, ангіоневротичний набряк, ядуха) [17], що є недоліками при призначенні особам із АЗ.

Препарат рослини гінкго білоба (оксибрал) — вазодилататор, вазорегулятор, нейропротектор, антигіпоксанти, антиагрегант.

Показання: енцефалопатія, ЧМТ, зниження інтелекту.

Побічні дії: диспепсія, головний біль, алергічні реакції [17].

Недоліком препарату для осіб із ПАР є сприяння відновленню потягу до ПАР, підвищення роздратованості, поява дисфорій тощо.

Актовегін — гемодериват з крові телят депротеїнізований, який містить фізіологічно активні речовини з молекулярною масою менше ніж 5000 Да. Препарат сприяє зниженню утилізації кисню і глюкози мозковою тканиною, активує енергетичний метаболізм і тому підвищує стійкість нейронів, а також інших тканин, до гіпоксії та ішемії.

Показання: метаболічні і циркуляторні порушення ЦНС — ішемічний інсульт, залишкові явища після геморагічного інсульту, ЧМТ, енцефалопатія, порушення периферичного кровообігу, опіки I—III ступеня, радіаційні пошкодження шкіри, слизових оболонок, радіаційна нейропатія.

Побічні ефекти: реакції гіперчутливості (кропив'янка, припливи крові, підвищення температури тіла, анафілактичний шок) [17].

Недоліком є переважання метаболічної дії. Саме тому особам із залежністю від ПАР актовегін призначають одночасно в сполученні з іншими НП (цитиколін та ін.). Особам із залежністю від ПАР в умовах стаціонару 200 мг атовегіну [18] рекомендується внутрішньовенно крапельно на 100—150 мл 0,9 % фізіологічного розчину чи на 200 мл 5 % розчину глюкози (при нормальних показниках рівня глюкози в крові пацієнта) № 5—10, можливе чергування з розчином еспа-ліпону 600 мг або тренталом по 100 мг на 200 мл 0,9 % фізіологічного розчину,

або з 10 % розчином пікамилону [19], або розчином цитиколіну [20], або розчином нуклео ЦМФ форте [21, 22], залежно від клінічних проявів хвороби та супутньої патології, з подальшим прийманням актовегіну по одній таблетці 3 рази на добу (600 мг) протягом місяця.

В амбулаторних умовах актовегін призначають у вигляді розчину по 80 мг внутрішньом'язово № 10, можливе чергування актовегіну з розчином пікамилону 100 мг/мл № 10 або з розчином цитиколіну по 500 мг № 10. Також актовегін призначають по одній таблетці 3 рази на добу № 30.

Когнум 500 — гопантенова кислота, механізм дії якої зумовлений прямим впливом гопантенової кислоти на ГАМК_B-рецептор-каналний комплекс. Лікарський засіб чинить ноотропну і протисудомну дію, підвищує стійкість головного мозку до гіпоксії і дії токсичних речовин, стимулює процеси анаболізму в нейронах, поєднує помірну седативну дію з м'яким стимулювальним ефектом, знижує моторну збудливість. Підвищує розумову і фізичну працездатність. Сприяє нормалізації ГАМК при хронічній алкогольній інтоксикації і подальшій відміні етанолу. Пролонгує дію новокаїну і сульфаніламідів внаслідок інгібування реакцій їх ацетилювання. Спричиняє гальмування патологічно підвищеного міхурового рефлексу і тонуусу детрузора.

Фармакокінетика. Когнум швидко всмоктується в шлунково-кишковому тракті, проникає через ГЕБ; вищі концентрації утворюються в печінці, нирках і шкірі.

Показання для застосування у складі комплексної терапії:

- когнітивні порушення при органічних ураженнях головного мозку (зокрема, наслідки нейроінфекції та ЧМТ);

- цереброваскулярна недостатність, що її спричинили атеросклеротичні зміни судин головного мозку;

- екстрапірамідні порушення (міоклонус-епілепсія, хорея Гентінгтона, гепатолентикулярна дегенерація, хвороба Паркінсона);

- епілепсія з уповільненням психічних процесів (у комплексній терапії з протисудомними лікарськими засобами);

- психоемоційні перенавантаження, зниження розумової й фізичної працездатності (для підвищення концентрації уваги і запам'ятовування);

- нейрогенні розлади сечовипускання: енурез, полакіурія, імперативні позиви, імперативне нетримання сечі;

- лікарський засіб показаний дітям віком від 3 років з перинатальною енцефалопатією, розумовою відсталістю різного ступеня вираженості, із затримкою розвитку (психічного, мовного, моторного), з різними формами дитячого церебрального паралічу, при гіперкінетичних розладах (синдром гіперактивності з дефіцитом уваги, тики), при заїканні (переважно клонічної форми), неврозоподібних станах.

Протипоказання: підвищена чутливість до компонентів лікарського засобу; гострі тяжкі захворювання нирок, період вагітності або годування груддю.

Побічні дії: можливі алергічні реакції, зокрема і риніт, кон'юнктивіт, висип на шкірі. При появі алергічних реакцій лікарський засіб слід відмінити. Під час застосування лікарського засобу можливі: кропив'янка, свербіж, гіперемія шкіри, гіперемія обличчя, лущення шкіри. У такому випадку слід знизити дозу або відмінити лікарський засіб. Можливі неврологічні розлади, зокрема і порушення сну або сонливість, шум у голові, які зазвичай короточасні та не потребують відміни лікарського засобу.

Особливості застосування у період тривалого лікування: не рекомендується одночасне призначення інших ноотропних та стимулювальних засобів. З урахуванням ноотропної дії лікарського засобу його приймають переважно в ранкові та денні години.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні транспортними засобами або іншими механізмами: під час лікування лікарським засобом слід дотримуватися обережності при керуванні транспортними засобами або роботі з іншими механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами: в умовах тривалого лікування не рекомендується одночасне застосування когнуму з іншими ноотропними і стимулювальними засобами. Лікарський засіб пролонгує дію барбітуратів, підсилює дію протисудомних лікарських засобів та засобів, що стимулюють ЦНС, запобігає побічній дії фенобарбіталу, карбамазепіну, антипсихотичних засобів (нейролептиків), посилює дію місцевих анестетиків (новокаїн). Лікарський засіб здатний інгібувати реакції ацетилювання, які є складниками механізмів інактивації новокаїну і сульфаніламідів, завдяки чому досягається пролонгована дія останніх. Дія когнуму посилюється в поєднанні з гліцином, етидреновою кислотою, ксидифоном [17].

Для осіб із залежністю від ПАР когнум 500 мг рекомендується призначати по одній таблетці 2 рази на добу вранці та вдень [23] в умовах комплексного лікування з 5-ї — 7-ї доби в стаціонарі по 15—17 добу з подальшим прийманням в амбулаторних умовах [24] для осіб з легким та помірним ступенем вираженості КФ. Пропонується така схема лікування: по 250 мг вранці 4 дні з подальшим підвищенням дози по 250 мг, а саме: з 5-ї до 9-ї доби — по 250 мг двічі на добу (вранці та вдень), з 10-ї доби — по 500 мг вранці та 250 мг вдень; з 14-ї доби — по 500 мг двічі на добу, повний курс — два місяці. При отриманні терапевтичного ефекту препарату після чергового збільшення дози рекомендується залишатися на цій дозі протягом 20—50 днів з подальшим поступовим зниженням дози до відміни препарату Когнум протягом 7—8 днів. Також ефективно застосування препарату Когнум 500 мг з психотерапевтичними втручаннями [25]. За даними досліджень [23, 24], відновлення мозкової діяльності у осіб із АЗ під впливом лікування когнумом 500 мг відбувалося в 81,81 % випадків.

Холіну альфосцерат — НП, холіноміметик центральної дії, є попередником ацетилхоліну. Впливає переважно на холінергічні рецептори в ЦНС. Гліцерофосфат, що утворюється під час розщеплення холіну альфосцерат, є попередником фосфоліпідів (фосфатидилхоліну) мембрани нейрона. Полегшує передачу нервових імпульсів в холінергічних нейронах, поліпшує пластичність нейрональних мембран і функцію рецепторів.

Фармакокінетика: після приймання всередину абсорбується в середньому близько 88 % дози холіну альфосцерат, швидко розподіляється в органах і тканинах, проникає через ГЕБ, накопичується переважно в головному мозку (концентрація в головному мозку досягає 45 % від такої в плазмі), легенях та печінці, 85 % виводиться легкими у вигляді діоксиду вуглецю, решта (15 %) — через нирки та кишечник.

Показання для застосування препарату Холіну альфосцерат: порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом (гострий і період відновлення) і геморагічним типом (період відновлення); психоорганічний синдром на фоні інволюційних і дегенеративних процесів головного мозку; наслідки цереброваскулярної недостатності або первинні і вторинні когнітивні порушення у людей похилого віку, які характеризуються порушенням пам'яті, сплутаністю свідомості, дезорієнтацією, зниженням мотивації та ініціативності, зниженням концентрації уваги; порушенням поведінки й афективної сфери в старечому віці — емоційна лабільність, підвищена дратівливість, зниження інтересу; стареча псевдомеланхолія; мультиінфарктна деменція.

Застосовують всередину, внутрішньом'язово або внутрішньовенно. Режим дозування встановлюють індивідуально, залежно від показань, клінічної картини й особливостей перебігу захворювання, переносимості холіну альфосцерат.

Побічні дії: з боку травної системи — нудота, біль в животі; з боку нервової системи — короточасна сплутаність свідомості.

Протипоказання до застосування: підвищена чутливість до холіну альфосцерат; вагітність, період грудного вигодовування; дитячий та підлітковий вік до 18 років.

Особливі вказівки: нудота може бути наслідком допамінергічної активації. У разі виникнення нудоти дозу препарату слід зменшити.

У період застосування холіну альфосцерат пацієнтам слід дотримуватися обережності при керуванні автотранспортом і механізмами, а також при заняттях іншими потенційно небезпечними видами діяльності, що потребують підвищеної концентрації уваги і швидкої реакції [17].

Недоліки препарату: препарат у формі розчину містить 250 мг/мл: 4 мл для внутрішньом'язового та внутрішньовенного застосування провокує психоемоційне збудження у вигляді роздратованості, тривоги, ажитованості, потяг до алкоголю.

Тому для осіб із залежністю від ПАР рекомендовано препарат Цереглія (холіну альфосцерат) [26]

після усунення симптомів СВА чи іншого ПАР. При помірно виражених когнітивних порушеннях Цереглія рекомендовано по 400 мг 2—3 рази на добу вранці та вдень протягом 1—2 місяців. При виражених когнітивних порушеннях (пацієнтам з психоорганічним синдромом в процесі формування внаслідок тривалого зловживання алкоголю, якщо хворий перебував у вираженому стані відміни алкоголю (F10.30) або в стані відміни алкоголю, ускладненому делірієм (F10.40), якщо немає пароксизмальної активності за даними ЕЕГ-дослідження) — по 400 мг вранці 4—7 днів з подальшим підвищенням дози з 9-ї — 12-ї доби — по 400 мг двічі-тричі на добу (вранці, вдень, ввечері, але останнє приймання — не пізніше 16.00), повний курс — два місяці [27, 28]. При отриманні терапевтичного ефекту препарату після чергового підвищення дози рекомендується залишатися на цій дозі до закінчення курсу лікування. Маркером переходу на попередню дозу препарату Цереглія є поява у пацієнта потягу до алкоголю, перепадів настрою, роздратованості. В цьому випадку рекомендується призначення препаратів антикревінгової дії, контроль ЕЕГ-параметрів.

Препарат Цереглія застосовувався в комплексному лікуванні осіб із залежністю від ПАР, побічної дії препарату в процесі дослідження не виявлено. Під впливом лікування Цереглія 400 мг, за даними ЕЕГ, загальне поліпшення електрогенезу головного мозку відбувалося в 75 % випадків, що корелювало з поліпшенням клінічного, психоневрологічного стану і когнітивного функціонування (різниця достовірна, $p < 0,05$) [27].

Результати проведеного дослідження дали змогу дійти таких висновків.

1. Для корекції когнітивних розладів у осіб із залежністю від ПАР важливим є застосування препаратів ноотропної дії в комплексній терапії.

2. Під час вибору НП треба брати до уваги рівень безпеки та ефективності препарату, діагноз, вираженість загального стану пацієнта, ступінь вираженості когнітивних порушень, вік, стать, наявність та вираженість афективних порушень, супутньої патології, особливості перебігу хвороби, а також безпечність поєднання одночасно призначених препаратів для пацієнта. Під час приймання НП потрібне дотримання курсового і добового дозового режиму.

3. Призначення препаратів ноотропної дії рекомендується після усунення симптомів СВА чи іншого ПАР, при помірно виражених когнітивних основних проявах СВА та після проведення електроенцефалографічного дослідження мозку.

3.1. Препарат Когнум 500 мг рекомендується призначати по одній таблетці 2 рази на добу вранці та вдень в умовах комплексного лікування з 5—7 доби в стаціонарі по 15—17 добу з подальшим прийманням в амбулаторних умовах для осіб із залежністю від алкоголю з легким та помірним ступенем вираженості КФ.

3.2. Препарат Когнум 500 мг рекомендовано призначати при помірно виражених когнітивних

порушеннях по 500 мг 2 рази на добу вранці та вдень протягом 1—2 місяців, при виражених — по 250 мг вранці 4 дні з подальшим підвищенням дози по 250 мг, а саме: з 5-ї до 9-ї доби — по 250 мг двічі на добу (вранці та вдень), з 10-ї доби — по 500 мг вранці та 250 мг вдень; з 14-ї доби — по 500 мг двічі на добу, повний курс — 2 місяці. При отриманні терапевтичного ефекту препарату після чергового підвищення дози рекомендується залишатися на цій дозі до закінчення курсу лікування.

3.3. Препарат Цереглія рекомендовано призначати по 400 мг 2—3 рази на добу таким способом: по 400 мг вранці 4—7 днів з подальшим підвищенням дози з 9-ї — 12-ї доби — по 400 мг двічі-тричі на добу (вранці, вдень, ввечері, але останнє приймання не пізніше 16.00), повний курс — 2 місяці. При отриманні терапевтичного ефекту препарату після чергового підвищення дози рекомендується залишатися на цій дозі до закінчення курсу лікування.

4. Маркером переходу на попередню дозу НП є поява у пацієнта потягу до алкоголю, перепадів настрою, роздратованості. В цьому випадку рекомендується призначення препаратів антикревінгової дії, контроль ЕЕГ-параметрів.

5. Препарати переважно метаболічної дії (актовегін) доцільно призначати в комплексі з препаратами ноотропної дії (цитиколін). Дози препаратів та варіанти їх комбінованого застосування обирати залежно від вираженості порушень когнітивних функцій пацієнта, даних ЕЕГ-дослідження, з огляду на частоту попереднього отримання препарату актовегін та дозу.

6. Призначення НП особам із залежністю від ПАР приводить до відновлення роботи мозку, збільшення тривалості ремісії, до профілактики розвитку психоорганічного синдрому, деменції, інвалідизації та поліпшення якості життя хворих та їхніх родичів.

Список літератури

1. Алкоголь вбиває мільйони осіб на рік. Звіт BOO3 // Monitor info. URL: <https://monitor-press.info/uk/news/6645-alkohol-vbyvaie-miliony-liudei-na-rik-vooz-opublikovala-zvit>.
2. BO3: каждая 20-я смерть в мире вызвана влиянием алкоголя. URL: <https://ru.euronews.com/2018/09/24/who-on-alkohol-related-mortality-ru>.
3. Адрианова Е. Д. Когнитивные расстройства при алкоголизме / Е. Д. Адрианова // Наркология. 2013. № 2. С. 79—85.
4. Underreporting of Gender and Race/Ethnicity Differences in NIH-Funded Dementia Caregiver Support Interventions / A. Gilmore-Bykovskiy, R. Johnson, L. Walljasper [et al.] // J Alzheimers Disease Other Dement. 2018. Vol. 33(3). P. 145—155. DOI: 10.1177/1533317517749465.
5. de Moraes F. M. The Contribution of Supplementary Tests in the Differential Diagnosis of Dementia / F. M. de Moraes, P. F. Bertolucci // J Alzheimers Disease Other Dement. 2018, Mar. Vol. 33(2). P. 131—137. DOI: 10.1177/1533317517744060.
6. Захаров В. В. Нарушения памяти / В. В. Захаров, Н. Н. Яхно. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2003. 160 с.

7. Topiwala A. Effects of drinking on late-life brain and cognition / A. Topiwala, K. P. Ebmeier // Evid Based Ment Health. 2018 Feb; 21(1): 12—15. DOI: 10.1136/eb-2017-102820.

8. Копейко Г. И. Смешанные аффективные состояния в юношеском возрасте: исторический аспект, современное состояние проблемы, психопатология / Г. И. Копейко // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2011. Т. 111 (10). С. 4—11.

9. Лурия А. Р. Мозг человека и психические процессы / А. Р. Лурия // Нейропсихологический анализ психической деятельности. Т II. Москва : «Педагогика», 1970. 495 с.

10. Дамулин И. В. Неврологические расстройства при алкоголизме / И. В. Дамулин, Т. Е. Шмидт // Неврологический журнал. 2004. Т. 9. № 2. С. 4—10.

11. Динаміка когнітивних порушень у осіб з алкогольною залежністю під впливом лікування / [О. І. Мінко, Л. М. Маркозова, Н. М. Лісна, С. В. Гольцова] // Український вісник психоневрології. 2018. Т. 26, вип. 2 (95). С. 72—76.

12. Le Berre A.-P. Anosognosia for Memory Impairment in Addiction: Insights from Neuroimaging and Neuropsychological Assessment of Metamemory / Le Berre A.-P., Sullivan E. V. // Neuropsychol Rev. 2016 Dec; 26(4): 420—431. DOI: 10.1007/s11065-016-9323-3.

13. Le Berre A.-P. Executive Functions, Memory, and Social Cognitive Deficits and Recovery in Chronic Alcoholism: A Critical Review to Inform Future Research / A.-P. Le Berre, R. Fama, E. V. Sullivan // Alcohol Clin Exp Res. 2017 Aug; 41(8): 1432—1443. DOI: 10.1111/acer.13431.

14. Кономи Д. П. Лечение некоторых метаболических энцефалопатий / Д. П. Кономи. Москва : Медицина, 1984. С. 12—72.

15. Анализ спроса и предложения ноотропных средств. URL: https://knowledge.allbest.ru/marketing/2c0a65635a3bc69b5d53b88421216c27_0.html.

16. Ноотропні препарати // Фармацевтична енциклопедія. URL: <https://www.pharmencyclopedia.com.ua/article/1271/nootropni-preparati>.

