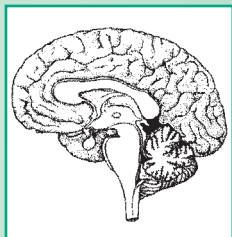


ISSN 2079-0325

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



Український ВІСНИК ПСИХОНЕВРОЛОГІЇ

Ukrains'kyi VISNYK PSYKHONEVROLOHII



- **Том 29, випуск 3 (108), 2021**
- **Volume 29, issue 3 (103), 2021**

DOI: <https://doi.org/10.36927/2079-0325-V29-is3-2021>

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 3 (108)
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.uvnpn.com.ua

ADDRESS OF EDITORSHIP:

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

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

Свідоцтво про державну реєстрацію
КВ № 16345-4817ПР від 10.02.2010 р.

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

Рекомендовано до друку вченою радою
ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології
НАМН України» (протокол № 9 від 20.08.2021 р.)

Approved for publication by the Academic Council
of SI "Institute of neurology, psychiatry and narco-
logy of the NAMS of Ukraine" (protocol no. 9 dated
20 August, 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 URI, URL.** Окрім того, перелік літератури має бути транслітерований в романському алфавіті (References).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Статті надсилати на адресу:

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

Офіційний сайт журналу: www.uvnpn.com.ua

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

Свідоцтво про держ. реєстрацію KB № 16345-4817ПР від 10.02.2010 р. Формат 60×84/8. Ум. друк. арк. 6,976 + 0,465 вкл. Обл.-вид. арк. 8,67. Тираж 300 пр. Замовлення №
Громадська організація «Асоціація неврологів, психіатрів і наркологів України», ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України»,
Адреса редакції та видавця: вул. Ак. Павлова, 46, м. Харків, 61068, тел./факс: 738-32-25; e-mail: inpn@ukr.net; visnuk.pn@gmail.com
Надруковано з оригінал-макета, виготовленого ФО-П Строков Д. В., Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ХК № 247 від 19.11.2009 р.,
у ФОП Ожого-Масловський Г. В., вул. Чернишевська, буд. 13, оф. 508, м. Харків, 61057. Свідоцтво суб'єкта видавничої справи ДК № 4975 від 31.07.2015 р.

ISSN 2079-0325

DOI випуску: <https://doi.org/10.36927/2079-0325-V29-is3-2021>

ЗМІСТ

ПРОБЛЕМНІ СТАТТІ

Лінський І. В., Кузьмів В. Н., Мінко О. І., Кожина Г. М., Гриневич Є. Г., Овчаренко М. О., Чугунов В. В., Пострелко В. М., Денисенко М. М., Плехов В. А., Ткаченко Т. В., Задорожний В. В., Малихіна Н. А., Мінко О. О., Лакінський Р. В., Васильєва О. О., Юрченко О. М. (Харків, Київ, Рубіжне, Запоріжжя)
Особливості несприятливого впливу питущих на дітей в мікросоціальному оточенні..... 5

Мищенко В. М., Здесенко І. В., Дмитрієва О. В., Мищенко В. К. (Харків)
Роль психоемоційних розладів в реабілітації постінсультних хворих.....12

МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ ТА СУЧАСНІ ПРИНЦИПИ ТЕРАПІЇ НЕВРОЛОГІЧНИХ РОЗЛАДІВ

Волошина Н. П., Литовченко Т. А., Негреба Т. В., Васильовський В. В., Кіржнер В. М., Черненко М. Є., Волошин-Гапонов І. К. (Харків)
Формування характеру прогнозу залежно від шляхів розвитку етапу прогресування і варіантів прогресування при прогресивних типах перебігу розсіяного склерозу..... 18

Маньковський Д. С. (Київ)
Ферментативно-метаболічне забезпечення окисного гомеостазу у пацієнтів з гіпоксично-ішемічними ураженнями головного мозку на етапах кардіохірургічних втручань.....23

Медведкова С. О., Дронова А. О. (Запоріжжя)
Динаміка когнітивних та психоемоційних порушень у хворих на геморагічний пікуловий інсульт на етапі ранньої реабілітації..... 27

Мищенко В. К. (Харків)
Вплив комплексної фізичної реабілітації на динаміку відновлення когнітивних функцій у хворих, які перенесли мозковий ішемічний інсульт.....32

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ПСИХІЧНИХ ТА НАРКОЛОГІЧНИХ РОЗЛАДІВ

Задорожний В. В. (Харків)
Про значення неіонних осмотично активних речовин крові для патогенезу важкого алкогольного делірію..... 37

Лященко Ю. В., Юр'єва Л. М. (Дніпро)
Ефективність лікування порушень сну при тривожно-депресивних розладах невротичного та органічного генезу..... 43

Огоренко В. В., Тимофєєв Р. М., Шорніков А. В. (Дніпро)
Агресивна поведінка: від теорії до практики.....48

Опря Є. В., Пустовойт М. М., Мельник Е. В. (Одеса)
Психологічні особливості психічних хворих із коморбідною соматичною патологією.....52

CONTENTS

PROBLEMATIC ARTICLES

Linskiy I. V., Kuzminov V. N., Minko O. I., Kozhyna H. M., Grynevych Ye. G., Ovcharenko M. O., Chugunov V. V., Postrelko V. M., Denysenko M. M., Plekhov V. A., Tkachenko T. V., Zadorozhny V. V., Malykhina N. A., Minko O. O., Lakinskiy R. V., Vasilyeva O. O., Yurchenko O. M. (Kharkiv, Kyiv, Rubizhne, Zaporizhzhia)
Features of the adverse effect of drinkers on children in microsocial environment.....5

Mishchenko V. M., Zdesenko I. V., Dmytriieva O. V., Mishchenko V. K. (Kharkiv)
Role of psychoemotional disorders in rehabilitation of post-stroke patients12

MECHANISMS OF FORMATION AND MODERN PRINCIPLES OF TREATMENT OF NEUROLOGICAL DISORDERS

Voloshyna N. P., Litovchenko T. A., Negreba T. V., Vasylovskyy V. V., Kirzhner V. M., Chernenko M. E., Voloshyn-Gaponov I. K. (Kharkiv)
Formation of the forecast character depending on the ways of development of the progression stage and progression options in progredient types of multiple sclerosis.....18

Mankovskyi D. S. (Kyiv)
Enzymatic-metabolic support of oxidative homeostasis in patients with hypoxic-ischemic brain lesions in the stages of cardiosurgical interventions.....23

Medvedkova S. O., Dronova A. O. (Zaporizhzhia)
Cognitive and psychoemotional impairment dynamics in patients with hemorrhagic hemispheric stroke at the early rehabilitation stage.....27

Mishchenko V. K. (Kharkiv)
Influence of complex physical rehabilitation on the dynamics of recovery of cognitive functions in patients who have been cerebral ischemic stroke.....32

DIAGNOSTICS AND THERAPY OF MENTAL AND NARCOLOGICAL DISORDERS

Zadorozhnyi V. V. (Kharkiv)
On the importance of nonionic osmotically active substances of the blood for the pathogenesis of severe alcoholic delirium.....37

Liashchenko Yu., Yuryeva L. (Dnipro)
The effectiveness of the treatment of sleep disturbances in anxiety-depressive disorders of neurotic and organic genesis.....43

Ogorenko V. V., Tymofeyev R. M., Shornikov A. V. (Dnipro)
Aggressive behavior: from theory to practice.....48

Oprya Ye. V., Pustovoyt M. M., Melnyk E. V. (Odesa)
Psychological peculiarities of mental patient with the comorbid somatic pathology.....52

НА ДОПОМОГУ ПРАКТИЧНОМУ ЛІКАРЮ

Юр'єва Л. М., Шорніков А. В. (Дніпро)
Новий інструмент у діагностиці кіберзалежності57

ЄВРОПЕЙСЬКИЙ ДОСВІД

Ettore Beghi¹, Heinrich Binder², Codruta Birle³, Natan Bornstein⁴, Karin Diserens⁵, Stanislav Groppa⁶, Volker Homberg⁷, Vitalie Lisnic⁶, Maura Pugliatti⁸, Gary Randall⁹, Leopold Saltuari¹⁰, Stefan Strilciuc³, Johannes Vester¹¹, Dafin Muresanu^{3,10} (¹Milan, Italy, ²Vienna, Austria; ³Cluj-Napoca, Romania; ⁴Tel Aviv-Yafo, Israel; ⁵Lausanne, Switzerland; ⁶Chisinau, Republic of Moldova; ⁷Bad Wimpfen, Germany; ⁸Ferrara, Italy; ⁹Brussels, Belgium; ¹⁰Bolzano, Italy; ¹¹Gauting, Germany)
Настанови з фармакологічної підтримки ранньої моторної реабілітації після гострого ішемічного інсульту Європейської академії неврології та Європейської федерації нейрореабілітаційних товариств (Переклад з англійської: Наталія Купріненко)63

HELP TO PRACTICAL PHYSICIAN

Yuryeva L., Shornikov A. (Dnipro)
A new instrument for the cyberaddiction diagnosis ...57

EUROPEAN EXPERIENCE

Ettore Beghi¹, Heinrich Binder², Codruta Birle³, Natan Bornstein⁴, Karin Diserens⁵, Stanislav Groppa⁶, Volker Homberg⁷, Vitalie Lisnic⁶, Maura Pugliatti⁸, Gary Randall⁹, Leopold Saltuari¹⁰, Stefan Strilciuc³, Johannes Vester¹¹, Dafin Muresanu^{3,10} (¹Milan, Italy, ²Vienna, Austria; ³Cluj-Napoca, Romania; ⁴Tel Aviv-Yafo, Israel; ⁵Lausanne, Switzerland; ⁶Chisinau, Republic of Moldova; ⁷Bad Wimpfen, Germany; ⁸Ferrara, Italy; ⁹Brussels, Belgium; ¹⁰Bolzano, Italy; ¹¹Gauting, Germany)
European Academy of Neurology and European Federation of Neurorehabilitation Societies guideline on pharmacological support in early motor rehabilitation after acute ischemic stroke (Translated from English by Natalia Kuprinenko).....63

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

ОСОБЛИВОСТІ НЕСПРИЯТЛИВОГО ВПЛИВУ ПИТУЩИХ НА ДІТЕЙ 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. О. Минко, Р. В. Лакинский, О. О. Васильева, О. Н. Юрченко

Особенности неблагоприятного воздействия пьющих на детей 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

Features of the adverse effect of drinkers on children in microsocial environment

Мета роботи — вивчення окремих проявів несприятливого впливу питущих осіб на дітей в їхньому мікросоціальному оточенні.

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 (АЗ) (393 особи); здорові родичі хворих на АЗ (274 особи) і представники загальної популяції (1075 особи). Із цих обстежених були виокремлені респонденти, що мали дітей в своєму оточенні: 288 осіб серед здорових і 121 особу серед хворих на АЗ. Подальше 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 і кореляційний аналіз) на комп'ютері за допомогою програми для роботи з електронними таблицями Excel 2016 (з пакетом «Аналіз даних»).

Описано вплив присутності питущих в оточенні дітей на частоту проявів їхнього неблагополуччя. Підтверджено, що найчастішою причиною неблагополуччя дітей є їхні рідні питущі батьки, а також інші (окрім батьків і сибсів) питущі родичі. Встановлено, що у здорових респондентів несприятливі особливості поведінки рідних та близьких питущих завжди прямо корелюють з показниками неблагополуччя дітей в їхньому оточенні, тоді як у респондентів, залежних від алкоголю, ці кореляції мають складний, мозаїчний характер, що потребує подальших досліджень для встановлення причин цього явища і його використання в практичній роботі.

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

Цель работы — изучение отдельных проявлений неблагоприятного воздействия пьющих лиц на детей в их микросоциальном окружении.

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 (АЗ) (393 человека); здоровые родственники больных АЗ (274 человека) и представители общей популяции (1075 человек). Из этих обследованных были выделены респонденты, имевшие детей в своем окружении: 288 человек среди здоровых и 121 человек среди больных АЗ. 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 программы для работы с электронными таблицами Excel 2016 (с пакетом «Анализ данных»).

Описано влияние присутствия пьющих в окружении детей на частоту проявлений их неблагополучия. Подтверждено, что наиболее частой причиной неблагополучия детей являются их родные пьющие родители, а также другие (кроме родителей и сибсов) пьющие родственники. Установлено, что у здоровых респондентов неблагоприятные особенности поведения родных и близких пьющих всегда прямо коррелируют с показателями неблагополучия детей в их окружении, в то время как у респондентов, зависимых от алкоголя, эти корреляции имеют сложный, мозаичный характер, что требует дальнейших исследований для установления причин этого явления и его использования в практической работе.

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

The purpose of the work is to study individual manifestations of adverse effects of drinking people on children 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 (AD) (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 children in the environment: 288 persons among healthy people and 121 persons among patients with AD). 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 spreadsheet program (with the Data Analysis package).

The influence of the presence of drinkers in the environment of children on the frequency of manifestations of their distress is described. It has been confirmed that the most common reason for the disadvantage of children is their own drinking parents, as well as other (except for parents and siblings) drinking relatives. It was found that in healthy respondent's unfavorable behavioral features of relatives and friends of drinkers always directly correlate with indicators of the disadvantage of children in their environment, while in respondents' dependent on alcohol these correlations have a complex, mosaic nature, which requires further research to establish the causes of this phenomenon, and its use in practical work.

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

Першу та другу частини дослідження опубліковано: Український вісник психоневрології. 2021. Т. 29, вип. 1 (106) та вип. 2 (107).

© Лінський І. В., Кузьминов В. Н., Мінко О. І., Кожина Г. М., Гриневич Є. Г., Овчаренко М. О., Чугунов В. В., Пострелко В. М., Денисенко М. М., Плехов В. А., Ткаченко Т. В., Задорожний В. В., Малихіна Н. А., Мінко О. О., Лакинський Р. В., Васильєва О. О., Юрченко О. М., 2021

Як відомо, алкоголь несприятливо впливає на стан здоров'я та соціальне благополуччя питущих* осіб [1—3]. Однак, від вживання алкоголю страждають не тільки самі його споживачі, а й інші люди [4—6]. Розмаїття цієї «шкоди для інших» (ШДІ) є надзвичайно широким: від дорожньо-транспортних пригод (ДТП), спричинених п'яними водіями [7—9], до насильства у родині [10, 11], водночас з цим найвразливішою категорією населення щодо ШДІ є діти [12—14]. Загалом збитки суспільства внаслідок ШДІ можуть бути вдвічі більшими, ніж збитки внаслідок шкоди для самих питущих [15]. Саме тому ВООЗ важає заходи протидії ШДІ невід'ємним складником ефективної алкогольної політики [16].

Глобальний характер проблеми ШДІ потребує для її розв'язання широкої дослідницької кооперації, яка отримала своє втілення, зокрема, в міжнародному консорціумі для реалізації 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 третьою в серії публікацій, присвячених результатам реалізації української частини проєкту GENANTO. Першу статтю з цієї серії було присвячено оцінці масштабів ШДІ в українському суспільстві, її гендерним та віковим особливостям [18], а другу — проявам несприятливого впливу питущих на дорослих осіб в мікросоціальному оточенні [19].

Метою цієї роботи є вивчення окремих проявів несприятливого впливу питущих осіб на дітей в їхньому мікросоціальному оточенні.

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.

Загалом 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 ще 334 особи (серед них — 120 чоловіків і 214 жінок) були відібрані із загальної популяції випадково. Про переваги і недоліки такого способу формування досліджуваного контингенту докладно йшлося у попередніх публікаціях [18, 19].

* 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 цієї психоактивної речовини (код F10.2 за МКХ-10).

Для досягнення згаданої вище мети серед всіх обстежених були виокремлені респонденти, що мали дітей в своєму оточенні: 288 осіб здорових (I—III групи порівняння) і 121 особу хворих на АЗ. 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) [20].

Обстеження виконували треновані інтерв'юєри 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.

Отримані дані обробляли методами математичної статистики (дисперсійний та кореляційний аналіз) на комп'ютері за допомогою програми для роботи з електронними таблицями Excel 2016 (з пакетом «Аналіз даних») [21, 22].

Викладення результатів дослідження, про яке йдеться, доцільно розпочати з аналізу частоти окремих проявів неблагополуччя дітей в групах порівняння, включно з групою хворих на АЗ, в оточенні яких також є питущі особи, окрім них самих. Кожна із цих груп порівняння була додатково поділена на дві підгрупи за ознакою наявності/відсутності (є/немає) питущих в оточенні (ПВО) (табл. 1).

Добре помітно, що у практично здорових респондентів присутність ПВО істотно підвищує частоту проявів неблагополуччя дітей (див. табл. 1). Зокрема, у разі наявності питущих в оточенні (порівняно з їх відсутністю) достовірно ($p < 0,01$) збільшуються частота будь-яких страждань дітей (в 4,6 і 7,5 разів — за свідченнями респондентів-чоловіків і респондентів-жінок відповідно); ризик потрапляння дитини у небезпечну ситуацію (в 3,6 і 8,1 разів відповідно) і частота випадків вербальної агресії (крику, образ) щодо дітей (в 7,7 і 7,0 разів відповідно).

Таблиця 1. Частоти окремих проявів неблагополуччя дітей залежно від наявності/відсутності питущих в їхньому оточенні в різних групах порівняння

Ознаки	Частоти ознак в групах порівняння, %															
	Здорові, $n = 288$										Хворі на АЗ, $n = 121$			p		
	Чоловіки, $n = 92$			Жінки, $n = 196$			p		Всі, $n = 288$			p				
	Є*, $n = 47$	Немає*, $n = 45$	p	Є*, $n = 103$	Немає*, $n = 93$	p	Чоловіки — жінки		Є*, $n = 150$	Немає*, $n = 138$	p	Є*, $n = 31$	Немає*, $n = 90$	p	Здорові — хворі на АЗ	
							Є	Немає							Є	Немає
Діти страждали (будь-яким способом)	51,1	11,1	< 0,01	52,4	7,5	< 0,01	0,88	0,48	52,0	7,3	< 0,01	67,7	46,7	0,03	0,11	< 0,01
Діти потрапляли в небезпечну ситуацію	40,4	11,1	< 0,01	35,0	4,3	< 0,01	0,52	0,13	36,7	6,5	< 0,01	48,4	14,4	< 0,01	0,22	0,05
На дітей кричали або ображали їх словами	51,1	6,7	< 0,01	52,4	7,5	< 0,01	0,88	0,86	52,0	7,3	< 0,01	58,1	22,2	< 0,01	0,54	< 0,01
Дітей били (фізичне насильство)	10,6	2,2	0,11	11,7	2,2	0,01	0,86	0,98	11,3	2,2	< 0,01	19,4	2,2	< 0,01	0,22	0,98
Діти були свідками домашнього насильства	2,1	2,2	0,49	4,9	1,1	0,13	0,43	0,60	4,0	1,5	0,17	9,7	2,2	0,10	0,19	0,66
Були виклики служби захисту дітей (сім'ї)	4,3	2,2	0,48	3,9	1,1	0,21	0,91	0,60	4,0	1,5	0,17	3,2	2,2	0,29	0,84	0,66
Бракувало грошей на потреби дітей	10,6	8,9	0,39	19,4	4,3	< 0,01	0,18	0,28	16,7	5,8	< 0,01	48,4	25,6	0,02	< 0,01	< 0,01

Примітки. Тут і далі: * — наявність/відсутність питущої особи в оточенні дитини (для хворих — окрім самого респондента); p — відмінності в частоті ознак між групами порівняння. Достовірні відмінності ($p < 0,05$) виділені заливкою сірого кольору

Що стосується побиття дітей або ситуацій, коли вони стають свідками домашнього насильства і коли потрібне втручання служби захисту дітей, то і в цих випадках спостерігається та ж тенденція до збільшення частоти згаданих проявів неблагополуччя якщо є ПВО, яка, однак, не досягає рівня статистичної значущості (ймовірно, внаслідок недостатньої кількості спостережень). Слід відзначити, що згаданий феномен збільшення частоти негараздів в разі наявності ПВО дещо більше виражений у респондентів-жінок, однак ця різниця також не сягає рівня статистичної значущості ($p > 0,05$).

Відомо, що наявність ПВО істотно впливає на добробут родин. Наші дані підтверджують цей висновок (див. табл. 1). Наприклад, якщо є ПВО (порівняно з відсутністю ПВО), збільшується частота скарг респондентів на брак грошей на потреби дітей: в 1,2 раза (при $p > 0,05$) — за свідченнями респондентів-чоловіків і 4,5 раза ($p < 0,01$) — за свідченнями респондентів-жінок. Отже, цілком очікувано, жінки виявились достовірно більш чутливими до браку грошей на дітей, ніж чоловіки. Це пов'язано із тим, що жінки, зазвичай, глибше ніж чоловіки занурені у потреби дітей, у піклування про них, тому гостріше відчувають пов'язані із дітьми потреби. Окрім того, в українському суспільстві жінки (особливо з дітьми) частіше фінансово залежать від чоловіків, ніж навпаки. Інших значущих гендерних відмінностей не виявлено.

Як вже було сказано, у хворих на АЗ також можуть бути ПВО (окрім них самих). Вірогідність появи питущих в оточенні хворих на АЗ навіть вища, ніж у здорових осіб, внаслідок спільних з «товаришами за не-

щастям» інтересів і життєвих труднощів, що пов'язані із систематичним вживанням алкоголю. Тому ми досліджували і цей аспект проблеми, про яку йдеться. Було встановлено, що поява питущих в оточенні хворого на АЗ додатково і достовірно ($p < 0,01$) збільшує частоту проявів неблагополуччя дітей (див. табл. 1), а саме: вірогідність потрапляння в небезпечну ситуацію — в 3,4 раза, випадки вербальної агресії — в 2,6 раза і, що особливо загрозливо, випадки фізичного насильства (побиття) — в 8,7 раза.

Цікаво, що за даними проведеного опитування, частота фізичного насильства в разі відсутності питущих в оточенні хворих на АЗ така ж сама, як і у здорових респондентів (2,2 %). Цей показник, найімовірніше, вказує на те, що хворі на АЗ схильні прикрашати реальність і, певною мірою, «не помічати» власний негативний вплив на свою родину, на дітей. Попри це, стверджувати, що хворі на АЗ зовсім не визнають своєї відповідальності за те, що відбувається, не можна. Результати дослідження (див. табл. 1) свідчать, що і в разі відсутності ПВО вони все одно достовірно частіше ніж члени відповідної групи здорових респондентів повідомляють про неблагополуччя дітей, спричинені в цьому випадку їхньою власною алкоголізацією (про будь-які страждання дітей — в 6,4 раза; про вербальну агресію щодо дітей — в 3,0 рази і про брак грошей на потреби дітей — в 4,4 раза при $p < 0,01$).

Які ж стосунки з дітьми мають ПВО, про яких йдеться? Отримані дані свідчать про те, що найчастіше причиною неблагополуччя дітей є їхні рідні питущі батьки (табл. 2).

Таблиця 2. Частоти наявності ПВО залежно від їх стосунку до дітей в різних групах порівняння (серед респондентів, у яких згадані ПВО є)

Ознаки (стосунок ПВО до дітей)	Частоти ознак в групах порівняння, %				<i>p</i>	
	Здорові, <i>n</i> = 288			Хворі, <i>n</i> = 31	Чоловіки — жінки	Здорові — Хворі на АЗ
	Чоловіки, <i>n</i> = 47	Жінки, <i>n</i> = 103	Всі, <i>n</i> = 150			
Один з батьків	23,40	38,83	34,00	61,29	0,06	< 0,01
Один з прийомних батьків	2,13	2,91	2,67	3,23	0,78	0,86
Брат або сестра	4,26	0,97	2,00	—	0,18	0,43
Інший родич	21,28	9,71	13,33	3,23	0,05	0,11
Інші (не родичі)	—	0,97	0,67	—	0,50	0,65

В групі здорових респондентів частота ПВО-батьків загалом становила 34,0 %, водночас достовірних відмінностей за цим показником між групами респондентів різної статі не виявлено.

Наступною за частотою категорією ПВО в групі здорових виявились інші (окрім батьків і сибсів) родичі — 13,33 % (також немає достовірних відмінностей за цим показником між групами респондентів різної статі). Відносна частина ПВО інших категорій була мізерною.

В групі респондентів, хворих на АЗ, частота ПВО-батьків була майже вдвічі вищою, ніж у здорових (61,29 % при $p < 0,01$), притому що ПВО інших категорій були представлені лише поодинокими випадками.

Протягом дослідження здійснювали також і кількісну оцінку рівня неблагополуччя дітей (з погляду респондентів) за десятибальною шкалою, де відсутність неблагополуччя оцінювали в 1 бал, а максимально можливе неблагополуччя — в 10 балів (табл. 3).

Таблиця 3. Середні величини рівня неблагополуччя дітей (з погляду респондентів) в різних групах порівняння залежно від наявності/відсутності ПВО

Групи порівняння		Наявність/ відсутність ПВО	Рівень неблагополуччя дітей, бали	<i>p</i>
Здорові, <i>n</i> = 288	Чоловіки, <i>n</i> = 92	Є, <i>n</i> = 47	5,36 ± 0,42	0,12
		Немає, <i>n</i> = 45	4,11 ± 0,96	
	Жінки, <i>n</i> = 196	Є, <i>n</i> = 103	5,53 ± 0,30	< 0,01
		Немає, <i>n</i> = 93	2,57 ± 0,59	
	Всі, <i>n</i> = 288	Є, <i>n</i> = 150	5,48 ± 0,24	< 0,01
		Немає, <i>n</i> = 138	3,17 ± 0,53	
Хворі, <i>n</i> = 121		Є, <i>n</i> = 31	7,20 ± 0,46	< 0,01
		Немає, <i>n</i> = 90	4,82 ± 0,33	

Примітка. Середні величини показників подано у форматі «середня арифметична ± стандартна похибка середньої арифметичної» ($M \pm m$), бали

У практично здорових респондентів наявність ПВО підвищувала рівень оцінок неблагополуччя дітей (див. табл. 3). Зокрема, здорові респонденти-жінки оцінювали рівень неблагополуччя дітей при наявності ПВО в 2,15 раза вище ($p < 0,01$), ніж в разі їх відсутності, що цілком очікувано. А от у респондентів-чоловіків ця різниця була набагато меншою (в 1,30 раза) і не досягала рівня статистичної значущості ($p > 0,05$), до того ж відсутність достовірності

в цьому випадку зумовлена неочікувано високими середніми оцінками неблагополуччя дітей саме в разі відсутності ПВО (оцінки за наявності ПВО і у чоловіків і у жінок — майже однакові). Причини таких песимістичних оцінок з боку респондентів-чоловіків рівня неблагополуччя дітей в оточенні, вільному від ПВО, потребує подальших досліджень.

Щодо респондентів — хворих на АЗ (див. табл. 3), то у них наявність ПВО також підвищувала рівень оцінок неблагополуччя дітей (в 1,49 раза, при $p < 0,01$).

Останнім завданням цього дослідження було вивчення зв'язків між особливостями поведінки ПВО респондентів і показниками неблагополуччя дітей в їхньому оточенні (табл. 4).

У здорових респондентів страждання дітей від ПВО (стовпчик 7 табл. 4) найміцніше корелюють з добовими дозами алкоголю у питущих і з проявами агресії ПВО щодо самих респондентів (окрім найбрутальнішої її форми — побиття) і, відповідно, із відчуттям у останніх загрози з боку ПВО, а також із спричиненими питущими грошовими проблемами.

Якщо ж взяти найзагрозливіший показник неблагополуччя дитини — спрямовану на неї фізичну агресію (стовпчик 4 табл. 4), то він корелює зі штовханням, побиттям і псуванням одягу вже самого респондента.

Привертає до себе увагу і той факт, що страждання дітей, спричинені самим респондентом (стовпчик 8 табл. 4), найбільш міцно корелюють з побоями, які зазнає цей респондент від ПВО і, знов-таки, із спричиненими ПВО грошовими проблемами. Отже, ці дві обставини призводять до посилення негативного впливу на дитину вже з боку респондента. Драматизм цієї ситуації полягає в тому, що дитина опиняється під подвійним тиском: з боку ПВО і з боку індукованих ним інших членів оточення такої дитини.