17. Пирацетам (Piracetam) инструкция по применению // VIDAL: Справочник лекарственных средств. URL: https://www.vidal.ru/drugs/piracetam__9189.

18. Маркозова Л. М. Применение метаболической терапии в комплексном лечении лиц с зависимостью от психоактивных веществ / Л. М. Маркозова // Матеріали науково-практичної конф. з міжнар. участю «Щорічні терапевтичні читання: Лікувально-діагностичні технології сучасної терапії», присв. пам'яті академіка Л. Т. Малої, 25—26 квітня 2013 р. Харків, 2013. С. 196.

19. Маркозова Л. М. Эффективность применения пикамила на при лечении лиц с алкогольной зависимостью / Л. М. Маркозова, Л. Н. Пайкова, В. В. Туманова // Довженківські читання: теорія і практика наркології : матеріали VI Української науково-практ. конф. з міжнар. участю, присв. 87-й річниці з дня народж. заслуж. лікаря України, Народного лікаря СРСР О. Р. Довженка. 5—6.04. 2005. Харків, 2005. С. 180 — 183.

20. Маркозова Л. М. Опыт применения препарата нуклео ЦМФ форте и соматина в комплексном лечении токсической полинейропатии (случай из врачебной практики) / Л. М. Маркозова // Матеріали IX Української науково-практ. конф. з участю міжнар. спеціалістів: «Довженківські читання: актуальні питання соціальної і клінічної наркології», присв. 90-ї річниці з дня народж. заслуженого лікаря України, Народного лікаря СРСР О. Р. Довженка 8—9 квітня 2008 р. Харків, 2008. С. 142—144.

21. Маркозова Л. М. Эффективность применения нуклео ЦМФ форте в лечении лиц с зависимостью от психости-

муляторів і офіційних опіоїдних анальгетиків / Л. М. Маркозова, Л. Н. Танцура // Матеріали VIII Української науково-практ. конф. з участю міжнародних спеціалістів: «Довженківські читання: сучасний погляд на лікування станів залежності та патології потягів», присв. 89-й річниці з дня народж. заслуженого лікаря України, Народного лікаря СРСР О. Р. Довженка 3—4 квітня 2007 р. Харків, 2007. С. 135—138.

22. Маркозова Л. М. Опыт применения препарата нуклео Ц.М.Ф. форте в лечении алкогольной полинейропатии / Л. М. Маркозова, Л. Н. Танцура // Український вісник психоневрології. 2007. Т. 15, вип. 1 (50). С. 270—271.

23. Маркозова Л. М. Динамика когнитивных функций, психопатологических проявлений и показателей качества жизни у лиц с алкогольной зависимостью под влиянием препарата Когнум-500 / Л. М. Маркозова, О. А. Васильева, Н. Н. Лесная // Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. 2018. Т. 9, № 3. С. 422—435.

24. Маркозова Л. М. Ефективність та безпечність застосування препарату когнум-500 при корекції когнітивних порушень у осіб із психічними та поведінковими розладами внаслідок вживання алкоголю / Л. М. Маркозова // Матеріали XIX Української науково-практ. конф. з міжнар. участю: Довженківські читання: «Когнітивні порушення при вживанні психоактивних речовин», присвяченої 101-й річниці з дня народження заслуженого лікаря України О. Р. Довженка 9—10 квітня 2019 р. Харків : «Плеяда», 2019. С. 97—100.

25. Патент № 138457. Спосіб лікування когнітивних розладів при алкогольній залежності / Маркозова Л. М.; Лінський І. В.; Мінко О. І. ; Заявник та патентовласник ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України». З у201905786; заявл. 27.05.2019; опубл. 25.11.2019, бюл. № 22/2019.

26. Когнум (Cognum) // Компендіум: лікарські препарати. URL: <https://compendium.com.ua/dec/264647/>.

27. Маркозова Л. М. Терапевтические возможности и уровень безопасности холина альфосцерата в комплексной коррекции когнитивных функций в процессе формирования психоорганического синдрома у лиц с алкогольной зависимостью / Л. М. Маркозова, О. А. Васильева // Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. 2020. Т. 11, № 1. С. 189—198. DOI: 10.34883/Pl.2020.11.1.018.

28. Маркозова Л. М. Особенности применения холина альфосцерата в комплексной коррекции когнитивных нарушений у лиц с алкогольной зависимостью с энцефалопатией / Л. М. Маркозова, О. А. Васильева // Психіатрія, неврологія та медична психологія. 2020. Вип. 13. С. 8—15. DOI: 10.26565/2312-5675-2020-13-01.

Надійшла до редакції 28.04.2021

МАРКОЗОВА Любов Михайлівна, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, провідний науковий співробітник відділу клінічної та соціальної наркології Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України»; асистент кафедри неврології, психіатрії, наркології та медичної психології медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, Харків, Україна; e-mail: marklubov15@gmail.com

MARKOZOVA Lubov, MD, PhD, Associate Professor, Leading Researcher of the Department of Clinical and Social Narcology of the State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine"; Assistant of neurology, psychiatry, narcology and medical psychology Department, of V. N. Karazin's Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: marklubov15@gmail.com

*Н. О. Марута, В. Ю. Федченко***ПСИХОПАТОЛОГІЧНІ НАСЛІДКИ COVID-19: МОЖЛИВОСТІ ЗАПОБІГАННЯ ТА ЛІКУВАННЯ***Н. А. Марута, В. Ю. Федченко***Психопатологические последствия COVID-19: возможности предотвращения и лечения***N. O. Maruta, V. Yu. Fedchenko***Psychopathological consequences of COVID-19: possibilities of prevention and treatment**

Під час пандемії COVID-19 створюються умови для погіршення психічного здоров'я широкого кола осіб з груп ризику. Маніфестація або загострення психічних захворювань сприяє поширенню COVID-19 і асоціюється з частим розвитком соматичних ускладнень і несприятливим прогнозом. Під час проведення психофармакотерапії у пацієнтів з COVID-19 треба враховувати її вплив на функцію дихання, імовірні побічні ефекти і міжлікарські взаємодії. Препаратом, що може бути рекомендований для лікування депресивної та тривожно-депресивної симптоматики при COVID-19, є представник сучасного класу антидепресантів, мультимодальних модуляторів серотонінової системи — тразодон.

Ключові слова: коронавірусна хвороба COVID-19, психічні порушення, депресивні розлади, терапія, тразодон

Во время пандемии COVID-19 создаются условия для ухудшения психического здоровья широкого круга лиц из групп риска. Манифестация или обострение психических заболеваний способствует распространению COVID-19 и ассоциируются с частым развитием соматических осложнений и неблагоприятным прогнозом. При проведении психофармакотерапии у пациентов с COVID-19 необходимо учитывать ее влияние на функцию дыхания, возможные побочные эффекты и межлекарственные взаимодействия. Препаратом, который может быть рекомендован для лечения депрессивной и тревожно-депрессивной симптоматики при COVID-19, является представитель современного класса антидепрессантов, мультимодальных модуляторов серотониновой системы — тразодон.

Ключевые слова: коронавирусная болезнь COVID-19, психические нарушения, депрессивные расстройства, терапия, тразодон

During the COVID-19 pandemic, conditions for the deterioration of the mental health of a wide range of people at risk were created. The manifestation or exacerbation of mental illness contributes to the spread of COVID-19 and is associated with the frequent development of somatic complications and an unfavorable prognosis. Psychopharmacotherapy in patients with COVID-19 should take into account its effect on respiratory function, possible side effects and inter-drug interactions. The drug that can be recommended for the treatment of depressive and anxiety-depressive symptoms in COVID-19 is a representative of the modern class of antidepressants, multimodal modulators of the serotonin system — trazodone.

Key words: coronavirus disease COVID-19, mental disorders, depressive disorders, therapy, trazodone

Пандемія SARS-CoV-2 є глобальним викликом для усієї системи охорони здоров'я. Коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19) являє собою складну поліорганну патологію, яка, зокрема, впливає на функцію центральної нервової системи (ЦНС) [1]. Патогенез психологічних та психічних симптомів і розладів, що виникають під час пандемії COVID-19, охоплює біологічні та психосоціальні чинники [2]. Тяжкий гострий респіраторний синдром коронавірусу 2 (SARS-CoV-2), як і інші коронавіруси, демонструє нейротропізм. Системне запалення, а також нейрозапальні зміни зумовлені масовим збільшенням прозапальних цитокінів, нейрогліальною реактивністю, зміненням нейрохімічним профілем та патологічною перебудовою нейрональних мереж. Ці органічні зміни, що виникають разом із зовнішніми стресорами, спричинені переживаннями перебування в палатах інтенсивної терапії, страхом пандемії та соціальними обмеженнями, фінансово-економічними проблемами, сприяють розвитку психологічних та патопсихологічних розладів, зокрема і великий депресивний розлад, біполярний розлад, різні психози, обсессивно-компульсивний розлад та посттравматичний стресовий розлад (ПТСР). Психопатологічні наслідки COVID-19 становлять серйозну клінічну проблему, яку слід брати до уваги, розробляючи адекватну терапію для відновлення психічного стану особи [3, 4].

Інфекційні пандемії впливають на спосіб мислення людини та її психологічне здоров'я і самі є фактором ризику психопатологічних та психопатологічних порушень. За останні кілька десятиліть інтерес до передбачуваної етіологічної ролі вірусів поступово посилювався, охоплюючи не лише органічні психічні розлади, спричинені гострим вірусним енцефалітом та повільними вірусними інфекціями ЦНС, але також охоплював психози, депресії та біполярні розлади. Загально визнано, що поєднання системної інфекції, вірусного нейротропізму та зовнішніх стрес-факторів полегшує або навіть стимулює розвиток психічної патології, яка посилює та ускладнює перебіг COVID-19 [5].

COVID-19 є результатом зараження новим коронавірусом, який вперше був виявлений у Китаї після першого спалаху 2019 року. Цей коронавірус, названий важким гострим респіраторним синдромом коронавірусу 2 (SARS-CoV-2), належить до групи 2В сімейства β -коронавірусу. SARS-CoV-2 визнаний сьомим компонентом родини коронавірусів і був включений до підродини ортокоронавіруси. Коронавіруси — це одноланцюгові РНК-віруси, які зазвичай пов'язані з респіраторними захворюваннями. Коронавіруси мають високі показники мутації та рекомбінації, а також схильність до перехресного передання. SARS-CoV-2 потрапляє в клітину після зв'язування з ангіотензинперетворювальним ферментом 2 (АПФ 2) з подальшою ендодигітальною

інтерналізацію. Основними мішенями для вірусу є епітеліальні клітини легень та шлунково-кишкового тракту. Значна експресія АПФ 2 виявляється і в інших органах та тканинах, включно з серцем, нирками, ендотелієм та ЦНС. Вірусна інфекція мозку може мати численні неврологічні та психіатричні наслідки, сприяючи як гострій фазі захворювання, так і його потенційним наслідкам. Нейротропізм добре задокументований для декількох β -коронавірусів, включно з SARS-CoV-1, MERS-CoV та вірусом HEV-67N свинячого гемаглютинаційного енцефаломієліту [6—8].

Вплив інфекції SARS-COV-2 на мозок пов'язаний із надмірним фізичним та психологічним стресом, який стимулює вісь гіпоталамус-гіпофіз-наднирники, таким способом ще більше погіршуючи нейрозапальний статус. Нейрозапалення є важливим етіологічним фактором для великої кількості нервово-психічних та нейрокогнітивних захворювань, включно з нейродегенеративними розладами, депресією, психозами, аутизмом, зловживанням психоактивними речовинами, порушенням сну та епілепсією. На підставі результатів досліджень останніх епідемій корона-респіраторних вірусів, SARS-COV-1 та MERS-COV, можна припустити, що значний відсоток суб'єктів, які одужують від пневмонії, не відновлюють повністю свій попередній емоційний стан та когнітивні здібності. Дослідження нервово-психічних наслідків SARS-COV-1, проведене через 30—50 місяців після зараження, продемонструвало виникнення у 40 % обстежених ПТСР, у 36,4 % — депресивних, у 15,6 % — obsесивно-компульсивних та у 15,6 % — тривожних розладів. Крім того, метааналіз серед пацієнтів із наслідків SARS-COV-1 показав нейрокогнітивний дефіцит до 18 місяців після виписки, включно з легкими когнітивними порушеннями [9, 10].

Системна та тканинна імунна відповідь лежать в основі патофізіології численних нервово-психічних захворювань внаслідок модифікації нейрохімічного середовища, синаптичного передання та пластичності, синтезу та секреції нейротрофічних факторів, нейрогенезу та мозкового коннектома. В зв'язку з чим депресивні розлади є одними з найпоширеніших нервово-психічних порушень, пов'язаних із запальним ураженням головного мозку. Велика кількість доказів пов'язує симптоми депресії з прозапальними факторами та нейрогліальною недостатністю. Зокрема, підвищений рівень інтерлейкіну-1 β у сироватці крові безпосередньо корелює з розвитком депресивних розладів пізнього віку. Так само спостерігається кореляція між запальними факторами та деякими специфічними симптомами, наприклад, високий рівень TNF- α та IL-2 асоціюється з апатією та руховим гальмуванням, тоді як IL-6 асоціюється з ангедонією та суїцидальністю. Водночас аномально високі концентрації IL-6 були виявлені в мозковій спинномозковій рідині тих, хто намагався здійснити самогубство. Це узгоджується з численними висновками, що доводять роль цитокінів у регуляції емоцій та поведінки через взаємодію

з конкретними ділянками мозку та різними нейрональними шляхами. Пандемія COVID-19 призвела до істотних змін у способі життя та міжособистісних стосунках, створивши умови психосоціального стресу, що можуть також згубно впливати на найбільш вразливих осіб, впливаючи на їх здатність модулювати емоції. Зниження контролю над імпульсивністю та почуттям страху в поєднанні із запальними процесами мозку може збільшити ризик суїцидальної поведінки [11—14].

Психічні захворювання, пов'язані з COVID-19, можуть виникати у кількох груп осіб, включно з персоналом, який лікує пацієнтів з COVID-19 та опікується лікуванням пацієнтів з психічними розладами, які передують COVID-19. Крім того, у членів сімей персоналу лікарень і пацієнтів, а також у загальної популяції населення можуть розвинути психічні симптоми або розлади внаслідок стресорів пандемії [15, 16].

Психопатологічні симптоми і розлади можуть виникати у медичного персоналу, який зазнав впливу COVID-19 [17, 18]. В крос-секційних дослідженнях оцінку стану лікарів і медсестер в стаціонарах (всього $n > 1200$) в Китаї [19] і працівників охорони здоров'я першої і другої лінії ($n > 1300$) в Італії [20] проводили за допомогою інструментів самозвіту близько до піку або під час пандемії. Поширеність симптомів від помірних до важких була такою: тривожність — 12—20 %; депресія — 15—25 %; безсоння — 8 %; травматичний стрес — 35—49 % [19, 20].

Ці результати узгоджуються з висновками онлайн-опитування канадських медичних працівників ($n > 500$, 90 % жінок), які показали, що 47 % медиків потребують психологічної підтримки [21].

В іншому крос-секційному дослідженні за допомогою скринінгових самозвітів оцінювалися майже 300 лікарів і медсестер стаціонарів, які лікували пацієнтів з COVID-19 в Сінгапурі в лютому і березні 2020 року [22]. Позитивний результат на тривожність, депресію і ПТСР (приблизно 5—10 %) мала відносно невелика частина лікуючого персоналу, що автори пояснили кращою підготовленістю медиків, що ґрунтувалася на попередньому досвіді роботи під час епідемії важкого гострого респіраторного синдрому (SARS) 2003 року.

Пандемія COVID-19 може спричинити симптоми тривоги, депресії, дистресу і ПТСР в загальній популяції населення [23]. Крос-секційні опитування з самозвітом, що проводилися в період з січня по квітень 2020 року, показали, що клінічно значущі психічні симптоми спостерігалися у 36 % дорослих осіб. Крім того, поширеність психічних симптомів під час пандемії може перевищувати базовий рівень:

— помірна або сильна тривожність була виявлена у 29 % осіб, за даними онлайн-опитування, проведеного в Китаї, в січні-лютому 2020 року, що включало понад 1200 осіб (переважно дорослих) [24].

— помірна або важка депресія була виявлена у 9—17 % осіб, за даними двох інтернет-опитувань населення Китаю ($n > 1200$ і $n > 2400$), проведених в січні і лютому 2020 року [24, 25].

— психологічний дистрес (наприклад, депресія, безнадія і нервозність) був виявлений у 12—36 % дорослих: два онлайн-дослідження людей з Китаю ($n > 1000$ і $n > 1200$), проведені в січні і лютому 2020 року, показали, що психологічний дистрес виявлений у 8 і 12 % [24, 26]. В процесі проведеного в березні 2020 року онлайн-опитування національної репрезентативної вибірки в Сполучених Штатах Америки ($n > 1000$) 36 % американців вважали, що нова пандемія коронавірусу спричиняла серйозний вплив на їх психічне здоров'я [27]. Згідно з інтернет-опитуванням дорослих американців ($n > 1400$), проведеним в квітні 2020 року, психологічний дистрес був виявлений у 14 % учасників [28]. Крім того, поширеність дистресу була вищою порівняно з результатами аналогічного опитування, проведеного 2018 року (14 % проти 4 %).

— поширеність симптомів ПТСР, за даними онлайн-опитування в Китаї, варіює в широких межах — від 3 до 7 % дорослих. Інтернет-опитування майже 300 дорослих в лютому 2020 року показало, що симптоми ПТСР (симптоми вторгнення, уникання, негативні зміни настрою і когнітивних функцій, а також перезбудження) були виявлені у 7 % [29]. Інтернет-опитування студентів коледжу, які перебувають на домашньому карантині ($n > 2400$), проведене в лютому 2020 року, показало, що ПТСР, ймовірно, виявлений у 3 % [25].

Крім того, психічні захворювання, що розвиваються під час пандемії, можуть бути викликані такими стресорами пандемії:

- потенційно загрозлива для життя ситуація з невизначеною тривалістю;
- високий ризик захворіти самому і членам сім'ї, що доглядають;
- обмежений доступ до медичних послуг та догляду у зв'язку з соматичним або психічним захворюванням;
- неспецифічні симптоми інфекції, невизначений інкубаційний період; недостатнє розуміння шляхів передачі;
- широкомасштабні карантинні заходи з основним компонентом у вигляді самоізоляції;
- загрозливий інформаційний фон з надлишком суперечливої інформації;
- численні повідомлення про брак медичних засобів захисту;
- невизначеність, пов'язана з впливом коронавірусної інфекції на економічну ситуацію загалом і сімейний/особистий бюджет зокрема [17, 25, 30—32].

Серед амбулаторних пацієнтів з поточними психічними захворюваннями (тобто такими, що почалися до пандемії) погіршення стану може бути спричинене відсутністю рутинних візитів до лікарів [33]. Отже, пацієнти, які не можуть отримати рецепт, змушені зменшити дозу своїх ліків або взагалі припинити їх приймання, а деякі пацієнти не мають можливості коригувати дозу або замінити ліки, якщо вони неефективні або викликають побічні ефекти.

COVID-19, ймовірно, часто асоціюється з психоневрологічними порушеннями в гострій фазі захворювання. У систематичному огляді з 12 досліджень, які вивчали психічні симптоми у пацієнтів, інфікованих COVID-19 з важким перебігом ($n > 900$), сплутаність та порушення свідомості спостерігалися в 9 з них [34]. Одне з досліджень, що включало 144 пацієнта з COVID-19, показало, що тривожність спостерігається у 35 % обстежених, а депресивні симптоми — у 28 % обстежених.

Грунтуючись на дослідженнях попередніх епідемій коронавірусу (не-COVID-19), можна припустити, що COVID-19 також пов'язаний з психічними симптомами і розладами [22, 35]. У систематичному огляді вивчали психічні симптоми у пацієнтів, госпіталізованих з приводу SARS або MERS (25 досліджень, $n > 2400$ випадків) [34]. Під час гострої інфекції кожен з таких симптомів спостерігався принаймні в 5 % пацієнтів у вигляді: агресії; зміненої свідомості; тривожності; порушень уваги або концентрації; слухових галюцинацій; сплутаності свідомості; депресивного настрою; безсоння; дратівливості; порушення пам'яті.

Даних про перебіг психічних захворювань, що виникають у пацієнтів з COVID-19, — небагато. Однак, ґрунтуючись на дослідженнях попередніх епідемій коронавірусу, передбачається, що у багатьох пацієнтів, госпіталізованих і видужалих після COVID-19, з'являтимуться доволі стійкі психічні симптоми і розлади [23, 32]. Як приклад можна навести систематичний огляд психічних розладів у пацієнтів, госпіталізованих з приводу SARS або MERS. Пацієнтів спостерігали від 3 до 46 місяців після одужання (шість досліджень, $n > 500$ випадків) [34]. Моментна поширеність психічних розладів була такою: тривожні розлади — 15 %; депресивні розлади — 15 %; посттравматичний стресовий розлад — 32 %.

Поширеність психічних захворювань, вторинних щодо COVID-19, може бути вищою, ніж після епідемій SARS і MERS, що зумовлено відмінностями в лікуванні вірусних захворювань і соціальним контекстом епідемій [45]. Наприклад, економічна криза, зумовлена пандемією COVID-19, перевершує економічні труднощі, викликані попередніми епідеміями коронавірусу, і соціальні потрясіння здаються більш значимими через набагато ширше географічне охоплення.

Пацієнти, які перебувають в критичному стані через COVID-19, ймовірно, схильні до ризику розвитку стійких психічних захворювань [34, 36, 37]. У серії метааналізів, а також в подальшому дослідженні, в якому оцінювали пацієнтів (всього $n > 5000$) через рік після лікування у відділенні реанімації та інтенсивної терапії з приводу різних захворювань, приблизно у 20—40 % пацієнтів виявляли клінічно значущі симптоми, зокрема: тривожні симптоми — 34—38 %; депресивні симптоми — 29—32 %; ПТСР — 18—34 % [38—41].

Для осіб, які відчувають симптоми тривоги, депресії, безсоння або ПТСР під час пандемії COVID-19, ступінчастий догляд може бути дієвим і економічно

ефективним підходом до лікування. Відповідно до цього підходу, моніторинг проблем психічного здоров'я має першорядне значення [42, 43].

За міжнародним досвідом, особи з низькою вираженістю симптомів отримують матеріали самопомоги, відповідні до їх симптомів і проблем, і мають право звернутися до фахівця з психічного здоров'я, якщо є додаткові або постійні проблеми [33]. Також корисною може бути когнітивно-поведінкова терапія у вигляді онлайн-самопомоги під керівництвом лікаря або абсолютної самопомоги [43]. Інші заходи, які допомагають людям впоратися з легкими психічними симптомами: обмеження надходження друкованих та широкомовних новин про пандемію, підтримання режиму сну і роботи; структурована діяльність, як-от фізичні вправи, участь в приємних і здатних розслабляти заходах, забезпечення взаємодії з сім'єю і друзями з використанням телефону і комп'ютеру [29, 43]. Особи з помірними або важкими симптомами можуть лікуватися у свого лікуючого

лікаря або бути спрямовані до фахівця з психічного здоров'я.

Лікарі-психіатри можуть консультувати пацієнтів, які отримують фармакотерапію для лікування COVID-19, і тому вони повинні бути ознайомлені з переліком препаратів, що використовують на теперішній час. У багатьох випадках психотропні препарати можна безпечно призначати пацієнтам, які отримують фармакотерапію з приводу COVID-19. Наприклад, антидепресанти (есциталопрам), антипсихотики (оланзапін), бензодіазепіни (лоразепам) і вальпроати, найімовірніше, не взаємодіють з протівірусними препаратами інтерферон, лопінавір/ритонавір і рибавірин [44]. Проте, перш ніж пропонувати психотропні препарати, психіатри мають враховувати потенційну взаємодію між ліками (таблиця) [44]. Специфічні взаємодії психотропних препаратів з іншими ліками можна перевірити за допомогою засобу Lexicomp drug interactions (Lexi-Interact Online), зі складу системи UpToDate (необхідна підписка).

Ймовірні взаємодії лікарських препаратів у психічно хворих з COVID-19 (адаптовано за [44])

Препарати для лікування COVID-19 і ускладнень	Вплив на психофармакотерапію
Протівірусні	
Делавірдин	Збільшує плазмову концентрацію флуоксетину
Ритонавір	Підвищує концентрацію у плазмі арипіпразолу, рисперидону, кветіапіну, дезипраміну, карбамазепіну, буспірону
Антибіотики	
Макроліди, еритроміцин, кларитроміцин, азитроміцин	Уповільнюють метаболізм кветіапіну, карбамазепіну, вальпроєвої кислоти, буспірону, алпразоламу, мідазоламу, зопіклону та залеплону
Протималярійні	
Хінідин	Пригнічує метаболізм арипіпразолу, діазепаму
Хлорохін	З антидепресантами — інгібіторами моноаміноксидози (пірліндол, моклобемід і ін.) підвищує ризик розвитку нейротоксичності
Мефлохін	Знижує сироваткову концентрацію вальпроєвої кислоти; підвищує плазмову концентрацію карбамазепіну; провокує неврологічні симптоми, депресію, тривогу і психотичну симптоматику (марення, галюцинації і сплутаність свідомості)
Нестероїдні протизапальні препарати	
Парацетамол	Пригнічує метаболізм фенотіазинових антипсихотиків (хлорпромазин, алімемазин і т. ін.) і трициклічних антидепресантів
Ацетилсаліцилова кислота	Знижує метаболізм трициклічних антидепресантів і вальпроєвої кислоти; в поєднанні з антидепресантами — селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну знижує агрегацію тромбоцитів і згортання крові
Бутадіон, ібупрофен, індометацин, диклофенак	Пригнічують ниркову екскрецію солей літію і підвищують його концентрацію в плазмі крові

В контексті розглянутих клініко-психопатологічних синдромів та психічних порушень при COVID-19 доцільним у комплексній терапії є застосування препарату тразодон — представника найсучаснішого класу антидепресантів, модулятора серотонінової системи з мультимодальною рецепторною дією. Тразодон ефективний при лікуванні депресивних розладів, включно з депресією, що супроводжується тривогою і порушенням сну, і саме ця патологія визнана провідною при COVID-19 [34, 36, 37].

Під час клінічних досліджень за участю пацієнтів, які страждають на депресію, тразодон фактично продемонстрував антидепресивний ефект, що порівнянний із трициклічними антидепресантами, інгібіторами зворотного захоплення серотоніну та інгібіторами зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну при ефективності, яка підтверджена під час точних клінічних випробувань з використанням шкали Гамільтона для оцінки депресії, загального клінічного враження пацієнта (CGI)

і шкали Монтомері — Асберг для оцінки депресії (MADRS) [45].

Механізм дії тразодону є дозозалежним. У разі застосування дози 50—150 мг відбуваються блокада серотонінових 5HT_{2A}-рецепторів та зворотне захоплення не більш, ніж 10 % серотоніну, наслідком чого є гіпнотична та анксиолітична дія препарату. Призначення дози 150—600 мг сприяє інгібуванню зворотного захоплення серотоніну (зумовлює антидепресивний ефект), блокаді 5HT_{2A}-та 5HT_{2C}-рецепторів (підвищення болювого порогу, антидепресивна дія) та стимуляції 5HT_{1A}-рецепторів (посилення виділення дофаміну й норадреналіну в префронтальній зоні) [46].

Лікування пацієнтів з великим депресивним розладом слід починати з дози 150 мг, що забезпечує антидепресивну дію, та збільшувати до 225—300 мг (кожні три дні). Зниження пікового рівня концентрації тразодону в крові, що досягається завдяки використанню формули Контрамід® (ксантанова камедь, стеарат магнію, оксипропілований дикрохмальфосфат), дає змогу мінімізувати побічні ефекти (седативна, ортостатична гіпотензія). Призначення тразодону, як антагоніста 5HT_{2A}- та 5HT_{2C}-рецепторів, забезпечує нівелювання проблеми переносимості, яка часто пов'язана із прийманням антидепресантів другого покоління (C133C) та проявляється безсонням, тривогою, сексуальною дисфункцією [47].

Таким способом тразодон чинить мультимодальний фармакологічний ефект, а саме: антидепресивний; тимолептичний (є стабілізатором настрою); анксиолітичний (протитривожна дія); гіпнотичний; седативний; потенціувальний; антифобічний; антиангедонічний [48].

В рамках дослідження, проведеного в ІНПН НАМН України, оцінена ефективність препарату тритіко (тразодону гідрохлорид) — таблеток пролонгованої дії 150 мг в терапії пацієнтів з депресивними розладами.

В дослідженні взяли участь 45 пацієнтів з депресивними епізодами різного ступеня важкості (серед них 5 пацієнтів з легким епізодом, 29 — з помірним епізодом та 11 — з тяжким епізодом без психотичних симптомів). Діагноз був встановлений з урахуванням критеріїв МКХ-10 (F32.0, F32.1, F32.2). Середній вік обстежених становив $39,42 \pm 5,68$ років. Тривалість поточного депресивного епізоду до початку приймання досліджуваного препарату в середньому становила 3,2 міс. Водночас 22 пацієнти до перших клінічних проявів депресії перенесли COVID-19 в легкій та помірній формі (31,82 % та 68,18 % осіб відповідно), а решта 23 особи тою чи тою мірою зазнали впливу перелічених стресорів пандемії (зокрема, карантинних заходів у вигляді самоізоляції (82,61 % осіб), загрозливого інформаційного фону (73,91 % осіб), страх за життя близьких людей (73,91 % осіб), невизначеності впливу коронавірусної інфекції на економічну ситуацію (65,23 % осіб)). Встановлено, у обстежених пацієнтів з коронавірусною хворобою COVID-19 в анамнезі вірогідно частіше

спостерігаються апатичний та іпохондричний синдромокомплекс в клінічній картині поточного епізоду депресії ($p < 0,05$), тимчасом як у пацієнтів, що зазнали психогенного впливу пандемії — тривожно-фобічний та соматовегетативний синдромокомплекс ($p < 0,05$).

Усі пацієнти отримували тразодон в дозі 150 мг на добу перші три дні, після чого доза (в разі потреби) була збільшена до 300 мг на добу, що зумовлено достатнім антидепресивним ефектом зазначеного дозування.

Оцінення стану пацієнтів в динаміці продемонструвало, що вираженість клінічних проявів за переважною більшістю (71,43 %) пунктів шкали депресії Гамільтона (HDRS) вже на 28 день лікування вірогідно зменшилася порівняно з першим обстеженням ($t \geq 2,0187$) [49]. Найбільше зниження проявів депресії спостерігалось за пунктами: 1 — Депресивний настрій, 7 — Робота та діяльність, 11 — Соматична тривога, 10 — Психічна тривога ($t \geq 9,2372$, $t \geq 5,4834$, $t \geq 5,2834$ та $t \geq 4,1587$ відповідно). У 82,22 % пацієнтів відзначався чіткий позитивний терапевтичний ефект із зменшенням ступеня важкості клінічної симптоматики (за HDRS) на 50 % і більше.

Висока антидепресивна активність тразодону була підтверджена також результатами оцінки стану обстежуваних за Шкалою загального клінічного враження (Clinical Global Impression Scale — CGI) [50]. Зокрема, на 28 день терапії за субшкалою CGI-S стан повністю нормалізувався у 6,67 % випадків, відповідав «пограничному» стану у 17,77 % випадків, «легкому» — у 66,67 % випадків та «помірно вираженому» у 8,89 % випадків. Оцінка динаміки стану пацієнтів на 28 день терапії за субшкалою CGI-I продемонструвала виражене покращення стану «дуже значне», «значне» та «мінімальне» — у 46,67 %, 37,78 % та 11,11 % випадків відповідно. Лише у 4,39 % пацієнтів був зареєстрований майже незмінний стан (наявність коморбідної патології та несприятливих соціально-психологічних обставин).

На підставі результатів клінічних випробувань, а також спираючись на власний клінічний досвід, ми визначили особливості застосування терапії тразодоном психічних порушень, які виникли внаслідок коронавірусної хвороби та поширення пандемії COVID-19:

— тразодон є ефективним у лікуванні депресивних розладів із/без симптомами тривоги та безсонням; тривожних розладів невротичного ґенезу; тривожних та депресивних розладів органічного ґенезу;

— ефективним в цих випадках є діапазон доз 150—300 мг;

— дія тразодону, як антагоніста рецепторів 5-HT_{2A} і 5-HT_{2C}, допомагає розв'язати проблеми переносимості, які часто пов'язані з антидепресантами другого покоління — інгібіторами зворотного захоплення серотоніну (I33C) (а саме, з безсонням, тривогою і сексуальною дисфункцією);

— тразодон не зумовлює виникнення залежності та звикання;

— лікування тразодоном зазвичай не супроводжується небажаними холінолітичними ефектами; не призводить до збільшення маси тіла;

— зниження пікових рівнів концентрації тразодону в крові, що досягаються при застосуванні форми Контраміду®, дає змогу мінімізувати проблеми, пов'язані з переносимістю, а само седативний ефект і ортостатична гіпотензія.

Під час пандемії COVID-19 створюються умови для погіршення психічного здоров'я широкого кола осіб з груп ризику. Маніфестація або загострення психічних захворювань сприяє поширенню COVID-19 і асоціюються з частим розвитком соматичних ускладнень і несприятливим прогнозом. Під час проведення психофармакотерапії у пацієнтів з COVID-19 потрібно брати до уваги її вплив на функцію дихання, можливі побічні ефекти і міжлікарські взаємодії. Препаратом, що може бути рекомендований для лікування депресивної та тривожно-депресивної симптоматики при COVID-19, є представник сучасного класу антидепресантів, мультимодальних модуляторів серотонінової системи — тразодон.

Список літератури

1. World Health Organization. Director-General's remarks at the media briefing on 2019-nCoV on 11 February 2020. URL: <http://www.who.int/dg/speeches/detail/who-director-general-s-remarks-at-the-media-briefing-on-2019-ncov-on-11-february-2020> (Accessed on February 12, 2020).
2. Campion J., Javed A., Marmot M., Valsraj K. The need for a public mental health approach to COVID-19 // *World Social Psychiatry*. 2020; 2: 77—83. DOI: 10.4103/WSP.WSP_48_20.
3. The Psychological Impact of Quarantine and How to Reduce It: Rapid Review of the Evidence / Brooks S. K., Webster R. K., Smith L. E. [et al.] // *The Lancet*. 2020; 395: 912—920. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30460-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30460-8) [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(20\)30460-8/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(20)30460-8/fulltext).
4. Immediate Psychological Responses and Associated Factors during the Initial Stage of the 2019 Coronavirus Disease (COVID-19) Epidemic among the General Population in China / Wang C., Pan R., Wan X. [et al.] // *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Mar 6; 17(5): 1729. DOI: 10.3390/ijerph17051729.
5. Morens D. M., Fauci A. S. The 1918 influenza pandemic: insights for the 21st century // *J. Infect. Dis.* 2007; 195, 1018—1028. DOI: 10.1086/511989.
6. Lu H., Stratton C. W., Tang Y. W. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: the mystery and the miracle // *J. Med. Virol.* 2020; 92, 401—402. DOI: 10.1002/jmv.25678.
7. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health — The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China / Hui D. S., Azhar E. I., Madani T. A. [et al.] // *Int J. Infect. Dis.* 2020; 91: 264—266. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.01.009.
8. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2 / Gorbalenya A. E., Baker S. C., Banic R. S. [et al.] // *Nat. Microbiol.* 2020; 5, 536—544.
9. The respiratory control mechanisms in the brainstem and spinal cord: integrative views of the neuroanatomy and neurophysiology / Keiko Ikeda, Kiyoshi Kawakami, Hiroshi Onimaru [et al.] // *J. Physiol. Sci.* 2017; 67, 45—62. DOI: 10.1007/s12576-016-0475-y.
10. Benarroch E. E. Brainstem respiratory chemosensitivity: new insights and clinical implications // *Neurology*. 2007; 68, 2140—2143. DOI: <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000266560.60371.98>.
11. Aziz, M., Fatima, R., Assaly, R. Elevated interleukin-6 and severe COVID-19: a meta-analysis // *J. Med. Virol.* 2020 Nov; 92 (11): 2283—2285. DOI: 10.1002/jmv.25948.
12. Interleukin-6 is elevated in the cerebrospinal fluid of suicide attempters and related to symptom severity / Lindqvist D., Janelidze Sh., Hagell P. [et al.] // *Biol. Psychiatry* 2009; 66, 287—292. DOI: 10.1016/j.biopsych.2009.01.030.
13. Increased cerebrospinal fluid interleukin-6 levels in patients with schizophrenia and those with major depressive disorder / Sasayama D., Hattori K., Wakabayashi Ch. [et al.] // *J. Psychiatr.* 2013; Res 47, 401—406. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2012.12.001.
14. Higher CSF interleukin-6 and CSF interleukin-8 in current depression in older women. Results from a population-based sample / Kern S., Skoog I., Börjesson-Hanson A. [et al.] // *Brain Behav. Immun.* 2014; 41, 55—58. DOI: 10.1016/j.bbi.2014.05.006.
15. Castro VM, Perlis RH. Electronic Health Record Documentation of Psychiatric Assessments in Massachusetts Emergency Department and Outpatient Settings During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic // *JAMA Netw Open* 2020; 3:e2011346.
16. Wilkinson E. How mental health services are adapting to provide care in the pandemic // *BMJ* 2020; 369:m2106. DOI: 10.1136/bmj.m2106.
17. Xiang Y. T., Jin Y., Cheung T. Joint International Collaboration to Combat Mental Health Challenges During the Coronavirus Disease 2019 Pandemic // *JAMA Psychiatry* 2020. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2020.1057
18. Psychological distress, coping behaviors, and preferences for support among New York healthcare workers during the COVID-19 pandemic / Shechter A., Diaz F., Moise N. [et al.] // *Gen Hosp Psychiatry*. 2020; 66:1. DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2020.06.007
19. Factors Associated With Mental Health Outcomes Among Health Care Workers Exposed to Coronavirus Disease 2019 / Lai J., Ma S., Wang Y. [et al.] // *JAMA Netw Open*. 2020; 3: e203976. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.3976.
20. Mental Health Outcomes Among Frontline and Second-Line Health Care Workers During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic in Italy / Rossi R., Soccì V., Pacitti F. [et al.] // *JAMA Netw Open*. 2020; 3: e2010185. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.10185.
21. Potloc and Canadian Public Health Association. Perception of Canadian health workers around the COVID-19 outbreak. URL: <https://potloc.com/blog/en/potloc-study-canadian-health-workers-insights-front-lines-covid-19-pandemic/> (Accessed on July 05, 2020).
22. Psychological Impact of the COVID-19 Pandemic on Health Care Workers in Singapore / Tan BYQ, Chew NWS, Lee GKH [et al.] // *Ann Intern Med*. 2020; 173: 317. DOI: 10.7326/M20-1083.
23. Multidisciplinary research priorities for the COVID-19 pandemic: a call for action for mental health science / Holmes E. A., O'Connor R. C., Perry V. H. [et al.] // *Lancet Psychiatry*. 2020; 7: 547. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30168-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30168-1).
24. Immediate Psychological Responses and Associated Factors during the Initial Stage of the 2019 Coronavirus Disease (COVID-19) Epidemic among the General Population in China / Wang C., Pan R., Wan X. [et al.] // *Int J Environ Res Public Health*. 2020; 17. DOI: 10.3390/ijerph17051729.