Взагалі привертає до себе увагу те, що у здорових респондентів несприятливим особливостям і формам поведінки ПВО у взаєминах з респондентами завжди притаманні прямі кореляційні зв'язки з показниками неблагополуччя дітей в їхньому оточенні. Це є цілком природним, оскільки схильність особи до неприйнятної поведінки, до агресії має універсальний характер. І якщо ПВО веде себе таким способом у стосунках з дорослим партнером, то цей поведінковий стереотип дуже швидко поширюється на інших членів його оточення, зокрема і на дітей.

Таблиця 4. Кореляційні зв'язки між особливостями поведінки ПВО респондентів і показниками неблагополуччя дітей в їх оточенні

Ознаки	Коефіцієнти кореляції															
	Здорові								Хворі на АЗ							
	Ситуації					Діти страждали від ПВО	Діти страждали від респондента	Загальний негативний вплив на дитину	Ситуації					Діти страждали від ПВО	Діти страждали від респондента	Загальний негативний вплив на дитину
	Небезпечні ситуації	На дітей кричали	Дітей били	Діти — свідки насильства	Брак грошей на дітей				Небезпечні ситуації	На дітей кричали	Дітей били	Діти — свідки насильства	Брак грошей на дітей			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
Добова доза алкоголю	0,19	0,32	0,09	0,35	0,27	0,34	0,16	0,13	0,24	-0,08	0,29	-0,25	-0,35	0,35	0,38	-0,18
Агресія щодо респондента	0,32	0,38	0,26	0,11	0,15	0,37	0,12	0,14	-0,22	-0,30	0,17	-0,05	-0,22	0,02	-0,01	-0,52
ПВО ображає респондента	0,32	0,49	0,20	0,11	0,25	0,42	0,15	0,05	0,15	0,25	0,03	0,16	0,15	0,38	0,36	0,03
ПВО штовхає респондента	0,24	0,34	0,33	0,21	0,22	0,34	0,17	0,17	0,00	0,10	0,04	0,17	0,00	0,16	0,22	-0,10
ПВО б'є респондента	0,29	0,22	0,31	0,38	0,30	0,21	0,42	0,28	0,33	0,41	0,00	0,11	0,33	0,45	0,51	-0,10
ПВО псує одяг респондента	0,23	0,31	0,36	0,25	0,26	0,30	0,28	0,20	0,47	0,27	-0,17	-0,11	0,33	0,45	0,51	0,07
Респондент був в ДТП з вини ПВО	-0,01	0,04	-0,05	-0,03	0,07	0,11	-0,04	-0,15	0,19	0,15	-0,09	-0,06	0,19	0,11	0,12	0,21
ПВО псує майно респондента	0,11	0,08	0,08	0,21	0,24	0,16	0,21	0,14	0,50	0,24	-0,25	-0,17	0,33	0,30	0,33	0,06
Респондент — пасажир п'яного ПВО	0,03	0,08	0,12	0,12	0,15	0,06	0,19	0,11	0,33	0,41	0,17	-0,17	0,17	0,30	0,33	-0,07
ПВО турбує респондента	0,32	0,37	0,16	0,04	0,14	0,39	0,03	0,05	0,07	0,25	0,10	0,07	0,34	0,33	0,31	0,50
Респондент відчуває загрозу від ПВО	0,39	0,40	0,25	0,13	0,36	0,45	0,19	0,37	0,21	0,20	0,14	0,21	0,35	0,30	0,35	0,62
ПВО — джерело проблем у сім'ї респондента	0,37	0,50	0,19	0,06	0,17	0,47	0,18	0,28	-0,15	0,18	0,45	0,30	0,00	0,33	0,23	0,04
Проблеми респондента зі знайомими ПВО	-0,04	0,06	0,11	0,05	0,02	0,03	0,25	0,11	0,13	0,33	0,13	0,31	0,40	0,45	0,41	0,72
Грошові проблеми респондента через ПВО	0,33	0,29	0,17	0,31	0,59	0,39	0,35	0,55	0,65	0,36	-0,04	-0,27	0,36	0,62	0,68	-0,30

Примітка. Сірим кольором виділено достовірні ($p < 0,05$) позитивні коефіцієнти кореляції, чорним кольором виділено достовірні ($p < 0,05$) негативні коефіцієнти кореляції

На відміну від цього, у хворих на АЗ кореляційні зв'язки, про які йдеться, мають мозаїчний характер. З одного боку, є тенденція до посилення зв'язків, притаманних здоровим особам. Наприклад, у хворих на АЗ респондентів страждання дітей від ПВО (стовпчик 15 табл. 4) найміцніше корелюють з добовими дозами алкоголю і з проявами агресії ПВО щодо самих респондентів (побиття і псування одягу), а також із спричиненими ПВО грошовими проблемами. Водночас характер кореляцій страждання дітей, спричинених самим респондентом (стовпчик 16 табл. 4), з іншими обставинами майже повторює характер кореляції страждання дітей, спричинених ПВО (див. стовпчик 15 табл. 4), в чому немає нічого дивного, оскільки в групі респондентів, хворих на АЗ, і ПВО, і сам респондент є особами, залежними від алкоголю. Привертає також до себе увагу той факт, що у респондентів, хворих на АЗ, найзагрозливіший показник неблагополуччя дитини — спрямована на неї фізична агресія, її побиття (стовпчик 12

табл. 4) — корелює винятково з визнанням ПВО джерелом проблем у родині (з погляду респондента). Отже, респонденти, хворі на АЗ, схильні заперечувати власний негативний вплив на дитину (особливо в найбрутальніших його формах) і перекладати відповідальність на так само питушу, але іншу людину.

З другого боку, у респондентів, хворих на АЗ (на відміну від здорових), виявлені парадоксальні зворотні кореляції між особливостями поведінки ПВО і показниками неблагополуччя дітей. Наприклад, агресія щодо респондента зворотно корелює з криком на дитину і загальною оцінкою негативного впливу на неї; добова доза алкоголю — з браком грошей на потреби дитини (тобто, «чим більше п'є ПВО, тим більше грошей на дитину залишається» — (?)); і, нарешті, фінансові проблеми через ПВО в родині — із загальною оцінкою негативного впливу на дитину (тобто, «чим менше грошей у родині, тим краще дитині» — (?)). Ймовірно, наведені парадоксальні кореляції у респондентів, хворих

на АЗ, є наслідком когнітивних розладів або викривленого психологічного захисту, але для впевнених відповідей на ці запитання і надто для практичних рекомендацій, що можуть впливати з них, потрібні додаткові дослідження.

Узагальнюючи наведені дані, треба зазначити таке.

1. Вивчено прояви несприятливого впливу питущих осіб на дітей в їхньому мікросоціальному оточенні за допомогою опитувальника міжнародного дослідницького консорціуму GENAHTO.

2. Показано, що наявність питущих в оточенні дітей істотно підвищує частоту проявів їхнього неблагополуччя (в 2,9—8,1 рази залежно від конкретного прояву, при $p < 0,05$), причому виразність цього ефекту набагато збільшується, коли респондентом є особа, яка сама залежна від алкоголю (тобто в оточенні дитини є щонайменше дві питущі особи).

3. Підтверджено, що найчастішою причиною неблагополуччя дітей є їхні рідні питущі батьки і лише потім — інші (окрім батьків і сибсів) питущі родичі, водночас середня оцінка інтенсивності несприятливого впливу питущих в оточенні на дітей сягала (за десятибальною шкалою) $5,48 \pm 0,24$ бали в групі здорових респондентів і $7,20 \pm 0,46$ балів — в групі респондентів, залежних від алкоголю.

4. Встановлено, що у здорових респондентів несприятливі особливості поведінки рідних та близьких питущих завжди прямо корелюють з показниками неблагополуччя дітей в їхньому оточенні, тоді як у респондентів, залежних від алкоголю, ці кореляції мають складний, мозаїчний характер, що потребує подальших досліджень для встановлення причин цього явища і його використання в практичній роботі.

(Далі буде)

Список літератури

1. Наркологія : національний підручник / І. К. Сосін [та ін.] ; ред.: І. К. Сосін, Ю. Ф. Чуєв. Харків : «Колегіум», 2014. 1428 с.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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/alc/alg002.
7. 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/alc/alg037.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Laslett A.-M., Ferris J., Dietze P., Room R. Social demography of alcohol-related harm to children in Australia // *Addiction*. 2012. 107(6): 1082—1089. DOI: 10.1111/j.1360-0443.2012.03789.x.
13. Physical abuse, psychological abuse and neglect: Evidence of alcohol-related harm to children in five states of India / Esser M. B., Rao G. N., Gururaj G. [et al.] // *Drug and Alcohol Review*. 2016. 35(5): 530—538. DOI: 10.1111/dar.12377.
14. Freisthler B., Wolf J. P., Hodge A. I., Cao Y. (2020). Alcohol Use and Harm to Children by Parents and Other Adults // *Child Maltreatment*, 25(3): 277—288. DOI: 10.1177/1077559519878514.
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. Питущі особи в мікросоціальному оточенні мешканців України. Вікові та гендерні особливості / Лінський І. В., Кузьмінов 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. Прояви несприятливого впливу питущих на дорослих в мікросоціальному оточенні особливості / Лінський І. В., Кузьмінов В. Н., Мінко О. І. [та ін.] // *Там само*. 2021. Т. 29, вип. 2 (107). С. 5—13. DOI: <https://doi.org/10.36927/2079-0325-V29-is2-2021-1>.
20. 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.
21. Гублер Е. В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. Москва : Медицина. 1978. 294 с.
22. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабиш. Киев : «Моріон». 2000. 320 с.

Надійшла до редакції 5.07.2021

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

KOZHYNNA 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

ZADOROZHNYI 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

*В. М. Міщенко, І. В. Здесенко, О. В. Дмитрієва, В. К. Міщенко***РОЛЬ ПСИХОЕМОЦІЙНИХ РОЗЛАДІВ В РЕАБІЛІТАЦІЇ ПОСТІНСУЛЬТНИХ ХВОРИХ***В. Н. Мищенко, И. В. Здесенко, Е. В. Дмитриева, В. К. Мищенко***Роль психоэмоциональных расстройств в реабилитации постинсультных больных***V. M. Mishchenko, I. V. Zdesenko, O. V. Dmytriieva, V. K. Mishchenko***Role of psychoemotional disorders in rehabilitation of post-stroke patients**

Проведено дослідження психоемоційних розладів у осіб, які перенесли мозковий інсульт (МІ). Отримані результати показали, що у пацієнтів з МІ первинним є порушення рівня свідомості з когнітивними і астеничними порушеннями з подальшим формуванням психоемоційних розладів, тривожно-депресивних порушень з елементами іпохондризації на тлі когнітивних розладів.

Розроблено програму реабілітації пацієнтів з постінсультними психоемоційними розладами. Апробація розробленої програми показала поліпшення у 90 % пацієнтів.

Ключові слова: психоемоційні розлади, реабілітація, мозковий інсульт

Проведено исследование психоэмоциональных расстройств у лиц, перенесших мозговой инсульт (МИ). Полученные результаты показали, что у пациентов с МИ первичным является нарушение уровня сознания с когнитивными и астеническими нарушениями с последующим формированием психоэмоциональных расстройств, тревожно-депрессивных нарушений с элементами ипохондризации на фоне сохраняющихся когнитивных расстройств.

Разработана программа реабилитации пациентов с постинсультными психоэмоциональными расстройствами. Апробація розробленої програми показала улучшение у 90 % пациентов.

Ключевые слова: психоэмоциональные расстройства, реабилитация, мозговой инсульт

A study of psychoemotional disorders in persons who have suffered cerebral stroke (CS). The results showed that at cerebral stroke patients disorders of level of consciousness were primary with cognitive and asthenic disturbances with subsequent formation of psycho-emotional disorders, anxiety and depressive disorders with hypochondrical elements on the basis of persistent cognitive disorders.

A rehabilitation program for patients with poststroke psychoemotional disorders has been developed. Testing of the developed program showed an improvement in 90 % of patients.

Key words: psychoemotional disorders, rehabilitation, cerebral stroke

Нині серцево-судинні захворювання (ССЗ) є однією з найважливіших проблем клінічної медицини, що зумовлено великою поширеністю, смертністю від цієї патології. Найтяжчим ускладненням ССЗ є мозковий інсульт (МІ) [1—5]. Інсульт посідає третє місце у списку найбільш поширених причин смерті після серцево-судинних і онкологічних захворювань. Частота інвалідизації постінсультних хворих сягає більше ніж 60 %, стороннього догляду потребує 20 % хворих і тільки 20 % осіб повертаються до трудової діяльності [1—8]. У 20 % хворих порушені функції відновлюються спонтанно або не втрачаються зовсім, 80 % хворих потребують реабілітації.

На сьогодні реабілітація визнана важливим щаблем багатопрофільної допомоги хворим на інсульт, суттєво впливає на відновлення функцій мозку та його реорганізацію, і може істотно зменшити первинну інвалідизацію пацієнтів. Комплексні програми реабілітації поліпшують функціональне відновлення порівняно зі стандартною медичною допомогою щодо швидкості та ступеня відновлення.

У більшості хворих, що перенесли МІ, спостерігаються різні психоемоційні розлади, які впливають на ефективність нейрореабілітаційних заходів. Зміни в психоемоційній сфері можуть призвести до виникнення та фіксації нових порушень, утворюючи «хибне коло» залежності психоемоційного і фізичного стану, розірвати яке стає дедалі важче з прогресуванням захворювання. Розлади психоемоційної сфери та негативні психологічні чинники у хворих, що перенесли МІ, утруднюють перебіг захворювання, відновно-реабілітаційні процеси, є однією із основних причин

непрацездатності та інвалідності пацієнтів. Тому корекція психоемоційних розладів є складовою частиною реабілітаційних програм у постінсультних хворих. А вивчення особливостей психоемоційних розладів, які впливають на ефективність нейрореабілітаційних заходів у хворих, що перенесли мозковий інсульт, є актуальною та сучасною проблемою.

Мета дослідження: вивчити особливості психоемоційних порушень, які впливають на ефективність нейрореабілітаційних заходів у хворих, що перенесли мозковий інсульт, на різних етапах захворювання.

Використані такі методи досліджування: клініко-психопатологічні, психодіагностичні (вивчення особистісної тривожності і реактивної тривоги за шкалою Спілбергера — Ханіна; оцінювання депресії за шкалами Гамільтона (HDRS) і Бека; оцінювання когнітивних функцій за шкалою оцінки психічного статусу (MMSE); оцінювання якості життя пацієнтів за допомогою «Шкали оцінки якості життя» (Mezzich I., Cohen N., Ruiperez M., Lin I., and Yoon G., 1999), адаптованої Н. О. Марутою), статистичні [9—11].

Для вивчення рівня тривожності застосовано шкалу тривожності Спілбергера — Ханіна. Ця методика враховує диференціацію факторів особистісної тривожності і реактивної тривоги.

Шкала реактивної тривоги й особистісної тривожності складається з двох частин по 20 завдань у кожній. За допомогою першої частини (опитувальник А) визначають — як людина відчуває себе зараз, в цей момент, вона відтворює актуальний стан пацієнта, а завдання другої частини (опитувальник Б) — допомогти з'ясувати — як суб'єкт відчуває себе зазвичай, тобто діагностувати тривогу як властивість

особистості. Кожна з частин шкали має власну інструкцію. Окремі висловлювання з опитувальника оцінюють за чотирибальною шкалою. Вербальна інтерпретація позицій оціночної шкали в першій і другій частинах опитувальника — різна. Для першої частини опитувальника — «абсолютно правильно» (4 бали), «правильно» (3 бали), «мабуть, правильно» (2 бали), «абсолютно неправильно» (1 бал). Для другої частини опитувальника — «майже ніколи» (1 бал), «іноді» (2 бали), «часто» (3 бали), «майже завжди» (4 бали).

Рівень реактивної тривоги обчислювали за формулою:

$$Tr = \Sigma rp - \Sigma rz + 50,$$

де Tr — показник реактивної тривоги; Σrp — сума балів за прямими запитаннями (3, 4, 6, 7, 9, 12, 14, 15, 17, 18); Σrz — сума балів за зворотними запитаннями (1, 2, 5, 8, 10, 11, 13, 16, 19, 20).

Для обчислення рівня особистісної тривожності застосовували формулу:

$$To = \Sigma op - \Sigma oz + 35,$$

де To — показник особистісної тривожності; Σop — сума балів за прямими запитаннями (22, 23, 24, 25, 28, 29, 31, 32, 34, 35, 37, 38, 40); Σoz — сума балів за зворотними запитаннями (21, 26, 27, 30, 33, 36, 39).

Інтерпретація результатів: до 30 балів — низький рівень тривоги, від 31 до 45 балів — помірний рівень, понад 46 балів — високий рівень тривоги.

Для досліджування рівня депресії у хворих ми використовували шкалу Бека і HDRS.

Шкала Бека містить 21 запитання, на кожне з яких респондент обирає один з п'яти або з чотирьох запропонованих варіантів відповіді. Інтерпретація результатів: до 9 балів — депресії немає, 10—15 балів — легка депресія, 16—19 балів — помірна депресія, 20—29 балів — виражена депресія, 30—63 бали — тяжка депресія.

HDRS складається з 23 пунктів, два з яких (16-й і 18-й) містять 2 частини — А і Б, які заповнюють альтернативно. Параметри за HDRS оцінюють на основі даних клінічного інтерв'ю. Кожне запитання респондент оцінює, обираючи один з 5 варіантів відповідей. Інтерпретація результатів: 7—16 балів — легкий депресивний епізод, 17—27 — помірний депресивний епізод, понад 27 балів — важкий депресивний епізод.

Для вивчення когнітивних функцій ми використали шкалу MMSE. Шкала призначена для вивчення психічного статусу хворого і оцінки таких характеристик: орієнтування, сприйняття, увага, пам'ять, лічба, перцептивно-гностичні функції. Ця методика містить 6 пунктів. Перший пункт — орієнтування в часі, другий — орієнтування в місці, третій, п'ятий пункти — сприйняття і пам'ять, четвертий пункт — концентрація уваги і лічба, шостий — мовні функції. Результати тесту оцінюють підсумовуванням результатів за кожним з пунктів. Інтерпретація результатів: 28—30 балів — немає порушень когнітивних функцій, 24—27 — помірні когнітивні порушення, 20—23 — деменція легкого ступеня, 11—19 — деменція помірного ступеня, 0—10 — важка деменція.

Для оцінювання якості життя пацієнтів ми використовували методику Mezzich I., Cohen N., Ruizperez M., Lin I., and Yoon G. (1999), адаптовану Н. О. Марутою, яка дає можливість оцінити суб'єктивну міру благополуччя хворих і їх задоволеність умовами свого життя. Це багатофакторна методика, яка дає змогу отримати оцінку якості життя хворого як загалом, так і за окремими сферами і субсферами його життя. Вона містить 10 шкал, кожна з яких оцінюють за 10-бальною системою, де 1 бал — дуже погано, 10 балів — дуже добре.

Методика передбачає аналіз таких параметрів: фізичне благополуччя, психологічне/емоційне благополуччя, самообслуговування і незалежність дій, працездатність, міжособистісна взаємодія, соціоемоційна підтримка, громадська та службова підтримка, особистісна реалізація, духовна реалізація, загальне сприйняття життя. Під час визначення показника якості життя підсумовували показники за окремими шкалами і обчислювали їх середню арифметичну, яка й визначала величину інтегрального показника якості життя.

Крім того, основні компоненти якості життя пацієнтів оцінювалися також і лікарями.

Усі отримані дані обробляли загальноприйнятими в медицині методами статистичного аналізу з використанням пакетів прикладних програм Microsoft Excel 2007, Statistica for Windows 5,0. Частота клінічних ознак подана в абсолютних числах і виражена у відсотках. Отримані дані деяких експериментально-психологічних методик обробляли методами варіаційної статистики з обчисленням середньої арифметичної і її похибки. Достовірність отриманих результатів визначали за допомогою критерію Стюдента (відмінності вважали достовірними при $p < 0,05$).

Проведено динамічне клініко-психопатологічне обстеження 60 пацієнтів, які перенесли ішемічний мозковий інсульт. З усіх обстежених 70 % (42 особи) — чоловіки і 30 % (18 осіб) — жінки. Більшість належали до вікової групи 56—65 років — 43,3 % (26 осіб), 41,7 % пацієнтів (25 осіб) належали до вікової групи 46—55 років, 15 % хворих (9 осіб) — до вікової групи 36—45 років. Середній вік пацієнтів становив $53,3 \pm 5,5$ років.

Серед обстежених пацієнтів у 42 хворих (70 %) в патологічний процес були залучені басейни середніх мозкових артерій, у 18 (30 %) — вертебробазиллярний басейн. Кількість пацієнтів, які перенесли ішемічний МІ в басейні лівої і правої середніх мозкових артерій, була однаковою і становила 21 особу (35 %).

Відповідно до періодів перебігу МІ, обстеження пацієнтів проводили в чотири етапи: 1 етап — протягом 28 днів з моменту перенесеного МІ (гострий період), 2 етап — через 3 місяці після судинної події, 3 етап — через 6 місяців після події (відновний період), 4 етап — через рік після судинної події (період наслідків).

Виявлені клініко-психопатологічні порушення у хворих з МІ, особливості їх клінічної структури

і динаміки дали змогу виокремити провідні клінічні синдроми і типи ставлення пацієнтів до хвороби (табл. 1).

У гострому періоді МІ в усіх хворих первинним був синдром порушеної свідомості. Переважали поверхневі форми порушення свідомості — сомноленція (10,0 %), обнубіляція (46,7 %), оглушення (33,3 %). У 10 % хворих спостерігався більш виражений (за глибиною) рівень порушення свідомості (сопор). У подальшому приєднувалися синдром когнітивних порушень (83,3 ± 1,7 %) та астеничний синдром (66,7 ± 1,3 %).

Синдром когнітивних порушень характеризувався дефектністю мнестичних, інтелектуальних функцій та емоційної сфери, астеничний синдром — підвищеною втомлюваністю (90,0 ± 1,7 %), дратівливістю (16,7 ± 0,3 %), загальною слабкістю (90,0 ± 1,7 %), зниженою працездатністю (90,0 ± 1,7 %), нестійкістю настрою (20,0 ± 0,2 %). Больовий (66,7 ± 1,3 %), астено-депресивний (26,7 ± 0,3 %), фобічний (10,0 ± 0,2 %), астено-іпохондричний (3,3 ± 0,1 %) синдроми та анозогностичні розлади (13,3 ± 0,7 %) у хворих з МІ спостерігалися рідше, істероформний синдром на першому етапі не виявлений.

Таблиця 1. Провідні клінічні синдроми та типи ставлення до хвороби у пацієнтів, що перенесли мозковий інсульт

Синдром	Представленість на етапах дослідження (% ± m%)			
	1	2	3	4
Больовий	66,7 ± 1,3	53,3 ± 1,7*	43,3 ± 0,7*	33,3 ± 0,7*
Порушеної свідомості	100,0 ± 1,7	—	—	—
Фобічний	10,0 ± 0,2	13,3 ± 0,7	20,0 ± 0,2	16,7 ± 0,3
Астеничний	66,7 ± 1,3	40,0 ± 0,4*	20,0 ± 0,2*	16,7 ± 1,3
Астено-іпохондричний	3,3 ± 0,1	10,0 ± 0,2*	16,7 ± 0,3*	13,3 ± 0,7
Астено-депресивний	26,7 ± 0,3	33,3 ± 0,2*	40,0 ± 0,4*	33,3 ± 0,2
Астено-тривожний	3,3 ± 0,1	16,7 ± 0,3*	23,3 ± 0,7*	23,3 ± 0,7
Істероформний	—	6,7 ± 0,1*	6,7 ± 0,1	6,7 ± 0,1
Когнітивних порушень	83,3 ± 1,7	66,7 ± 1,3*	80,0 ± 1,7*	73,3 ± 1,7
Анозогностичне ставлення	13,3 ± 0,7	10,0 ± 0,2	6,7 ± 0,1	5,0 ± 0,1

Примітка: * — $p < 0,05$

У відновному періоді на другому етапі дослідження вираженість когнітивних порушень (66,7 ± 1,3 %), больового (53,3 ± 1,7 %), астеничного (40,0 ± 0,4 %) синдромів, анозогностичних розладів (10,0 ± 0,2 %) зменшувалася. На перше місце виходили психоемоційні розлади. Базисним залишався астеничний синдром, що набував депресивного (33,3 ± 0,2 %), іпохондричного (10,0 ± 0,2 %), тривожного (16,7 ± 0,3 %), істероформного (6,7 ± 0,1 %) забарвлення. У хворих з'являлися елементи психастенично-обсесивного характеру: вони втрачали інтерес до спілкування з оточенням, виявлялися раніше не властиві їм недовірливість, тривожність, невпевненість в собі. Спостерігався нестійкий, з відтінком туги настрій, з'являлися ознаки зниження особистісної стійкості до емоційно-психогенних факторів зовнішнього середовища.

Астено-іпохондричний синдром характеризувався поєднанням астеничних проявів з надмірним зосередженням хворих на своїх відчуттях і їх перебільшенням.

Астено-депресивний синдром виражався в зниженому, пригніченому настрої, загальмованості, зниженні інтелектуальної та загальної активності, погіршанні самопочуття у вечірні години, іноді — суїцидальних думках, в порушенні сну. Велике значення в діагностиці депресивного стану у хворих мали невербальні характеристики: міміка, поза,

застиглий, сумний, тривожний вираз обличчя, тихий монотонний голос та ін.

Астено-тривожний синдром характеризувався появою непереборних страхів, сумнівів, уявлень зі збереженням критичного до них ставлення на тлі виражених клінічних астеничних проявів.

Істероформний синдром проявлявся в демонстративному характері поведінки з «запозиченою» симптоматикою. В межах цього синдрому у хворих виявлялася неврологічна симптоматика (рухові і чутливі порушення), яка не відповідала локалізації вогнища ішемії головного мозку.

Анозогностичне ставлення до хвороби (10 %) виявлялося відсутністю сприйняття і усвідомлення хвороби (хворі заявляли, наприклад, що не можуть встати, тому що втомилася), відмовою від лікування, порушенням процесу впізнавання близьких родичів, медичного персоналу, тимчасовою втратою орієнтування. Вираженість анозогностичних розладів корелювала з тяжкістю МІ і з вираженістю когнітивного дефіциту.

На третьому етапі дослідження у хворих збільшувалася вираженість психоемоційних розладів, депресивних реакцій. Провідними синдромами були: больовий (40,0 ± 0,7 %), астено-депресивний (40,0 ± 0,4 %), когнітивних порушень (80,0 ± 1,7 %). Кількість пацієнтів з ізольованим астеничним синдромом зменшилася до 20,0 ± 0,2 %. Астенична

симптоматика входила в структуру астено-тривожного ($23,3 \pm 0,7$ %), астено-іпохондричного ($16,7 \pm 0,3$ %) і астено-депресивного ($40,0 \pm 0,4$ %) синдромів. Представленість істероформного синдрому на цьому етапі дослідження не змінювалась. Частота анозогностичних розладів зменшилася до ($6,7 \pm 0,3$ %). Вираженість депресії, тривоги корелювала з тяжкістю неврологічного дефіциту і його впливом на якість життя. Важливими чинниками, що впливали на депресивні, психоемоційні порушення, були безпорадність, мовні порушення, інвалідизація, соціальна ізоляція, втрата роботи.

У 80,0 % хворих спостерігалися когнітивні порушення, ступінь вираженості яких у 70,0 % відповідала помірним когнітивним порушенням (загальний показник за шкалою MMSE становив ($25,2 \pm 0,2$) балів з 30 можливих). Залежно від провідного клінічного компонента, в структурі синдрому виявляли три його варіанти: дементивний — з переважанням інтелектуально-мнестичного зниження; афективно-нестійкий — з переважанням порушень в емоційно-вольовій сфері; характеропатичний — з превалюванням змін особистості на тлі інтелектуально-мнестичних порушень. У 10,0 % хворих діагностовано деменцію легкого ступеня вираженості (загальний показник

за шкалою MMSE становив ($22,5 \pm 0,2$) балів з 30 можливих).