25. Prevalence and correlates of PTSD and depressive symptoms one month after the outbreak of the COVID-19 epidemic in a sample of home-quarantined Chinese university students / Tang W, Hu T, Hu B., [et al.] // *J Affect Disord.* 2020; 274:1. DOI: 10.1016/j.jad.2020.05.009
26. Psychological symptoms of ordinary Chinese citizens based on SCL-90 during the level I emergency response to COVID-19 Tian F, Li H, Tian S. [et al.] // *Psychiatry Res.* 2020; 288: 112992. DOI: 10.1016/j.psychres.2020.112992.
27. American Psychiatric Association. New poll: COVID-19 impacting mental well-being: Americans feeling anxious, especially for loved ones; older adults are less anxious. 2020. URL: <https://www.psychiatry.org/newsroom/news-releases/new-poll-covid-19-impacting-mental-well-being-americans-feeling-anxious-especially-for-loved-ones-older-adults-are-less-anxious> (Accessed on June 11, 2020).
28. McGinty E. E., Presskreischer R., Han H., Barry C. L. Psychological Distress and Loneliness Reported by US Adults in 2018 and April 2020 // *JAMA.* 2020; 324:93. DOI: 10.1001/jama.2020.9740.
29. Pfefferbaum B., North C. S. Mental Health and the Covid-19 Pandemic // *N Engl J Med.* 2020; 383:510. DOI: 10.1056/NEJMp2008017.
30. Reger M. A., Stanley I. H., Joiner T. E. Suicide Mortality and Coronavirus Disease 2019—A Perfect Storm? *JAMA Psychiatry* 2020; 77 (11): 1093—1094. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2020.1060.
31. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence / Brooks S. K., Webster R. K., Smith L. E. [et al.] // *Lancet.* 2020; 395: 912. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30460-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30460-8).
32. Galea S., Merchant R. M., Lurie N. The Mental Health Consequences of COVID-19 and Physical Distancing: The Need for Prevention and Early Intervention // *JAMA Intern Med.* 2020; 180: 817. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.1562.
33. Mental Health Response to the COVID-19 Outbreak in China / Zhou J., Liu L., Xue P. [et al.] // *Am J Psychiatry* 2020; 177:574. DOI: 10.1176/appi.ajp.2020.20030304.
34. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic / Rogers J. P., Chesney E., Oliver D. [et al.] // *Lancet Psychiatry.* 2020; 7: 611. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30203-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30203-0).
35. Occurrence, prevention, and management of the psychological effects of emerging virus outbreaks on healthcare workers: rapid review and meta-analysis / Kisely S., Warren N., McMahon L. [et al.] // *BMJ.* 2020; 369: m1642. DOI: 10.1136/bmj.m1642.
36. Sommer I. E., Bakker P. R. What can psychiatrists learn from SARS and MERS outbreaks? // *Lancet Psychiatry.* 2020; 7: 565. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30219-4.
37. Stam H. J., Stucki G., Bickenbach J. Covid-19 and Post Intensive Care Syndrome: A Call for Action // *J Rehabil Med.* 2020; 52: jrm00044. DOI: 10.2340/16501977-2677.
38. Anxiety symptoms in survivors of critical illness: a systematic review and meta-analysis / Nikayin S., Rabiee A., Hashem M. D. [et al.] // *Gen Hosp Psychiatry.* 2016; 43: 23. DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2016.08.005.
39. Depressive Symptoms After Critical Illness: A Systematic Review and Meta-Analysis / Rabiee A., Nikayin S., Hashem M. D., [et al.] // *Crit Care Med.* 2016; 44: 1744. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001811.
40. Posttraumatic stress disorder in critical illness survivors: a metaanalysis / Parker A. M., Sricharoenchai T., Raparla S. [et al.] // *Crit Care Med* 2015; 43:1121. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000882
41. Anxiety, Depression and Post Traumatic Stress Disorder after critical illness: a UK-wide prospective cohort study / Hatch R., Young D., Barber V. [et al.] // *Crit Care.* 2018; 22: 310. DOI: 10.1186/s13054-018-2223-6.
42. Comparison of Simulated Treatment and Cost-effectiveness of a Stepped Care Case-Finding Intervention vs Usual Care for Posttraumatic Stress Disorder After a Natural Disaster / Cohen G. H., Tamrakar S., Lowe S. [et al.] // *JAMA Psychiatry.* 2017; 74:1251. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2017.3037.
43. Mitigating the psychological effects of social isolation during the covid-19 pandemic / Razai M. S., Oakeshott P., Kankam H. [et al.] // *BMJ.* 2020; 369: m1904. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m1904>.
44. Zhang K., Zhou X., Liu H., Hashimoto K. Treatment concerns for psychiatric symptoms in patients with COVID-19 with or without psychiatric disorders // *Br J Psychiatry.* 2020; 217: 351. DOI: 10.1192/bjp.2020.84.
45. Rediscovering trazodone for the treatment of major depressive disorder / A. Fagiolini, A. Comandini, M. C. Dell'Osso, S. Kasper // *CNS Drugs.* 2012; 26: 1033—49. DOI: 10.1007/s40263-012-0010-5.
46. Stahl S. M. Mechanism of action of trazodone: a multi-functional drug // *CNS Spectr.* 2009; 14: 536—46. DOI: 10.1017/s1092852900024020.
47. Karhu D., Groenewoud G., Potgieter M. A., Mould D. R. Dose proportionality of once-daily trazodone extended-release caplets under fasting conditions // *J Clin Pharmacol.* 2010; 50: 1438—49. DOI: 10.1177/0091270009360979.
48. Frecka E. Trazodone — it's multifunctional mechanism of action and clinical use // *Neuropsychopharmacol Hung.* 2010; 12: 477—82.
49. Смулевич А. Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях / А. Б. Смулевич. М.: Медицинское информационное агентство, 2003: 209 с.
50. Busner J. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice // *Psychiatry (Edgmont).* 2007; 4 (7): 28—37.

Надійшла до редакції

Відомості про авторів:

МАРУТА Наталія Олександрівна, доктор медичних наук, професор, заступник директора з науково-дослідної роботи*; e-mail: mscience@ukr.net

ФЕДЧЕНКО Вікторія Юріївна, доктор медичних наук, старший науковий співробітник*; e-mail: vfedchenko83@ukr.net

* — Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна

Information about the authors

MARUTA Nataliya, Doctor of Medical Sciences, Professor, Deputy Director on Scientific Work*; e-mail: mscience@ukr.net

FEDCHENKO Viktoriya, Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher*; e-mail: vfedchenko83@ukr.net

* — of State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of National Academy of Medical Science of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

О. О. Хаустова, Д. О. Ассонов

**ВИКОРИСТАННЯ АНТИПСИХОТИКІВ В ТАРГЕТНІЙ ТЕРАПІЇ ШИЗОФРЕНІЇ — ПЕРСПЕКТИВИ ТА ВИКЛИКИ
(НА ПРИКЛАДІ АМІСУЛЬПРИДУ)**

Е. А. Хаустова, Д. А. Ассонов

**Использование антипсихотиков в таргетной терапии шизофрении — перспективы и вызовы
(на примере amisulpride)**

O. O. Khaustova, D. O. Assonov

**The use of antipsychotics in targeted therapy of schizophrenia — prospects and challenges
(for example, amisulpride)**

Персоналізована медицина — це інноваційний підхід, що враховує індивідуальні біологічні, соціальні та психологічні відмінності людей під час розроблення заходів профілактики та лікування захворювань. Цілі персоналізованої медицини в психіатрії — передбачити сприйнятливості індивіда до хвороб, досягти точного діагнозу та привести до ефективного та сприятливого реагування на лікування. Персоналізована медицина вже є звичною річчю в різних галузях медицини, проте щодо лікування шизофренії, попри велику потребу, є мало розвинутою. У цій статті проаналізовано наявну в літературі інформацію щодо використання антипсихотиків в терапії шизофренії з позицій персоналізованої медицини з метою виокремлення рекомендацій, які дадуть змогу підвищити ефективність терапії психотичних симптомів та визначити вектор подальших наукових пошуків в цьому напрямі. Попри існування багатьох міжнародних та локальних керівництв і протоколів щодо терапії антипсихотиками, досі є проблема раннього визначення, який антипсихотик буде найбільш ефективним та безпечним для конкретного пацієнта — пацієнти зазвичай проходять терапію різними антипсихотиками, перш ніж оптимальний буде визначений. В терапії шизофренії жодний антипсихотичний препарат та жодне дозування не є універсальними. Отже, для максимізації ефекту та мінімізації ризику появи побічних ефектів потрібно зважати на чисельні індивідуальні характеристики кожного окремого пацієнта. Зокрема, слід зважати на такі характеристики: стать, вік, особливості клінічної картини (домінантна симптоматика, час появи симптомів та їх інтенсивність), коморбідні психічні та соматичні розлади, наявність/відсутність шкідливих звичок, відповідь на попередню терапію (якщо така була). З огляду на можливість застосування широкого діапазону дозування амисульприду та його та значущу ефективність у зменшенні симптомів різних груп у різних категорій пацієнтів, він має потенціал до широкого використання у персоналізованій психіатрії.

Ключові слова: персоналізована медицина, атипичні антипсихотики, ефективність терапії

Персонализованная медицина — это инновационный подход, учитывающий индивидуальные биологические, социальные и психологические особенности людей при разработке мер профилактики и лечения заболеваний. Цели персонализированной медицины в психиатрии — предвидеть восприимчивость человека к болезням, достичь точного диагноза и содействовать благоприятному реагированию на лечение. Персонализованный медицина уже является обыденным подходом в различных областях медицины, однако в лечении шизофрении, несмотря на большую потребность, является мало развитой. В этой статье проанализирована имеющаяся в литературе информация по использованию антипсихотиков в терапии шизофрении с позиций персонализированной медицины с целью составления рекомендаций, позволяющих повысить эффективность терапии психотических симптомов и задать вектор дальнейших научных поисков в данном направлении. Несмотря на существование многих международных и местных руководств и протоколов по терапии антипсихотиками, до сих пор стоит проблема раннего определения, какой антипсихотик будет эффективным и безопасным для конкретного пациента — прежде, чем будет определен наиболее эффективный препарат, пациенты обычно проходят терапию с использованием различных антипсихотиков. В терапии шизофрении ни один антипсихотический препарат и ни одна дозировка не являются универсальными. Следовательно, для максимизации эффекта и минимизации риска возникновения побочных эффектов нужно учитывать многочисленные индивидуальные характеристики каждого отдельного пациента. В частности, следует учитывать такие характеристики: пол, возраст, особенности клинической картины (доминирующая симптоматика, время появления симптомов и их интенсивность), коморбидные психические и соматические расстройства, наличие/отсутствие вредных привычек, ответ на предшествующую терапию (если такая имела место). Учитывая возможность гибкого дозирования амисульприда и его значимую эффективность в уменьшении симптомов различных групп у различных категорий пациентов, он имеет потенциал для широкого использования в персонализированной психиатрии.

Ключевые слова: персонализированная медицина, атипичные антипсихотики, эффективность терапии

Personalized medicine is an innovative approach that takes into account the biological, social and psychological characteristics of people in the development of preventive drugs and treatment of diseases. The goals of personalized medicine in psychiatry are to anticipate a person's susceptibility to disease, achieve accurate diagnosis, and facilitate a favorable response to treatment. This article analyzes the information presented in the literature on use of antipsychotics in treatment of schizophrenia from the standpoint of personalized medicine with the aim to draw up recommendations for improving the effectiveness of psychotic symptoms therapy and set the vector for further scientific research in this direction. Despite the existence of many international and local guidelines and protocols for antipsychotic therapy, there is still the problem of early determination of which antipsychotic will be effective and safe for a particular patient — before the most effective drug is determined, patients are usually treated with various antipsychotics. In the treatment of schizophrenia, no antipsychotic drug or dosage is universal. Therefore, to maximize the useful effect and minimize the risk of side effects, numerous individual characteristics of each individual user must be considered. In particular, such characteristics as sex, age, clinical features (dominant symptoms, time of onset of symptoms and their intensity), comorbid mental and somatic disorders, presence/absence of bad habits, response to previous therapy (in case of such) should be taken into account. Given the possibility of flexible dosage of amisulpride and its significant effectiveness in reducing various groups of symptoms in various categories of patients, it has the potential for widespread use in personalized psychiatry.

Keywords: personalized medicine, atypical antipsychotics, effectiveness of therapy

Управління з продовольства і медикаментів США (Food and Drug Administration, FDA) визначає таргетну, або ж персоналізовану, медицину (*precision medicine, personalized medicine*) як інноваційний підхід, що враховує індивідуальні біологічні, соціальні та психологічні відмінності людей під час розроблення заходів з профілактики та лікування захворювань. Її ціллю є надання правильного лікування правильному пацієнту в правильний час [1, 5]. Модель таргетної медицини пропонує індивідуальне налаштування медичної допомоги та її адаптацію до конкретних підгруп пацієнтів замість пошуку моделі «один препарат, придатний для всіх» [2, 6, 7]. Цілі персоналізованої медицини в психіатрії — передбачити сприйнятливості індивіда до хвороб, досягти точного діагнозу та привести до ефективного та сприятливого реагування на лікування [1, 2]. Персоналізована медицина базується на припущенні, що унікальні характеристики індивіда відіграють велику роль у адаптації їх терапії. Такі характеристики включають: генетичні зміни та епігенетичні модифікації, клінічну симптоматику, помітні зміни біомаркерів та чинники зовнішнього середовища тощо [1].

Таргетна медицина вже є звичною річчю в різних галузях медицини, проте щодо лікування шизофренії, попри велику потребу, є мало розвинутою [11]. Основними терапевтичними мішенями у лікуванні шизофренії до 1950 року були агресія та самопошкодження; з винайденням антипсихотиків (АП) до них приєдналася позитивна симптоматика; з 1990 року, після винайдення атипичних антипсихотиків (ААП), терапевтичними мішенями стали також негативні симптоми та побічні дії. А з кінця 1990 терапевтичними мішенями вже є такі показники: якість життя, когнітивне функціонування та досягнення ремісії/відновлення, що потребує оптимізації терапії в бік її індивідуалізації [4]. У багатьох випадках при лікуванні психотичних розладів монотерапія є більш рекомендованою [36]. Однак багато пацієнтів

із шизофренією не задоволені нинішньою ефективністю монотерапії, що є стимулом і далі вести пошуки оптимальних схем терапії [35]. Сьогодні питання ранньої та точної діагностики і терапії шизофренії та інших психотичних розладів залишаються актуальними [2]. Murck H. et al. виокремлюють дві основні причини невдач у психофармакотерапії пацієнтів: 1) лікування невідповідної групи пацієнтів; 2) неправильний підбір дози. Треба підбирати терапію індивідуально таким способом, щоб досягати максимального позитивного ефекту та зменшити побічну дію антипсихотиків [44]. Підхід персоналізованої психіатрії та краща характеристика пацієнтів потенційно дають змогу зробити лікування більш таргетним та завдяки цьому підвищити його ефективність [33].

У цій статті проаналізовано наявну в літературі інформацію щодо використання антипсихотиків в терапії шизофренії з позицій персоналізованої медицини з метою виокремлення рекомендацій, які дадуть змогу підвищити ефективність терапії психотичних симптомів та визначити вектор подальших наукових пошуків в цьому напрямі.

Врахування факторів ризику в таргетній терапії. Попри існування міжнародних та локальних протоколів і гайдлайнів щодо терапії антипсихотиками, досі є проблема раннього визначення, який антипсихотик буде найбільш ефективним та безпечним для конкретного пацієнта — пацієнти зазвичай проходять терапію різними антипсихотиками, перш ніж оптимальний буде визначений [37, 38]. Дослідники нині намагаються вирішити це питання, досліджуючи, що спільного є між різними чинниками та реагуванням на антипсихотичну терапію. У своєму дослідженні Citrome L. et al. визначали фактори ризику небажаних ефектів, проаналізували безпечність використання атипичних антипсихотиків за наявності цих факторів ризику, та ґрунтуючись на цьому поділили пацієнтів з шизофренією на групи та запропонували відповідні опції терапії ААП (табл. 1) [26].

Таблиця 1. Опції терапії пацієнтів з шизофренією, які мають різні характеристики (адапт. з Citrome L. et al., 2015)

Контингенти пацієнтів	Опції терапії ААП з доброю переносимістю
Група 1. Пацієнти, що мають коморбідні діабет, серцево-судинні захворювання, надмірну масу тіла, ортостатичну гіпотензію, пролонгований QTc	Арипіпразол, асенапін, луразидон, паліперидон
Група 2. Пацієнти з підвищеним пролактинем	Арипіпразол, асенапін, ілоперидон, луразидон, оланзапін, кветіапін, зипразидон
Група 3. Пацієнти, що мають потребу уникнути надмірної седації	Арипіпразол, ілоперидон, паліперидон, зипразидон
Група 4. Пацієнти, що мають екстрапірамідні розлади або акатизію	Ілоперидон, кветіапін

Окрім того, автори сформулювали рекомендації щодо терапії пацієнтів, які мають характеристики одразу двох груп. Для пацієнтів, яким притаманні характеристики першої та другої груп, опціями терапії є арипіпразол, асенапін, луразидон. Для пацієнтів з характеристиками другої та третьої груп — арипіпразол, ілоперидон, зипразидон.

Таргетна терапія первинного психотичного епізоду. Пацієнти з первинним психотичним епізодом є дуже різномірними за вираженістю симптомів та біологічними механізмами захворювання, що також ускладнює підбір ефективної терапії [34]. Для того, щоб визначити фенотипи відповіді на антипсихотики, Mas S. et al. провели кластерний аналіз

даних щодо пацієнтів з первинним психотичним епізодом та виокремили чотири кластери реагування на терапію антипсихотиками [17]:

Кластер *A* — гарна відповідь на терапію, нечасті прояви побічних ефектів;

Кластер *B* — гарна відповідь на терапію, часті прояви побічних ефектів;

Кластер *C* — немає терапевтичної відповіді та побічних ефектів;

Кластер *D* — часті прояви побічних ефектів, погана відповідь на терапію.

Для кожного класу вони розробили відповідні рекомендації щодо персоналізованої медицини (табл. 2):

Таблиця 2. Кластери пацієнтів з первинним психотичним епізодом та рекомендації щодо вибору АП (адапт. Mas S. et al., 2019)

Кластер	Характеристика кластеру	Рекомендації щодо вибору АП
<i>A</i>	Гарна вербальна пам'ять, нижчі результати за шкалою позитивних та негативних синдромів (PANSS), ранній початок лікування, менша кількість симптомів, менша імпульсивність	Амісульприд, рисперидон, оланзапін
<i>B</i>	Гарна вербальна пам'ять, нижчі результати за PANSS, більш пізній початок лікування, менша кількість симптомів, менша імпульсивність	Низькі дози АП, уникати появи екстрапірамідних симптомів (не застосовувати рисперидон)
<i>C</i>	Погана вербальна пам'ять, вищі результати за PANSS, пізній початок лікування, більша кількість симптомів, вища імпульсивність	Вищі дози АП, пошук інших стратегій терапії
<i>D</i>	Погана вербальна пам'ять, обтяжений сімейний анамнез, пізній початок лікування, вищі результати за PANSS, більша кількість симптомів, вища імпульсивність	Кандидати для досліджень з раннім початком приймання клозапіну

Дослідження Martinuzzi E. et al. доповнює ці дані. Автори визначали можливі предиктори відповіді на лікування пацієнтів з первинним психотичним епізодом. Використавши кластерний аналіз, дослідники виокремили чотири кластерних підтипи пацієнтів залежно від симптомів за PANSS — C1A, C1B, C2A, C2B. Кластер C1A порівняно з іншими демонстрував набагато тяжчу симптоматику та меншу ймовірність ремісії під час лікування амісульпридом. У цих пацієнтів вищий рівень прозапальних цитокінів та біомаркерів, нижчі рівні інтерлейкіну-15, вищі рівні хемокіну-12, попередній вплив цитомегаловірусу (CMV), вживання наркотиків та молодий вік були пов'язані з меншими шансами ремісії внаслідок терапії амісульпридом [34].

Амісульприд — атиповий антипсихотик, який функціонує переважно як антагоніст D₂- та D₃-рецепторів та є препаратом першої лінії для лікування шизофренії [9, 39, 44]. Проте, попри схожий рецепторний профіль, клінічні властивості амісульприду є більш атиповими, ніж в інших представників його групи, як-от сульпірид [25]. За результатами систематичного та метааналізу ефективності та переносимості 32 антипсихотиків, проведеному Nuhn M. et al. 2019 року, амісульприд є найефективнішим у зменшенні позитивних симптомів, другим з найбільш ефективних (після клозапіну) у загальному поліпшенні симптоматики, третім з найбільш ефективних (після клозапіну та зотепіну) у зменшенні негативних симптомів, третім з найбільш ефективних (після сульпіриду та клозапіну) у зменшенні депресивних симптомів [10].

Рівень амісульприду в плазмі крові має дуже високу індивідуальну варіабельність, що потребує ретельного вивчення різних характеристик пацієнтів (серед яких — вік, стать, функція нирок, взаємодія з іншими препаратами, клінічна група й ін.) та їх ура-

хування для призначення препарату в найбільш ефективній дозі [9]. Це робить його гарним прикладом для аналізу використання антипсихотиків з позиції таргетної медицини.

Ефективність дозувань. У дозозалежному метааналізі 68 досліджень доз антипсихотиків для лікування гострої шизофренії, проведеному Leucht S. et al. 2020 року, автори визначали дозу з 50-відсотковою ефективністю (ED50) і дозу з 95-відсотковою ефективністю (ED95). ED50 — середня доза, при якій симптоми слабшають у 50 % пацієнтів за шкалою PANSS (Шкала оцінки позитивних та негативних синдромів) та BPRS (Коротка психіатрична оціночна шкала). ED95 — симптоми слабшають у 95 % пацієнтів [31]. Дослідники виявили, що ефективні дози амісульприду та оланзапіну для контингентів пацієнтів з негативною та продуктивною симптоматикою істотно відрізняються. Зокрема, у разі, якщо переважають негативні симптоми, ED50/ED95 для амісульприду були 31,5/72,3 мг/день відповідно; ED50/ED95 для оланзапіну — 2,9/6,5 мг/день відповідно. ED50/ED95 для контингенту пацієнтів з переважанням позитивних симптомів були 264/537 мг/день для амісульприду та 6,0/15,1 мг/день — для оланзапіну [31]. Важливим висновком цього дослідження було те, що підвищення дози вище рівня ED95 може не дати більшої ефективності, або навіть знизити її [31]. Такі висновки є важливими в контексті чималого збільшення призначень антипсихотиків у великих дозах в політерапії останніми роками [32].

Водночас, хоча подібні дослідження є важливим орієнтиром щодо призначення ефективної дози, також варто пам'ятати, що на ефективність препарату впливає багато індивідуальних характеристик. Відомими чинниками, які впливають на рівень концентрації амісульприду в плазмі крові, є жіноча стать (ймовірно, через статеві відмінності у Р-глікопротеїні

та гломерулярній фільтрації), старший вік (ймовірно, пов'язаний із віковим зниженням ниркової функції), котрепак з препаратами літію (ймовірно, через нефротоксичну дію літію) та, можливо, куріння [9]. Отже, корекція дози препарату має відбуватися з огляду на ці та інші індивідуальні характеристики кожного окремого пацієнта, що ще раз доводить необхідність персоналізованого підходу до дозування залежно від потреб пацієнта та проведення подальших досліджень в цьому напрямі.

Врахування статевих аспектів. Через фармакокінетичні та фармакодинамічні аспекти метаболізму антипсихотиків в печінці за участі цитохрому P450 підвищується їх концентрація в плазмі крові. Отже, мінімальні ефективні дози більшості антипсихотиків є на 25—50 % меншими у жінок порівняно з чоловіками [8]. Поки що немає рекомендацій щодо призначення антипсихотиків пацієнтам з шизофренією залежно від статевих відмінностей, а найбільш застосовуваними антипсихотиками першої лінії для обох статей є арипіпразол, амисульприд та рисперидон [41]. Проте однаковий підхід до дозування для чоловіків та жінок може призводити до збільшення вмісту антипсихотиків в плазмі крові жінок вище очікуваного. Ймовірно, з цим явищем пов'язане те, що у жінок побічні ефекти від антипсихотиків реєструються в 1,5 раза частіше, ніж у чоловіків [42]. Тому для пацієнток може бути доцільною доза АП на 40—50 % менше від стандартної дози. Ця думка підтверджується дослідженням, в якому вимірювали рівень амисульприду в плазмі крові. Автори виявили, що у жінок цей рівень є вищим, що може призводити до ризику розвитку екстрапірамідних та метаболічних симптомів [8]. Отже, для більшого ефекту та зниження ризиків від антипсихотику, зокрема амисульприду, доцільним може бути призначення АП жінкам у дозі на 40—50 % менше від стандартної.

Проте, порівняно з пацієнтами-жінками, пацієнти-чоловіки частіше страждають супутніми психічними розладами, захворюваннями нервової системи та частіше мають фізичні травми в анамнезі [41]. Це потребує від лікаря навичок повного й точного збору інформації про стан здоров'я пацієнта та вміння підібрати препарат відповідно до індивідуальних потреб пацієнта задля уникнення негативних ускладнень, пов'язаних із супутніми захворюваннями.

Врахування вікових аспектів. Хоча хворіти на шизофренію можуть особи усіх вікових груп, численні питання лікування шизофреноподібного психозу з пізнім та дуже пізнім початком залишаються невирішеними [13]. Попри те, що антипсихотики широко використовують у лікуванні шизофреноподібного психозу з пізнім початком, ризики та переваги терапії є мало дослідженими.

У дослідженні ATLAS, проведеному Howard R. et al., дослідники виявили, що пацієнти з пізнім шизофреноподібним психозом мають гарну та тривалу відповідь (–9,0 балів за BPRS, порівняно з –2,3 балами у групі плацебо) на терапію дозами амисульприду, набагато нижчими за стандартні (100 мг щоденно

протягом 12 тижнів), окрім того, ця терапія добре толерувалася пацієнтами [12]. Не менш важливим виявилось, що підтримувальна терапія після 12 тижня давала ще кращий результат (додатково –1,1 бала за шкалою BPRS порівняно з +5,2 бала за шкалою BPRS у пацієнтів групи плацебо) [12]. Отже, використовуючи амисульприд у низьких дозах, можна досягнути ефективної терапії пізнього шизофреноподібного психозу та нижчого ризику розвитку екстрапірамідних ускладнень. Поясненням цьому може бути те, що у пацієнтів літнього віку функція нирок є зниженою, що, в свою чергу, може призводити до підвищення рівня антипсихотиків в плазмі крові [9, 43]. Отже, при підборі дози варто зважати й на вікові особливості метаболізму і виведення антипсихотиків.

У разі недостатньої або надмірної дії АП іншою опцією, окрім зменшення дози, також є заміна на інший препарат. Зокрема, для лікування шизофренії пацієнтам віком від 15 до 17 років, які не переносять рисперидон, або для кого рисперидон протипоказаний, або чия шизофренія не була належно контрольована рисперидоном, Національний інститут здоров'я і досконалості допомоги (The National Institute for Health and Care Excellence, NICE) рекомендує арипіпразол [40].

Таргетна терапія когнітивних порушень. Тимчасом як антипсихотики ефективно елімінують позитивні симптоми шизофренії, їхня дія на негативні симптоми та когнітивну функцію потребує подальшого вдосконалення [19, 20]. Проте є дані, які свідчать, що поліпшення когнітивних функцій при шизофренії внаслідок використання антипсихотиків першого та другого покоління може залежати від дофамінергічних механізмів фармакологічної дії АП [18]. Схоже, що блокада або частковий агонізм до D₃-рецепторів поліпшує когнітивне функціонування, тоді як D₃-агонізм знижує його [21]. Оскільки амисульприд є антагоністом D₂- та D₃-рецепторів, він є перспективним препаратом для таргетної терапії когнітивних порушень [39]. Механізм дії амисульприду дає змогу йому бути ефективним у зменшенні позитивних симптомів та не мати при цьому негативного ефекту на когнітивне функціонування. Отже, він може бути ефективним для різних груп пацієнтів з різними особливостями симптоматики. Окрім амисульприду, деякі автори також вбачають перспективність у таргетному використанні арипіпразолу — антипсихотичного препарату з частковим агонізмом до D₂/D₃- та 5HT_{1A}-рецепторів та антагонізмом до рецепторів 5HT_{2A} [23, 24]. У дослідженні Shin S. et al. за допомогою позитронно-емісійної томографії автори визначили, що вища зайнятість рецепторів D₂/D₃ арипіпразолом позитивно впливає на когнітивне функціонування пацієнтів з шизофренією [22]. Отже, для пацієнтів з переважанням когнітивних симптомів використання антипсихотиків з частковим агонізмом/антагонізмом до D₃-рецепторів може мати більший ефект, ніж використання інших груп антипсихотиків.

Тактики комбінування при резистентній до терапії шизофренії. Монотерапія клозапіном є золотим стандартом для лікування резистентної до терапії шизофренії, але його побічні дії часто спричиняють відмову пацієнтів від його приймання [27]. Від 40 до 70 % пацієнтів не мають задовільного ефекту від лікування клозапіном [28]. Тому виникає потреба пошуку персоналізованих схем терапії, які б зважали на особливості різних груп пацієнтів. До антипсихотичної політерапії можна вдаватися, якщо тактики монотерапії, заміни та комбінування з не антипсихотиками не досягли бажаного результату [16]. Однією з можливих тактик комбінування є поєднання оланзапіну та амисульприду. Комбінація оланзапін + амисульприд може бути вибором у клінічних ситуаціях ще до початку приймання клозапіну та у випадках, коли клозапін не дієвий. Зменшення добової дози обох препаратів мінімізує побічні ефекти (збільшення маси тіла та екстрапірамідні симптоми), що призводить до кращого комплаєнсу, окрім того, дослідники не спостерігали жодних додаткових побічних дій або небажаних лікарських взаємодій [27].

Якщо стандартні дози клозапіну (300—500 мг) не приводять до бажаного ефекту, іншою опцією є поєднання з іншим антипсихотиком, наприклад, амисульпридом або арипіпразолом. Додавання амисульприду до схеми терапії клозапіном може підвищити ефективність останнього, зменшити прояви побічних ефектів, зокрема гіперсалівації, а активуючий ефект арипіпразолу є додатковою перевагою комбінації з клозапіном і, на противагу клозапіну, ці препарати не збільшують маси тіла [16, 27]. Окрім того, комбінування клозапіну з арипіпразолом пов'язане з поліпшенням толерантності до глюкози та зниженням рівня ліпопротеїнів низької щільності [30].

Коли амисульприд використовують як основний антипсихотик, при додаванні до схеми терапії арипіпразолу, який має один з найсприятливіших метаболічних профілів порівняно з іншими антипсихотиками [14, 15], можна спостерігати редукцію метаболічних порушень, як-от збільшення маси тіла та дисліпідемії [16].

Окрім того, є дослідження ефективності комбінованої терапії антипсихотиками для різних популяцій пацієнтів [30]:

— комбінація оланзапіну та арипіпразолу для пацієнтів з надмірною масою тіла пов'язана зі зменшенням ваги та індексу маси тіла;

— додавання амисульприду до схеми терапії пацієнтів з частковою відповіддю на монотерапію оланзапіном пов'язане із загальним зменшенням симптоматики;

— додавання арипіпразолу до схеми терапії рисперидоном чи кветіапіном пов'язане зі зниженням рівня пролактину, що є додатковою перевагою для популяції пацієнтів з гіперпролактинемією.

Отже, при комбінуванні препаратів також потрібно зважати на індивідуальні характеристики

пацієнтів та особливості їхнього реагування на терапію різними антипсихотиками.

В терапії шизофренії жодний антипсихотичний препарат та жодне дозування не є універсальними. Отже, для максимізації ефекту та мінімізації ризику появи побічних дій потрібно брати до уваги чисельні індивідуальні характеристики кожного окремого пацієнта. Зокрема, слід зважати на такі характеристики: стать, вік, особливості клінічної картини (домінантна симптоматика, час появи симптомів та їх інтенсивність), коморбідні психічні та соматичні розлади, є/немає шкідливих звичок, відповідь на попередню терапію (якщо така була). З огляду на можливість застосування широкого діапазону дозування амисульприду та його значущу ефективність у зменшенні різних груп симптомів у різних категоріях пацієнтів, він має потенціал до широкого використання у персоналізованій психіатрії.

Список літератури

1. Ozomaro U., Wahlestedt C., Nemeroff C. B. Personalized medicine in psychiatry: problems and promises // BMC medicine. 2013 Dec; 11(1): 132. URL: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-11-132>.
2. Хаустова О., Омелянович В. Сучасні підходи до діагностики та надання допомоги пацієнтам на продромальному етапі шизофренії // Psychosomatic Medicine and General Practice. 2020. 5(1), e0501232-e0501232.
3. Twelve-month health care use and mortality in commercially insured young people with incident psychosis in the United States / Schoenbaum M., Sutherland J. M., Chappel A. [et al.] // Schizophrenia bulletin. 2017 Apr 7; 43(6): 1262—72. DOI: 10.1093/schbul/sbx009.
4. Juckel, G., & Morosini, P. L. The new approach: psychosocial functioning as a necessary outcome criterion for therapeutic success in schizophrenia // Current opinion in psychiatry. 2008. 21(6), 630—639. DOI: <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e328314e144>.
5. FDA. Paving the Way for Personalized Medicine: FDA's Role in a new Era of Medical Product Development / US Department of Health and Human Services, U.S. Food and drug administration. October 2013, 1—61. URL: <https://www.fdanews.com/ext/resources/files/10/10-28-13-Personalized-Medicine.pdf>.
6. National Research Council (US) Committee on A Framework for Developing a New Taxonomy of Disease. Toward Precision Medicine: Building a Knowledge Network for Biomedical Research and a New Taxonomy of Disease. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. PMID: 22536618.
7. Хаустова, О. О., Асонов Д. О. Комбінована терапія антипсихотиками: pro et contra // НейроNews. 2021. 1 (122), 28—33.
8. Gender aspects in the clinical treatment of schizophrenic inpatients with amisulpride: a therapeutic drug monitoring study / Müller M. J., Regenbogen B., Sachse J. [et al.] // Pharmacopsychiatry. 2006 Mar; 39(02): 41—6. DOI: 10.1055/s-2006-931540. PMID: 16555163.
9. A systematic review and combined meta-analysis of concentration of oral amisulpride / Lin Li, Lu Li, De-Wei Shang [et al.] // British Journal of Clinical Pharmacology. 2020. 86(4), 668—678. DOI: 10.1111/bcp.14246.
10. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode

schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis / Huhn, M., Nikolakopoulou, A., Schneider-Thoma, J. [et al.] // *The Lancet*. 2019. DOI: 10.1016/s0140-6736(19)31135-3.