На четвертому етапі дослідження зберігалася тенденція вираженості психоемоційних розладів, депресивних реакцій на тлі когнітивних порушень, проте кількісна представленість провідних синдромів зменшувалася. Астено-депресивний синдром відзначено у ($33,3 \pm 0,2$) % хворих, астено-тривожний — у ($23,3 \pm 0,7$) %, астено-іпохондричний — у ($13,3 \pm 0,7$) % хворих, фобічний синдром — у ($16,7 \pm 0,3$) %, анозогностичні розлади — у ($5,0 \pm 0,1$) % хворих. На цьому етапі дослідження частота когнітивних порушень становила ($73,3 \pm 1,7$) %. Зменшення представленості синдрому когнітивних порушень корелювало зі зменшенням частоти та вираженості психоемоційних розладів ($r=0,3$). Когнітивні порушення помірного ступеня вираженості спостерігалися у 63,3 % хворих (загальний показник за шкалою MMSE становив ($26,1 \pm 0,2$) балів з 30 можливих). Кількість пацієнтів, у яких було діагностовано деменцію легкого ступеня вираженості, не змінювалась (10,0 %) (загальний показник за шкалою MMSE становив ($22,5 \pm 0,2$) балів з 30 можливих).

Дані, отримані в результаті експериментально-психологічних досліджень, наведено в табл. 2.

Таблиця 2. Динаміка показників патопсихологічних досліджень у обстежених хворих

Показник	Середній бал на етапах дослідження ($M \pm m$)			
	1	2	3	4
Реактивна тривога (шкала Спілбергера — Ханіна)	$30,2 \pm 3,2$	$30,3 \pm 2,9$	$31,8 \pm 3,2$	$28,5 \pm 3,1$
Особистісна тривожність (шкала Спілбергера — Ханіна)	$32,5 \pm 3,4$	$30,5 \pm 3,0$	$30,0 \pm 3,2$	$29,7 \pm 3,1$
Депресія (шкала Гамільтона)	$17,0 \pm 2,3$	$17,5 \pm 2,5$	$18,1 \pm 2,8$	$16,6 \pm 1,4$
Депресія (шкала Бека)	$17,5 \pm 3,3$	$17,7 \pm 0,3$	$17,9 \pm 0,8$	$16,4 \pm 1,6$
Когнітивна функція (методика MMSE)	$24,5 \pm 0,3$	$25,2 \pm 0,2$	$24,7 \pm 0,3$	$25,3 \pm 0,3$

Показники особистісної тривожності у хворих з МІ були досить стабільними протягом чотирьох етапів дослідження. На першому етапі обстеження показники реактивної тривоги (середній бал — $30,2 \pm 3,2$) були нижчими від показників особистісної тривожності (середній бал — $32,5 \pm 3,4$). На другому етапі дослідження показники реактивної тривоги та особистісної тривожності у хворих наближались за величиною (середні бали: $30,3 \pm 2,9$ — реактивна тривога, $30,5 \pm 3,0$ — особистісна тривожність). Водночас переважали тривожні порушення низького і помірного ступеня вираженості. На третьому етапі дослідження показники реактивної тривоги збільшувалися (середній бал — $31,8 \pm 3,2$). Показники особистісної тривоги змінювалися незначно (середній показник — $30,0 \pm 3,2$ бали). На четвертому етапі дослідження середні показники як реактивної тривоги ($28,5 \pm 3,1$ балів), так і особистісної тривожності ($29,7 \pm 3,1$ бала) знижувалися.

Патопсихологічна оцінка депресивних розладів у обстежених хворих показала таке: на першому етапі середній бал за шкалою Гамільтона у хворих

становив ($17,0 \pm 2,3$), за шкалою Бека — ($17,5 \pm 3,3$). На другому і третьому етапах дослідження частота депресивних розладів у хворих збільшувалася, відзначалися переважно легкі і помірні депресивні порушення. У ($5,0 \pm 0,1$) % осіб на другому етапі дослідження за шкалою Гамільтона і у ($10,0 \pm 0,2$) % за шкалою Бека виявлялися тяжкі депресивні епізоди. На третьому етапі тяжкі депресивні епізоди діагностували у ($10,0 \pm 0,2$) % хворих за шкалою Гамільтона та у ($13,3 \pm 0,7$) % хворих за шкалою Бека. На четвертому етапі дослідження частота і вираженість депресивних розладів зменшувалися. Середній бал за шкалою Гамільтона становив ($16,6 \pm 1,4$), за шкалою Бека — ($16,4 \pm 1,6$). Легкі та помірні депресивні порушення діагностували у ($53,3 \pm 1,7$) % випадків за шкалою Гамільтона і у ($63,3 \pm 1,7$) % випадків за шкалою Бека, тяжкі — у ($6,7 \pm 0,1$) % випадків за шкалою Гамільтона і у ($10,0 \pm 0,1$) % випадків за шкалою Бека.

Оцінка якості життя показала, що на першому етапі дослідження обстежені хворі найнижче оцінювали «Фізичне благополуччя» ($3,5 \pm 0,4$ бали), «Працездатність» ($3,5 \pm 0,4$ бали), «Загальне сприйняття

якості життя» ($3,8 \pm 0,4$ бали). Психоемоційний стан хворі оцінювали трохи вище, ніж фізичний, проте загальним показником були низькими ($4,6 \pm 0,3$ бали). Хворі досить низько оцінювали особистісну реалізацію ($4,6 \pm 0,4$ бали), громадську ($4,6 \pm 0,4$ бали) і соціо-емоційну ($5,3 \pm 0,4$ бали) підтримку. Шкали «Духовна реалізація» ($6,0 \pm 0,5$ балів) і «Міжособистісна взаємодія» ($5,3 \pm 0,5$ балів) пацієнти оцінювали вище. Оцінка лікарями показників якості життя була односпрямованою, не мала суттєвих розбіжностей з оцінками самих пацієнтів.

Надалі в процесі спостереження показники якості життя у хворих за всіма шкалами залишались низькими, істотно не змінюючись (в межах $3,5 \pm 0,5$ — $6,1 \pm 0,3$ бали). Зокрема, показники «Фізичного благополуччя» у обстежених хворих становили ($3,5 \pm 0,6$ балів); «Працездатності» — $3,7 \pm 0,5$ балів; «Психологічного (емоційного) благополуччя» — ($4,5 \pm 0,5$ балів); «Особистісної реалізації» — ($3,9 \pm 0,5$ балів). Показники за шкалами «Громадська підтримка», «Соціоемоційна підтримка», «Духовна реалізація» «Міжособистісна взаємодія»: ($5,5 \pm 0,7$); ($5,0 \pm 0,5$); ($6,0 \pm 0,3$); ($4,4 \pm 0,5$ балів) також змінювалися незначно. «Загальне сприйняття якості життя» становило ($4,6 \pm 0,5$ балів).

В динаміці, на наступних етапах обстеження та після проведеного лікування оцінка лікарями якості життя пацієнтів була набагато вищою (в середньому в 1,5 раза, в межах ($6,2 \pm 0,6$ — $7,0 \pm 0,3$ бали).

Особливості клінічної картини, емоційного реагування на захворювання, динаміки психодіагностичних показників дали змогу виявити закономірності формування психоемоційних розладів у осіб, що перенесли МІ.

Соматичне захворювання в обстежених хворих було психогенним чинником. Особистісні риси пацієнтів зумовлювали характер їх емоційного реагування. У пацієнтів з МІ первинним було порушення рівня свідомості з когнітивними і астенічними порушеннями, з подальшими психоемоційними розладами. Такі реакції, опосередковуючись через порушення функціонування церебральних регуляторних систем мозку (насамперед — лімбіко-ретікулярного комплексу), призводили до подальших змін. У пацієнтів відбувалося відстрочене формування тривожно-депресивних порушень з елементами іпохондризації, з фіксацією на власному захворюванні, своїх відчуттях на тлі збереження когнітивних порушень, вираженість яких варіювала на етапах спостереження.

Різниця показників якості життя пацієнтів за оцінкою самих хворих і лікарів на етапах обстеження, свідчить, на наш погляд, на користь залежності самопочуття пацієнтів від їх психоемоційного стану. Виявлені психоемоційні розлади утруднюють лікування, реабілітаційні заходи і потребують розроблення системи їх корекції.

Розроблено програму реабілітації хворих з постінсультними психоемоційними розладами. На фоні проведення базисної терапії (антигіпертензивні,

вазоактивні препарати, антиагреганти, статини) запропоновано ранній початок реабілітаційних заходів (методи фізичної реабілітації і логопедичні заняття, що розширюють можливості самообслуговування, психотерапія; робота з родичами хворого з оптимізації клімату в сім'ї; організація вільного часу пацієнтів, терапія зайнятістю, за потребою — додавання антидепресантів). Важливу роль в реабілітації цих хворих відіграє психотерапія, яку можна проводити у формі індивідуальної, групової або сімейної. У разі призначення антидепресантів перевагу віддавали групі селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (C133C), перевагою яких є відсутність кардіотоксичності та ортостатичної дії, відсутність седативного ефекту та зниження когнітивних функцій, наявність самостійної психостимулювальної дії.

Отже, результати проведеного дослідження дали змогу дійти таких висновків.

1. Встановлено особливості структури і динаміки психоемоційних розладів у осіб, що перенесли мозковий інсульт, які можуть ускладнювати реабілітаційні заходи. В гострому періоді провідними синдромами є синдром порушеної свідомості ($100,0 \pm 1,7$ %), когнітивних порушень ($83,3 \pm 1,7$ %), астенічний ($66,7 \pm 1,3$ %), больовий ($66,7 \pm 1,3$ %), астено-депресивний ($26,7 \pm 0,3$ %), фобічний ($10,0 \pm 0,2$ %), астено-іпохондричний ($3,3 \pm 0,1$ %) синдроми, анозогностичні розлади ($13,3 \pm 0,7$ %). У відновному періоді (другий, третій етапи дослідження) — синдром когнітивних порушень ($66,7 \pm 1,3$ % — $80,0 \pm 1,7$ %), больовий ($53,3 \pm 1,7$ % — $40,0 \pm 0,7$ %), астенічний ($40,0 \pm 0,4$ % — $20,0 \pm 0,2$ %), астено-депресивний ($33,3 \pm 0,2$ % — $40,0 \pm 0,4$ %), астено-тривожний ($16,7 \pm 0,3$ % — $23,3 \pm 0,7$ %), астено-іпохондричний ($10,0 \pm 0,2$ % — $16,7 \pm 0,3$ %) синдроми, анозогностичні розлади ($10,0 \pm 0,2$ % — $6,7 \pm 0,3$ %). У період наслідків зберігається тенденція вираженості психоемоційних розладів, депресивних реакцій на тлі когнітивних порушень, проте кількісна представленість провідних синдромів зменшується.

2. Виявлено закономірності формування психоемоційних розладів в осіб, що перенесли мозковий інсульт: первинним є порушення рівня свідомості з когнітивними і астенічними розладами, з подальшим формуванням психоемоційних та тривожно-депресивних порушень з елементами іпохондризації на тлі збереження когнітивних розладів. Різниця показників якості життя пацієнтів за оцінкою хворих і лікарів на етапах обстеження свідчить на користь залежності самопочуття пацієнтів від їх психоемоційного стану.

3. Виявлені психоемоційні розлади утруднюють лікування, реабілітаційні заходи і потребують розроблення системи їх корекції. Розроблено програму реабілітації хворих з постінсультними психоемоційними розладами. Внаслідок проведених реабілітаційних заходів вдалося зменшити симптоми психоемоційних розладів у 90 % хворих, що дало змогу поліпшити самопочуття, настрої, якість життя хворих.

Список літератури

1. Міщенко Т. С. Стан неврологічної служби в Україні в 2016 році. 2017. 27 с.
2. Долженко М. Н. Депрессивные и тревожные расстройства при сердечно-сосудистых заболеваниях // Практична ангіологія. 2006. Т. 2, № 1. С. 17—23.
3. Марута Н. О. Стан психічного здоров'я населення та психіатричної допомоги в Україні // Нейро News психоневрология и нейропсихиатрия. 2010. № 5 (24). С. 83—90.
4. Михайлов Б. В. Соматоформные расстройства // Здоров'я України. 2007. С. 27—28, 53—55.
5. Ратманова А. Сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность — статистика по европейским странам // Med. Rev. 2009. 1 (6). С. 6—12. URL: <http://medreview.com.ua/issues/6/article3/>.
6. Depressive symptoms and mortality in men: results from the Multiple Risk Factor Intervention Trial / [Gump B. B.,

Matthews K. A., Eberly L. E., Chang Y. F.] // Stroke. 2005. Vol. 36. P. 98—102. DOI: 10.1161/01.STR.0000149626.50127.d0.

7. Ming, L. Stroke: encouragement and disappointment in clinical trials // Lancet Neurol. 2008. Vol. 7(1). P. 5—7.

8. Markus H., Pereira A., Cloud G. Stroke medicine. Oxford University Press, 2010. 567 p.

9. Белова А. Н. Шкалы и опросники в неврологии и нейрохирургии. М., 2004. 432 с.

10. Клинические шкалы и психодиагностические тесты диагностики сосудистых заболеваний головного мозга : методические рекомендации / Составители: Т. С. Мищенко, Л. Ф. Шестопалова, М. А. Трещинская. Харьков, 2008. 36 с.

11. Мищенко, Т. С. Клинические шкалы и психодиагностические тесты в диагностике сосудистых заболеваний головного мозга / Т. С. Мищенко, Л. Ф. Шестопалова // Новости медицины и фармации. 2009. № 277. С. 62—74.

Надійшла до редакції 23.07.2021

Відомості про авторів:

МИЩЕНКО Владислав Миколайович, доктор медичних наук, науковий керівник відділу*; e-mail: 1976mv@ukr.net

ЗДЕСЕНКО Ірина Володимирівна, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, провідний науковий співробітник відділу*; e-mail: zdesenkoiv@gmail.com

ДМИТРИЄВА Олена Вікторівна, кандидат медичних наук, провідний науковий співробітник відділу*, e-mail: dmitrieva.h@gmail.com

МИЩЕНКО Валерія Костянтинівна, асистент кафедри фізичної та реабілітаційної медицини і спортивної медицини Харківської медичної академії, м. Харків, Україна; e-mail: lera.docneuro@gmail.com

* — відділ судинної патології головного мозку та реабілітації Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України» (ДУ «ІНПН НАМН України»), м. Харків, Україна

Information about the authors:

MISHCHENKO Vladyslav, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department**; e-mail: 1976mv@ukr.net

ZDESENKO Iryna, MD, PhD, Associate Professor, Leading Researcher of the Department**; e-mail: zdesenkoiv@gmail.com

DMYTRIIEVA Olena, MD, PhD, Leading Researcher of the Department**, e-mail: dmitrieva.h@gmail.com

MISHCHENKO Valeriia, Assistant of the Department of Physical, Rehabilitation Medicine and Sports Medicine of the Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine; e-mail: lera.docneuro@gmail.com

** — Department of Brain Vascular Pathology and Rehabilitation of the State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine"

*Н. П. Волошина, Т. А. Літовченко, Т. В. Негреба, В. В. Василовський,
В. М. Кіржнер, М. Є. Черненко, І. К. Волошин-Гапонов*

ФОРМУВАННЯ ХАРАКТЕРУ ПРОГНОЗУ ЗАЛЕЖНО ВІД ШЛЯХІВ РОЗВИТКУ ЕТАПУ ПРОГРЕСУВАННЯ І ВАРІАНТІВ ПРОГРЕСУВАННЯ ПРИ ПРОГРЕДІЄНТНИХ ТИПАХ ПЕРЕБІГУ РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ

*Н. П. Волошина, Т. А. Літовченко, Т. В. Негреба, В. В. Василовський,
В. М. Кіржнер, М. Е. Черненко, І. К. Волошин-Гапонов*

Формирование характера прогноза в зависимости от путей развития этапа прогрессирования и вариантов прогрессирования при прогрессивных типах течения рассеянного склероза

*N. P. Voloshyna, T. A. Litovchenko, T. V. Negreba, V. V. Vasylovskyy,
V. M. Kirzhner, M. E. Chernenko, I. K. Voloshyn-Gaponov*

Formation of the forecast character depending on the ways of development of the progression stage and progression options in progredient types of multiple sclerosis

Мета роботи: отримати достовірні зв'язки між характером прогнозу, шляхами формування етапів прогресування і варіантами прогресування при прогресивних типах перебігу (ПТП) розсіяного склерозу (РС) за допомогою математичного аналізу.

В роботі використаний пермутаційний тест, за допомогою якого проведено кореляційний аналіз зв'язків між клінічними показниками, що характеризують етапи при ПТП РС: етап дебюту, рецидивний етап (РЕ) при вторинно-прогресивному перебігу (ВПП), етап прогресування. Достовірність зв'язків між характером прогнозу, шляхами і варіантами прогресування, тривалістю РЕ при ВПП та етапи стабілізації (СТБ) при первинно-прогресивному перебігу (ППП) вивчали за допомогою таблиць спряженості 2×2 . Сила зв'язку вимірювалась позитивними і негативними значеннями коефіцієнта кореляції Юла.

При ВПП для 1-го шляху формування етапу вторинного прогресування (наявність РЕ після дебюту) переважав невизначений прогноз, який асоціювався з тривалою ремісією після дебюту і поступальним варіантом прогресування. Для 2-го шляху (відсутність РЕ після дебюту) коротка ремісія після дебюту і рецидивний варіант прогресування достовірно частіше спостерігалися при несприятливому прогнозі. Статистично значущий сильний зв'язок був виявлений між несприятливим прогнозом і неухильним варіантом прогресування. Достовірних зв'язків між прогнозом, шляхами і варіантами прогресування виявлено не було.

При ППП для 1-го шляху формування етапу первинного прогресування (коли є етап СТБ після дебюту) невизначений прогноз переважав при поступових темпах розвитку тривалого дебюту і рецидивного варіанту прогресування. Для 2-го шляху (коли немає етапу СТБ після дебюту) несприятливий прогноз частіше спостерігався при уповільнених темпах розвитку дебюту, порушеннях функції тазових органів у дебюті, неухильному варіанті прогресування. Неухильний варіант прогресування був міцно пов'язаний з несприятливим прогнозом, який достовірно частіше виникав коли немає етапу СТБ після дебюту, а поступальний варіант був статистично значущим для невизначеного прогнозу при середній тривалості етапу СТБ після дебюту.

Ключові слова: розсіяний склероз, прогноз, прогресивні типи перебігу, шляхи формування та варіанти прогресування

Цель работы: получить достоверные связи между характером прогноза, путями формирования этапов прогрессирования и вариантами прогрессирования при прогрессивных типах течения (ПТП) рассеянного склероза (РС) с помощью математического анализа.

С помощью пермутационного теста проведен корреляционный анализ связей между клиническими показателями, характеризующими этапы при ПТП РС: этап дебюта, рецидивирующий этап (РЭ) при вторично-прогрессивном течении (ВПП), этап прогрессирования. Достоверность связей между характером прогноза, путями и вариантами прогрессирования, длительностью РЭ при ВПП и этапа стабилизации (СТБ) при первично-прогрессивном течении (ППП) изучали с помощью таблиц сопряженности 2×2 . Сила связи измерялась положительными и отрицательными значениями коэффициента корреляции Юла.

При ВПП для 1-го пути формирования этапа вторичного прогрессирования (наличие РЭ после дебюта) преобладал неопределенный прогноз, который ассоциировался с длительной ремиссией после дебюта и поступательным вариантом прогрессирования. Для 2-го пути (отсутствие РЭ после дебюта) короткая ремиссия после дебюта и рецидивирующий вариант прогрессирования достоверно чаще встречались при неблагоприятном прогнозе. Статистически значимая сильная связь была выявлена между неблагоприятным прогнозом и неуклонным вариантом прогрессирования. Достоверных связей между прогнозом, путями и вариантами прогрессирования выявлено не было.

При ППП для 1-го пути формирования этапа первичного прогрессирования (наличие этапа СТБ после дебюта) неопределенный прогноз преобладал при постепенных темпах развития длительного дебюта и рецидивирующем варианте прогрессирования. Для 2-го пути (отсутствие этапа СТБ после дебюта) неблагоприятный прогноз чаще встречался при замедленных темпах развития дебюта, нарушениях функции тазовых органов в дебюте, неуклонном варианте прогрессирования. Неуклонный вариант прогрессирования был тесно связан с неблагоприятным прогнозом, который достоверно чаще возникал при отсутствии этапа СТБ после дебюта, а поступательный вариант был статистически значимым для неопределенного прогноза при средней продолжительности этапа СТБ после дебюта.

Ключевые слова: рассеянный склероз, прогноз, прогрессивные типы течения, пути формирования и варианты прогрессирования

Purpose of the work: to obtain reliable connections between the nature of the prognosis, the ways of the formation of stages of progression (SP) and the variants of progression in progredient types (PT) of multiple sclerosis (MS) using mathematical analysis.

A permutation test was used to perform a correlation analysis of the links between clinical indicators characterizing the stages in PT MS: the onset stage, the recurrent stage (RS) in the secondary progressive course (SPC), and the progression stage. The reliability of the relationships between the nature of the prognosis, the pathways and variants of progression, the duration of the RS in SPMS and the stage of stabilization (STB) in the primary progressive type of multiple sclerosis (PPMS) was studied using 2×2 contingency tables. The strength of the bond was measured by the positive and negative values of the Yule correlation coefficient.

In SPMS, for the 1st pathway of the formation of the stage of secondary progression (presence of RS after the debut), an uncertain prognosis prevailed, which was associated with prolonged remission after the debut and a progressive variant of progression. For the 2nd path (no SP after the debut), a short remission after the debut and a recurrent variant of progression were significantly more frequent with a poor prognosis. A statistically significant strong association was found between poor prognosis and steady progression. There were no significant associations between prognosis, pathways and variants of progression.

In PPMS for the 1st pathway of the formation of the stage of primary progression (the presence of the STB stage after the debut), an uncertain prognosis prevailed with a gradual rate of development of a long onset and a recurrent variant of progression. For the 2nd path (the absence of the STB stage after the debut), an unfavorable prognosis was more common with a slowed rate of development of the debut, dysfunction of the pelvic organs in the debut, and a steady progression. The steady variant of progression was closely associated with an unfavorable prognosis, which significantly more often occurred in the absence of the STB stage after the debut, and the progressive variant was statistically significant for an uncertain prognosis with the average duration of the STB stage after the debut.

Key words: multiple sclerosis, prognosis, progredient types, pathways of formation and variants of progression

Прогредієнтні типи перебігу (ПТП) розсіяного склерозу (РС), здебільшого характеризуються швидкими темпами накопичення неврологічного дефіциту, розвитком інвалідизації різного ступеня вираженості, різким погіршенням якості життя, формуванням несприятливого прогнозу у більшості хворих з вторинно-прогресивним (ВПП) і первинно-прогресивним (ППП) перебігом [1–4].

Однак, при ПТП слід виокремлювати «добро-якісний» варіант прогнозу — невизначений, який має характерні особливості: тривалий період рецидивного етапу (РЕ) при ВПП, повільне поступальне накопичення неврологічного дефіциту з періодами стабілізації (СТБ) на етапі прогресування (ЕП) при ВПП та ППП, позитивна відповідь на різні методи патогенетичної та симптоматичної терапії.

Багаторічні клінічні дослідження свідчать про те, що кінцевий характер прогнозу при ПТП РС визначається вибірковою взаємодією різних клінічних показників на різних часових етапах перебігу захворювання, особливо на ЕП.

Важливу роль для формування кінцевого характеру прогнозу при ПТП відіграють такі клінічні показники, як різні шляхи формування ЕП, варіанти прогресування, швидкість прогресування, частота клінічних синдромів і ступінь вираженості неврологічного дефіциту, за даними шкали EDSS. Ключову роль серед зазначених показників відіграють шляхи формування етапів вторинного і первинного прогресування та варіанти прогресування [5].

Клінічний аналіз ПТП, простеженого в динаміці, показав, що при ВПП та ППП розвиток ЕП відбувається двома шляхами, які мають спільні патогенетичні механізми формування. Для ВПП 1-й шлях, за яким розвивається вторинне прогресування, спостерігається частіше і починається після РЕ різної тривалості; 2-й шлях йде безпосередньо слідом за ремісією після дебюту. Для ППП 1-й шлях формування первинного прогресування починається після етапу СТБ, та настає слідом за дебютом; 2-й шлях — безпосередньо після дебюту, минаючи етап СТБ. В зв'язку з наявністю РЕ при ВПП та етапу СТБ при ППП 1-й шлях оцінюється як більш сприятливий внаслідок того, що зазначені часові етапи перебігу захворювання віддаляють формування розвитку подальшого прогресування процесу. Для 2-го шляху, при якому РЕ та етапу СТБ немає, характерно прискорене формування стійкого неврологічного дефіциту і подальший більш несприятливий перебіг захворювання у більшості хворих цієї категорії.

Під час проведення клінічних досліджень виокремлено три основні варіанти ЕП при ВПП та ППП РС:

- неухильний варіант — без клінічно окреслених періодів СТБ;
- рецидивний варіант — зі стрибкоподібним погіршенням, що нагадує рецидиви;
- поступальний варіант, що являє собою чергування періодів повільного прогресування невроло-

гічної симптоматики, що має, зазвичай локальний акцент, та етапів СТБ різної тривалості.

Для перших двох варіантів (неухильного і рецидивного), які переважно, перебігають несприятливо, є характерним розвиток полісиндромної неврологічної симптоматики, відсутність або відносна рідкість синдромів дисоціації, висока швидкість прогресування з глибокою інвалідизацією, терапевтичною резистентністю до гормональної терапії і цитостатиків. Поступальний варіант прогресування перебігає більш сприятливо у значній частині хворих (здебільшого — з ВПП), спостерігається на початковому етапі прогресування. Він характеризується відсутністю грубого неврологічного дефіциту, переважанням локальної симптоматики, тривалим періодом залишкової працездатності, кращою соціально-психологічною адаптацією, більшою ефективністю патогенетичної терапії. З перебігом ЕП зазвичай відбувається поступова трансформація поступального в більш несприятливий рецидивний і/або неухильний варіанти з їх нерідким чергуванням, що перебігає зі значними індивідуальними акцентами. Характер подальшого прогресування визначається не тільки варіантами, але і темпами посилення неврологічної симптоматики — швидкими, помірними й уповільненими. При швидких темпах переважають неухильний і рецидивний варіанти або їх чергування; при помірних і особливо уповільнених темпах — поступальний варіант.

Отже, в своєму перебігу ЕП при ПТП зазнають складну структурну реорганізацію, особливості якої, зокрема і шляхи формування цього етапу, варіанти і темпи прогресування, визначають характер кінцевого прогнозу при ВПП та ППП РС [1, 6].

Метою дослідження було вивчення взаємодій між характером прогнозу, шляхами формування етапів прогресування і варіантами прогресування при прогредієнтних типах перебігу розсіяного склерозу.

На 1-му етапі дослідження вивчали взаємозв'язки між кінцевим характером прогнозу і різними шляхами формування прогресування при ВПП та ППП РС за допомогою пермутаційного тесту. Був проведений кореляційний аналіз зв'язків між клінічними показниками, що характеризують часові етапи перебігу захворювання — дебюту (кількість синдромів і темпи їх формування, тяжкість і тривалість дебютів, повнота і тривалість клінічної ремісії після дебюту); РЕ (тільки при ВПП) (тривалість РЕ, темпи розвитку симптоматики при різних рецидивах, тяжкість і тривалість рецидивів, тривалість і повнота клінічних ремісій між рецидивами, динаміка і ступінь накопичення неврологічного дефіциту, за даними шкали інвалідизації EDSS); ЕП при двох ПТП (варіанти і темпи прогресування).

На 2-му етапі дослідження за допомогою таблиць спряженості 2×2 вивчали зв'язки між характером прогнозу, шляхами і варіантами прогресування, тривалістю РЕ при ВПП та етапу СТБ при ППП. Достовірність зв'язку визначали за величиною χ^2 ,

яка для цього типу таблиць становила понад 2,7 для $p < 0,05$ рівня значущості. Силу зв'язку вимірювали за коефіцієнтом кореляції Юла (позитивна величина цього коефіцієнта свідчить про міцний зв'язок між параметрами, які досліджували, а негативна — вказує на альтернативний варіант) [7—9].

Формування етапу вторинного прогресування з наявністю РЕ (1-й шлях) характеризується достовірним переважанням тривалої ремісії після дебюту і поступального варіанта прогресування, які з ви-

сокою ймовірністю припускають невизначений, тобто відносно сприятливий характер прогнозу. Між показниками, що характеризують РЕ у хворих з ВПП, достовірних відмінностей виявлено не було (табл. 1).

При 2-му шляху формування етапу вторинного прогресування (немає РЕ) переважає несприятливий прогноз, який асоціюється з короткою ремісією після дебюту і рецидивним варіантом прогресування (див. табл. 1).

Таблиця 1. Відмінності клінічних показників при різних шляхах формування етапу прогресування у хворих з ВПП РС

Показник	Прогресування після рецидивного етапу (1-й шлях) ($n = 100$)	Прогресування слідом за ремісією після дебюту (2-й шлях) ($n = 40$)
Тривала ремісія після дебюту	66,7 ± 9,2	26,9 ± 13,7
Поступальний варіант прогресування	98,9 ± 2,0	64,5 ± 14,8
Невизначений прогноз	65,6 ± 9,3	27,4 ± 13,8
Коротка ремісія після дебюту	11,1 ± 6,1	32,7 ± 14,5
Рецидивний варіант прогресування	48,1 ± 9,8	73,9 ± 13,6
Несприятливий прогноз	34,4 ± 9,3	72,6 ± 13,8

Примітки. Тут і далі: n — кількість хворих. Дані наведені в форматі ($M \pm m$), де M — середнє арифметичне, m — стандартна похибка. У таблицях 1 і 2 жирним шрифтом виділені достовірні відмінності

При ППП наявність етапу СТБ перед етапом первинного прогресування (1-й шлях) у частини хворих створює умови для менш агресивного перебігу захворювання з невизначеним характером прогнозу,

для якого виявилися характерними такі показники: тривалий дебют середньої тривалості, який розвивається поступовими темпами, і рецидивний варіант прогресування (табл. 2).

Таблиця 2. Відмінності клінічних показників при різних шляхах формування етапу прогресування у хворих з ППП РС

Показник	Прогресування після етапу СТБ (1-й шлях) ($n = 25$)	Прогресування безпосередньо після дебюту (2-й шлях) ($n = 35$)
Поступові темпи розвитку дебюту	36,0 ± 18,8	5,7 ± 7,7
Середня тривалість дебюту	12,0 ± 12,7	—
Тривалий дебют	80,0 ± 15,7	—
Рецидивний варіант прогресування	48,0 ± 10,6	25,7 ± 11,5
Невизначений прогноз	56,0 ± 14,4	31,4 ± 10,4
Повільні темпи розвитку дебюту	48,0 ± 19,6	85,7 ± 11,6
Невизначений за тривалістю дебюту	4,0 ± 7,7	100,0 ± 0,0
Порушення функції тазових органів в дебюті	20,0 ± 15,0	45,7 ± 16,5
Неухильний варіант прогресування	56,0 ± 19,4	88,6 ± 10,5
Несприятливий прогноз	44,0 ± 19,4	68,6 ± 15,4

Несприятливий прогноз при ППП достовірно частіше спостерігається коли немає етапу СТБ (2-й шлях), при якому розвиток етапу первинного прогресування починається безпосередньо слідом за дебютом. Клінічними маркерами несприятливого прогнозу є темпи розвитку дебюту при невизначеному за тривалістю дебюту, порушення функції тазових органів в дебюті, неухильний варіант прогресування (див. табл. 2).

Отже, в процесі аналізу етапного перебігу РС за допомогою пермутаційного тесту були виокремлені різні поєднання клінічних показників, які мають різне прогностичне значення при двох шляхах формування ЕП для ВПП і ППП.

Аналіз взаємозв'язків між характером прогнозу і варіантами прогресування при ВПП виявив тільки один статистично значущий сильний зв'язок

($\chi^2 = 11,9$), при позитивній мірі зв'язку Юла (+0,92) між несприятливим прогнозом і неухильним варіантом прогресування. Як показали обчислення, цей клінічний показник при несприятливому прогнозі спостерігається в 74 % випадків. Поступальний

($\chi^2 = 1,1$) і рецидивний ($\chi^2 = 0,5$) варіанти прогресування мають низькі величини χ^2 і негативну міру зв'язку Юла (–0,5 та –0,2 відповідно), тобто статистично не пов'язані з несприятливим характером прогнозу (табл. 3).

Таблиця 3. Статистичні зв'язки між варіантами прогресування і несприятливим характером прогнозу при ВПП і ППП РС

Варіант прогресування	ВПП		ППП	
	Величина χ^2	Міра зв'язку Юла	Величина χ^2	Міра зв'язку Юла
Поступовий	1,1	–0,5	7,0	–0,7
Рецидивний	0,5	–0,2	1,0	0,2
Неухильний	11,9	0,9	23,0	0,9
Чергування різних варіантів на етапах ВП і ПП	1,1	–0,3	2,0	0,3

При ППП виявлено дві статистично сильно пов'язані з прогнозом альтернативні відповіді — неухильний і поступальний варіанти прогресування. Неухильний варіант ($\chi^2 = 23,0$), при позитивній мірі зв'язку Юла (+0,9) міцно пов'язаний з несприятливим, а поступальний варіант ($\chi^2 = 7,0$) при негативній мірі зв'язку Юла (–0,7) — з невизначеним прогнозом (див. табл. 3).

Взаємозв'язки між характером прогнозу і шляхами прогресування при ППП показали, що несприятливий прогноз має два значущі зв'язаних показники: 1-й шлях — наявність етапу СТБ після дебюту ($\chi^2 = 3,0$), при негативній мірі Юла, яка дорівнює (–0,4); 2-й шлях — подальше прогресування після дебюту ($\chi^2 = 4,0$), при позитивній мірі Юла, яка дорівнює (+0,49). Отже, негативний коефіцієнт Юла означає, що для несприятливого прогнозу не є характерною наявність етапу СТБ, тоді як позитивний зв'язок Юла, навпроти, свідчить про більшу ймовірність розвитку несприятливого прогнозу в разі подальшого прогресування за відсутності етапу СТБ.

Середня тривалість (від 6 місяців до 3-х років) етапу ($\chi^2 = 9,0$) при ППП має негативний коефіцієнт Юла (–1,0), що означає повну відсутність цієї ознаки при несприятливому прогнозі. Короткий (до 6 місяців) і тривалий (3 і більше років) етапи СТБ не визначають подальший характер прогнозу через відсутність достовірного зв'язку (величина χ^2 менше порогового рівня).

Отже, при несприятливому прогнозі для ППП з високою ймовірністю подальший етап первинного прогресування починається слідом за дебютом, минаючи етап СТБ. В свою чергу, наявність і середня тривалість етапу СТБ, відповідно з негативною мірою зв'язку Юла, достовірно частіше спостерігаються при невизначеному характері прогнозу.

Аналогічні обчислення для ВПП показали, що згідно з критерієм χ^2 немає достовірних зв'язків між характером прогнозу і деякими показниками, як-от прогресування після РЕ (1-й шлях), прогресування слідом за ремісією після дебюту (2-й шлях), короткий, середньої тривалості та тривалий РЕ.

Отже, проведені дослідження з високою достовірністю свідчать про те, що шлях, за яким відбувається формування ЕП, має стратегічне значення для кінцевого прогнозу при ВПП і ППП РС.

За допомогою пермутаційного тесту було показано, що при різних шляхах формування ЕП при ВПП і ППП відбувається вибіркове залучення різних клінічних показників дебютів і варіантів прогресування, які мають важливе діагностичне значення для кінцевого прогнозу.

Взаємозв'язки між характером прогнозу і варіантами прогресування на ЕП вивчені за допомогою спряженості, свідчать про міцні зв'язки при ВПП між несприятливим прогнозом та неухильним варіантом прогресування при двох типах прогресивного перебігу. Невизначений прогноз при ППП здебільшого формується при поступальному варіанті прогресування.

Взаємозв'язки між характером прогнозу, шляхами формування ЕП, наявністю і тривалістю етапу СТБ після дебюту у хворих з ППП виявили достовірне переважання невизначеного прогнозу при середній тривалості етапу СТБ при 1-му шляху, тоді як несприятливий прогноз достовірно частіше виникає коли немає етапу СТБ при 2-му шляху. Достовірних зв'язків між прогнозом, шляхами і варіантами прогресування при ВПП виявлено не було.

Список литературы

1. Дифференциально-диагностические критерии неблагоприятного прогноза при прогрессивных типах течения рассеянного склероза / В. В. Василовский, Н. П. Волошина, Т. В. Негреба, В. М. Киржнер // Український вісник психоневрології. 2017. Т. 25, вип. 1 (90). С. 71—72.
2. Негреба Т. В. Клиническая характеристика прогрессивных типов течения рассеянного склероза // Там само. 2003. Т. 11, вип. 1 (34). С. 16—18.
3. Characterizing the mechanisms of progression in multiple sclerosis: evidence and new hypotheses for future directions / E. M. Frohman, M. Filippi, O. Stuve [et al.] // Arch Neurol. 2005. № 62. P. 1345—1356. DOI: 10.1001/archneur.62.9.1345.
4. Прогрессивное течение рассеянного склероза / И. А. Завалишин, М. Н. Захарова, А. В. Пересадова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2002. № 2, специальный выпуск. С. 26—31.

5. Негреба Т. В. Науковий твір «Течение и прогноз современных форм рассеянного склероза»: Свідectво про реєстрацію авторського права на твір № 30251 від 15.09.2009.

6. Рассеянный склероз в Украине: распространенность, течение, прогноз, лечение, фармакоэкономика / П. В. Волошин, Н. П. Волошина, Т. В. Негреба [и др.] // Український вісник психоневрології. 2007. Т. 15, вип. 1 (50). С. 6—21.

7. Айвазян С. А. Прикладная статистика: Исследование зависимостей / С. А. Айвазян, И. С. Енюков, Л. Д. Мешалкин. Москва: Финансы и статистика, 1985. 472 с.

8. Айвазян С. А. Прикладная статистика: Классификация и снижение размерности / С. А. Айвазян, Л. Д. Мешалкин. Москва: Финансы и статистика, 1989. 608 с.

9. Аптон Г. Анализ таблиц сопряженности. Москва: Финансы и статистика, 1982. 142 с.

Надійшла до редакції 14.07.2021

Відомості про авторів:

ВОЛОШИНА Наталія Петрівна, доктор медичних наук, професор, завідувачка відділу аутоімунних і дегенеративних захворювань нервової системи. Центр розсіяного склерозу Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України» (ДУ «ІНПН НАМН України»), м. Харків, Україна; e-mail: inpn@ukr.net

ЛИТОВЧЕНКО Тетяна Анатоліївна, доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри неврології та дитячої неврології Харківської медичної академії післядипломної освіти, м. Харків, Україна; e-mail: t.litovchenko@yahoo.com

НЕГРЕБА Тетяна Валер'янівна, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник, провідний науковий співробітник відділу аутоімунних і дегенеративних захворювань нервової системи. Центр розсіяного склерозу ДУ «ІНПН НАМН України», м. Харків, Україна

ВАСИЛОВСЬКИЙ Віталій Вадимович, доктор медичних наук, завідувач відділення аутоімунних і дегенеративних захворювань нервової системи ДУ «ІНПН НАМН України», м. Харків, Україна

КІРЖНЕР Валерій Михайлович, професор, співробітник лабораторії обчислювальної біології та біоінформатики відділу еволюції і навколишнього середовища біологічного факультету природничих наук Інституту еволюції Хайфського університету, м. Хайфа, Ізраїль; e-mail: valery@research.haifa.ac.il

ЧЕРНЕНКО Максим Євгенович, кандидат медичних наук, науковий співробітник відділу аутоімунних і дегенеративних захворювань нервової системи. Центр розсіяного склерозу ДУ «ІНПН НАМН України», м. Харків, Україна; e-mail: mchernenko78@ukr.net

ВОЛОШИН-ГАПОНОВ Іван Костянтинович, доктор медичних наук, професор кафедри неврології, психіатрії, наркології та медичної психології медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна; провідний науковий співробітник відділу медицини сну, старший науковий співробітник ДУ «ІНПН НАМН України», м. Харків, Україна; <https://orcid.org/0000-0001-9256-9592>; e-mail: voloshingaponov.ivan@gmail.com

Information about authors:

VOLOSHYNA Natalya, Doctor of Medical Science, Professor, Head of the Department of autoimmune and degenerative diseases of the nervous system. Multiple sclerosis center of State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" ("INPN of the NAMS of Ukraine" SI), Kharkiv, Ukraine; e-mail: inpn@ukr.net

LITOVCHENKO Tetiana, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Neurology and Child Neurology of the Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine; e-mail: t.litovchenko@yahoo.com

NEGREBA Tatyana, MD, PhD, Leading Researcher of the Department of autoimmune and degenerative diseases of the nervous system. Multiple sclerosis center, Associate Professor of "INPN of the NAMS of Ukraine" SI, Kharkiv, Ukraine

VASYLOVSKYY Vitaliy, Doctor of Medical Science, Head of the Department of autoimmune and degenerative diseases of the nervous system of "INPN of the NAMS of Ukraine" SI, Kharkiv, Ukraine

KIRZHNER Valery M., Professor is member of the Laboratory of computational biology and bioinformatics at the Institute of Evolution, University of Haifa. Department of Evolutionary and Environmental. Biology Faculty of Natural Sciences; e-mail: valery@research.haifa.ac.il

CHERNENKO Maksym, MD, PhD, Researcher of the Department of autoimmune and degenerative diseases of the nervous system. Multiple sclerosis center of "INPN of the NAMS of Ukraine" SI, Kharkiv, Ukraine; e-mail: mchernenko78@ukr.net

VOLOSHYN-GAPONOV Ivan, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Neurology, Psychiatry, Narcology and Medical Psychology of Faculty of Medicine of V. N. Karazin's Kharkiv National University; Leading Researcher of the Department of Sleep Medicine, Associate Professor of "INPN of the NAMS of Ukraine" SI; Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-9256-9592>; e-mail: voloshingaponov.ivan@gmail.com

Д. С. Маньковський

ФЕРМЕНТАТИВНО-МЕТАБОЛІЧНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ОКИСНОГО ГОМЕОСТАЗУ У ПАЦІЄНТІВ З ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНИМИ УРАЖЕННЯМИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ НА ЕТАПАХ КАРДІОХІРУРГІЧНИХ ВТРУЧАНЬ

Д. С. Маньковский

Ферментативно-метаболическое обеспечение окислительного гомеостаза у пациентов с гипоксическими ишемическими поражениями головного мозга на этапах кардиохирургических вмешательств

D. S. Mankovskyi

Enzymatic-metabolic support of oxidative homeostasis in patients with hypoxic-ischemic brain lesions in the stages of cardiosurgical interventions

З метою вивчення особливостей ферментативного та метаболічного забезпечення окисного гомеостазу у пацієнтів з гіпоксично-ішемічними ураженнями головного мозку до та після кардіохірургічних втручань з використанням штучного кровообігу обстежено 38 пацієнтів, зокрема з ішемічним інсультом — 14 осіб, енцепалопатією — 15 осіб, тяжкою когнітивною дисфункцією — 9 осіб; діагностику неврологічного статусу виконували відповідно до клінічних протоколів. Клініко-біохімічне дослідження виконано на доопераційному (за 3—5 діб) та післяопераційному (через 5—7 діб) етапах: визначали вміст супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази, каталази у еритроцитах та α -токоферолу ацетату у сироватці крові, а також продукти перекисного окиснення ліпідів мембран клітин: дієнових кон'югатів, метаболітів нітританіону в плазмі. Застосовано варіаційну статистику, вірогідні розподіли даних з подальшим оцінюванням достовірності результатів; використано відносні біохімічні показники: метаболічний індекс, метаболічний коефіцієнт та метаболічний ефект за кожним з індикаторів. Для розрахунків застосовано стандартні методики з використанням адаптованої до середовища "Excel" програми. Отримані дані свідчать на користь формування у пацієнтів специфічного післяопераційного ферментативно-метаболічного забезпечення окисного гомеостазу, що слід вважати одним з пускових механізмів гіпоксично-ішемічних уражень головного мозку. Зокрема, на рівні ферментативної ланки про-, антиоксидантного захисту та на рівні метаболічних процесів, пов'язаних з пероксидацією фосфоліпідів мембран клітин, виявлено низку достовірних метаболічних ефектів, які в узагальненому вигляді проявляються вираженням пригнічення ферментативної ланки антиоксидантного захисту та інтенсифікацією утворення первинних, вторинних продуктів окиснення і NO-залежних метаболітів.

Ключові слова: головний мозок, кардіохірургія, гіпоксично-ішемічні ураження, окисний гомеостаз

С целью изучения особенностей ферментативного и метаболического обеспечения окислительного гомеостаза у пациентов с гипоксическими ишемическими поражениями головного мозга до и после кардиохирургических вмешательств с использованием искусственного кровообращения обследовано 38 пациентов, в том числе: с ишемическим инсультом — 14 человек, энцефалопатией — 15 человек, тяжелой когнитивной дисфункцией — 9 человек; диагностику неврологического статуса выполняли в соответствии с клиническими протоколами. Клинико-биохимическое исследование выполнено на дооперационном (за 3—5 суток) и послеоперационном (через 5—7 суток) этапах: определяли содержание супероксиддисмутаза, глутатионпероксидазы, каталазы в эритроцитах и α -токоферола ацетата в сыворотке крови, а также продукты перекисного окисления липидов мембран клеток: диеновых конъюгатов, метаболитов нитританиона в плазме. Применена вариационная статистика, вероятностное распределение данных с последующим оценением достоверности результатов; использовано относительные биохимические показатели: метаболический индекс, метаболический коэффициент и метаболический эффект по каждому из индикаторов. Для расчетов применены стандартные методики с использованием адаптированной в среде "Excel" программы. Полученные данные свидетельствуют в пользу формирования у пациентов специфического послеоперационного ферментативно-метаболического обеспечения окислительного гомеостаза, что следует рассматривать в качестве одного из пусковых механизмов гипоксическо-ишемических поражений головного мозга. В частности, на уровне ферментативного звена про-, антиоксидантной защиты и на уровне метаболических процессов, связанных с пероксидацией фосфолипидов мембран клеток, выявлен ряд достоверных метаболических эффектов, которые в обобщенном виде проявляются значительным угнетением ферментативного звена антиоксидантной защиты и интенсификацией образования первичных и вторичных продуктов окисления, а также NO-зависимых метаболитов.

Ключевые слова: головной мозг, кардиохирургия, гипоксическо-ишемические поражения, окислительный гомеостаз

To study the features of enzymatic and metabolic support of oxidative homeostasis in patients with hypoxic-ischemic brain lesions before and after cardiac surgery using artificial circulation we examined 38 patients, in particular: ischemic stroke — 14 people, encephalopathy — 15 people, severe cognitive dysfunction — 9 people; diagnosis of neurological status was performed according to clinical protocols. Clinical and biochemical study was performed at the preoperative (3—5 days) and postoperative (5—7 days) stages: determined the content of superoxide dismutase, glutathione peroxidase, catalase in erythrocytes and α -tocopherol acetate in the serum of the blood, as well as the product cells: diene conjugates, metabolites of nitritanion in plasma. Variation statistics, probabilistic distribution of data with the subsequent estimation of reliability of results are applied; relative biochemical parameters were used: metabolic index, metabolic coefficient and metabolic effect for each. Standard methods using the program adapted to the "Excel" environment were used for calculations. The obtained data support the formation of patients with specific postoperative enzymatic-metabolic support of oxidative homeostasis, which should be considered as one of the triggers of hypoxic-ischemic brain lesions. In particular, at the level of the enzymatic chain of pro-, antioxidant protection and at the level of metabolic processes associated with peroxidation of phospholipids of cell membranes, a number of significant metabolic effects were revealed, which are generalized due to secondary oxidation products and NO-dependent metabolites.

Key words: brain, cardiac surgery, hypoxic-ischemic lesions, oxidative homeostasis

Гіпоксично-ішемічні ураження (ГІУ) головного мозку (ГМ) у кардіохірургічних пацієнтів, насамперед у випадках використання штучного кровообігу (ШК), є нагальною проблемою сучасної клінічної неврології та кардіохірургії [1, 2]. Відомі дослідження з цієї проблематики акцентують увагу на ролі низки факторів ризику ГІУ ГМ: передопераційного соматичного стану [3], неврологічного статусу [4], клініко-анамнестичних та інтраопераційних факторів та можливих механізмів розвитку ішемії унаслідок кардіохірургічного втручання (КХВ) [5]. Важливо не тільки технічно успішно виконати КХВ, але і в максимальному ступені забезпечити безперервний неврологічний супровід, захистивши пацієнта від можливих ГІУ ГМ, пов'язаних із застосуванням апарата.

Біохімічні і молекулярні механізми ГІУ ГМ, що призводять до патології клітин, досить добре вивчені, і однією з основних причин патогенезу вважають розвиток окисного стресу (ОС) як неспецифічної реакції окисного гомеостазу (ОГ), тому що ГМ особливо чутливий до окисного пошкодження внаслідок його високої швидкості споживання кисню, надлишкового вмісту ліпідів та відносної недостатності антиоксидантних ферментів порівняно з іншими тканинами [6].

Ефективність функціонування гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ) залежить від ендотеліальних клітин, астроцитів і перичитів, порушення функцій яких спричиняє дисфункцію ГЕБ [7]. Зокрема, астроцити відіграють ключову роль у мозковому гомеостазі, вони здатні «відчувати» і модулювати середовище нейронів і активно реконструювати себе за постійно мінливих процесів у нейронах. Астроцити є ключовими клітинами нервової тканини, де відбуваються процеси споживання енергії, вивільнення нейро-медіаторів і продукування активних форм кисню [8]. Астроцити синтезують антиоксидантні молекули: глутатіон, аскорбат і супероксиддисмутази, велику кількість факторів росту і нейротрансмітерів, важливих для виживання клітин мозку під час гіпоксії. Саме тому стан ферментативного забезпечення антиоксидантного захисту (АОЗ) та накопичення первинних та вторинних продуктів окиснення є визначально важливим в контексті пошкодження ГЕБ та формування ГІУ ГМ [3, 4, 9].

Мета дослідження полягала у вивченні особливостей ферментативного та метаболічного забезпечення окисного гомеостазу у пацієнтів з гіпоксично-ішемічними ураженнями головного мозку до та після кардіохірургічного втручання з використанням штучного кровообігу.

У дослідженні обстежено 38 пацієнтів з ГІУ ГМ після КХВ з використанням ШК, зокрема з ішемічним інсультом — 14 осіб, енцефалопатією — 15 осіб, тяжкою когнітивною дисфункцією — 9 осіб; діагностику неврологічного статусу виконували відповідно до клінічних протоколів. Клініко-біохімічне дослідження виконано на доопераційному (за 3—5 діб) та післяопераційному (через 5—7 діб) етапах КХВ: визначали вміст супероксиддисмутази (СОД) —

неферментним методом, глутатіонпероксидази (ГПР) — за методикою Г. Б. Гаврилова, каталази (КАТ) у еритроцитах та α -токоферолу ацетату (α -ТФА) у сироватці крові — спектрофотометрично [10]. Вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) мембран клітин визначено за методикою І. Д. Стальної, дієнових кон'югатів (ДК) — за методикою, що адаптована А. Б. Косухіним, метаболітів нітританіону (NO_{MET}) в плазмі — за методикою Грисса [10]. Застосовано відомі методи статистики та клінічної інформатики, зокрема: варіаційну статистику, вірогіднісний розподіл даних з наступним оцінюванням достовірності результатів на етапах КХВ; як базові критерії оцінки змін ферментативної та метаболічної ланок ОГ використано відносні біохімічні показники стану ОГ та метаболічний індекс (МІ — співвідношення їх вмісту до та після КХВ), метаболічний коефіцієнт ($\text{МК} = -\text{MI} (\log_2 \text{MI})$) та метаболічний ефект (МЕ) по кожному з біохімічних показників. Для розрахунків застосовано стандартні методики з використанням адаптованої до середовища "Excel" програми [11].

У післяопераційному періоді, на рівні ферментативної ланки динаміка змін характеризується достовірною ($p < 0,001$) зміною активності СОД, КАТ, ГПР, а також рівня вмісту ендогенного α -ТФА. Найбільший ефект ($p < 0,001$) зареєстровано у вигляді зменшення практично вдвічі активності КАТ — з $(12,63 \pm 0,246)$ до $(6,171 \pm 0,035)$ у.о./хв; $\text{MI}_{\text{КАТ}} = 2,06 \pm 0,04$, що забезпечило найбільшу (перше рангове місце) інформативність метаболічних змін, що становить $\text{МК} = 0,672 \pm 0,031$ біт та найбільш вагомий внесок у структуру метаболічних розладів — $(15,4 \pm 0,6) \%$. Друге рангове місце за вираженістю змін в післяопераційному періоді ($p < 0,001$) належить ендогенному α -ТФА, вміст якого зменшився з $(2,050 \pm 0,023)$ до $(1,060 \pm 0,007)$ мкмоль/л ($\text{MI}_{\text{ТФА}} = 1,94 \pm 0,02$), що забезпечило клінічну інформативність метаболічних змін на рівні $(0,562 \pm 0,016)$ біт, а внесок у загальну структуру метаболічних змін — $(14,7 \pm 0,5) \%$.

Виявлені також значущі зміни ($p < 0,001$) в післяопераційному періоді КХВ — зниження рівня з $(59,04 \pm 0,74)$ до $(32,26 \pm 0,16)$ у.о./хв активності глутатіонпероксидази ($\text{MI}_{\text{ГПР}} = 1,84 \pm 0,03$), клінічна інформативність метаболічних змін якої та внесок у загальну структуру метаболічних змін досить вагомі та достовірно значущі (відповідно $(0,495 \pm 0,018)$ біт та $(11,9 \pm 0,3) \%$). Менш вираженим, але достовірним ($p < 0,010$) зареєстровано зниження активності СОД: до КХВ — $(226,1 \pm 3,394)$, після — $(158,8 \pm 0,965)$ у.о./хв, що забезпечило клінічну інформативність на рівні $(0,224 \pm 0,011)$ біт, а внесок у загальну структуру метаболічних змін — $(5,3 \pm 0,2) \%$.

Загалом, в системі показників про-, антиоксидантного захисту і стану окиснення фосфоліпідів мембран клітин вираженість зменшення показників активності ферментативної ланки — найбільш значуща, що свідчить на користь формування реакцій функціональної чи метаболічної компенсації в післяопераційному періоді КХВ.