11. Buckley, P. F., & Miller, B. J. Personalized medicine for schizophrenia // *npj Schizophrenia*. 2017. 3(1), 2. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41537-016-0001-5>.

12. Antipsychotic treatment of very late-onset schizophrenia-like psychosis (ATLAS): a randomized, controlled, double-blind trial / Howard, R., Cort, E., Bradley, R. [et al.] // *The Lancet Psychiatry*. 2018. 5(7), 553—563. DOI: 10.1016/s2215-0366(18)30141-x.

13. Amisulpride for the treatment of very-late-onset schizophrenia-like psychosis / Psarros, C., Theleritis, C. G., Paparrigopoulos, T. J. [et al.] // *International journal of geriatric psychiatry*. 2009. 24(5), 518—522. DOI: <https://doi.org/10.1002/gps.2146>.

14. Comparative effects of 18 antipsychotics on metabolic function in patients with schizophrenia, predictors of metabolic dysregulation, and association with psychopathology: a systematic review and network meta-analysis / Pillinger, T., McCutcheon, R. A., Vano, L. [et al.] // *The Lancet. Psychiatry*. 2020. 7(1), 64—77. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30416-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30416-X).

15. Preda, A., & Shapiro, B. B. A safety evaluation of aripiprazole in the treatment of schizophrenia. Expert opinion on drug safety. 2020. 19(12), 1529—1538. DOI: <https://doi.org/10.1080/14740338.2020.1832990>.

16. Safety and tolerability of antipsychotic polypharmacy / Gallego, J. A., Nielsen, J., De Hert, M. [et al.] // Expert opinion on drug safety. 2012. 11(4), 527—542. DOI: <https://doi.org/10.1517/14740338.2012.683523>.

17. Personalized medicine begins with the phenotype; identifying antipsychotic response phenotypes in a first episode psychosis cohort / Mas, S., Gassó, P., Rodríguez, N. [et al.] // *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2019. DOI: 10.1111/acps.13131.

18. Dopamine, Cognitive Impairments and Second-Generation Antipsychotics: From Mechanistic Advances to More Personalized Treatments / Torrisi, S. A., Laudani, S., Contarini, G. [et al.] // *Pharmaceuticals*. 2020. 13(11), 365. DOI: 10.3390/ph13110365.

19. Pharmacological treatment of schizophrenia: a critical review of the pharmacology and clinical effects of current and future therapeutic agents / Miyamoto, S., Miyake, N., Jarskog, L. F. [et al.] // *Molecular psychiatry*. 2012. 17(12), 1206—1227. DOI: <https://doi.org/10.1038/mp.2012.47>.

20. Variations in Dysbindin-1 are associated with cognitive response to antipsychotic drug treatment / Scheggia, D., Mastrogiacomo, R., Mereu, M. [et al.] // *Nature communications*. 2018. 9(1), 2265. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04711-w>.

21. The potential role of dopamine D3 receptor neurotransmission in cognition / Nakajima, S., Gerretsen, P., Takeuchi, H. [et al.] // *European Neuropsychopharmacology*. 2013. 23(8), 799—813.

22. The relationship between dopamine receptor blockade and cognitive performance in schizophrenia: a [¹¹C]-raclopride PET study with aripiprazole / Shin, S., Kim, S., Seo, S. [et al.] // *Translational psychiatry*. 2018. 8(1), 1—7. DOI: 10.1038/s41398-018-0134-6.

23. Harrison, T. S., & Perry, C. M. Aripiprazole: a review of its use in schizophrenia and schizoaffective disorder // *Drugs*. 2004; 64(15): 1715—36. DOI: 10.2165/00003495-200464150-00010. PMID: 15257633.

24. Casey, A. B., & Canal, C. E. Classics in chemical neuroscience: aripiprazole // *ACS chemical neuroscience*. 2017. 8(6), 1135—1146. DOI: 10.1021/acscchemneuro.7b00087.

25. Mailman, R. B., & Murthy, V. Third generation antipsychotic drugs: partial agonism or receptor functional selectivity? // *Current pharmaceutical design*. 2010. 16(5), 488—501. DOI: 10.2174/138161210790361461.

26. Lack of tolerable treatment options for patients with schizophrenia / Citrome, L., Eramo, A., Francois, C. [et al.] // *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2015. 11, 3095—3104. DOI: <https://doi.org/10.2147/NDT.S91917>.

27. Pandarakalam, J. P. Combination Therapy for Treatment Resistant Schizophrenia // *British Journal of Medical Practitioners*. 2019. 12(2): a016.

28. Mossaheb N. & Kaufmann R. M. Role of Aripiprazole in treatment-resistant Schizophrenia // *Neuropsychiatric Dis Treatment*. 2012; 8: 235—44. DOI: 10.2147/NDT.S13830.

29. Zink M., Henn A. F., Thome J. Combination of amisulpride and olanzapine in treatment resistant schizophrenia psychoses // *European Psychiatry*. 2004; 19: 56—58. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2003.09.002.

30. Antipsychotics: to combine or not to combine? / Sagud, M., Vuksan-Ćusa, B., Zivković, M. [et al.] // *Psychiatria Danubina*. 2013 Sep; 25 (3), 306—310. PMID: 24048402.

31. Dose-Response Meta-Analysis of Antipsychotic Drugs for Acute Schizophrenia / Leucht S., Crippa A., Sifias S. [et al.] // *American Journal of Psychiatry*. 2020 Apr 1; 177 (4): 342—353. DOI: 10.1176/appi.ajp.2019.19010034.

32. Antipsychotic polypharmacy and high-dose prescription in schizophrenia: a 5-year comparison / Roh D., Chang J. G., Kim C. H. [et al.] // *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry*. 2014 Jan; 48 (1): 52—60. DOI: <https://doi.org/10.1177/0004867413488221>

33. Taking Personalized Medicine Seriously: Biomarker Approaches in Phase IIb/III Studies in Major Depression and Schizophrenia / Murck, H., Laughren, T., Lamers, F. [et al.] // *Innovations in clinical neuroscience*. 2015 Mar-Apr; 12 (3—4), 26S—40S. PMID: 25977838.

34. Stratification and prediction of remission in first-episode psychosis patients: the OPTiMiSE cohort study / Martinuzzi, E., Barbosa, S., Daoudlarian, D. [et al.] ; OPTiMiSE Study Group // *Translational psychiatry*. 2019. 9(1), 20. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0366-5>.

35. Antipsychotic combinations for schizophrenia / Ortiz-Orendain, J., Castiello-de Obeso, S., Colunga-Lozano, L. E. [et al.] // *The Cochrane database of systematic reviews*. 2017. 6(6), CD009005. DOI: 10.1002/14651858.CD009005.pub2.

36. Guinart, D., & Correll, C. U. Antipsychotic polypharmacy in schizophrenia: why not? // *The Journal of clinical psychiatry*. 2020. 81(3), 19ac13118.

37. Gardner, K. N., & Bostwick, J. R. Antipsychotic treatment response in schizophrenia // *American journal of health-system pharmacy* // *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2012. Vol. 69, Issue 21. P. 1872—1879. DOI: <https://doi.org/10.2146/ajhp110559>.

38. A global measure to assess switching antipsychotic medications in the treatment of schizophrenia / Targum, S. D., Pestreich, L., Reksoprodjo, P. [et al.] // *Human psychopharmacology*. 2012. 27 (5), 455—463. DOI: <https://doi.org/10.1002/hup.2247>.

39. Neurochemical characteristics of amisulpride, an atypical dopamine D2/D3 receptor antagonist with both presynaptic and limbic selectivity / Schoemaker, H., Claustre, Y., Fage, D. [et al.] // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1997. 280(1), 83—97. PMID: 8996185.

40. NICE. Aripiprazole for the treatment of schizophrenia in people aged 15 to 17 years. Technology appraisal guidance [TA213]. Published date: 26 January 2011. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/TA213>.

41. Hsu, C. W., Lee, S. Y. & Wang, L. J. Gender differences in the prevalence, comorbidities and antipsychotic prescription of early-onset schizophrenia: a nationwide population-based study in Taiwan // *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2019; 28, 759—767. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00787-018-1242-9>.

42. Rademaker M. Do women have more adverse drug reactions? // *American journal of clinical dermatology*. 2001; 2 (6), 349—351. DOI: <https://doi.org/10.2165/00128071-200102060-00001>.

43. Muhlberg W., Platt D. Age-dependent changes of the kidneys: pharmacological implications // *Gerontology*. 1999; 45 (5): 243—253. DOI: <https://doi.org/10.1159/000022097>.

44. Comparative efficacy and tolerability of 32 oral antipsychotics for the acute treatment of adults with multi-episode schizophrenia: a systematic review and network meta-analysis / Huhn M., Nikolakopoulou A. D., Schneider-Thoma J. [et al.] // *The Lancet*. 2019; 394 (10202), 939—951. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31135-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31135-3).

Надійшла до редакції 11.05.2021

Відомості про авторів:

ХАУСТОВА Олена Олександрівна, доктор медичних наук, професор кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна; e-mail: 7974247@gmail.com

АССОНОВ Дмитро Олексійович, асистент кафедри медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна; e-mail: assonov.dm@gmail.com

Information about the authors:

KHAUSTOVA Olena, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Medical Psychology, Psychosomatic medicine and psychotherapy of the Bogomolets's National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: 7974247@gmail.com

ASSONOV Dmytro, Assistant of the Department of Medical Psychology, Psychosomatic medicine and psychotherapy of Bogomolets's National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: assonov.dm@gmail.com

С. І. Шкробот, О. Ю. Бударна, Х. В. Дуже, Н. І. Ткачук, Л. С. Мілевська-Вовчук
СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ЗАХВОРЮВАННЯ СПЕКТРА ОПТИЧНОГО НЕЙРОМІЄЛИТУ. КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК
У ВЛАСНІЙ ПРАКТИЦІ

С. И. Шкробот, Е. Ю. Бударная, К. В. Дуже, Н. И. Ткачук, Л. С. Милевская-Вовчук
Современные взгляды на заболевания спектра оптического нейромиелимита. Клинический случай
из личной практики

S. I. Shkrobot, O. Yu. Budarna, X. V. Duve, N. I. Tkachuk, L. S. Milevska-Vovchuk
Contemporary views on disorders of neuromyelitis optica spectrum. Clinical case from personal practice

Оптикомиєліт (хвороба Девіка) являє собою захворювання центральної нервової системи, що демієлінізує, має прогресивний перебіг і може привести до летального кінця.

Автори провели аналіз даних вітчизняної та іноземної літератури з досліджуваної проблеми. Узагальнено погляди на комплекс сучасних лабораторних та інструментальних методів дослідження, оскільки клінічні прояви захворювання можуть бути дуже неспецифічними, а диференціальний пошук — надзвичайно широкий. Наведені сучасні схеми лікування описаного синдрому.

Як ілюстрація використано власне клінічне спостереження, підтверджене результатами нейровізуалізації. Обґрунтовано практичну спрямованість викладеного наукового повідомлення.

Ключові слова: оптикомиєліт, диференціальний діагноз, антитіла до аквапорину-4, захворювання, що демієлінізують

Оптикомиєліт (болезнь Девика) представляет собой демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы, имеет прогрессирующее течение и может привести к летальному исходу.

Автори провели аналіз даних української та іноземної літератури по изучаемой проблеме. Обобщены взгляды на комплекс современных лабораторных и инструментальных методов исследования, поскольку клинические проявления заболевания могут быть очень неспецифичны и круг для дифференциального диагноза чрезвычайно широк. Представлены современные схемы лечения описываемого синдрома.

В качестве иллюстрации использовано собственное клиническое наблюдение, подтвержденное результатами нейровизуализации. Обоснована практическая направленность изложенного научного сообщения.

Ключевые слова: оптикомиелит, дифференциальный диагноз, антитела к аквапорину-4, демиелинизирующие заболевания

Neuromyelitis optica (Devic's disease) is a demyelinating disease of central nervous system. This disease is progressive and might be fatal.

The authors have analyzed data of domestic and foreign literature on research issue. The idea of modern laboratory and instrumental survey methods was summarized, because clinical manifestation of the disease may be non-specific and differential searching might be extremely wide. The modern schemes of treatment of described syndrome are represented.

As an illustration we used own clinical observation confirmed by the results of neuroimaging. The practical orientation of the represented scientific report is proved.

Key words: neuromyelitis optica, differential diagnosis, antibodies to aquaporin-4, demyelinating diseases

Хвороби спектра оптичного нейромієліту (neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD), раніше відомі як оптикомиєліт (neuromyelitis optica, NMO), або хвороба Девіка — це пошкодження центральної нервової системи запального генезу, що характеризується важкою імуні-опосередкованою демієлінізацією та руйнуванням аксонів, із переважним ураженням зорових нервів та спинного мозку [1—3].

Перші клінічні описи NMOSD з'явилися більше століття тому, коли E. Devic і його учень F. Gault виокремили групу пацієнтів з монофазним перебігом двобічного (або швидко послідовного) неврити зорового нерву та мієліту із розвитком грубої резидуальної симптоматики та важкої інвалідності [4]. Раніше вважали, що NMO та розсіяний склероз — це те саме захворювання із різними фенотипами та експресією. Проте, результати останніх досліджень виявляють відмінності між цими захворюваннями, що стосуються патогенезу, клінічних особливостей, результатів нейровізуалізації, виявлених біомаркерів, реакції на лікування [5—7].

Патогенез. Погляди на патогенез NMOSD кардинально змінилися з 2004 року, після виокремлення специфічного для захворювання маркера — сироваткового антитіла до NMO-імуноглобуліну G (IgG), що селективно зв'язує аквапорин-4 (AQP4) [8]. Виокремлено

підгрупу пацієнтів із фенотипом NMOSD, у сироватці яких виявляють антимиєліновий олігодендроцитарний глікопротеїн (MOG-IgG) [4, 9].

AQP4, цільовий антиген NMO-IgG, є білком водного каналу, який сконцентрований у сірій речовині спинного мозку, периакведуктальній, перивентрикулярній ділянках та в астроцитарних ніжках, що формують гематоенцефалічний бар'єр [10]. Внаслідок імуні-опосередкованого запалення, що розвивається на ґрунті експресії антитіл AQP4-IgG водними каналами астроцитів AQP4, виникає дисфункція астроцитів із розвитком клінічної синдромології захворювання [11, 12].

При NMOSD патологічний процес охоплює велику кількість сегментів спинного мозку та зорові нерви, розвивається демієлінізуючий некротичний процес у білій та сірій речовині у комбінації із втратою аксонів, периваскулярною лімфоцитарною інфільтрацією та судинною проліферацією [13]. Аутоімунне запалення перебігає по типу васкуліту, у спінальних вогнищах виявляють гіаліноз судин. Некроз та кавітація зазвичай охоплюють як сіру, так і білу речовину, патоморфологічно виявляють масивні некротичні вогнища у спинному мозку [8, 14].

Патофізіологія NMOSD опосередковується гуморальною ланкою імунної системи [15]. Є низка доказів, що підтверджують аутоімунний патогенез захворювання. Найважливішим з них було виявлення специфічного для хвороби NMOSD аутоантитіла до аквапорину-4 [2]. У кількох дослідженнях було показано,

що титри анти-AQP4 у сироватці крові під час екзацербачії корелюють із довжиною поздовжнього ураження поперечника спинного мозку, клінічною активністю захворювання, знижуються після імунотерапії та залишаються низькими під час ремісій [1, 6, 12].

Додаткові дані, що підтверджують аутоімунний патогенез NMOSD, містять такі спостереження:

NMOSD часто асоціюється із системними аутоімунними розладами, як-от синдром Шегрена, аутоімунний тиреоїдит, ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, перніціозна анемія, неспецифічний виразковий коліт, первинний склерозивний холангіт, тромбоцитопенічна пурпура, антифосфоліпідний синдром, новоутворення [7].

Клінічний досвід свідчить, що повторні сеанси плазмаферезу та імуносупресивна терапія є провідними методами в лікуванні екзацербачій NMOSD [14].

Епідеміологія. Поширеність NMOSD у різних дослідженнях є на рівні від 0,5 до 10 на 100 тис. Визначаються етнічні, географічні та гендерні диспропорції. Захворюваність на NMOSD у жінок до 10 разів вища, ніж у чоловіків [14]. При монофазному NMOSD (від 1 до 10 % пацієнтів) чоловіки та жінки страждають однаково, але при типових рецидивних NMOSD жінки переважають над чоловіками як 5 : 1 — 10 : 1. Середній вік початку захворювання становить від 32 до 41 року, проте описані випадки захворюваності серед дітей та літніх людей. Як порівняти, середній вік дебюту розсіяного склерозу становить 24 роки, а співвідношення захворюваності між жінками та чоловіками становить 2,3 : 1 [3, 10].

Клінічні особливості. Захворювання проявляється низкою специфічних неврологічних синдромів, зокрема:

- синдром білатерального неврити зорових нервів. Оптичний неврит проявляється вираженою втратою гостроти зору до амаврозу, порушенням кольоросприйняття, позитивними зоровими феноменами, больовим синдромом у орбітальній ділянці [2, 10];

- синдром поперекового мієліту, що характеризується симетричним парапарезом або тетрапарезом, тазовими порушеннями та провідниковою втратою чутливості нижче рівня ураження спинного мозку, часто — із рецидивним перебігом. Неврологічна симптоматика розвивається протягом годин або днів, тоді як часткове відновлення втрачених функцій відбувається протягом тижнів або місяців [1, 8]. При MPT-обстеженні спинного мозку виявляють вогнище ураження впродовж не менше трьох спинномозкових сегментів — так званий поздовжньо поширений поперековий мієліт (longitudinally extensive transverse myelitis, LETM). Окрім того, до описаних неврологічних порушень можуть приєднуватись пароксизмальні тонічні спазми м'язів тулуба або кінцівок, радикулярний біль або синдром Лермітта [10];

- синдром *area postrema* — третій за частотою після оптичного неврити та поперекового мієліту синдром NMOSD, виникає у 16—43 % випадків. Цей клінічний синдром нудоти, блювання або гикавки, що важко піддається лікуванню, асоціюється

із ураженням *area postrema* (хеморецепторної зони спеціалізованої епендими, що розташована в стовбурі мозку, каудальніше *trigeminum n.Vagi* та отримує ясне кровопостачання). Описана ділянка бере участь в регуляції рівня електролітів ліквору, реакціях блювоти і кашлю, серцевих скорочень. При MPT-обстеженні виявляють ознаки дорзального ураження довгастого мозку — ділянки *area postrema* [11, 15];

- гострий стовбуровий синдром у пацієнтів із NMOSD проявляється ознаками вестибулярних порушень, глухотою, прозопарезом, тригемінальною невралгією, окоруховими розладами (диплопія, птоз). Ураження стовбура мозку може призвести до гострої нейрогенної дихальної недостатності та смерті пацієнта [3];

- радикулярний біль є частим симптомом NMOSD. У ретроспективних дослідженнях більше ніж 80 % пацієнтів повідомляють про біль, що локалізувався в ділянці тулуба і нижніх кінцівок [11].

Типовим для NMOSD ураженням головного мозку є локалізація вогнищ в ділянці гіпоталамуса, мозолистого тіла або перивентрикулярно [8, 9, 13]. Симптоми, пов'язані з двобічними ураженнями гіпоталамуса, можуть мати у своєму складі симптоматичну нарколепсію або надмірну денну сонливість, появу нейроендокринних розладів та вегетативно-вісцеральних порушень. Описані випадки енцефалопатії, фульмінантної церебральної демієлінізації та задньої зворотної лейкоенцефалопатії, асоційовані із NMOSD.

Паралельно із ураженням ЦНС при NMOSD в рідкісних випадках уражаються м'язи за типом рецидивних міалгій з ознаками аутоімунної міопатії [14].

У 90 % випадків NMOSD має рецидивний перебіг. У деяких пацієнтів оптичний неврит та поперековий мієліт виникають одночасно; в решті — через певний час. Рецидив виникає протягом року після першої атаки у 60 % пацієнтів та протягом трьох років — у 90 % [6]. Протягом п'яти років розвивається глибокий неврологічний дефіцит, що інвалідизує, у вигляді двобічного амаврозу та нижньої параплегії [2].

Діагностика NMOSD базується на даних неврологічного огляду, нейровізуалізації, лабораторних (серологічних) тестів із визначенням сироваткових антитіл до AQP4-IgG та рівня антитіл до MOG, а також на результатах аналізу ліквору [7, 14].

Для оцінки ступеня неврологічних порушень при NMOSD, як і при розсіяному склерозі, застосовують розширену шкалу інвалідизації EDSS (Expanded Disability Status Scale) [6, 15].

Характерними для NMOSD MPT-ознаками ураження спинного мозку є наявність поздовжньо поширених вогнищ упродовж не менш як трьох спинномозкових сегментів на T2-зважених зображеннях (LETM) [7, 13]. Зазвичай уражається весь поперечник спинного мозку, діагностують ознаки набряку та накопичення контрасту, що свідчить про активність процесу, у важких випадках виявляють кавітацію. Патогномонічною для NMOSD MPT-ознакою є симптом «совиноного ока» — гіперінтенсивність клітин передніх рогів спинного мозку внаслідок ішемії останніх [7, 8]. У 60 % випадків

діагностують ураження шийного відділу спинного мозку, процес може поширюватись на довгастий мозок. В окремих випадках запалення та набряк спинного мозку досягають рівня, коли патологічне вогнище імітує пухлину. Під впливом лікування накопичення контрасту патологічними вогнищами зменшується, як зменшуються і їхні розміри.

Характерними для NMOSD MPT-ознаками ураження головного мозку є поява вогнищ субкортикально, периепендимально, у таламусі, гіпоталамусі, мозолистому тілі та проміжному мозку, що відповідає ділянкам з високою експресією AQP4 [7, 14].

MPT-ознаками оптичного невриту при NMOSD є одно- або двобічне посилення сигналу на T2-зв'язаних зображеннях із накопиченням контрасту на T1-зв'язаних зображеннях в зорових нервах, хіазмі або зорових трактах [7, 9].

Специфічним біомаркером для NMOSD є аутоантитіло до AQP4, що виявляють у сироватці крові пацієнтів — AQP4-IgG, також відоме як NMO-IgG. Рецептор аквапорину-4 є антигеном-мішенню для NMO-IgG, який відіграє безпосередню роль у патогенезі NMOSD. Отже, пацієнтам із підозрою на NMOSD слід проводити тестування на сироватковий антитіло AQP4-IgG. В ідеалі тестування на статус антитіл до AQP4 слід проводити під час загострення до призначення імунотерапії, оскільки на фоні лікування може відбутися перехід у серонегативний статус [14].

Встановлення достовірного діагнозу NMOSD ґрунтується на діагностичних критеріях захворювання, розроблених 2015 року міжнародною групою під керівництвом D. M. Wingerchuk [2, 7].

Діагностичні критерії NMOSD за D. M. Wingerchuk, 2015 р.

Діагностичні критерії NMOSD з наявністю антитіл AQP4-IgG

1. Є не менше як один облігатний клінічний синдром.
2. Позитивний тест на AQP4-IgG з використанням найкращого методу виявлення (метод клітинної презентації антигену).
3. Виключення альтернативних діагнозів.

Діагностичні критерії NMOSD без AQP4-IgG або NMOSD з невідомим статусом AQP4-IgG

1. Є не менше як два облігатних клінічних синдроми, що виникають внаслідок однієї або декількох клінічних атак і відповідають всім переліченим вимогам:

а) є як мінімум один з облігатних клінічних синдромів: або оптичний неврит, або гострий мієліт з позовжньо поширеним ураженням спинного мозку (LETM), або синдром *area postrema*;

б) поширення в просторі (наявність двох або більше різних облігатних клінічних синдромів);

с) в разі потреби — проведення нейровізуалізації.

2. Негативні тести на AQP4-IgG з використанням найкращого методу діагностики або неможливість проведення тестування.

3. Виключення альтернативних діагнозів.

Облігатні клінічні синдроми

1. Оптичний неврит.
2. Гострий мієліт.
3. Синдром ураження *area postrema*: епізод нез'ясованої гикавки або нудоти і блювоти.
4. Гострий стовбуровий синдром.
5. Симптоматична нарколепсія або гострий дієнцефальний клінічний синдром з типовим для NMOSD MPT-ураженням дієнцефальної ділянки.
6. Симптоматичний церебральний синдром з типовими для NMOSD ураженнями головного мозку.

Виявлення інших клінічно-лабораторних та нейровізуалізаційних синдромів слід розцінювати як «червоні прапорці», що свідчать про ймовірність альтернативних діагнозів.

«Червоні прапорці» — ознаки, що не є типовими для NMOSD

1. Клінічні особливості та лабораторні дані:

- прогресивний перебіг захворювання (поглиблення неврологічного дефіциту без чітко окреслених загострень) — підозра на розсіяний склероз;
- швидкий розвиток симптомів (менше чотирьох годин) — підозра на ішемію / інфаркт спинного мозку;
- тривале поглиблення неврологічного дефіциту (понад чотири тижні з моменту появи перших ознак) — підозра на саркоїдоз або новоутворення;
- частковий поперековий мієліт, особливо якщо він не відповідає MPT-характеристикам NMOSD, та наявні олігоклональні смуги в цереброспінальній рідині — слід виключити розсіяний склероз;

2. Наявність коморбідних захворювань, які можуть супроводжуватися симптоматикою, що імітує NMOSD:

- саркоїдоз;
- онкопатологія;
- хронічна інфекція (наприклад, вірус імунodefіциту людини, сифіліс)

3. Особливості нейровізуалізації:

1. Головний мозок:
 - а) наявність на T2-зв'язаних зображеннях MPT-змін, типових для розсіяного склерозу:
 - вогнища, розташовані перпендикулярно до бічних шлуночків (пальці Дусона);
 - юстакортикальні та кортикальні вогнища.

2. Спинний мозок:
 - ураження менше трьох суміжних сегментів спинного мозку у сагітальних проєкціях на T2-зв'язаних зображеннях;
 - ураження, що розташовані переважно (70 %) в периферичних відділах спинного мозку на аксіальних T2-зв'язаних зображеннях.

Диференціальна діагностика. Насамперед NMOSD слід диференціювати із розсіяним склерозом — найпоширенішим розладом, що спричиняє демієлінізацію центральної нервової системи.

Схожу клінічну та нейровізуалізаційну синдромологію виявляють при системних аутоімунних

захворюваннях, інфекційних та параінфекційних розладах (гострий дисемінований енцефаломієліт, вірус імунodefіциту людини, сифіліс), обмінних порушеннях (дефіцит вітаміну B₁₂), після проведеної променевої терапії. Також треба виключити наявність інтратектальної пухлини або судинної аномалії.

Лікування. Під час загострення захворювання (незалежно від серологічного статусу пацієнта) призначають пульс-терапію кортикостероїдами та/або обмінний плазмаферез (5—7 сеансів через день) [12]. Не доведена ефективність внутрішньовенного імунглобуліну в лікуванні загострень NMOSD.

Для профілактики загострень NMOSD рекомендують проведення системної імунотерапії [5, 11]. Призначають препарати першої лінії: азатіоприн, мікофенолату мофетіл, ритуксимаб, тоцелізумаб у комбінації з низькими дозами кортикостероїдів.

Окремі дані спостережень свідчать про те, що лікування NMOSD інтерфероном-бета, наталізумабом або фінголімодом не є ефективним, немає даних щодо лікування NMOSD окрелізумабом [3].

Системна імуносупресія зазвичай повинна тривати не менш як п'ять років після атаки NMOSD [2, 6]. Однак, з огляду на руйнівний характер захворювання, деякі експерти вважають доцільним призначення довгочасної імунотерапії; інші припускають, що її тривалість має бути адаптована до тяжкості атак та ступеня інвалідизації пацієнта.

За результатами новітніх клінічних досліджень нещодавно були схвалені нові препарати для лікування пацієнтів із NMOSD: екулізумаб, інебілізумаб та сатралізумаб.

Прогноз при NMOSD може бути різноманітним — від повного одужання або рідкісних загострень до прогресивної інвалідизації та смерті пацієнта [1]. Рівень смертності при NMOSD — високий і сягає, за даними різних когортних досліджень, від 25 до 50 %.

Клінічний випадок

Пацієнтка М., 1975 року народження, звернулась 16.01.17 в КНП «Тернопільська обласна клінічна психоневрологічна лікарня» Тернопільської облради зі скаргами на м'язову слабкість в ногах, більше в правій, затримку сечі, біль у грудному відділі хребта та відчуття стягування в грудній клітці.

З анамнезу встановлено, що захворіла гостро, коли 11.01.17 почула біль у міжлопатковій ділянці та відчуття стягування в грудній клітці, через добу розвинулись м'язова слабкість та відчуття затерпання у правій нозі. 14.01.17 з'явилась слабкість в лівій нозі та затримка сечі, з приводу чого була госпіталізована. Є особою з інвалідністю з дитинства III групи внаслідок вродженої катаракти та амаврозу правого ока.

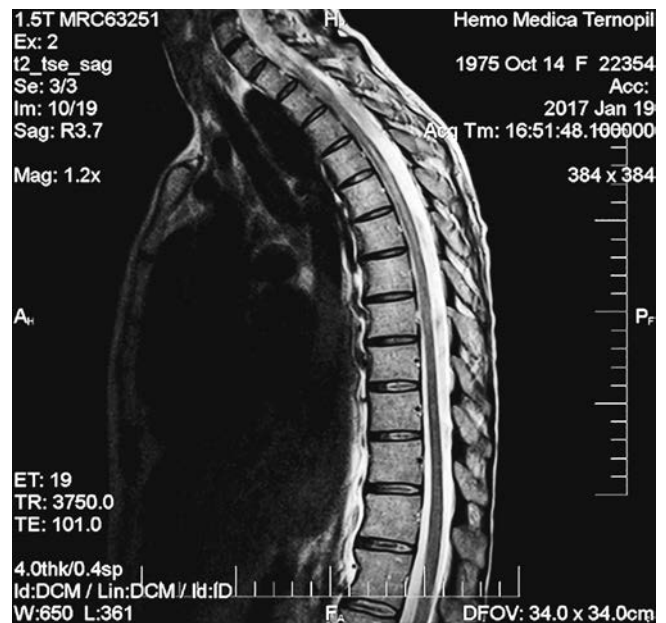
Під час надходження у неврологічному статусі лікар виявив такі зміни: гострота зору OD = 0,01, вроджений горизонтальний ністагм при погляді убік. Центральний нижній парапарез (глибокий — в правій нозі, помірно виражений — в лівій). Гіпестезія поверхневих та глибоких видів чутливості за провідниковим типом з рівня Th5 двобічно. Порушення функції тазових органів — за центральним типом затримки сечі.

Встановлено попередній діагноз: поперековий мієліт на грудному рівні з нижнім центральним парапарезом

(глибоким — в правій нозі, помірно вираженим — в лівій), провідниковими розладами чутливості з рівня Th5, порушенням функції тазових органів за центральним типом (гостра затримка сечі).

Проведені обстеження (17.01.2017 — 20.01.2017):

1. Відхилені у загальному, біохімічному аналізах крові та аналізі сечі не виявлено. 2. Реакція Вассермана (RW) — негативна. 3. Аналіз крові на ревмопроби — антистрептолізин О — 200 мод/мл, С-реактивний білок — 5,2 мг/л, ревматоїдний фактор — 12 мод/мл, серомукоїд 0,18 од. оптичної щільності. 4. Аналіз крові на борреліоз методом імунного блотингу (*western-blot*) — антитіл класів IgM та IgG не виявлено. 5. Антитіла до аквапорину-4 — виявлені anti-aquaporin-4 IgG. 6. Електрокардіографія — норма. 7. Комп'ютерна томографія легень — патологічних змін не виявлено. 8. Магнітно-резонансна томографія грудного відділу хребта та спинного мозку — від спинного мозку з переважанням в бічних канатиках на рівні сегмента Th1 — Th9 (із залученням також шийного відділу хребта) виявлені вогнища підвищеного сигналу на T2, T2 STIR-зображеннях. **Висновок:** МРТ-ознаки мієлопатії на рівні сегментів Th1 — Th9, ймовірно як прояв поперекового мієліту. Диференціювати з оптикомієлітом. Остеохондроз грудного відділу хребта, правобічний сколіоз першого ступеня. 9. МРТ головного мозку — на момент обстеження даних за вогнище, дифузне, об'ємне ураження головного мозку достовірно не виявлено. 10. Офтальмолог — вроджена катаракта OD. 11. Уролог — нейрогенний сечовий міхур за гіпотонічним типом.



МРТ спинного мозку (Пацієнтка М., 19.01.17)

Отже, проведено диференціальну діагностику захворювання пацієнтки із деякими патологіями, як-от розсіяний склероз, нейросифіліс, Лайм-борреліоз (неврологічна стадія), системні аутоімунні захворювання, пухлини спинного мозку.

На ґрунті клініко-анамнестичних даних, результатів МРТ-обстеження грудного відділу хребта та спинного мозку (ознаки LETM), а також результату імунологічного обстеження на anti-aquaporin-4 IgA, G, M (виявлено anti-aquaporin-4 IgG) після

проведеної диференціальної діагностики хворій встановлений клінічний діагноз: Оптиконейромієліт (хвороба Девіка), серопозитивний, стадія загострення, з нижнім центральним парапарезом (глибоким — в правій нозі, помірним — в лівій), провідниковими розладами чутливості з рівня Th5, порушеннями функції тазових органів за центральним типом.

Проведене лікування: солу-медрол (1000 мг внутрішньовенно краплинно 5 днів), три сеанси плазмаферезу, L-лізину есцинат, актовегін, есенціале, трентал, нейромідін, аденозинтрифосфат, нуклео ЦМФ, палін, омез, келтикан, алмагель, аспаркам, верошпірон. Лікувальна фізкультура, масаж, електрофорез із прозерином на ділянку сечового міхура, електро-стимуляція нижніх кінцівок.

Після проведеного лікування стан хворої поліпшився: сила у нижніх кінцівках збільшилася до легкого парапарезу, регресували тазові розлади.

Після виписки із стаціонару пацієнтка в межах клінічного дослідження отримує препарат системної імунотерапії. Протягом 2017 — 2020 рр. її неврологічний статус залишався стабільним, екзацербаций захворювання не спостерігалось.

Список літератури

1. Мироненко Т. В., Хубетова І. В. Оптикомиелит (блезнь Девіка). Научный обзор и собственное клиническое наблюдение // Международный неврологический журнал. 2015. № 1 (71). С. 141—147.
2. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders / Wingerchuk D. M., Banwell B., Bennett J. [et al.] // Neurology. 2015; 85(2): 177—189. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001729.
3. Comparison of relapse and treatment failure rates among patients with neuromyelitis optica: Multicenter study of treatment efficacy / M. A. Mealy, D. M. Wingerchuk, J. Palace [et al.] // JAMA Neurol. 2014 Mar; 71(3): 324—30. DOI: 10.1001/jamaneurol.2013.5699.
4. Antibody to aquaporin-4 in the long-term course of neuromyelitis optica / Jarius S., Aboul-Enein F., Waters P. [et al.] // Brain. 2008; 131: 3072—3080. DOI: 10.1093/brain/awn240.
5. Damato V. V., Evoli A., Iorio R. Efficacy and safety of rituximab therapy in neuromyelitis optica spectrum disorders:

A systematic review and meta-analysis // JAMA Neurol. 2016. Vol. 73. P. 1342—1348. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.1637.

6. The spectrum of neuromyelitis optica / Wingerchuk D. M., Lennon V. A., Lucchinetti C. F. [et al.] // Lancet Neurol. 2007; 6: 805—815. URL: <https://www.orpha.net/data/patho/Pro/en/NeuromyelitisOptica-ENenPro10986.pdf>.

7. Matiello M., Weinshenker B. G. Neuromyelitis optica. Chapter 13 Part of Multiple Sclerosis / Ed.: C. F. Lucchinetti, R. Hohlfeld // In: Blue Books of Neurology. 2010. Vol. 35. P. 258—275. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-1-4160-6068-0.00013-9>.

8. Brain magnetic resonance imaging findings in relapsing neuromyelitis optica / Cabrera-Yomez J. A., Quevedo-Sotolongo Z., González-Quevedo A. [et al.] // Mult. Scler. 2007. Vol. 13. P. 186—192. DOI: 10.1177/1352458506070725.

9. Mariotto S., Ferrari S., Monaco S. Clinical spectrum and IgG subclass analysis of antimyelin oligodendrocyte glycoprotein antibody associated syndromes: a multicenter study // J Neurol. 2017 Dec; 264(12): 2420—30. DOI: 10.1007/s00415-017-8635-4.

10. Белова А. Н., Бойко А. Н., Белова Е. М. Диагностические критерии оптикомиелит-ассоциированных расстройств // Журнал неврологии и психиатрии. 2016, № 2, вып. 2. С. 32—40. DOI: 10.17116/jnevro20161162232-40.