Стан про-, антиоксидантного захисту і окислення фосфоліпідів мембран клітин у пацієнтів з гіпоксично-ішемічними ураженнями головного мозку до та після кардіохірургічних втручань

Стан ферментативної та метаболічної ланок окисного гомеостазу				Показники			Ранг змін, р
				MI	МК	ME	
Ферментативна ланка	Активність СОД, у.о./хв	після	158,8 ± 0,965	1,42 ± 0,02	0,224 ± 0,011	5,3 ± 0,2	4 ↓↓
		до	226,1 ± 3,394 ^a				
	Активність КАТ, у.о./хв	після	6,171 ± 0,035	2,06 ± 0,04	0,672 ± 0,031	15,4 ± 0,6	1 ↓↓
		до	12,63 ± 0,24 ^a				
	Активність ГПР, у.о./хв	після	32,26 ± 0,16	1,84 ± 0,03	0,495 ± 0,018	11,9 ± 0,3	3 ↓↓
		до	59,04 ± 0,74 ^a				
	Вміст α-ТФА, мкмоль/дм ³	після	1,060 ± 0,007	1,94 ± 0,02	0,562 ± 0,016	14,7 ± 0,5	2 ↓↓
		до	2,050 ± 0,023 ^a				
Ферментативна ланка про-, антиоксидантного захисту					0,488 ± 0,015	11,8 ± 0,2	—
Продукти ПОЛ, NO _{МЕТ}	Вміст ДК, мкмоль/дм ³	після	0,513 ± 0,007	0,56 ± 0,02	0,128 ± 0,004	3,0 ± 0,1	8 ↑↑
		до	0,286 ± 0,009 ^a				
	Вміст МДА, мкмоль/дм ³	після	0,815 ± 0,002	0,50 ± 0,02	0,138 ± 0,004	3,4 ± 0,1	5 ↑↑
		до	0,408 ± 0,014 ^a				
	Вміст ТК, мкмоль/дм ³	після	0,320 ± 0,004	0,54 ± 0,02	0,131 ± 0,004	3,3 ± 0,1	6 ↑↑
		до	0,174 ± 0,006 ^a				
	Вміст NO _{МЕТ} , мкмоль/дм ³	після	31,50 ± 0,21	0,54 ± 0,01	0,130 ± 0,003	3,2 ± 0,1	7 ↑↑
		до	16,87 ± 0,18 ^a				
Метаболічна ланка про-, антиоксидантного захисту					0,132 ± 0,003	3,2 ± 0,1	—

Примітки: р — ранг змін в загальному МЕ (стрілкою — напрямом змін показника); ^a — достовірність ефекту, при $p < 0,001$

Зміни на рівні метаболічного забезпечення, пов'язаного з ПОЛ мембран клітин, характеризуються достовірним ($p < 0,05$) підвищенням вмісту NO-залежних метаболітів, проміжних та кінцевих продуктів ПОЛ. Зокрема, найбільш виражено збільшився вміст МДА (до КХВ — $(0,408 \pm 0,014)$, після — $(0,815 \pm 0,002)$ мкмоль/дм³), що відображається відповідним метаболічним індексом ($MI_{MDA} = 0,50 \pm 0,02$) та клінічною інформативністю метаболічних змін на рівні $(0,138 \pm 0,004)$ біт.

Аналогічні закономірності у формуванні метаболічного дисбалансу виявлені і для інших показників стану ПОЛ; зокрема виражено збільшився вміст ДК (до КХВ — $(0,286 \pm 0,009)$, після — $(0,513 \pm 0,007)$ мкмоль/дм³), що відображається відповідним метаболічним індексом ($MI_{DK} = 0,56 \pm 0,02$) та інформативністю метаболічних змін на рівні $(0,128 \pm 0,004)$ біт. Окрім того, зареєстровано підвищення вмісту ТК (до КХВ — $(0,174 \pm 0,006)$, після — $(0,320 \pm 0,004)$ мкмоль/дм³), що також відображається відповідним метаболічним індексом ($MI_{TK} = 0,54 \pm 0,02$) та клінічною інформативністю метаболічних змін на рівні $(0,131 \pm 0,004)$ біт.

Вміст NO_{МЕТ} характеризувався їх накопиченням у післяопераційному періоді: до КХВ — $(16,87 \pm 0,18)$, після — $(31,50 \pm 0,21)$ мкмоль/дм³, що відображається відповідним метаболічним індексом ($MI_{NO} = 0,54 \pm 0,01$) та клінічною інформативністю метаболічних змін на рівні $(0,130 \pm 0,003)$ біт.

Отримані дані свідчать на користь формування у пацієнтів з КХВ специфічного післяопераційного ферментативно-метаболічного забезпечення ОГ, що слід вважати одним з пускових механізмів ГІУ ГМ.

Проведене дослідження дало змогу дійти таких висновків.

1. У пацієнтів з ГІУ ГМ після КХВ з використанням ШК відбуваються значущі зміни на рівні ферментативної ланки про-, антиоксидантного захисту та на рівні метаболічних процесів, пов'язаних з пероксидацією фосфоліпідів мембран клітин, що проявляється низкою достовірних метаболічних ефектів, які в узагальненому вигляді проявляються вираженням пригнічення ферментативної ланки антиоксидантного захисту та інтенсифікацією утворення і первинних і вторинних продуктів окиснення і NO-залежних метаболітів.

2. Загальний внесок ферментативного та метаболічного компонентів окисного гомеостазу у формування його розладів — різниться ($p < 0,05$) і становить: ферментативна ланка — $(11,8 \pm 0,2)$ %, метаболічна ланка — $(3,2 \pm 0,1)$ %, демонструючи первісно більш значущу роль змін ферментативного забезпечення, що може бути використано для ранньої діагностики та прогнозування ГІУ ГМ.

Перспективи подальших досліджень пов'язані з вивченням змін на рівні мітохондріальної біоенергетики та активності окисної модифікації білків як можливих механізмів формування ГІУ ГМ в післяопераційному періоді КХВ з використанням ШК.

Список літератури

1. Порушення функції центральної нервової системи після операцій зі штучним кровообігом у пацієнтів з низькою фракцією викиду лівого шлуночка: аналіз клінічного досвіду / Тодуров Б. М., Кузьмич І. М., Тарабрін О. О. [та ін.] // Клінічна анестезіологія та інтенсивна терапія. 2015. № 2 (6). С. 82—90. URL: <http://repo.odmu.edu.ua:80/xmlui/handle/123456789/2260>.
2. Minimized extracorporeal circulation does not impair cognitive brain function after coronary artery bypass grafting / D. Reineke, B. Winkler, T. Konig [et al.] // Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery. 2015. Vol. 20 (1). P. 68—73. DOI: <https://doi.org/10.1093/icvts/ivu341>.
3. Маньковський Д. С. Гіпоксично-ішемічні ураження головного мозку: прогностична цінність клініко-анамнестичних факторів для оцінки їх ризику при кардіохірургічних втручаннях з використанням штучного кровообігу / Д. С. Маньковський // The world of science and innovation. 12th International scientific and practical conference (01—03 July 2021, London, United Kingdom). Cognum Publishing House. London, United Kingdom? 2021. P. 232—237. URL: <https://dspace.uzhnu.edu.ua/jspui/bitstream/lib/35892/1/THE-WORLD-OF-SCIENCE-AND-INNOVATION-1-3.07.2021.pdf>.
4. Маньковський Д. С. Церебральний кровообіг та фактори ризику формування гіпоксично-ішемічних уражень головного мозку у кардіохірургічних пацієнтів при використанні штучного кровообігу / Д. С. Маньковський // Збірник тез наукових робіт міжнар. науково-практ. конференції (м. Київ, 9—10 липня 2021 р.). Київ : ГО «Київський медичний науковий центр», 2021. С. 22—26.
5. An N. Difficulties in Understanding Postoperative Cognitive Dysfunction / N. An, W. F. Yu // Journal of Anesthesia & Perioperative Medicine. 2017. Vol. 4. P. 87—94.
6. Astrocyte-derived adenosine is central to the hypnogenic effect of glucose / E. Scharbarg, M. Daenens, F. Lemaitre // Scientific Reports. 2016. Vol. 6. P. 19107. DOI: 10.1038/srep19107.
7. A pilot study of cerebral tissue oxygenation and postoperative cognitive dysfunction among patients undergoing coronary artery bypass grafting randomised to surgery with or without cardiopulmonary bypass / W. F. Kok, A. E. van Harten, B. M. Koene [et al.] // Anaesthesia. 2014. Vol. 69 (6). P. 613—622. DOI: 10.1111/anae.12634.
8. Остапченко Л. І., Гребіник Д. М. Біохімічні механізми ушкодження клітин: молекулярні механізми клітинної загибелі : курс лекцій зі спецкурсу. Київ : ННЦ «Інститут біології», 2014. 100 с. URL: https://biology.univ.kiev.ua/images/stories/Kafedry/Biochimiya/Biblioteka/8_Kurs_lektsiy_Biochimichni_mechanismy_ushkodzhennya_klityn.pdf.
9. Маньковський Д. С. Діагностичний профіль факторів ризику гіпоксично-ішемічних уражень головного мозку при кардіохірургічних втручаннях зі штучним кровообігом / Д. С. Маньковський // Results of modern scientific research and development. Proceedings of the 4th International scientific and practical conference (28—30 June 2021, Madrid, Spain). Barca Academy Publishing, 2021. P. 72—78. URL: <https://sci-conf.com.ua/wp-content/uploads/2021/06/RESULTS-OF-MODERN-SCIENTIFIC-RESEARCH-AND-DEVELOPMENT-28-30.06.21.pdf>.
10. Щербань Н. Г., Горбач Т. И., Гусева Н. Р. Лабораторные методики для изучения состояния антиоксидантной системы организма и уровня перекисного окисления липидов: методические рекомендации для докторантов, аспирантов, магистрантов, исполнителей НИР. Харьков : ХНМУ, 2014. 36 с.
11. 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 30.07.2021

МАНЬКОВСЬКИЙ Дмитро Станіславович, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу діагностики патології міокарду та магістральних судин, лікар-невролог відділення інтенсивної терапії для дорослих Державної установи «Інститут серця Міністерства охорони здоров'я України», м. Київ, Україна; e-mail: mds.anest7777@gmail.com

MANKOVSKYI Dmytro, MD, PhD, Senior Researcher of the Department of diagnostics of myocardial pathology and main vessels, Physician-neurologist of the Department of Intensive Care for Adults of the State Institution "Heart Institute of the Ministry of Health of Ukraine", Kyiv, Ukraine; e-mail: mds.anest7777@gmail.com

С. О. Медведкова, А. О. Дронова

**ДИНАМІКА КОГНІТИВНИХ ТА ПСИХОЕМОЦІЙНИХ ПОРУШЕНЬ
У ХВОРИХ НА ГЕМОРАГІЧНИЙ ПІВКУЛЬОВИЙ ІНСУЛЬТ НА ЕТАПІ РАННЬОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ**

С. А. Медведкова, А. А. Дронова

**Динамика когнитивных и психоэмоциональных нарушений у больных с геморрагическим
полушарным инсультом на этапе ранней реабилитации**

S. O. Medvedkova, A. O. Dronova

**Cognitive and psychoemotional impairment dynamics in patients with hemorrhagic hemispheric stroke
at the early rehabilitation stage**

Мета дослідження — вивчити динаміку когнітивних та психоемоційних розладів у хворих на геморагічний півкульовий інсульт (ГПІ) у відновному періоді захворювання на тлі комплексних реабілітаційних заходів.

Проведено обстеження 46 пацієнтів з ГПІ у відновному періоді захворювання (31 чоловік та 15 жінок) на 30-ту, 90-ту, 180-ту добу, з використанням сучасних шкал: шкали інсульту Національного Інституту здоров'я США (NIHSS), модифікованої шкали Ренкіна (mRS), індексу Бартел (BI), шкал оцінки психічного статусу MMSE та MoCA, методики «заучування 10 слів» (А. Р. Лурия), опитувальника самооцінки пам'яті, шкали тривоги Спілбергера (STAI), шкали депресії Бека.

Встановлено, що на 30-ту добу захворювання у 89,13 % пацієнтів з ГПІ визначалось когнітивне зниження, також виявлено достовірне поліпшення когнітивної функції протягом відновного періоду. Під час проведення кореляційного аналізу показників на 30-ту добу захворювання виявлено достовірний вплив вираженості неврологічного дефіциту за NIHSS на оцінки за MMSE, MoCA та результати опитувальника самооцінки пам'яті ($p < 0,05$). Також був виявлений кореляційний зв'язок між рівнем неврологічного дефіциту та субшкалою соматичних проявів депресії (шкала Бека) ($p < 0,05$).

На 180-ту добу захворювання було додатково встановлено вплив рівня неврологічного дефіциту на загальний бал за шкалою Бека та на обидві її субшкали ($p < 0,05$). Виявлено вплив віку пацієнтів на рівень ситуативної тривожності та статі пацієнта на рівень особистісної тривожності ($p < 0,05$), а також вплив локалізації ураження на наявність та вираженість депресивних розладів ($p < 0,05$).

Ключові слова: геморагічний інсульт, реабілітація, когнітивні функції, тривожність, депресія

Цель исследования — изучить динамику когнитивных и психоэмоциональных расстройств у больных с геморрагическим полушарным инсультом (ГПИ) в восстановительном периоде заболевания на фоне комплексных реабилитационных мероприятий.

Проведено обследование 46 пациентов с ГПИ в восстановительном периоде заболевания (31 мужчина и 15 женщин) на 30-е, 90-е, 180-е сутки, с использованием современных шкал: шкалы инсульта Национального Института здоровья США (NIHSS), модифицированной шкалы Ренкина (mRS), индекса Бартел (BI), шкал оценки психического статуса MMSE и MoCA, методики «заучивание 10 слов» (А. Р. Лурия), опросника самооценки памяти, шкалы тревоги Спилбергера (STAI), шкалы депрессии Бека.

Установлено, что на 30-е сутки заболевания у 89,13 % пациентов с ГПИ определялось когнитивное снижение, также выявлено достоверное улучшение когнитивной функции в течение восстановительного периода. При проведении корреляционного анализа показателей на 30-е сутки заболевания выявлено достоверное влияние выраженности неврологического дефицита по NIHSS на оценки MMSE, MoCA и результаты опросника самооценки памяти ($p < 0,05$). Также была обнаружена корреляционная связь между уровнем неврологического дефицита и субшкалой соматических проявлений депрессии (шкала Бека) ($p < 0,05$).

На 180-е сутки заболевания было дополнительно установлено влияние уровня неврологического дефицита на общий балл по шкале Бека и на обе ее субшкалы ($p < 0,05$). Выведено влияние возраста пациентов на уровень ситуативной тревожности и пола пациента на уровень личностной тревожности ($p < 0,05$), а также влияние локализации поражения на наличие и выраженность депрессивных расстройств ($p < 0,05$).

Ключевые слова: геморрагический инсульт, реабилитация, когнитивные функции, тревожность, депрессия

The aim of the study was to establish the dynamics of cognitive and psychoemotional disorders under comprehensive rehabilitation in patients with hemorrhagic hemispheric stroke (HHS) during the recovery period of the disease.

46 patients with HHS during the recovery period (31 males and 15 females) were examined on the 30th, 90th, and 180th day. For this purpose, the following modern clinical scales and tests were used: National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS), Modified Rankin Scale (mRS), Barthel Index (BI), Montreal Cognitive Assessment (MoCA), Mini-Mental State Examination (MMSE), "10 words remembering" test (by Luriya A.), memory self-evaluation scale, State-Trait Anxiety Inventory scale (STAI) and Beck's Depression Inventor (BDI).

It was found that 89,13 % of patients with HHS had cognitive impairment. It was also determined significant cognitive improvement during the recovery period of the disease. Additionally, the correlation analysis of values on the 30th day of the condition showed the credible impact of the neurological deficit severity by NIHSS on the MMSE, MoCA, and memory self-evaluation scale rates ($p < 0.05$). As well correlation between neurological impairment and Beck's somatic sings subscale was established ($p < 0.05$).

It was additionally evaluated the impact of neurology deficit level on the BDI overall score (both subscales) on the 180th day of the disease ($p < 0.05$). It was estimated the age influenced on both the situational anxiety and patient gender on the personal anxiety level ($p < 0.05$). In addition, it was revealed the impact of lesion location on the presence and severity of depressive disorders ($p < 0.05$).

Key words: hemorrhagic stroke, rehabilitation, cognitive functioning, anxiety, depression.

На сьогодні вивчення когнітивних та психоемоційних порушень у хворих, які перенесли інсульт, залишається безперечно важливим питанням сучасної медицини, адже когнітивний дефіцит виникає у більшості хворих після перенесеного інсульту [1—3] та впливає

на процес реабілітації, зокрема у довгостроковій перспективі [4]. Наприклад, вчені з Франції та Швейцарії продемонстрували, що наявність когнітивного зниження у хворих після перенесеного інсульту, навіть якщо немає вираженого рухового дефіциту, впливала на працездатність пацієнта через три роки [5]. Крім того, очікується зростання кількості інсультів у зв'язку

зі збільшенням тривалості життя та частки літніх людей в усьому світі [3, 5]. Все це робить питання реабілітації постінсультних хворих ще актуальнішим.

Раніше більшість робіт була присвячена оцінюванню когнітивних та депресивних розладів у недиференційованій когорті постінсультних хворих, куди були включені як пацієнти після геморагічного інсульту, так і після ішемічного інсульту [5, 6], або ж ізольовано в групі хворих на ішемічний інсульт [7—11], то сьогодні стає нагальним питання вивчення цього аспекту у когорті хворих саме на геморагічний інсульт, адже все в більшій кількості робіт вказується на наявність відмінностей у перебігу відновного періоду геморагічного інсульту та ішемічного інсульту [12—14].

Зокрема, вчені довели, що хворі з геморагічним інсультом мали більш поганий прогноз щодо функціонального виходу, ніж хворі з ішемічним інсультом при однаковій важкості інсульту на початку захворювання [15], також виявлені відмінності і в особливостях когнітивних порушень [12].

Тож враховуючи все вище зазначене, нами було поставлено за мету вивчити динаміку когнітивних та психоемоційних розладів у хворих на геморагічний півкульовий інсульт (ГПІ) у відновному періоді захворювання на тлі комплексних реабілітаційних заходів.

В клініці нервових хвороб Запорізького державного медичного університету було проведене відкрите, когортне спостереження 46 пацієнтів з ГПІ у відновному періоді захворювання, середній вік яких становив $57,15 \pm 9,53$ роки. Серед обстежених пацієнтів були 31 чоловік (67,4 %) та 15 жінок (32,6 %).

Усім пацієнтам на 30-ту, 90-ту, 180-ту добу ГПІ було проведено клініко-неврологічне обстеження за спеціально розробленим протоколом з використанням сучасних шкал:

- вираженість неврологічного дефіциту оцінювали за шкалою інсульту Національного Інституту здоров'я США (National Institute of Health Stroke Scale — NIHSS);

- ступінь функціонального відновлення та інвалідизації оцінювали за модифікованою шкалою Ренкіна (Modified Rankin Scale — mRS);

- оцінювання можливостей побутових навичок і самообслуговування проводили за допомогою індексу Бартел (Barthel Index — BI);

- наявність та вираженість спастичних проявів у м'язах верхніх та нижніх кінцівок визначали з використанням модифікованої шкали Ашфорт (Modified Ashworth Scale — MAS);

- оцінювання когнітивних та психічних функцій проводили за допомогою короткої шкали оцінки психічного статусу (Mini Mental State Examination — MMSE) та Монреальської шкали оцінки когнітивних функцій (Montreal Cognitive Assessment — MoCA),

- окремо функцію пам'яті оцінювали за допомогою методики «заучування 10 слів» (А. Р. Лурія);

- для суб'єктивної оцінки пацієнтом функції пам'яті було використано опитувальник самооцінки пам'яті (опитувальник McNai D. M. и Kahn R. J.);

- тривожні розлади оцінювали за шкалою тривоги Спілбергера (STAI), окремо оцінювали показники

ситуативної тривожності та показники особистісної тривожності;

- оцінку депресивних розладів проводили із застосуванням шкали депресії Бека (Beck Depression Inventory).

Інтерпретацію результатів тестування пацієнтів за вказаними шкалами проводили таким способом:

- для VI повна незалежність в самообслуговуванні відповідала оцінці в 100 балів, легка залежність — 90—95 балів, помірна залежність — 65—85 балів, виражена залежність від сторонньої допомоги — 25—60 балів;

- для MMSE — нормальними показниками психічного та когнітивного статусу вважали показники від 28 до 30 балів, від 24 до 27 балів оцінювались як легкі когнітивні розлади, оцінка від 20 до 23 балів — деменція легкого ступеня, від 11 до 19 балів — деменція помірного ступеня, показник нижче ніж 19 балів свідчив про важку деменцію у пацієнта;

- для методики «заучування 10 слів» (А. Р. Лурія) нормою є запам'ятовування під час першої серії 7 ± 2 слів та повне відтворення слів на 3—5 спробу;

- для опитувальника самооцінки пам'яті мінімальний бал є 0, а максимальний — 96 балів, при оцінці від 43 балів та вище у пацієнта діагностують когнітивні порушення;

- для STAI — оцінювались показники ситуативної та особистісної тривожності, бал до 30 за однією зі шкал відповідав низькій тривожності, від 31 до 45 — помірній тривожності, від 46 та більше балів — високій тривожності;

- для шкали депресії Бека — оцінку від 0 до 9 балів інтерпретували як відсутність депресивних симптомів, від 10 до 15 балів — як легку депресію, 16—19 — помірна депресія, 20—29 балів — виражена депресія, а від 30 балів та вище — важка депресія.

До дослідження були включені пацієнти з підтвердженим діагнозом геморагічного півкульового інсульту за даними комп'ютерної томографії (КТ), та яким було рекомендовано проведення консервативного лікування за результатами консультації нейрохірурга, а також які добровільно підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Критеріями виключення з дослідження були повторний інсульт, два та більше вогнищ ураження за даними КТ, оперативне лікування ГПІ в анамнезі, порушення свідомості, психічні захворювання, виражені афатичні розлади, онкологічна патологія, соматична патологія у стані декомпенсації, зловживання алкоголем, перенесена в анамнезі черепно-мозкова травма.

Протягом раннього відновного періоду ГПІ всі пацієнти пройшли два курси комплексної реабілітації тривалістю три тижні, з використанням таких методів:

- медикаментозне лікування, яке мало в своєму складі патогенетичні засоби (гіпотензивні, засоби, що покращують коронарний кровотік та метаболізм у серцевому м'язі, антиаритмічні, протидіабетичні), препарати, що підвищують метаболізм і мікроциркуляцію у тканинах головного мозку, симптоматичні засоби (міорелаксанти, анальгетики тощо);

- лікувальна фізкультура;

— фізіотерапія (масаж, апаратна фізіотерапія — електрофорез, електростимуляція, магнітотерапія тощо);

— психотерапія (за показаннями);

— логопедична корекція (за показаннями).

Статистична обробка отриманих результатів проведена в програмі Statistica 13.0 (StatSoft Inc., № JPZ804I382130ARCN10-J) із використанням методів непараметричної статистики: коефіцієнта кореляції Спірмена, критерію Вілкоксона, регресійного аналізу. Достовірними результати вважали за наявності $p < 0,05$.

На початку відновного періоду захворювання (30-та доба) медіана бала за NIHSS була 8 (4,75; 10) балів, за BI — 75 (65; 88,75) балів, медіана ступеню

функціонального відновлення становила 3 (2; 3) бали. Під час оцінювання показників когнітивного стану пацієнтів та окремо функції пам'яті було визначено: медіана бала за MMSE становила 26 (24; 27) балів, за MoCA — 21,5 (18; 23) бали, під час проведення тестування за методикою А. Р. Лурія медіана при першій спробі була 5 (4; 5) слів, при п'ятій спробі — 7 (6; 8,75) слів; медіана бала за опитувальником самооцінки пам'яті становила 34 (21; 40) бали.

У п'яти (10,87 %) пацієнтів не виявлено когнітивного зниження за MMSE, у 32 пацієнтів (69,56 %) виявлено легкі когнітивні розлади, ще у 8 пацієнтів (17,39 %) — ознаки деменції легкого ступеня, і лише у одного пацієнта (2,17 %) виявлено ознаки помірної деменції (табл. 1).

Таблиця 1. Динаміка структури когнітивних розладів у хворих на ГПІ у відновному періоді захворювання за шкалою MMSE

Наявність та ступінь когнітивних розладів	30-та доба		90-та доба		180-та доба	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Немає когнітивних розладів (28—30 балів)	5	10,87	10	21,74	5	10,87
Легкі когнітивні розлади (24—27 балів)	32	69,56	25	54,35	34	73,91
Деменція легкого ступеня (20—23 бали)	8	17,39	11	23,91	7	15,22
Деменція помірного ступеня (11—19 балів)	1	2,17	—	—	—	—

Проте під час оцінювання за MoCA лише у двох пацієнтів (4,35 %) не виявлено когнітивних порушень на початку відновного періоду ГПІ.

Досягти повного відтворення переліку слів к п'ятій спробі за методикою А. Р. Лурія вдалось лише 7 пацієнтам (15,22 %). Під час заповнення ж пацієнтами опитувальника самооцінки пам'яті лише 6 з них (13,04 %) набрали 43 бали та більше, тобто зниження функції пам'яті було встановлено самим пацієнтом.

Під час оцінювання за STAI медіана бала для ситуативної тривожності становила 47,5 (42; 49) балів, а для особистісної тривожності — 45 (38; 49,5) балів. Серед обстежених у 30 пацієнтів (65,22 %) виявлено високий рівень ситуативної тривожності, у 12 пацієнтів (26,09 %) — помірний рівень, і тільки у 4 пацієнтів (8,69 %) за STAI був низький рівень ситуативної тривожності. Рівень особистісної тривожності у 25 пацієнтів (54,35 %) був помірний, а у 21 пацієнта (45,65 %) — високим.

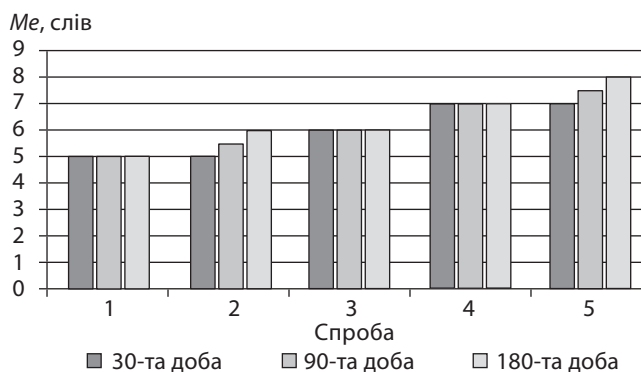
Медіана бала за шкалою депресії Бека на 30-ту добу захворювання становила 38 (29,25; 41) балів. У 13 пацієнтів (28,26 %) не виявлено ознак депресії, у 6 пацієнтів (13,04 %) виявлені прояви легкої депресії, ще 13 пацієнтів (28,26 %) мали ознаки помірної депресії і 14 пацієнтів (30,44 %) — ознаки вираженої депресії. Пацієнтів з важкою депресією серед обстежених не виявлено.

Під час оцінювання на 90-ту добу захворювання медіана бала за NIHSS становила 6 (4; 7,75) балів, за mRS — 2 (2; 2) бали, за BI — 90 (85; 95) балів, за MMSE — 26 (24,25; 27) балів, за MoCA — 22,5 (20; 24) бали, за опитувальником самооцінки пам'яті — 36 (28,25; 41) балів, за шкалою депресії Бека — 17 (10; 20,75) балів, а медіана за STAI — 46,5 (37,75; 48,75) для рівня ситуативної тривожності та 43,5 (37,25; 48) для особистісної тривожності.

Медіана бала за NIHSS на 180-ту добу становила 5 (3; 6,5) балів, за mRS — 2 (2; 2) бали, а за BI — 95 (95; 100). Встановлено достовірну регресію рівня неврологічного дефіциту одночасно з поліпшенням рівня самообслуговування та функціонального відновлення порівняно з 30-ю добою ($p < 0,01$) та 90-ю добою захворювання ($p < 0,05$).

Під час оцінювання за шкалою MMSE на 180-ту добу захворювання медіана бала становила 26 (25; 27), а за MoCA — 23 (21; 25) бали. Достовірну позитивну динаміку встановлено лише за Монреальською шкалою оцінки когнітивних функцій порівняно з показниками на 30-ту добу захворювання ($p < 0,05$), тоді як для оцінки за шкалою MMSE встановлено лише деяку тенденцію до поліпшення.

Показники результатів тестування за методикою А. Р. Лурія у динаміці наведено на рисунку. Медіана показника (Me) для 1-ї спроби на 180-ту добу становила 5 (5; 6) слів, а для 5-ї спроби — 8 (7; 10).



Динаміка показників тестування хворих на ГПІ у відновному періоді захворювання за методикою «заучування 10 слів» А. Р. Лурія

Під час аналізу даних, отриманих в результаті тестування пацієнтів за методикою «заучування 10 слів» А. Р. Лурія, встановлено достовірну позитивну динаміку відновлення функції пам'яті протягом першого півріччя після перенесеного ГПІ ($p < 0,05$).