11. Treatment of Neuromyelitis Optica: Review and Recommendations / Kimbrough D., Fujihara K., Jacob A. [et al.] // Mult Scler Relat Disord. 2012; 1: 180—187. DOI: 10.1016/j.msard.2012.06.002.

12. Maintenance plasma exchange therapy for steroid-refractory neuromyelitis optica / B. O. Khatri, J. Kramer, M. Dukic [et al.] // J. Clin. Apher. 2012. Vol. 27. P. 183—192. DOI: 10.1002/jca.21215.

13. Pittock S. Y., Zennaro V. A., Krecke K. Brain abnormalities in neuromyelitis optica // Arch. Neurol. 2006. Vol. 63. P. 390—396. DOI: 10.1001/archneur.63.3.390.

14. Epidemiology of Neuromyelitis Optica in the World: A Systematic Review and Meta-Analysis / Etemadifar M., Nasr Z., Khalili B. [et al.] // Mult Scler Int. 2015. Vol. 2015: ID 174720. DOI: 10.1155/2015/174720.

15. Бакулин И. С., Симанів Т. О., Коновалов Р. Н., Захарова М. Н. Поражение area postrema как причина неукротимой икоты, тошноты и рвоты при заболеваниях оптикомиелитного спектра (наблюдение из практики). Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски. 2017; 117 (10-2). С. 20—23. DOI: 10.17116/jnevro201711710220-23.

Надійшла до редакції 21.04.2021

Відомості про авторів:

ШКРОБОТ Світлана Іванівна, доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри неврології*, заслужений діяч науки і техніки України; e-mail: shkrobot@tdmu.edu.ua

БУДАРНА Олена Юрійівна, кандидат медичних наук, доцент кафедри неврології*; e-mail: Budarna@tdmu.edu.ua

ДУВЕ Христина Володимирівна, асистент кафедри неврології*; e-mail: duve_hv@tdmu.edu.ua

ТКАЧУК Наталія Іллівна, кандидат медичних наук, доцент кафедри мікробіології, вірусології та імунології*; e-mail: Tkachuk@tdmu.edu.ua

МІЛЕВСЬКА-ВОВЧУК Любов Станіславівна, кандидат медичних наук, доцент кафедри неврології*; e-mail: Milevska@tdmu.edu.ua

* — Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, м. Тернопіль, Україна

Information about the authors:

SHKROBOT Svitlana, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Neurology**, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine; e-mail: shkrobot@tdmu.edu.ua

BUDARNA Olena, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Neurology**, e-mail: Budarna@tdmu.edu.ua

DUVE Khrystyna, Assistant of Neurology**, e-mail: duve_hv@tdmu.edu.ua

TKACHUK Nataliya, MD, PhD, Associate Professor Associate Professor of the Department of Microbiology, Virology and Immunology**, e-mail: Tkachuk@tdmu.edu.ua

MILEVSKA-VOVCHUK Lyubov, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Neurology**, e-mail: Milevska@tdmu.edu.ua

** — of the I. Horbachevsky's Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine

*О. А. Козьолкін, Л. О. Шевченко, В. І. Дарій, С. О. Медведкова, А. В. Ревенько, І. В. Візір,
М. В. Сікорська, А. А. Кузнецов, М. М. Гуйтур, Т. П. Рибалко, О. В. Лапонов*

ІСТОРІЯ ТА СУЧАСНИЙ ЕТАП 55-РІЧНОГО ШЛЯХУ КАФЕДРИ НЕРВОВИХ ХВОРОБ ЗАПОРІЗЬКОГО ДЕРЖАВНОГО МЕДИЧНОГО ІНСТИТУТУ

*Присвячується 100-річчю з дня народження видатного вченого і вчителя,
засновника кафедри нервових хвороб, професора Гафта Павла Генріховича*

Кафедра нервових хвороб із курсом нейрохірургії Запорізького державного медичного інституту була організована 1966 року. Кафедру очолив Павло Генріхович Гафт — відомий вчений, талановитий клініцист, невролог, який успішно керував кафедрою з 1966 до 1994 року.

Клінічною базою кафедри нервових хвороб були два неврологічних відділення Міської клінічної лікарні № 6.

Курс нейрохірургії був розміщений на базі нейрохірургічного відділення обласної клінічної лікарні (курсом нейрохірургії завідував доктор медичних наук Прийменко Дмитро Прохорович).

Очоливши кафедру нервових хвороб 1966 року, П. Г. Гафт разом із доцентом Всеволодською Н. М., асистентами Гуйтуром М. І., Кошелевим Ю. І., Пшенничною З. І., Бобровою В. І. провів велику роботу з організації кафедри, створення колективу науковців та однодумців.

Павло Генріхович Гафт, будучи учнем Маркелова Г. І., надалі вивчав патологію вегетативної нервової системи у хворих із захворюваннями внутрішніх органів. Головним науковим напрямком кафедри була соматоневрологія. Кандидатська і докторська

дисертації П. Г. Гафта були присвячені цій проблемі. 1971 року у другому Московському медичному інституті ім. Н. І. Пирогова П. Г. Гафт захистив докторську дисертацію за темою «Семіотика неврологічних порушень при хронічних захворюваннях печінки і жовчовивідних шляхів» (наукові консультанти: професор Р. А. Ткачов і професор М. Г. Гольдельман).

1974 року П. Г. Гафту присвоєно звання професора.

Під керівництвом професора П. Г. Гафта була створена українська школа соматоневрології. З проблеми соматоневрології було захищено шість кандидатських дисертацій (Кошелев Ю. І., Батейко В. Я., Альперович А. П., Мальська Г. В., Ревенько А. В., Варвинська Н. А.)

Активно працюючи з проблеми соматоневрології, професор П. Г. Гафт безсумнівно розумів значущість цереброваскулярної патології, яка в 70-ті роки стала однією з найважливіших проблем сучасної неврології.

Він провів величезну роботу з аргументованого обґрунтування створення у м. Запоріжжі міського ангіоневрологічного центру на базі клініки медичного інституту (міська клінічна лікарня № 6).



1987 рік. Колектив кафедри нервових хвороб зі співробітниками клініки та лікарями-інтернами неврологами

У грудні 1978 року такий центр був створений за активної участі ректора Запорізького медичного інституту академіка А. Д. Візіра, міського та обласного відділів охорони здоров'я, Міністерства охорони здоров'я України, адміністрації міської клінічної лікарні № 6 (головний лікар — П. П. Явдокименко).



1980 рік. Візит до центру Міністра охорони здоров'я СРСР Петровського Бориса Васильовича

До складу центру увійшли:

- кабінет цереброваскулярної патології на базі поліклініки;
- відділення гострих порушень мозкового кровообігу з реанімаційним блоком (завідувачка відділення — Сікорська Н. І.);
- відділення нейрореабілітації (завідувач відділення — Машина Г. І.);
- бригади спеціалізованої медичної допомоги;
- відділення на базі санаторію «Великий Луг».

1980 року ангіоневрологічному центру було присвоєно звання «Школа передового досвіду України» із цереброваскулярної патології. В подальшому модель центру була представлена на ВДНГ СРСР і впроваджена в усіх регіонах України і Росії.



Обхід професора П. Г. Гафта у відділенні реанімації

Під керівництвом професора П. Г. Гафта було проведено п'ять республіканських конференцій за участю неврологів з усіх республік СРСР, а також заняття Московських міжнародних курсів організаторів охорони здоров'я.



Огляд хворого професором П. Г. Гафтом зі співробітниками кафедри та відділення

Проблема цереброваскулярних захворювань (ЦВЗ) стає другим пріоритетним науковим напрямком кафедри з 1980 року. З проблем ЦВЗ під керівництвом професора Гафта П. Г. захистили кандидатські дисертації Л. М. Теплова, М. М. Гуйтур, М. В. Сікорська, В. І. Дарій.



Клінічний розбір важкого хворого

Активну участь у становленні ангіоневрологічного центру брали співробітники кафедри В. І. Боброва, Л. А. Шевченко, Л. Н. Теплова, А. В. Ревенько, М. І. Гуйтур, а також лікарі клініки Н. І. Сікорська, Г. І. Машина, В. Л. Гешкович, А. С. Кузнецов, Л. В. Кузьменко, Г. Г. Савицька, Н. А. Рижова, Е. Д. Толстікова, Т. П. Тернова та інші.



Розбір цікавого клінічного випадку



Заняття зі студентами проводить професор П. Г. Гафт

Павло Генріхович Гафт нагороджений орденом «Знак пошани», сімома ювілейними медалями, значком «Відмінник охорони здоров'я», йому присвоєно почесне звання «Заслужений працівник вищої школи України».

Він є автором понад 200 друкованих праць, навчальних посібників і методичних рекомендацій.

Професор П. Г. Гафт очолював кафедру нервових хвороб 27 років.

Доцент Н. М. Всеволодська, яка брала величезну участь у становленні кафедри нервових хвороб, створила кабінет оптимізації навчального процесу, а надалі присвятила себе дитячій неврології, вона в співавторстві з Л. О. Бадалянном написала монографію-посібник із неврології раннього дитячого віку.

Доцент В. І. Боброва виконувала наукову роботу із соматоневрології і успішно захистила докторську дисертацію в НМАПО ім. П. Л. Шупика за темою «Особливості ураження нервової системи у хворих на ХОЗЛ із системною артеріальною гіпертензією» (1997 р.).



Наукове дослідження на кафедрі

М. І. Гуйтур захистив кандидатську дисертацію за темою «Діагностичне значення деяких змін цереброспінальної рідини в гострому періоді внутрішньомозкових крововиливів і розм'якшень мозку» 1966 року та працював асистентом кафедри з 1967 до 1978 р.

Поєднуючи наукову, лікувальну та громадську роботу, М. І. Гуйтур був нагороджений медаллю «За доблесну працю» (1970 р).

Алла Василівна Ревенько, випускниця Запорізького медичного інституту, працювала ординатором, а потім — завідувала відділенням нейрореабілітації міської клінічної лікарні № 6. Брала активну участь в організації ангіоневрологічного центру і впроваджувала сучасні методи реабілітації. 1987 року захистила кандидатську дисертацію за темою «Неврологічні порушення у хворих на міому матки», обрана на посаду асистента кафедри нервових хвороб.

З 1997 року і дотепер А. В. Ревенько — доцент кафедри нервових хвороб Запорізького державного медичного університету.



Заняття з лікарями-інтернами неврологами проводить доцент А. В. Ревенько

А. В. Ревенько є консультантом центру і кабінету екстрапірамідної і вегетативної патології Університетської клініки ЗДМУ. Протягом 15 років була головним спеціалістом міського відділу охорони здоров'я за спеціальністю «Неврологія». За заслуги в галузі охорони здоров'я А. В. Ревенько нагороджена відзнакою «Відмінник охорони здоров'я», грамотами МОЗ України, вона автор 85 наукових праць.

З 1994 до 1998 року кафедру нервових хвороб очолювала кандидат медичних наук, доцент Людмила Олександрівна Шевченко. У цей період Л. О. Шевченко підготувала дисертацію на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за темою «Рухові порушення у хворих, які перенесли мозковий півкульовий інсульт, та їх терапевтична корекція» й успішно захистила її 1999 року в РНМУ ім. Н. І. Пирогова (м. Москва), потім — НМАПО (м. Київ).

Доцент Л. О. Шевченко розробила класифікацію рухових порушень у пацієнтів у відновному періоді мозкового супратенторіального інсульту, а також діагностичні критерії синдрому однобічного

просторового ігнорування у хворих на мозковий ішемічний супратенторіальний інсульт.

Під керівництвом доктора медичних наук Л. О. Шевченко були проведені дві науково-дослідних роботи кафедри й аспірант О. А. Левада успішно захистив кандидатську дисертацію з проблем ЦВЗ.

2002 року Л. О. Шевченко присвоєно звання професора.

Надалі сфера наукових інтересів професора Л. О. Шевченко доповнюється вивченням перинатальної патології нервової системи. Під її керівництвом була проведена ініціативна науково-дослідницька робота кафедри й аспірант А. Н. Козлова успішно захистила кандидатську дисертацію.

Нині Л. О. Шевченко — професор кафедри нервових хвороб, автор 110 наукових публікацій, автор і співавтор 7 монографій, а також підручника «Анатомія і фізіологія центральної нервової системи. Основні синдроми ураження» (2014 р.), який був рекомендований Міністерством освіти і науки України як посібник для студентів медичних вищих навчальних закладів та лікарів-інтернів.

З вересня 1998 року і дотепер кафедру нервових хвороб ЗДМУ очолює професор О. А. Козьолкін. Він створив наукову школу неврологів, підготувавши доктора медичних наук (Дарій В. І., 2003) і 7 кандидатів медичних наук (Кузнєцов Д. А., 2001; Гамалій Т. П., 2004; Візір І. В., 2005; Нерянова Ю. М., 2007; Черкез А. Н., 2011 року; Кузнєцов А. А., 2014; Яркова С. В., 2016), доктора філософії (Новікова Л. В., 2020 рік), 9 магістрів, 10 клінічних ординаторів, понад 150 лікарів-інтернів за фахом «Неврологія».

Професор О. А. Козьолкін — автор та співавтор 430 друкованих праць, зокрема національного підручника «Неврологія» (2013, 2016, 2020), 6 монографій, 27 патентів України на корисну модель, 53 навчальних посібників з нервових хвороб, 160 методичних рекомендацій.

Основними його науковими інтересами є судинні захворювання центральної нервової системи, захворювання периферичної нервової системи і вертеброневрологія.



Завідувач кафедри нервових хвороб ЗДМУ, доктор медичних наук, професор О. А. Козьолкін



Обхід у відділенні реанімації проводить професор О. А. Козьолкін

Пріоритетним науковим напрямком кафедри і далі залишається ангіоневрологія.

В останні роки з цієї проблеми виконано три науково-дослідні роботи кафедри, захищено 3 докторські дисертації і 12 кандидатських дисертацій, одна дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії, виконуються одна докторська (Кузнєцов А. А.), дві пошукові роботи.

Професор О. А. Козьолкін є членом Всесвітньої інсультної організації (World Stroke Organization), Європейської інсультної організації (European Stroke Organization), Федерації Європейських товариств з нейронаук (Federation of European Neuroscience societies), Європейської академії неврології (European Academy of Neurology), Всесвітньої організації з нейрореабілітації (World Society for Neurorehabilitation), Президії правління Асоціації неврологів, психіатрів та наркологів України, Української асоціації боротьби з інсультом, Асоціації кардіоневрологів України, редакційної колегії п'яти професійних наукових видань, що входять в міжнародні наукометричні бази.

Під науковим керівництвом професора О. А. Козьолкіна і за активної участі міського та обласного відділів охорони здоров'я, адміністрації міської клінічної лікарні № 6 (головний лікар — Л. В. Субботовська), 2001 року реорганізовано ангіоневрологічний центр з метою поліпшення діагностики і лікування хворих на ЦВЗ і мозкові інсульти, вдосконалена система етапної допомоги пацієнтам з мозковими катастрофами з урахуванням вікна «терапевтичних можливостей» і проведення тромболізису. На сьогодні в клініці проведено понад 150 тромболізисів хворим на ішемічний інсульт.

Завдяки зусиллям ректорату Запорізького державного медичного університету та особисто ректора професора Ю. М. Колесника, кафедра нервових хвороб оснащується сучасним обладнанням для діагностики захворювань нервової системи, наукових досліджень, а також для вдосконалення навчально-педагогічного процесу. 2020 року на кафедру було придбано апарат ультразвукової доплерографії експертного класу, а 2021 — міограф.



Ректор Запорізького державного медичного університету,
Заслужений діяч науки і техніки України,
доктор медичних наук, професор Ю. М. Колесник

Співробітники кафедри 2006 року провели Всеукраїнську науково-практичну конференцію з міжнародною участю на честь 40-річчя кафедри (понад 300 учасників). 2016 року проведено між-регіональну конференцію неврологів, присвячену 50-річчю кафедри. 2019 року спільно з ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України» кафедрою проведено Всеукраїнську конференцію.

Під науковим керівництвом професора О. А. Козьолкіна постійно вдосконалюється робота неврологічної клініки. Завдяки співпраці з адміністрацією лікарні (головний лікар — Н. К. Познанська) впроваджуються нові принципи діагностики та лікування захворювань нервової системи і сучасні технології лікування хворих на гострі і хронічні форми ЦВЗ на всіх етапах захворювання.



Професор О. А. Козьолкін веде заняття з лікарями-інтернами-неврологами



Огляд тяжкого хворого з інсультом у відділенні реанімації

Центр оснащується сучасним діагностичним і лікувальним обладнанням завдяки зусиллям адміністрації міської клінічної лікарні № 6 (директор — І. Г. Віцина) і міської адміністрації, лікарня 2020 року обладнана сучасним комп'ютерним томографом, що сприяє підвищенню якісного рівня діагностики. Між співробітниками кафедри та адміністрацією лікарні є повне взаєморозуміння.

Усі наукові розробки кафедри впроваджені в лікувально-діагностичний процес ангіоневрологічного центру, лікувально-профілактичних установ міста, області та інших регіонів України. Це дало змогу істотно знизити рівень летальності від мозкових інсультів у місті Запоріжжі.

Наукові розробки кафедри також використовують і в педагогічному процесі.

Нині на кафедрі працюють: завідувач кафедри — д. м. н., професор Козьолкін О. А., д. м. н., професор Шевченко Л. О., д. м. н., професор Дарій В. І., к. м. н., доцент Ревенько А. В., к. м. н., доцент Візір І. В., к. м. н., доцент Сікорська М. В., к. м. н., доцент Кузнецов А. А., к. м. н., асистент Гуйтур М. М., к. м. н., асистент Рибалко Т. П., асистент Лапонов О. В.

На жаль, у зв'язку з пандемією COVID-19, міську клінічну лікарню № 6 з 2020 року перепрофільовано на надання допомоги хворим на ковідну хворобу,



Доцент І. В. Візір проводить заняття з іноземними студентами



Професор С. О. Медведкова проводить заняття з лікарями-інтернами

що ускладнило роботу кафедри, спричинило потребу змінити процес навчання студентів і лікарів-інтернів.

Співробітники кафедри з успіхом освоїли методику дистанційного навчання — на високому рівні



Доцент А. А. Кузнецов демонструє студентам методику комп'ютерної електроенцефалографії

читають лекції, проводять семінарські та практичні заняття в онлайн режимі.

Кафедра добре знає свою історію, пам'ятає своїх вчителів і з оптимізмом дивиться у майбутнє.



Колектив кафедри нервових хвороб ЗДМУ