На 180-ту добу захворювання медіана бала за опитувальником самооцінки пам'яті становила 35,5 (27; 43,75) балів. Не виявлено достовірної різниці між показниками за цим опитувальником на 30-ту, 90-ту та 180-ту добу, але саме тоді під час аналізу відповідей пацієнтів встановлено, що 13 (28,26 %) пацієнтів на 180-ту добу захворювання набрали за цим опитувальником меншу кількість балів ніж на 30-ту добу, тож оцінили пам'ять як кращу; 2 пацієнти (4,35 %) оцінили так само як на 30-ту добу, та 31 пацієнт (67,39 %) мали більш високий показник за цим опитувальником і відповідно більше скаржились на функцію пам'яті.

Медіана рівня ситуативної тривожності на 180-ту добу у хворих на ГПІ становила 45 (37,75; 53,5) балів, а для рівня особистісної тривожності вона була 43 (37;

48) бали. Водночас не виявлено достовірної різниці між вказаними показниками на 30-ту та 180-ту добу захворювання під час аналізу у загальній когорті. Хоча, як ми бачимо з даних таблиці 2, спостерігається тенденція до зменшення кількості пацієнтів з високим рівнем ситуативної тривожності.

Найбільша кількість пацієнтів з високою ситуативною тривожністю була на 30-ту добу захворювання та у подальшому відсоток таких пацієнтів поступово знижувався, тоді як кількість пацієнтів, які мали високу особистісну тривожність, майже не змінювалася.

Вираженість депресивних розладів протягом перебігу відновного періоду також не набула суттєвих змін, медіана загального бала за шкалою Бека становила 16,5 (11; 21) балів. Розподіл пацієнтів за вираженістю депресивних розладів наведено у таблиці 3. Як ми бачимо, в переважній більшості груп загальна кількість пацієнтів та їх відносна частка суттєво не змінилися протягом раннього відновного періоду ГПІ.

Таблиця 2. Динаміка структури тривожних розладів у хворих на ГПІ у відновному періоді захворювання за даними STAI, абс. (%)

Рівень тривожності	Ситуативна тривожність			Особистісна тривожність		
	30-та доба	90-та доба	180-та доба	30-та доба	90-та доба	180-та доба
Низька (0—30 балів)	4 (8,69)	2 (4,35)	3 (6,52)	—	1 (2,17)	1 (2,17)
Помірна (30—45 балів)	12 (26,09)	19 (41,30)	21 (45,65)	25 (54,35)	25 (54,35)	26 (56,53)
Висока (46 та більше балів)	30 (65,22)	25 (54,35)	22 (47,83)	21 (45,65)	20 (43,48)	19 (41,30)

Таблиця 3. Динаміка структури депресивних розладів у хворих на ГПІ у відновному періоді захворювання за шкалою Бека, абс. (%)

Вираженість депресивних розладів	30-та доба		90-та доба		180-та доба	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Депресивних розладів немає (0—9 балів)	13	28,26	10	21,74	11	23,91
Легка депресія (10—15 балів)	6	13,04	10	21,74	11	23,91
Помірна депресія (16—19 балів)	13	28,26	12	26,08	10	21,74
Виражена депресія (20—29 балів)	14	30,44	14	30,44	14	30,44
Важка депресія (30 та більше балів)	—	0	—	0	—	0

Під час проведення кореляційного аналізу показників на 30-ту добу захворювання виявлений достовірний ($p < 0,05$) вплив вираженості неврологічного дефіциту за NIHSS на оцінки за MMSE, MoCA та результати опитувальника самооцінки пам'яті. Також був виявлений кореляційний зв'язок між рівнем неврологічного дефіциту на субшкалою соматичних проявів депресії (за шкалою Бека) ($p < 0,05$). Також виявлено достовірну ($p < 0,05$) кореляцію між рівнем ситуативної тривожності за STAI та віком хворих. Крім того, був виявлений вплив на результати опитувальника самооцінки пам'яті показників когнітивних, тривожних та депресивних розладів ($p < 0,05$).

Усі вказані кореляційні зв'язки зберігались у пацієнтів під час подальшого спостереження на 90-ту та 180-ту добу ($p < 0,05$).

Також був визначений вплив статі пацієнтів на вираженість особистісної тривожності: для чоловіків медіана бала на 90-ту добу захворювання була 40 (36,5;

47,5), тоді як у жінок медіана була 48 (41,5; 57) балів, а вже на 180-ту добу вона становила 42 (35; 47) та 48 (43; 54,5) балів відповідно ($p < 0,05$). Але такої вираженої різниці під час оцінювання ситуативної тривожності не виявлено. Зокрема, медіана рівня ситуативної тривожності на 90-ту добу захворювання становила 46 (36,5; 48,5) балів для чоловіків та 48 (42,5; 56) — для жінок, а на 180-ту добу — 45 (36,5; 52) та 46 (38,5; 59,5) балів відповідно.

На 90-ту добу захворювання додатково встановлено вплив рівня неврологічного дефіциту не тільки на субшкалу соматичних проявів депресії за шкалою Бека, але й на загальний бал за вказаною шкалою ($p < 0,05$), що також зберігалось і на 180-ту добу.

Водночас встановлено, що на показник за когнітивно-афективною субшкалою депресії Бека та на загальний показник за цією шкалою на 90-ту добу захворювання також впливала локалізація ураження ($p < 0,05$). Зокрема, медіана бала за шкалою депресії Бека для па-

цієнтів з ураженням домінантної півкулі становила 15 (6; 18), тоді як для пацієнтів з ураженням субдомінантної півкулі вона була 21 (14; 22). А вже на 180-ту добу захворювання виявлено вплив локалізації ураження на обидві субшкали та на загальний бал шкали депресії Бека ($p < 0,05$). Медіана бала за шкалою Бека на 180-ту добу у хворих з ураженням домінантної півкулі становила 15 (8; 18), тоді як для пацієнтів з ураженням субдомінантної півкулі цей показник становив 21 (17; 23) бали.

За результатами проведеного дослідження можна зробити такі висновки.

1. Встановлено, що на 30-ту добу захворювання у 89,13 % пацієнтів з ГПІ визначалось когнітивне зниження, також виявлено достовірне поліпшення когнітивної функції протягом відновного періоду. Визначено достовірний кореляційний зв'язок між ступенем неврологічного дефіциту і когнітивними порушеннями, а також психоемоційними розладами; виявлено вплив когнітивних, тривожних та депресивних розладів на результати опитувальника самооцінки пам'яті.

2. Виявлено вплив віку пацієнтів на рівень ситуативної тривожності та статі пацієнта на рівень особистісної тривожності ($p < 0,05$), а також вплив локалізації ураження на наявність та вираженість депресивних розладів ($p < 0,05$).

3. Реабілітаційне лікування треба проводити у спеціалізованих реабілітаційних центрах зі спеціалізованими кабінетами, у яких працюють мультидисциплінарні бригади для кращого лікування хворих на ГПІ.

4. Отримані результати слід брати до уваги під час проведення комплексних реабілітаційних заходів для диференційованого призначення ноотропних, антидепресантних та протитривожних засобів.

Список літератури

1. Cognitive impairment in patients with cerebrovascular disease: A white paper from the links between stroke ESO Dementia Committee / Verdelho, A., Wardlaw, J., Pavlovic, A. [et al.] // *European stroke journal*. 2021. No. 6(1). P. 5—17. DOI: <https://doi.org/10.1177/23969873211000258>.
2. Improving Cognitive Function in Patients with Stroke: Can Computerized Training Be the Future? / De Luca, R., Leonardi, S., Spadaro, L. [et al.] // *Journal of stroke and cerebrovascular diseases*. 2018. No. 27(4). P. 1055—1060. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.11.008>.
3. Delva, M. Y., Delva, I. I., & Lytvynenko, N. V. Post-stroke fatigue and its dimensions over the second half year after stroke // *Wiadomosci lekarskie*. 2018. No. 71(2 pt 2). P. 314—317. PMID: 29786577.
4. High Prevalence of Social Cognition Disorders and Mild Cognitive Impairment Long Term After Stroke / Sensenbrenner, B., Rouaud, O., Graule-Petot, A. [et al.] // *Alzheimer disease and associated disorders*. 2020. No. 34(1). P. 72—78. DOI: <https://doi.org/10.1097/WAD.0000000000000355>.
5. Ictus y discapacidad: estudio longitudinal en pacientes con discapacidad moderada-grave tras un ictus incluidos en un programa de rehabilitación multidisciplinar [Disability after stroke: a longitudinal study in moderate and severe stroke patients included in a multidisciplinary rehabilitation program] / Noe-Sebastian, E., Balasch-Bernat, M., Colomer-Font, C. [et al.] // *Revista de Neurologia*. 2017. No. 64(9). P. 385—392. DOI: [10.33588/rn.6409.2016527](https://doi.org/10.33588/rn.6409.2016527).
6. Early mobilization and quality of life after stroke: Findings from AVERT / Cumming, T. B., Churilov, L., Collier, J. [et al.] //

Neurology. 2019. No. 93(7). P. e717—e728. DOI: <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000007937>.

7. Subacute ischemic stroke rehabilitation outcomes in working-age adults: The role of aphasia in cognitive functional independence / García-Rudolph, A., García-Molina, A., Cegarra, B. [et al.] // *Topics in stroke rehabilitation*. 2021. No. 28(5). P. 378—389. DOI: <https://doi.org/10.1080/10749357.2020.1818479>.

8. Assessment of post-stroke fatigue: the fatigue scale for motor and cognitive functions / Hubacher, M., Calabrese, P., Bassetti, C. [et al.] // *European neurology*. 2012. No. 67(6). P. 377—384. DOI: <https://doi.org/10.1159/000336736>.

9. Factors that influence the severity of post-stroke depression / Ilut, S., Stan, A., Blesneag, A. [et al.] // *Journal of medicine and life*. 2017. No. 10(3). P. 167—171. PMID: 29075345.

10. Zhang, L., Zhang, T., & Sun, Y. A newly designed intensive caregiver education program reduces cognitive impairment, anxiety, and depression in patients with acute ischemic stroke // *Brazilian journal of medical and biological research*. 2019. No. 52(9). P. e8533. DOI: <https://doi.org/10.1590/1414-431X20198533>.

11. High Frequency and Intensity Rehabilitation in 641 Subacute Ischemic Stroke Patients / Tollár, J., Nagy, F., Csutorás, B. [et al.] // *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2021. No. 102(1). P. 9—18. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2020.07.012>.

12. Post-stroke Aphasia as a Prognostic Factor for Cognitive and Functional Changes in Patients with Stroke: Ischemic Versus Hemorrhagic / Seo, K. C., Ko, J. Y., Kim, T. U. [et al.] // *Annals of rehabilitation medicine*. 2020. No. 44(3). P. 171—180. DOI: <https://doi.org/10.5535/arm.19096>.

13. Domain-specific characterisation of early cognitive impairment following spontaneous intracerebral haemorrhage / Banerjee, G., Summers, M., Chan E. [et al.] // *Journal of the neurological sciences*. 2018. No. 391. P. 25—30. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jns.2018.05.015>.

14. Hemorrhagic and ischemic strokes compared: stroke severity, mortality, and risk factors / Andersen, K. K., Olsen, T. S., Dehlendorff, C., & Kammersgaard, L. P. // *Stroke*. 2009. No. 40(6). P. 2068—2072. DOI: <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.540112>.

15. Glycine Antagonist in Neuroprotection(GAIN) Americas Trial Investigators. Comparison of outcomes after intracerebral hemorrhage and ischemic stroke / Chiu, D., Peterson, L., Elkind, M. [et al.] // *Journal of stroke and cerebrovascular diseases*. 2010. No. 19(3). P. 225—229. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2009.06.002>.

Надійшла до редакції 3.08.2021

МЕДВЕДКОВА Світлана Олександрівна, доктор медичних наук, професор кафедри сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології факультету післядипломної освіти (ФПО) Запорізького державного медичного університету (ЗДМУ), м. Запоріжжя, Україна; e-mail: s.medvedkova@gmail.com

ДРОНОВА Анастасія Олександрівна, аспірант кафедри сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології ФПО ЗДМУ, м. Запоріжжя, Україна; e-mail: anastas.drnv@gmail.com

MEDVEDKOVA Svitlana, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Family Medicine, Therapy, Cardiology and Neurology of the Faculty of Postgraduate Education of the Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine; e-mail: s.medvedkova@gmail.com

DRONOVA Anastasiia, Postgraduate Student of the Department of Family Medicine, Therapy, Cardiology and Neurology of the Faculty of Postgraduate Education of the Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine; e-mail: anastas.drnv@gmail.com

*В. К. Міщенко***ВПЛИВ КОМПЛЕКСНОЇ ФІЗИЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ НА ДИНАМІКУ ВІДНОВЛЕННЯ
КОГНІТИВНИХ ФУНКЦІЙ У ХВОРИХ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ МОЗКОВИЙ ІШЕМІЧНИЙ ІНСУЛЬТ***В. К. Мищенко***Влияние комплексной физической реабилитации на динамику восстановления когнитивных функций
у больных, которые перенесли мозговой ишемический инсульт***V. K. Mishchenko***Influence of complex physical rehabilitation on the dynamics of recovery of cognitive functions
in patients who have been cerebral ischemic stroke**

У статті подані результати дослідження впливу комплексної фізичної реабілітації на динаміку відновлення когнітивних функцій у хворих в ранньому відновному періоді мозкового ішемічного інсульту. Загалом до дослідження було залучено 83 пацієнти. Всі досліджувані хворі були поділені на основну групу та групу порівняння. Середній вік хворих становив $66,0 \pm 2,3$ роки. Пацієнти обох груп отримували стандартну медикаментозну терапію, спрямовану на вторинну профілактику мозкового інсульту. Хворі з основної групи додатково проходили курс фізичного реабілітаційного лікування протягом 21 дня. Оцінку стану когнітивних функцій здійснювали за допомогою психодіагностичних шкал на початку та наприкінці лікування.

Дослідження показало, що застосування комплексного реабілітаційного лікування, яке складається з медикаментозної терапії в межах вторинної профілактики та курсу фізичної реабілітації, може достовірно впливати на поліпшення стану помірно порушених когнітивних функцій у хворих, які перенесли півкульовий ішемічний інсульт.

Ключові слова: мозковий ішемічний інсульт, когнітивні функції, фізична реабілітація

В статье представлены результаты исследования влияния комплексной физической реабилитации на динамику восстановления когнитивных нарушений у больных в раннем восстановительном периоде мозгового ишемического инсульта. В исследовании приняли участие 83 пациента. Все исследуемые больные были поделены на основную группу и группу сравнения. Средний возраст больных составил $66,0 \pm 2,3$ года. Пациенты обеих групп получали стандартную медикаментозную терапию, направленную на вторичную профилактику мозгового инсульта. Исследуемые больные из основной группы дополнительно проходили курс физического реабилитационного лечения в течение 21 дня. Оценка состояния когнитивных функций осуществляли с помощью психодиагностических шкал перед началом и после завершения лечения.

Исследование показало, что применение комплексного реабилитационного лечения, которое включает медикаментозную терапию в рамках вторичной профилактики и курс физической реабилитации, может достоверно влиять на улучшение состояния умеренно нарушенных когнитивных функций у пациентов с полушарным ишемическим инсультом.

Ключевые слова: мозговой ишемический инсульт, когнитивные функции, физическая реабилитация

The article presents the results of a study of the effect of a complex physical rehabilitation on the dynamics of restoration of cognitive impairments in patients in the early recovery period of the cerebral ischemic stroke. The study included 83 patients. All patients under study were distributed to the main group and the comparison group. The average age of the patients was $66,0 \pm 2,3$ years. Patients of two groups received standard drug therapy aimed at secondary prophylaxis. The patients under study from the main group additionally undertook a course of physical rehabilitation treatment within 21 days. Assessment of the condition of cognitive functions was carried out with the help of psychodiagnostic scales before the onset and after completion of treatment.

The study showed that the use of a complex rehabilitation treatment, which includes drug therapy within the framework of secondary prophylaxis and course of physical rehabilitation can significantly affect the improvement of the state of moderately impaired cognitive functions in patients with a hemispheric ischemic stroke.

Keywords: cerebral ischemic stroke, cognitive functions, physical rehabilitation

Статистичні дані ВООЗ свідчать про невтішне щорічне збільшення кількості випадків інсульту у світі. Останніми роками цей приріст становить майже 17 млн випадків на рік. Як і в інших країнах світу, в Україні також спостерігається дуже висока захворюваність на мозковий інсульт (МІ). Офіційні дані МОЗ України свідчать, що в країні реєструється понад 120 тис. випадків МІ кожного року. В більшості країн світу МІ посідає друге місце серед причин смертності від неінфекційних захворювань та друге місце — з причин інвалідизації населення [1—3].

Дані багатьох досліджень свідчать, що тільки 10—20 % хворих, які перенесли МІ, відновлюють свою працездатність та готові повернутися до звичного способу життя [4, 5]. Понад 60 % хворих, які мають інвалідність внаслідок перенесеного інсульту, — це люди молодші за 70 років [6]. Найчастіше

причинами інвалідизації хворих після МІ стають рухові, мовні розлади, порушення когнітивних функцій та інше [7].

За різними даними, від 37 % до 71 % хворих, які перенесли МІ, мають когнітивні порушення (КП) різного ступеня вираженості [8, 9]. Порушені когнітивні функції у людини після перенесеного МІ чинять негативний вплив насамперед на якість її життя. Вони є одним з несприятливих прогностичних факторів до відновлення неврологічного дефіциту та загалом мають негативний вплив на весь реабілітаційний процес [10].

Порушення когнітивних функцій у людини може виникати в різні періоди від початку мозкової катастрофи, але найчастіше це відбувається в перші 6 місяців [11, 12].

Відомо, що деякі лікарські засоби, наприклад інгібітори ацетилхолінестерази, антагоністи NMDA-рецепторів мають доведену ефективність при лікуванні

тяжких КП (деменції). На сьогодні є дуже суперечливі дані щодо ефективності застосування фармакотерапії для лікування КП легкого та помірного ступеня вираженості.

Програми фізичної реабілітації є загальноприйнятими методами, які застосовують для відновлення порушених функцій у хворих з наслідками мозкового інсульту. Останнім часом увага багатьох дослідників прикута до вивчення та розроблення нових реабілітаційних програм, котрі будуть спрямовані зокрема і на відновлення КП.

А. Маасс та співавтори стверджують, що фізичні навантаження впливають на регуляцію нейротрофічних та судинних факторів росту, котрі в свою чергу беруть участь в процесах нейрогенезу, ангіогенезу, синаптичної пластичності гіпокампа та сприяють виробленню нейротрофічного фактора (BDNF) [13]. Отже, можна припустити наявність лікувального ефекту від фізичної реабілітації не тільки щодо відновлення рухових порушень, але і поліпшення стану когнітивних функцій [14, 15].

Проте, ще багато питань стосовно впливу фізичної реабілітації на відновлення когнітивного дефіциту залишаються не до кінця вивченими.

Тому метою цього дослідження стало оцінити вплив комплексної (фізичної та медикаментозної) реабілітації на відновлення когнітивних функцій, що не сягають рівня деменції, у хворих, які перенесли МІ за ішемічним типом, за допомогою психодіагностичного тестування.

Загалом до дослідження було залучено 83 пацієнти, які перенесли мозковий інсульт за ішемічним типом (35 жінок та 48 чоловіків), середній вік хворих становив $66,0 \pm 2,3$ роки. Усі учасники проходили курс стаціонарного лікування у відділенні судинної патології головного мозку та реабілітації ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України». В процесі досліджування пацієнти були поділені на дві групи залежно від виду реабілітаційного лікування. До основної групи увійшли 43 пацієнти, які отримували стандартну медикаментозну терапію в межах вторинної профілактики (антигіпертензивну, гіпохолестеринемічну, цукрознижуючу, антитромботичну та іншу). Також пацієнти основної групи проходили курс фізичного реабілітаційного лікування, який містив заняття з кінезітерапії, ерготерапії та логопедичні сесії. Реабілітаційні заняття відбувалися 5 разів на тиждень, тривалістю три години кожне. Загальна тривалість курсу становила 21 день. Ступінь навантажень визначали індивідуально для кожного хворого з урахуванням соматичного стану та вираженості неврологічного дефіциту. Заняття з кінезіотерапії проводили за методикою Бобат (Neuro-Developmental Treatment, NDT/Bobath), а також за методикою пропріорецептивної нейром'язової фасилітації (Proprioceptive neuromuscular facilitation, PNF) [16, 17].

До групи порівняння увійшли 40 хворих, які отримували лише медикаментозну терапію відповідно до стратегії вторинної профілактики.

Для досягнення поставленої мети були використані клініко-неврологічні, психодіагностичні та статистичні методи досліджування. Оцінювали стан хворих в період досліджування два рази: до початку та після завершення курсу стаціонарного лікування. Моніторинг функціонального стану відновлення проведено з індексом Бартел [18]. За допомогою цієї шкали нам вдалось відстежити зміни побутової активності хворих в процесі лікування.

Оцінювання стану когнітивних функцій проводили за такими шкалами: коротка шкала оцінки психічного статусу (Mini-Mental State Examination — MMSE), Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій (Montreal Cognitive Assessment — MoCA), тест запам'ятовування 10 слів А. Р. Лурія, батарея лобної дисфункції (Frontal Assessment Battery — FAB, B. Dubois et al., 1999) [18, 19]. З огляду на той факт, що тривожно-депресивні стани можуть спричиняти ситуаційні (тимчасові) порушення інтелектуально-мнестичних функцій, до програми відбору хворих додатково було залучено скринінговий метод визначення цих станів, а саме госпітальна шкала тривоги та депресії (HADS) [20]. Хворих з високим рівнем тривожності та депресії до дослідження не залучали.

Критеріями відбору пацієнтів були визначені:

1. Наявність одного ішемічного вогнища з локалізацією в лівій або правій півкулі головного мозку в басейні середньої мозкової артерії, який підтверджено даними клінічного та нейровізуалізаційного досліджень;
2. Ранній відновний період (від 3 до 6 місяців з моменту судинної катастрофи);
3. Показник за шкалою MoCA ≥ 20 балів;
4. Показник за шкалою MMSE ≥ 24 балів;
5. Немає істотних проявів тривоги та депресії за даними шкали HADS (тривога — не більш як 10 балів, депресія — не більш як 10 балів).

Статистичний аналіз результатів проведено за допомогою програм Microsoft Excel 2007, Statistica for Windows 5.0. Для подання міри центральної тенденції вибірки були обрані медіана (*Me*) і міжквартильний розмах [*Q25 %*; *Q75 %*]. Отримані показники психодіагностичних методик були оброблені за допомогою методу варіаційної статистики з обчисленням середньої арифметичної та її похибки. Достовірність результатів визначали за допомогою критерія Стюдента. Статистичну значущість визначали як $p < 0,05$.

Клінічні прояви наслідків перенесеного МІ у досліджуваних хворих цілком відповідали локалізації враженого судинного басейну та розміру вогнища ураження головного мозку. У хворих переважали скарги на слабкість та порушення чутливості в кінцівках, погіршення пам'яті та уваги, зниження настрою та загальну слабкість. Додатково спостерігались мовні порушення у разі локалізації вогнища ураження в лівій півкулі мозку.

За допомогою індексу Бартел нам вдалось оцінити функціональний стан хворих та виявити ступень їх залежності від оточення. Зокрема, на початку

дослідження близько половини пацієнтів мали виражену залежність від оточення (51,2 % хворих основної групи та 49,8 % хворих групи порівняння).

Обидві досліджувані групи хворих були зіставні за статтю, віком, ступенем функціональної активності (за індексом Бартел) та за ступенем КП (за шкалою MMSE) (табл. 1).

Таблиця 1. Характеристика хворих залежно від виду реабілітаційного лікування, Me [Q25 %; Q75 %]

Показник	Основна група n = 43	Група порівняння n = 40
Стать (чоловіки/жінки)	25/18	23/17
Вік, роки	65 [61; 72]	66 [63; 68]
Середній бал за індексом Бартел	65 [57; 69]	67 [58; 72]
Середній бал за шкалою MMSE	25 [24; 26]	25 [24; 27]

З метою визначення стану когнітивних функцій та виявлення ступеня їх порушення серед хворих

обох груп проведено обстеження з використанням психодіагностичних шкал та здійснений аналіз показників когнітивних функцій до та після завершення курсу реабілітаційного лікування (табл. 2).

Максимальний показник в тесті MMSE становить 30 балів, що відповідає найвищим когнітивним здібностям. Загальна сума балів 27—24 свідчить про порушення стану когнітивних функцій. В процесі проведеного дослідження до початку лікування визначені показники середнього бала: серед хворих основної групи — $25,16 \pm 0,15$ та групи порівняння — $25,7 \pm 0,7$, що може свідчити про переважання порушень когнітивних функцій помірного ступеня вираженості.

В структурі порушень когнітивних функцій серед хворих обох груп на початку дослідження переважали зміни вербальної пам'яті та порушення лічильних операцій. Прояви дезорієнтування у хворих були пов'язані переважно з амnestичними порушеннями. Найчастіше пацієнти не могли правильно назвати день тижня та число, набагато рідше — місяць та рік.

Таблиця 2. Результати дослідження стану когнітивних функцій хворих у відновному періоді після перенесеного МІ за ішемічним типом до та після проходження курсу реабілітаційного лікування

Методика досліджування	Основна група n = 43			Група порівняння n = 40		
	до лікування	після лікування	p	до лікування	після лікування	p
MMSE	$25,16 \pm 0,15$	$27,1 \pm 0,9$	0,036*	$25,7 \pm 0,7$	$26,6 \pm 0,3$	0,240
MoCA	$21,8 \pm 0,5$	$24,0 \pm 0,8$	0,022*	$22,1 \pm 0,7$	$23,7 \pm 0,6$	0,086
FAB	$13,9 \pm 0,4$	$15,8 \pm 0,7$	0,021*	$14,2 \pm 0,6$	$15,4 \pm 0,7$	0,196
Тест запам'ятовування 10 слів А. Р. Лурія:						
— безпосереднє відтворення	$5,7 \pm 0,3$	$6,5 \pm 0,2$	0,029*	$5,9 \pm 0,4$	$6,4 \pm 0,2$	0,267
— відстрочене відтворення	$2,9 \pm 0,3$	$3,6 \pm 0,3$	0,102	$2,9 \pm 0,2$	$3,3 \pm 0,3$	0,270

Примітки. Тут і далі: * — статистично достовірна відмінність показників серед пацієнтів до та після лікування. Відмінності є статистично значущими при $p < 0,05$

За результатами тестування за шкалою MMSE, які були отримані наприкінці дослідження, встановлено, що достовірне ($p < 0,05$) поліпшення стану когнітивних функцій спостерігалось лише серед пацієнтів основної групи (табл. 3).

Позитивна динаміка спостерігалася переважно у вигляді безпосереднього та відстроченого запам'ятовування, збільшення темпу здійснення лічильних операцій та поліпшення показників орієнтування.

Таблиця 3. Показники продуктивності когнітивних функцій за даними шкали MMSE серед хворих у відновному періоді після перенесеного МІ за ішемічним типом до та після проходження курсу реабілітаційного лікування

Показник	Основна група n = 43			Група порівняння n = 40		
	до лікування	після лікування	p	до лікування	після лікування	p
Орієнтування (max — 10 балів)	$8,2 \pm 0,2$	$8,7 \pm 0,1$	0,028*	$8,5 \pm 0,4$	$8,7 \pm 0,3$	0,690
Пам'ять (max — 6 балів)	$4,9 \pm 0,1$	$5,6 \pm 0,3$	0,029*	$5,1 \pm 0,3$	$5,4 \pm 0,1$	0,345
Лічильні операції (max — 5 балів)	$3,9 \pm 0,2$	$4,4 \pm 0,1$	0,028*	$3,8 \pm 0,2$	$3,9 \pm 0,4$	0,823
Перцептивно-гностична сфера (max — 9 балів)	$8,1 \pm 0,3$	$8,4 \pm 0,4$	0,550	$8,3 \pm 0,1$	$8,6 \pm 0,2$	0,183
Загальний показник (max — 30 балів)	$25,16 \pm 0,15$	$27,1 \pm 0,9$	0,036*	$25,7 \pm 0,7$	$26,6 \pm 0,3$	0,240

З огляду на той факт, що тест MMSE може мати обмежену чутливість в діагностиці когнітивних порушень судинного генезу, ми додатково застосували

шкалу MoCA [19, 21]. Результати дослідження стану когнітивних функцій хворих за допомогою шкали MoCA наведені в таблиці 4.

Таблиця 4. Результати дослідження стану когнітивних функцій за шкалою МоСА серед хворих у відновному періоді після перенесеного МІ за ішемічним типом до та після проходження курсу реабілітаційного лікування

Показник	Основна група n = 43			Група порівняння n = 40		
	до лікування	після лікування	p	до лікування	після лікування	p
Зорово-конструктивні/виконавчі навички	3,9 ± 0,2	4,4 ± 0,1	0,028*	3,7 ± 0,2	3,9 ± 0,1	0,373
Називання	2,4 ± 0,1	2,7 ± 0,1	0,036*	2,6 ± 0,2	2,7 ± 0,1	0,655
Увага	4,3 ± 0,1	4,8 ± 0,2	0,028*	4,1 ± 0,1	4,3 ± 0,3	0,528
Мовлення	1,9 ± 0,3	2,2 ± 0,2	0,407	2,0 ± 0,1	2,2 ± 0,2	0,373
Абстрактне мислення	1,7 ± 0,2	1,8 ± 0,2	0,724	1,6 ± 0,3	1,8 ± 0,1	0,528
Відкладене повторювання	3,7 ± 0,1	4,0 ± 0,1	0,036*	4,0 ± 0,2	4,3 ± 0,1	0,183
Орієнтування	3,9 ± 0,1	4,3 ± 0,1	0,005*	4,1 ± 0,1	4,5 ± 0,1	0,005*
Загальна сума балів	21,8 ± 0,5	24,0 ± 0,8	0,022*	22,1 ± 0,7	23,7 ± 0,6	0,086

Згідно з отриманими результатами дослідження, за шкалою МоСА в структурі змін когнітивних функцій серед хворих обох груп переважали порушення зорово-конструктивної діяльності, уваги, орієнтування та абстрактного мислення. Загальний середній бал за шкалою МоСА у пацієнтів групи порівняння через 3 тижні лікування достовірно не змінився ($22,1 \pm 0,7$ балів до початку лікування та $23,7 \pm 0,6$ балів після завершення лікування, $p > 0,05$). Однак, можна стверджувати, що у хворих цієї групи відбулось достовірне поліпшення функції орієнтування ($p < 0,05$).

На відміну від пацієнтів групи порівняння, у хворих основної групи ми спостерігали достовірне збільшення середнього бала за шкалою МоСА з $21,8 \pm 0,5$ до $24,0 \pm 0,8$ балів ($p < 0,05$). Позитивна динаміка спостерігалась за такими показниками: виконавчі навички, називання, увага, відкладене повторювання та орієнтування ($p < 0,05$).

З метою додаткової діагностики виконавчих функцій та виявлення когнітивних порушень переважно лобного типу та/або підкоркових церебральних структур до діагностичного протоколу дослідження було введено тест батарея лобної дисфункції (FAB). На початку дослідження середній бал за результатами цього тесту у хворих основної групи становив $13,9 \pm 0,4$ бали, а після закінчення — $15,8 \pm 0,7$, що свідчить про достовірне ($p < 0,05$) поліпшення стану когнітивних функцій у пацієнтів цієї групи, на відміну від хворих групи порівняння (див. табл. 2.) Згідно з результатами FAB тесту, у хворих відбувалися поліпшення переважно з боку збільшення темпу мовлення, концептуалізації та динамічного праксису.

Оцінку стану довільної вербальної пам'яті проводили за допомогою тесту запам'ятовування 10 слів за методикою А. Р. Лурія. Порушення вербальної пам'яті серед хворих обох груп на початку дослідження проявлялися у вигляді звуження обсягів як безпосереднього так і відстроченого запам'ятовування, спостерігалися прояви підвищеної стомлюваності та зниження уваги. Результати цього тесту показали, що на початку дослідження у пацієнтів основної групи середній бал безпосереднього від-

творення становив $5,7 \pm 0,3$ та $5,9 \pm 0,4$ — у пацієнтів групи порівняння. Ці результати свідчать про порушення довгострокової пам'яті помірного ступеня серед хворих обох груп. Достовірне поліпшення вербальної пам'яті у вигляді безпосереднього відтворення спостерігалось лише у пацієнтів, котрі проходили комплексне відновне лікування ($p < 0,05$). Достовірного поліпшення показників відстроченого відтворення не спостерігалось в жодній з груп дослідження (див. табл. 2).

Отже, результати проведеного дослідження показали, що серед хворих у відновному періоді ішемічного інсульту з КП помірного ступеня вираженості переважали прояви зміни вербальної пам'яті у вигляді звуження обсягів безпосереднього та відстроченого запам'ятовування. Спостерігалися прояви підвищеної стомлюваності та зниження уваги. Прояви дезорієнтування у хворих були пов'язані переважно з амnestичними порушеннями.

Проведене дослідження показало, що застосування комплексної програми реабілітаційного лікування, яке складається з фізичних та медикаментозних методів — є найбільш ефективним для поліпшення КП помірного ступеня вираженості у хворих, які перенесли півкульовий ішемічний інсульт. Такий підхід сприяє відновленню пам'яті у вигляді безпосереднього запам'ятовування, збільшенню темпу здійснення лічильних операцій та поліпшенню показників орієнтування.

Список літератури

1. World health statistics 2018: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva : World Health Organization, 2018. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/272596>.
2. Global stroke statistics / Amanda G. Thrift, Dominique A. Cadilhac, Tharshanah Thayabaranathan [et al.] // International Journal of Stroke. 2014. Vol. 1. P. 18—32. DOI: 10.1111/ijss.12245.
3. Міщенко Т. С. Вторинна профілактика інсульту в питаннях та відповідях. // Здоров'я України. 2018. № 1. С. 20—21.
4. Functional status and patient-reported outcome 10 years after stroke / Ann-Cathrin Jönsson, Hossein Delavaran, Susanne Iwarsson [et al.] // Stroke. 2014. Vol. 45, Issue 6.

P. 1784—1790. DOI: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.114.005164>.

5. Feigin Valery L. Anthology of stroke epidemiology in the 20th and 21st centuries: Assessing the past, the present, and envisioning the future // *International Journal of Stroke*. 2019. Vol. 13 (9). P. 20—36. DOI: <https://doi.org/10.1177/1747493019832996>.

6. Long-term disability after first-ever stroke and related prognostic factors in the Perth Community Stroke Study, 1989—1990 / Graeme J. Hankey, Konrad Jamrozik, Robyn J. Broadhurst [et al.] // *Stroke*. 2002. Vol. 4. P. 1034—1040. DOI: 10.1161/01.str.0000012515.66889.24.

7. Early mobilization after stroke / [Bernhardt Julie, English Coralie, Johnson Liam, and Cumming Toby B.] // *Stroke*. 2015. Vol. 4. P. 1141—1146. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.007434.

8. Clinical determinants of dementia and mild cognitive impairment following ischaemic stroke: the Sydney Stroke Study / Sachdev P. S., Brodaty H., Valenzuela M. J. [et al.] // *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006. Vol. 21. P. 275—283. DOI: 10.1159/000091434.

9. Neurological, functional, and cognitive stroke outcomes in Mexican Americans / Lisabeth L. D., Sánchez B. N., Baek J. [et al.] // *Stroke*. 2014. Vol. 45. P. 1096—1101. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.003912.

10. Биомаркеры восстановления после инсульта: ключевые рекомендации, основанные на консенсусе Круглого стола по восстановлению и реабилитации после инсульта / Boyd L. A., K. S., Hayward, N. S. Ward [et al.] // *International Journal of Stroke*. 2018. Vol. 2 (1). P. 5—20. <https://neurologic.ru/biblioteka-znanij/biomarkery-vosstanovleniya-posle-insulta-kljuchevye-rekomendacii>.

11. Methodological factors in determining rates of dementia after transient ischemic attack and stroke / Pendlebury S. T., Chen P. J., Bull L. [et al.] // *Stroke*. 2015. Vol. 46. P. 1494—1500. DOI: 10.1007/s10654-016-0125-y.

12. Динаміка когнітивних функцій у хворих після ішемічного інсульту під впливом комплексу фізичної та медикаментозної реабілітації паретичної руки / Гриб В. А., Герасимчук В. Р., Ува-Агбонікхена І. Ф. [та ін.] // *Український медичний часопис*. 2021. № 2 (142) — III/IV. С. 88—91. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.142.204897.

13. Relationships of peripheral IGF-1, VEGF and BDNF levels to exercise-related changes in memory, hippocampal perfusion and volumes in older adults / Maass, A., Düzel S., Brigadski T. [et al.] // *NeuroImage*. 2016. No. 131. P. 142—154. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2015.10.084.

14. Moore, S. A. Effects of Community Exercise Therapy on Metabolic, Brain, Physical, and Cognitive Function Following

Stroke: A Randomized Controlled Pilot Trial / S. A. Moore, K. Hallsworth, D. G. Jakovljevic // *Neurorehabilitation and Neural Repair*. 2015. Vol. 29, No. 7. P. 623—635. DOI: 10.1177/1545968314562116.

15. The Acute Effects of Aerobic Exercise on Cognitive Control among People with Chronic Stroke / Swatridge, K., Regan K., Staines W. R. [et al.] // *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. 2017. Vol. 26. No. 12. P. 2742—2748. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.06.050.

16. Effects of the Neurodevelopmental Treatment (NDT-Bobath) in the Mobility of Adults with Neurological Disorders / [Besios T., Nikolaos A., Vassilios G., Giorgos M.] // *Open Journal of Therapy and Rehabilitation*. 2019. Vol. 7. No. 3. P. 120—130. DOI: 10.4236/ojtr.2019.73008.

17. Wang J-S. The immediate effect of PNF pattern on muscle tone and muscle stiffness in chronic stroke patient / J-S. Wang, S-B. Lee, S-H. Moon // *Journal of Physical Therapy Science*. 2016. Vol. 28 (3). P. 967—970. DOI: 10.1589/jpts.28.967.

18. Мищенко Т. С. Клинические шкалы и психодиагностические тесты в диагностике сосудистых заболеваний головного мозга / Т. С. Мищенко, Л. Ф. Шестопалова, М. А. Трещинская // *Газета «Новости медицины и фармации» неврология и психиатрия*. 2009. Вып. 277. (Тематический номер). URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/8234>.

19. Carson N. A re-examination of Montreal Cognitive Assessment (MoCA) cutoff scores / N. Carson, L. Leach, K. J. Murph // *Int J Geriatr Psychiatry*. 2018. Vol. 33 (2). P. 379—88. DOI: [org/10.1002/gps.4756](https://doi.org/10.1002/gps.4756).

20. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review / I. Bjelland, A. Dahl, T. Haug [et al.] // *J Psychosom Res*. 2002. Vol. 52 (2). P. 69—77. DOI: 10.1016/s0022-3999(01)00296-3.

21. Biomarkers of postoperative delirium and cognitive dysfunction / Androsova G., Krause R., Wintere G. [et al.] // *Front aging. Neurosci*. 2015. Vol. 7. P. 112—120. DOI: 10.3389/fnagi.2015.00112.

Надійшла до редакції 2.08.2021

МИЩЕНКО Валерія Костянтинівна, асистент кафедри фізичної та реабілітаційної медицини і спортивної медицини Харківської медичної академії післядипломної освіти, м. Харків, Україна; e-mail: lara.docneuro@gmail.com

MISHCHENKO Valeriia, Assistant of the Department of Physical, Rehabilitation Medicine and Sports Medicine of the Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine; e-mail: lara.docneuro@gmail.com

В. В. Задорожний

ПРО ЗНАЧЕННЯ НЕІОННИХ ОСМОТИЧНО АКТИВНИХ РЕЧОВИН КРОВІ
ДЛЯ ПАТОГЕНЕЗУ ВАЖКОГО АЛКОГОЛЬНОГО ДЕЛІРІЮ

В. В. Задорожний

О значении неионных осмотически активных веществ крови для патогенеза тяжелого алкогольного делирия

V. V. Zadorozhnyi

On the importance of nonionic osmotically active substances of the blood for the pathogenesis of severe alcoholic delirium

Основними неіонними осмотично активними речовинами сироватки крові є глюкоза та сечовина. Метою дослідження було вивчення у хворих на алкогольний делірій (АлД) та в стані відміни алкоголю (СВА) змін водно-осмотичного стану, зумовлених неіонними (органічними) речовинами, та оцінка їх впливу на склад лейкоцитів крові і клінічні прояви захворювання. Всього обстежено 747 чоловіків у СВА; з них у 450 осіб були прояви важкого АлД (F10.43), у 213 — «класичного» АлД (F10.4), 84 пацієнти мали ознаки СВА з соматовегетативними проявами (F10.3). Для кількісного опису складу «білої крові» застосований індекс, який дорівнює відношенню процентного вмісту нейтрофілів і лімфоцитів — *neutrophil to lymphocyte ratio* (NL-R). Нам вдалося математично описати раніше невідомий кількісний зв'язок між рівнем осмолярності, зумовленим неіонними осмотично активними речовинами сироватки крові, і величиною NL-R. Він виражається такою формулою: $G + U = 1 \text{ ммоль/л} (\log_2 \text{NL-R} + 9,5)$, де: G — концентрація глюкози в сироватці крові, ммоль/л; U — концентрація сечовини в сироватці крові, ммоль/л; NL-R — нейтрофільно-лімфоцитарний індекс, одиниць; 1 ммоль/л — коефіцієнт, що забезпечує потрібну розмірність результату; $\log_2$ — логарифм з основою 2; 9,5 — константа, розмір якої залежить від обраної системи одиниць.

Встановлено, що закономірні зміни осмолярності крові у хворих в СВА і при АлД, як на етапі ініціації психозу, так і в період прогресування хвороби і формування важкого АлД, відбуваються здебільшого, а можливо і повністю, за рахунок неіонних осмотично активних речовин. Глюкоза і сечовина відіграють свою унікальну роль у формуванні розладів гомеостазу в процесі розвитку захворювання в осіб з неускладненим СВА, а також при АлД різної важкості.

Ключові слова: неіонні осмотично активні речовини сироватки крові, глюкоза крові, сечовина крові, нейтрофільно-лімфоцитарний індекс, оцінка клінічних проявів алкогольного делірію

Основные неионные осмотически активные вещества сыворотки крови — глюкоза и мочевины. Целью исследования явилось изучение у больных алкогольным делирием (АлД) и в состоянии отмены алкоголя (СОА) изменений водно-осмотического состояния, обусловленных неионными (органическими) веществами, и оценка их влияния на состав лейкоцитов крови и клинические проявления заболевания. Всего обследовано 747 мужчин в СОА; из них у 450 человек были проявления тяжелого АлД (F10.43), у 213 — «классического» АлД (F10.4), 84 пациента имели признаки СОА с соматовегетативными проявлениями (F10.3). Для количественного описания состава «белой крови» применен индекс, равный отношению процентного содержания нейтрофилов и лимфоцитов — *neutrophil to lymphocyte ratio* (NL-R). Нам удалось математически описать ранее неизвестную количественную связь между уровнем осмолярности, обусловленным неионными осмотически активными веществами сыворотки крови, и значениями NL-R. Она выражается следующей формулой: $G + U = 1 \text{ ммоль/л} (\log_2 \text{NL-R} + 9,5)$, где: G — концентрация глюкозы в сыворотке крови, ммоль/л; U — концентрация мочевины в сыворотке крови, ммоль/л; NL-R — нейтрофилно-лимфоцитарный индекс, ед.; 1 ммоль/л — коэффициент, обеспечивающий необходимую размерность результата; $\log_2$ — логарифм с основанием 2; 9,5 — константа, размер которой зависит от выбранной системы единиц.

Установлено, что закономерные изменения осмолярности крови у больных в СОА и при АлД, как на этапе инициации психоза, так и в период прогрессирования болезни и формирования тяжелого АлД, происходят в основном, а может быть и полностью, за счет неионных осмотически активных веществ. Глюкоза и мочевины имеют уникальное значение в формировании расстройств гомеостаза в процессе развития заболевания у лиц с неосложненным СОА, а также при АлД разной тяжести.

Ключевые слова: неионные осмотически активные вещества сыворотки крови, глюкоза крови, мочевины крови, нейтрофилно-лимфоцитарный индекс, оценка клинических проявлений алкогольного делирия

The main non-ionic osmotically active substances in blood serum are glucose and urea. The aim of the study was to study the changes in the water-osmotic state caused by non-ionic (organic) substances in patients with delirium tremens (DT) and in a state of alcohol withdrawal, and to assess their influence on the blood leukocyte composition and the clinical manifestations of the disease. A total of 747 men were examined in a state of alcohol withdrawal; of these, 450 people had manifestations of severe DT (F10.43), 213 — "classic" DT (F10.4), 84 patients had signs of alcohol withdrawal with somatic and vegetative manifestations (F10.3). To quantitatively describe the composition of leukocytes, an index equal to the neutrophil to lymphocyte ratio (NL-R) was used. We were able to mathematically describe a previously unknown quantitative relationship between the osmolarity level due to non-ionic osmotically active substances in blood serum and the NL-R values. It is expressed by the following formula: $G + U = 1 \text{ mmol/L} (\log_2 \text{NL-R} + 9,5)$, where G — concentration of glucose in blood serum, mmol/L; U is the concentration of urea in the blood serum, mmol/L; NL-R — neutrophil-lymphocyte index, units; 1 mmol/L — coefficient providing the required dimension of the result; $\log_2$ — logarithm with base 2; 9.5 is a constant whose size depends on the selected system of units.

It was found that regular changes in blood osmolarity in patients with alcohol withdrawal and DT, both at the stage of initiation of psychosis and during the progression of the disease and the formation of severe DT, occur mainly, and maybe completely, due to non-ionic osmotically active substances. Glucose and urea have their unique role in the formation of homeostasis disorders during the development of the disease in individuals with uncomplicated alcohol withdrawal, as well as DT of varying severity.

Key words: nonionic osmotically active substances of blood serum, blood glucose, blood urea, neutrophilic-lymphocyte index, assessment of clinical manifestations of delirium tremens

Важкий алкогольний делірій (АлД) є загрозливим для життя ургентним захворюванням. Важливе місце в його лікуванні займає моніторинг водно-осмотичного стану. Основними компонентами сироватки крові, які створюють осмотичний тиск і забезпечують належний стан водного обміну, безперечно є електроліти (іони натрію, калію, хлору та ін.); вони зумовлюють до 95 % загального осмотичного тиску крові. Меншу і недостатньо вивчену частину осмотичного тиску крові створюють неіонні (органічні) речовини. Основними неіонними осмотично активними компонентами крові є глюкоза і сечовина, їм належить близько 5 % загального осмотичного тиску сироватки крові [1—3]. Всім іншим органічним осмотично активним речовинам крові, серед яких найбільш помітні амінокислоти та креатинін, належить дуже незначна частка (менше ніж 1 %) від неіонної осмотичної активності [4]. Зміни рівнів і глюкози, і сечовини в крові характерні для важкого перебігу хвороби і низка авторів вважають їх також факторами ризику виникнення АлД у осіб в стані відміни алкоголю (СВА) [5, 6].

Однак у доступній літературі ми не виявили робіт, в яких аналізувався б сумарний вміст глюкози і сечовини в крові хворих з важким АлД з точки зору прояву їх осмотичних властивостей. Також не знайшли ми вказівок на такі перебудови в якісному складі крові, які могли б стати «проміжною ланкою» між змінами у внутрішньому середовищі організму і основними клінічними проявами хвороби.

Метою дослідження є вивчення у хворих з важким АлД змін водно-осмотичного стану, зумовлених неіонними (органічними) речовинами, і оцінка їх впливу на показники складу «білої крові» і клінічні прояви захворювання.

Дослідження проводили в клініці Центру невідкладної психіатрії обласної клінічної психіатричної лікарні № 3 м. Харків, Україна. Всього обстежено 747 чоловіків у СВА. Вік хворих був у межах від 18 до 68 років. В усіх учасників дослідження діагностовано залежність від алкоголю. Основну групу становили 450 осіб з проявами важкого АлД (шифр діагнозу за МКХ-10 — F10.43). Були сформовані також дві групи порівняння. Першу з них становили 213 осіб, клінічна картина в яких відповідала ознакам «класичного» АлД (шифр діагнозу — F10.4). У другу групу порівняння були включені 84 особи в стані неускладненої відміни алкоголю з соматовегетативними проявами (F10.3).

Для оцінки важкості АлД використовували шкалу DRS-R-98 — Delirium Rating Scale-Revised-98 (Trzepacz P. T. et al., 2001) [7]. Ця шкала дає змогу кількісно вимірювати вираженість клінічних порушень при АлД. Тривалість періоду психічних розладів у хворих в СВА встановлювали з використанням запропонованої нами шкали [8] (табл. 1).

Під час лабораторного вивчення складу «білої крові» проводили мікроскопічне дослідження забарвлених мазків венозної крові в лічильній камері, з ручним підрахунком кількості лейкоцитів

і лейкоцитарної формули. Для кількісного опису складу «білої крові» ми застосували індекс, який дорівнює відношенню процентного вмісту нейтрофілів і лімфоцитів — *neutrophil to lymphocyte ratio* (NL-R). Нейтрофілами вважали як паличкоядерні, так і сегментоядерні їх різновиди. За нормальну величину NL-R прийнята величина $1,8 \pm 0,46$ одиниць. Вважається, що NL-R відображає величину так званої «ендогенної інтоксикації»; водночас величина $2,8 \pm 0,4$ відповідає легкому ступеню цього розладу, $4,86 \pm 0,97$ — середньому, а більше ніж $5,76 \pm 1,19$ — важкому ступеню [9]. Слід згадати, що в російськомовній літературі NL-R називають ще й індексом Кребса [10].

Таблиця 1. Шкала оцінки тривалості періоду психічних розладів у хворих в СВА

Опис ознаки	Оцінка в балах
Психічних порушень не спостерігалось	0
Тривалість періоду психічних розладів: — до 3 діб включно — від 4 до 7 діб включно — 8 діб або більше	1 2 3

Концентрацію глюкози в сироватці крові визначали глюкозооксидазним методом, кількісне визначення сечовини в сироватці крові проводилося уреазним методом [11]. Результати біохімічного дослідження виражали в системі одиниць SI. Осмолярність сироватки у хворих можна визначати або за допомогою особливих фізичних приладів — осмометрів, або розрахунковим методом. У клініці найчастіше застосовують саме розрахунковий метод. Осмолярність біологічних рідин, визначена обчисленням, має назву теоретичної. Є ціла низка формул для обчислювання осмолярності. Теоретичну осмолярність сироватки крові у хворих на АлД обчислювали за класичною формулою, що враховує вміст у ній найбільш значущих осмотично активних речовин [12]:

$$ОСК = 280 + G + U, (1),$$

де ОСК — осмолярність сироватки крові, мОсм/л; 280 — нормальний вміст іонних осмотично активних речовин в сироватці крові, мг-екв/л; G — концентрація глюкози в сироватці крові, ммоль/л; U — концентрація сечовини в сироватці крові, ммоль/л.

Теоретична осмолярність сироватки крові у здорових людей може бути в межах 285—295 мОсм/л.

Статистичний аналіз отриманих даних і тест кореляції Пірсона були виконані з використанням електронної таблиці Excel з програмного пакета MS Office. Для оцінки достовірності відмінностей між середніми величинами використовували точний метод Фішера. Силу кореляції оцінювали за шкалою Чеддока. Обчислювали також рівень статистичної значущості кореляцій. Статистичні показники вважали значущими при $p < 0,05$.

Ми вивчили вміст неіонних осмотично активних речовин — глюкози і сечовини в сироватці крові хворих з важким АлД і груп порівняння. Вміст основних неіонних осмотично активних речовин, нейтрофільно-лімфоцитарний індекс і теоретична осмолярність сироватки крові хворих вивчених груп наведені в таблиці 2.

Рівень глюкози в сироватці крові у хворих всіх вивчених груп виявився в межах норми. Однак простежується чітка тенденція до поступового

підвищення цього показника: в осіб з «класичним» АлД він дещо вищий, ніж у осіб в СВА з соматовегетативними розладами. У свою чергу, у хворих з важким АлД рівень глюкози крові достовірно більше, ніж у пацієнтів з «класичним» АлД. Можна відзначити, що підвищення рівня глюкози крові у хворих вивчених груп проходить «м'яко», з невеликим абсолютним зростанням показника, з мінімальним рівнем статистичної значущості змін, що відбуваються.

Таблиця 2. Вміст основних неіонних осмотично активних речовин, нейтрофільно-лімфоцитарний індекс і теоретична осмолярність сироватки крові хворих з важким АлД і груп порівняння

Назва ознаки	Групи дослідження			Достовірність відмінностей між групами		
	основна	порівняння № 1	порівняння № 2	основна — № 1	основна — № 2	№ 1 — № 2
Рівень глюкози в сироватці крові, ммоль/л	5,96 ± 0,091	5,65 ± 0,099	5,5 ± 0,15	■	■	—
Рівень сечовини в сироватці крові, ммоль/л	6,6 ± 0,25	5,2 ± 0,19	4,8 ± 0,28	●	●	—
Сумарна концентрація основних неіонних осмотично активних речовин в сироватці крові, ммоль/л	13,2 ± 0,19	11,0 ± 0,090	10,2 ± 0,19	●	●	■
Нейтрофільно-лімфоцитарний індекс (NL-R), одиниць	6,3 ± 0,28	5,1 ± 0,28	4,0 ± 0,33	●	●	■
Теоретична осмолярність сироватки крові, обчислена за змістом осмотично активних речовин, мОсм/л	292,5 ± 0,31	290,9 ± 0,21	290,2 ± 0,27	●	●	■

Примітки: достовірність відмінностей між групами: ■ — $p < 0,05$; ● — $p < 0,01$

Майже все зазначене стосується й іншого осмотично активного компонента сироватки крові — сечовини. В усіх вивчених групах рівень цього показника не виходить за межі референтних величин. Найменша величина концентрації сечовини крові — в осіб в СВА з соматовегетативними розладами. Підвищення рівня сечовини при переході до групи хворих з «класичним» АлД можна визначити лише як тенденцію. Але вже в групі спостережень хворих з важким АлД збільшення рівня сечовини в сироватці крові стає статистично достовірним. Якщо ж розглядати суму концентрацій глюкози і сечовини як єдиний показник, то можна помітити, що спостерігається закономірне підвищення її рівня з поважчанням розладів; при цьому кожен «крок» підвищення величини — статистично значущий, а найбільшу суму концентрацій глюкози і сечовини зафіксовано в групі хворих з важким АлД. Можна також відмітити, що збільшується «на сходинку» (з $p < 0,05$ до $p < 0,01$) рівень статистичної значущості змін, що відбуваються, що можна трактувати як непряме свідчення справедливості зробленого логічного об'єднання двох різних речовин — глюкози і сечовини в крові в єдине патогенетичне поняття — «основні неіонні осмотично активні речовини».

Отримані величини сумарних концентрацій основних неіонних осмотично активних речовин в крові пацієнтів дають змогу розрахувати теоретичну осмолярність крові для всіх груп спостережень. За нашими даними, в усіх хворих в СВА, як з неускладненим перебігом, так і з розвитком АлД різного

ступеня важкості, рівень осмолярності сироватки крові є в межах норми. Спостерігається достовірне підвищення рівня осмолярності крові при переході від групи пацієнтів з F10.3 до групи хворих з «класичним» АлД, тобто по суті — при ініціації делірію, що не було раніше відомо. Ускладнення клінічного перебігу захворювання та формування важкого АлД супроводжується подальшим статистично значущим підвищенням осмолярності сироватки крові. Все це вказує на те, що у хворих на АлД рівень осмолярності крові корелює з виникненням та поважчанням психічних розладів.

У невропатології, де використання NL-R має давню традицію, ще в епоху до появи методів прижиттєвої нейровізуалізації речовини головного мозку, цей індекс застосовували для диференціальної діагностики ішемічного або геморагічного характеру інсульту. Стверджувалося, що величини NL-R менше ніж 5 характерні для розладів мозкового кровообігу ішемічного генезу, а вище ніж 5 — для геморагічного [10]. Дещо несподівано, що нині, коли нейровізуалізація мозкових структур стала рутинною процедурою, знову відродився інтерес неврологів до використання NL-R для прогнозування клінічних особливостей інсультів [13, 14]. З огляду на це, цілком природним є інтерес психоневрологів до вивчення змін NL-R у осіб з алкогольною патологією.

За нашими даними, для хворих в СВА виявилася характерною вельми виражена варіабельність складу «білої крові». Величини NL-R були в межах від 0,77 од. до 20,1 од., середній показник —

5,67 ± 0,17 од. Найнижчим NL-R був у пацієнтів з F10.3, достовірно вищим — у пацієнтів з «класичним» АлД; найбільшою величиною цей параметр досягав у хворих з важким АлД. У осіб всіх вивчених груп величина NL-R виходила за межі прийнятих за норму величин. Відповідно до сучасних поглядів, це свідчить про наявність у хворих на АлД так званої «ендогенної інтоксикації». Вираженість її відповідає середньому ступеню у пацієнтів з F10.3 і «класичним» АлД, грубому ступеню — у хворих з важким АлД. Отже, якісний склад лейкоцитів крові у хворих на АлД корелює з рівнем осмолярності, а NL-R є її маркером. З огляду на це можна трактувати нечітко визначений термін «ендогенна інтоксикація» як наростаючий розлад гомеостазу, зумовлений прогресуванням збільшення осмолярності крові.

Для зручності аналізу даних ми поділили всі величини NL-R на 4 діапазони: 1-й — від 0,77 до 2,50 од.; 2-й — від 2,51 до 5,00 од.; 3-й — від 5,01 до 10,00 од.; 4-й — від 10,01 од. і вище.

У межах пошуку взаємозв'язків факторів внутрішнього середовища у хворих на АлД за методом Пірсона проведений кореляційний аналіз між сумарною концентрацією неіонних осмотично активних речовин і якісним складом лейкоцитів, а саме — NL-R. Встановлено, що така кореляційний залежність є і її сила становить 0,209. За шкалою Чеддока сила такої кореляції може бути оцінена як слабка. Водночас, кореляційний взаємозв'язок цих показників є високо достовірним ($p < 0,01$). Невелика сила кореляції може бути пояснена тим, що між зміною осмолярності крові і реакцією на неї лейкоцитів проходить певний час. Звідси випливає висновок, що якісний склад лейкоцитів регулюється змінами осмотичного стану крові. Поки невідомо — така закономірність властива тільки хворим на АлД, або вона має більш універсальний характер.

Нам вдалося математично описати раніше невідомий кількісний зв'язок між рівнем осмолярності,

зумовленої неіонними осмотично активними речовинами сироватки крові, і величинами NL-R [15]. Вона виражається такою формулою:

$$G + U = 1 \text{ ммоль/л} (\log_2 \text{NL-R} + 9,5) \quad (2),$$

де G — концентрація глюкози в сироватці крові, ммоль/л; U — концентрація сечовини в сироватці крові, ммоль/л; $NL-R$ — нейтрофільно-лімфоцитарний індекс, од.; 1 ммоль/л — коефіцієнт, що забезпечує потрібну розмірність результату; $\log_2$ — логарифм з основою 2; 9,5 — константа, розмір якої залежить від обраної системи одиниць.

Щоб перейти до розрахунку теоретичної осмолярності сироватки крові, досить трохи модифікувати наведену формулу 2, одночасно додавши до правої і лівої її частини число «280» (нормальний вміст іонних осмотично активних речовин в сироватці крові, мг-екв/л).

В результаті ми отримали нову формулу для обчислення теоретичної осмолярності сироватки крові:

$$\text{ОСК} = 1 \text{ мОсм/л} (\log_2 \text{NL-R} + 289,5) \quad (3),$$

де ОСК — осмолярність сироватки крові, мОсм/л; $NL-R$ — нейтрофільно-лімфоцитарний індекс, од.; 1 мОсм/л — коефіцієнт, що забезпечує потрібну розмірність результату; 289,5 — константа, розмір якої залежить від обраної системи одиниць.

У запропонованій формулі не використовують дані про концентрацію будь-яких осмотично активних речовин в сироватці крові. Єдиним змінним параметром є показник $NL-R$, який відображає якісний склад лейкоцитів крові.

Ми зіставили величини теоретичної осмолярності сироватки крові хворих вивчених груп, обчислені різними способами — відповідно за класичною формулою (1) та розробленою нами формулою (3). Отримані дані наведені в таблиці 3.

Таблиця 3. Зіставлення величин теоретичної осмолярності сироватки крові хворих з важким АлД і груп порівняння, обчислених різними способами

Діапазони	Середні величини NL-R, одиниць	Теоретична осмолярність сироватки крові, мОсм/л		Різниця між отриманими результатами	
		обчислена за вмістом осмотично активних речовин	обчислена за NL-R	абсолютна, мОсм/л	відносна, %
1	1,88 ± 0,036	290,34 ± 0,238	290,35 ± 0,030	–0,01	–0,0034
2	3,72 ± 0,047	291,25 ± 0,28	291,36 ± 0,018	–0,11	–0,037
3	6,86 ± 0,092	292,47 ± 0,40	292,25 ± 0,019	+0,22	+0,075
4	15,6 ± 0,74	293,55 ± 0,61	293,36 ± 0,030	+0,19	+0,065

Привертає увагу гарна відповідність величин теоретичної осмолярності сироватки крові, обчисленої різними способами: відносна похибка не перевищує сотих часток відсотка. Математична простота формули, яка описує взаємозв'язок між осмолярністю крові і якісним складом лейкоцитів, дає надію сподіватися, що є фізіологічний зв'язок між цими показниками.

З другого боку, ми вже зазначали, що і ініціація психозу в осіб у СВА, і ускладнення АлД супроводжуються закономірним підвищенням рівня осмолярності. Ми простежили, якою мірою величина $NL-R$ може бути «індикатором», що відображає клінічні показники в осіб з АлД. Результати перевірки цього припущення наведені в таблиці 4.

Таблиця 4. Відповідність величин нейтрофільно-лімфоцитарного індексу і клінічних показників у хворих на АлД

Назва ознаки	Діапазони величин нейтрофільно-лімфоцитарного індексу				Достовірність відмінностей між діапазонами		
	№ 1 «1,00—2,50»	№ 2 «2,51—5,00»	№ 3 «5,01—10,00»	№ 4 «> 10,01»	№ 1 — № 2	№ 2 — № 3	№ 3 — № 4
Тривалість періоду психічних розладів, бали	1,38 ± 0,08	1,56 ± 0,06	1,69 ± 0,06	1,9 ± 0,10	■	●	■
Оцінка проявів делірію за шкалою DRS, бали	22,4 ± 0,10	22,65 ± 0,08	22,87 ± 0,07	23,3 ± 0,14	■	■	■

Примітки: достовірність відмінностей між групами: ■ — $p < 0,05$; ● — $p < 0,01$

Встановлено, що оцінка клінічних проявів АлД за шкалою DRS закономірно зростає відповідно до величини NL-R, причому це підвищення статистично значуще при всіх послідовних переходах від діапазону до діапазону. Так само статистично достовірно збільшується тривалість періоду психічних розладів у хворих на АлД при підвищенні величини NL-R. Обґрунтовано можна стверджувати, що клінічні показники АлД міцно корелюють з рівнем осмолярності сироватки крові, а NL-R однозначно відображає ці зміни.

Цей висновок має конкретний практичний наслідок: якщо обчислення осмолярності крові за вмістом у ній осмотично активних речовин в клінічній діяльності потребує проведення декількох біохімічних досліджень, то отримання цього ж результату за величиною NL-R можливо за наявності рутинного клінічного аналізу крові.

Варто відзначити, що при обчисленні теоретичної осмолярності сироватки крові хворих на АлД ми виходили з припущення, що складова осмотичного тиску сироватки, зумовлена іонами електролітів, залишається незмінною протягом усіх етапів хвороби. У літературі є думка, яку поділяють більшість дослідників, що зміна рівня натрію в сироватці крові у хворих на АлД відбувається тільки в особливих випадках і найчастіше — в бік зниження. Це характерно для так званих «пивних алкоголіків», а також для хворих на АлД з додатковими грубими розладами внутрішнього середовища різного ґенезу (виражена гіповолемія, синдром церебральної втрати солей, синдром неадекватної секреції антидіуретичного гормону, побічні ефекти застосування антипсихотиків та ін.) [16—19]. Систематична помилка в нашому дослідженні при прийнятому допущенні можлива лише в бік заниження результату, зменшення величини осмолярності сироватки крові хворих з важким АлД і груп порівняння, зменшення статистичної значущості відмінностей між ними.

З огляду на зроблене методичне зауваження, з отриманих нами даних впливає важливий наслідок. Він полягає в тому, що розлади осмолярності крові у хворих в СВА і при АлД, як на етапі ініціації психозу, так і в період прогресування хвороби і формування важкого АлД, відбуваються в основному, а може бути і повністю, за рахунок неіонних осмотично активних речовин. Це дещо несподіваний висновок, бо осмотичність, зумовлена неіонними речо-

винами, утворює менш потужний і як би «поверхневий» шар цієї функціональної системи. Водночас безсумнівно, що неіонні осмотично активні речовини, а саме глюкоза і сечовина, відіграють свою унікальну роль у формуванні розладів гомеостазу в процесі розвитку патології у хворих з неускладненим СВА, а також при АлД різної важкості.

Список литературы

1. Интенсивная терапия: национальное руководство: в 2 т. / под ред. Б. Р. Гельфанда, А. И. Салтанова. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009.
2. Марино Пол Л. Интенсивная терапия / пер. с англ. под общей ред. А. П. Зильбера. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. 768 с.
3. Березин Т. Т. Биологическая химия / Т. Т. Березин, Б. Ф. Коровин. М. : Медицина, 1998. 617 с.
4. Алиев З. Н. Содержание нейромедиаторных аминокислот в крови больных с алкогольным делирием // Журнал неврологии и психиатрии. 2000. Т. 100, № 6. С. 62—63.
5. Alcohol withdrawal and delirium tremens in the critically ill: a systematic review and commentary / Awissi, D. K., Lebrun, G., Coursin, D. B. [et al.] // Intensive Care Med. 2013. 39, 16—30. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2758-y>.
6. Chandini S. Factors associated with delirium tremens: A retrospective chart study / S. Chandini, A. Z. Sequeira, P. J. Mathai // Muller J Med Sci Res. 2013. Vol. 4. Issue 2. P. 86—89. URL: <http://www.mjmsr.net/text.asp?2013/4/2/86/118234>.
7. Validation of the Delirium Rating Scale-revised-98: comparison with the delirium rating scale and the cognitive test for delirium / Trzepacz P. T., Mittal D., Torres R. [et al.] // J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2001; 13: 229—242. DOI: 10.1176/jnp.13.2.229.
8. Задорожний В. В. Шкала оценки длительности алкогольного делирия. В сб.: Матеріали XVIII Української наук.-практ. конф. «Довженківські читання». Харків : «Плеяда», 2018. С. 51—52.
9. Сперанский И. И. Общий анализ крови — все ли его возможности исчерпаны? Интегральные индексы интоксикации как критерии оценки тяжести течения эндогенной интоксикации, ее осложнений и эффективности проводимого лечения / И. И. Сперанский, Г. Е. Самойленко, М. В. Лобачева // Гострі та невідкладні стани в практиці лікаря. 2009. № 6 (19). С. 51—57. URL: <https://urgent.com.ua/ru-issue-article-293>.
10. Виленский Б. С. Инсульт (трудности и ошибки при диагностике и лечении) / Б. С. Виленский, Н. Н. Аносов. Л. : Медицина, 1980. 272 с.
11. Долгов В. В. Клиническая лабораторная диагностика / В. В. Долгов, В. В. Меньшиков. В 2 томах. Том 1: национальное руководство / под ред. В. В. Долгова. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. 808 с. (Серия «Национальные руководства»). URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970421314.html>.

12. Зильбер А. П. Клиническая физиология в анестезиологии и реаниматологии. М. : Медицина, 1984. 486 с.

13. Значение индекса Кребса для дифференциального диагноза у больных острыми нарушениями мозгового кровообращения / Малахов В. А., Красюк Д. А., Гетманенко А. В. [и др.] // Новости медицины и фармации, спец. вып. Неврология. 2011. № 360. С. 24. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/16551>.

14. Leukocyte Counts and Ratios Are Predictive of Stroke Outcome and Hemorrhagic Complications Independently of Infections / Semerano A., Strambo D., Martino G. [et al.] // Front Neurol. 2020 Apr 3; 11: 201. DOI: 10.3389/fneur.2020.00201.

15. Патент на корисну модель 145599. МПК А61В 5/16, А61В 18/02, А61К 31/00, А61Р 25/18. Спосіб визначення загальної осмолярності крові / Задорожний В. В. (UA); / заявник та патентовласник ДУ ІНПН НАМН України (UA). Заявл. 25.09.2020. Опубл. 28.12.2020, бюл. № 21.

16. Leopolder-Ochsendorf A. Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion durch Alkoholentzug. Eine seltene Ursache der Hyponatriämie [Inappropriate ADH secretion caused by alcohol withdrawal: a rare cause of hyponatremia] / A. Leopolder-Ochsendorf, K. H. Holtermüller // Dtsch Med Wochenschr. 1989 Oct 20; 114 (42): 1612—5. German. DOI: 10.1055/s-2008-1066804.

17. Harrigan M. R. Cerebral salt wasting syndrome: a review. Neurosurgery. 1996 Jan; 38 (1): 152-60. DOI: 10.1097/00006123-199601000-00035.

18. Mechanisms of hyponatraemia in alcohol patients / Liamis G. L., Milionis H. J., Rizos E. C. [et al.] // Alcohol Alcohol. 2000 Nov-Dec; 35(6): 612—6. DOI: 10.1093/alcalc/35.6.612.

19. Ali S. N. Hyponatremia in Association with Second-Generation Antipsychotics: A Systematic Review of Case Reports / S. N. Ali, L. A. Bazzano // Ochsner Journal. 2018. 18: 230—235. DOI: 10.31486/toj.17.0059.

Надійшла до редакції 22.07.2021

ЗАДОРОЖНИЙ Володимир Володимирович, кандидат медичних наук, провідний науковий співробітник відділу невідкладної психіатрії і наркології Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна; e-mail: zadorozhnyi_vladimir@ukr.net

ZADOROZHNYI Volodymyr, MD, PhD, Leading Researcher of the Department Emergency Psychiatry and Narcology of the State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: zadorozhnyi_vladimir@ukr.net

*Ю. В. Лященко, Л. М. Юр'єва***ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ПОРУШЕНЬ СНУ ПРИ ТРИВОЖНО-ДЕПРЕСИВНИХ РОЗЛАДАХ НЕВРОТИЧНОГО ТА ОРГАНІЧНОГО ҐЕНЕЗУ***Ю. В. Лященко, Л. Н. Юр'єва***Эффективность лечения нарушений сна при тревожно-депрессивных расстройствах невротического и органического генеза***Yu. Liashchenko, L. Yuryeva***The effectiveness of the treatment of sleep disturbances in anxiety-depressive disorders of neurotic and organic genesis**

Порушення сну є однією з найчастіших скарг у хворих в загальномедичній практиці. Найбільша коморбідність дисомній помічена з тривожними і тривожно-депресивними розладами. Між ними виявлений двоспрямований взаємозв'язок, що свідчить про те, що порушення сну і тривожно-депресивні розлади можуть посилювати перебіг один одного, ускладнювати лікування і провокувати рецидив. Метою цього дослідження є оцінка ефективності лікування порушень сну у хворих на тривожно-депресивні розлади невротичного і органічного ґенезу. Для досягнення поставленої мети було досліджено 120 хворих на тривожно-депресивні розлади з порушеннями сну (60 хворих з розладами невротичного ґенезу і 60 — з розладами органічного ґенезу), які були розподілені на 4 групи залежно від ґенезу захворювання та схеми лікування. Оцінку динаміки корекції порушень сну проводили за допомогою клініко-психопатологічного методу, доповненого шкалою тяжкості інсомнії (Morin Ch.), методів описової та аналітичної статистики. Встановлено, що більш ефективним було комбіноване лікування (психофармакотерапія і психотерапія) порушень сну у хворих на тривожно-депресивні розлади невротичного і органічного ґенезу, порівняно з хворими, які отримували тільки фармакологічне лікування, спрямоване на корекцію основного захворювання. Отже, в лікуванні тривожно-депресивних розладів з порушеннями сну треба надавати особливу увагу корекції інсомнії.

Ключові слова: порушення сну, лікування, тривожно-депресивний розлад, органічний тривожний розлад

Нарушения сна являются одной из наиболее частых жалоб у больных в общемедицинской практике. Наибольшая коморбидность диссомний замечена с тревожными и тревожно-депрессивными расстройствами. Между ними выявлена двунаправленная взаимосвязь, что говорит о том, что нарушения сна и тревожно-депрессивные расстройства могут усугублять течение друг друга, затруднять лечение и провоцировать рецидив. Целью настоящего исследования является оценка эффективности лечения нарушений сна у больных тревожно-депрессивными расстройствами невротического и органического генеза. Для достижения поставленной цели было исследовано 120 больных тревожно-депрессивными расстройствами с нарушениями сна (60 больных с расстройствами невротического генеза и 60 — с расстройствами органического генеза), которые были распределены на 4 группы в зависимости от генеза заболевания и схемы лечения. Оценку динамики коррекции нарушений сна проводили с помощью клинико-психопатологического метода, дополненного шкалой тяжести инсомнии (Morin Ch. M.), методов описательной и аналитической статистики. Установлено, что более эффективным было комбинированное лечение (психофармакотерапия и психотерапия) нарушений сна у больных тревожно-депрессивными расстройствами невротического и органического генеза, в сравнении с больными, которые получали только фармакологическое лечение, направленное на коррекцию основного заболевания. Таким образом, в лечении тревожно-депрессивных расстройств с нарушениями сна необходимо уделять особое внимание коррекции инсомнии.

Ключевые слова: нарушение сна, лечение, тревожно-депрессивное расстройство, органическое тревожное расстройство

Sleep disturbance is one of the most frequent complaints of patients in general medical practice. The highest comorbidity of dysomnias was observed with anxiety and anxiety-depressive disorders. A bi-directional relationship has been found, suggesting that sleep disorders and anxiety-depressive disorders may aggravate each other, complicate treatment and provoke a relapse. The aim of this study was to evaluate the efficacy of the treatment of sleep disorders in patients with neurotic and organic anxiety-depressive disorders. In order to reach this goal 120 patients with anxiety-depressive disorders with sleep disorders (60 patients with disorders of neurotic genesis and 60 — with disorders of organic genesis), who were divided into 4 groups according to the genesis of the disorder and the treatment regimen, were studied. The evaluation of the dynamics of sleep disturbance correction was carried out using clinical and psychopathological methods supplemented by the Insomnia Severity Scale (Morin Ch. M.), descriptive and analytical statistical methods. It was found that combined treatment (psycho-pharmacotherapy and psychotherapy) of sleep disorders in patients with anxiety-depressive disorders of neurotic and organic genesis was more effective compared to patients who received only pharmacological treatment aimed at the correction of the underlying disease.

Key words: sleep disorder, treatment, anxiety-depressive disorder, organic anxiety disorder

Сьогодні порушення сну стали однією з провідних загальномедичних проблем. Це пов'язано з їх кількісним збільшенням і великим поширенням в популяції, складністю ґенезу, труднощами терапії та профілактики [1].

Розлади сну пов'язані з підвищенням рівня тривожності. Близьке розташування структур, що відповідають за регуляцію сну й емоційного стану, зумовлює високу коморбідність тривожних розладів і порушень сну. Також висока тривожність є одним із чинників хронічної інсомнії [2, 3].

Тривожні розлади в межах психічної патології спостерігаються при ендогенній, екзогенній і органічній патології. В одному з досліджень було виявлено, що у хворих з невротичними тривожними розладами достовірно вищими були показники «Інтегративного тесту тривожності» за шкалами «Емоційний дискомфорт» і «Соціальні реакції захисту». У хворих на тривожні органічні розлади достовірно вищими були показники за шкалами «Астенічний компонент тривоги» і «Тривожна оцінка майбутнього» [4].

Взаємозв'язок порушень сну з тривожними розладами відзначається, з одного боку, коли діссоннії можуть провокувати розвиток тривожних розладів, а з другого — коли початок тривожного розладу передую початку порушень сну. Скарги на проблеми, пов'язані зі сном, характерні для пацієнтів з усіма захворюваннями, що належать до групи тривожних розладів [5, 6].

Окрім того, безсоння було підтверджене як чинник ризику розвитку психічних розладів в майбутньому, де люди, які повідомляють про безсоння або погану якість сну, можуть піддаватися більш високому ризику рецидиву депресії протягом усього життя [7—9].

Однак, незважаючи на міцний взаємозв'язок між тривожно-депресивними розладами і порушеннями сну, що їх супроводжують, а так само те, що вони можуть взаємно погіршувати перебіг один одного і провокувати рецидив, уваги корекції розладів сну при цих захворюваннях надається недостатньо.

Мета дослідження: оцінка ефективності лікування порушень сну у хворих на тривожно-депресивні розлади різного генезу з порушеннями сну.

Досліджено 120 хворих на тривожно-депресивні розлади різного генезу (60 хворих із розладами невротичного генезу та 60 хворих — із розладами органічного генезу), які відповідно до застосованої схеми лікування були розподілені на 4 групи (рис. 1).

Основними групами з досліджуваним варіантом медичного втручання (психофармакотерапія + психотерапія) були група 1 та група 3, а групами порівняння/контролю зі стандартним підходом до лікування — відповідно групи 2 та 4 (психофармакотерапія). Розподіл хворих на основну групу та групу контролю був випадковим, завдяки чому забезпечувалася рандомізація.

Кожен хворий був обстежений у динаміці 4 рази: 1 обстеження — первинний огляд на початку лікування; 2 обстеження — після двох тижнів лікування від початку лікування; 3 обстеження — через місяць

від початку лікування; 4 обстеження — через 3 місяці від початку лікування.

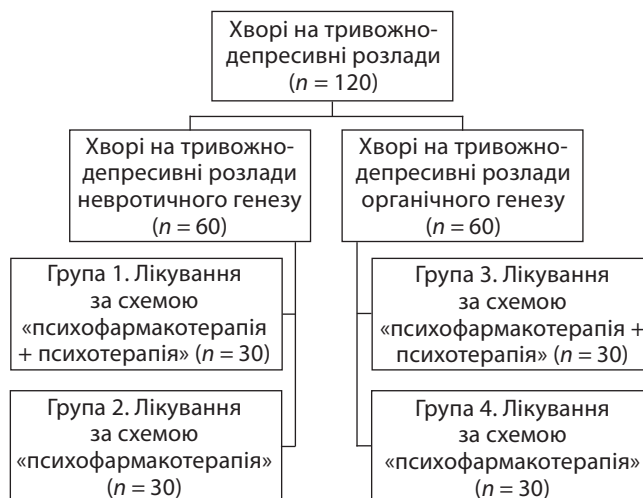


Рис. 1. Розподіл хворих на групи дослідження

Досліджування проводили за допомогою клініко-психопатологічного методу, який був доповнений психометричною шкалою тяжкості інсомнії Ch. Morin [10], методів описової та аналітичної статистики [11].

Статистичне оброблення результатів дослідження проводили за допомогою персонального комп'ютера з використанням програмних продуктів Microsoft Excel (Microsoft Office 2016 Professional Plus, Open License 67528927), STATISTICA 6.1 (StatSoftInc., серійний № AGAR909E415822FA) та MedCalc Statistical Software trial version 20.009 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2021).

Групи не мали істотних відмінностей за характеристиками ($p > 0,05$), окрім віку, але ці розбіжності не є перешкодою для порівняння груп, оскільки між основними та їх контролями розбіжностей виявлено не було ($p > 0,05$) (табл. 1).

Таблиця 1. Загальні характеристики обстежених хворих

Характеристики	Усі обстежені	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4	p
Загальна кількість, n (%)	120 (100,0)	30 (25,0)	30 (25,0)	30 (25,0)	30 (25,0)	—
Стать, n (%)						
жінки	100 (83,3)	24 (80,0)	25 (83,3)	26 (86,7)	25 (83,3)	0,923
чоловіки	20 (16,7)	6 (20,0)	5 (16,7)	4 (13,3)	5 (16,7)	
Сімейний стан, n (%)						
одинаки	38 (31,7)	10 (33,3)	10 (33,3)	13 (43,3)	5 (16,7)	0,166
у шлюбі	82 (68,3)	20 (66,7)	20 (66,7)	17 (56,7)	25 (83,3)	
Освіта, n (%)						
вища	106 (88,3)	27 (90,0)	26 (86,7)	25 (83,3)	28 (93,3)	0,655
середня спеціальна	14 (11,7)	3 (10,0)	4 (13,3)	5 (16,7)	2 (6,7)	
Місце проживання, n (%)						
місто	114 (95,0)	28 (93,3)	28 (93,3)	28 (93,3)	30 (100)	0,551
село	6 (5,0)	2 (6,7)	2 (6,7)	2 (6,7)	0 (0)	
Епізод, n (%)						
первинний	98 (81,7)	28 (93,3)	23 (76,7)	22 (73,3)	25 (83,3)	0,197
повторний	22 (18,3)	2 (6,7)	7 (23,3)	8 (26,7)	5 (16,7)	

Примітка: p — розбіжності між групами за критерієм χ^2 Пірсона

Оцінку тяжкості безсоння у обстежених хворих проводили за індексом тяжкості інсомнії (ITI) — Insomnia Severity Index (ISI), який був розроблений і валідизований (чутливість тесту — 86,1 %, специфічність тесту — 87,7 %) Ch. Morin і співавт. та дає змогу оцінити характер, тяжкість та вплив безсоння [10].

Обстежені пацієнти зазначили, що протягом місяця перед початком лікування переважна більшість з них мали тяжкі проблеми із засипанням (72,5 % серед усіх обстежених пацієнтів), із переривчастим сном (62,5 %), з надто раннім пробудженням (51,7 %), 82,5 % були незадоволені сном, відчували неабиякий вплив проблем зі сном на звичайну працездатність (82,5 %) і якість життя (55,8 %) та дуже хвилювалися через це (66,7 %).

Щодо розбіжностей між групами під час відповідей на запитання ITI при 1-му обстеженні, спостерігалися розбіжності між групами ($p < 0,01$) у відповідях на запитання щодо проблем занадто раннього пробудження, впливу проблем зі сном на якість життя, стурбованості щодо проблеми зі сном (більші — у групах хворих з порушеннями органічного ґенезу), ступеню задоволеності сном (вища — у групах хворих з порушеннями невротичного ґенезу).

На початковому етапі спостереження за пацієнтами тяжкість інсомнії становила 21,0 (19,0; 21,0) балів в середньому, що відповідало середній тяжкості клінічного безсоння у 93,3 % пацієнтів (табл. 2; рис. 2, 3).

Таблиця 2. Рівень тяжкості інсомнії за опитувальником ITI Morin (середні бали)

Me (25 %; 75 %)	Усі обстежені	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4	p
До лікування	20,0 (17,0; 21,0)	19,0 (17,0; 20,0)	17,0 (16,0; 20,0)	21,0 (19,0; 21,0)	20,0 (18,0; 21,0)	$p < 0,001$ $p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
Через 2 тижні після лікування	13,0 (12,0; 14,0)	12,0 (11,0; 13,0)	14,0 (12,0; 14,0)	12,0 (12,0; 13,0)	13,0 (12,0; 14,0)	$p < 0,001$ $p_{1-2} = 0,007$ $p_{2-3} = 0,043$
Через місяць після лікування	6,0 (4,0; 7,0)	3,0 (2,0; 5,0)	6,0 (6,0; 7,0)	5,5,0 (3,5,0; 6,0)	7,0 (6,0; 8,0)	$p < 0,001$ $p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$
Через 3 місяці після лікування	3,0 (2,0; 4,0)	2,0 (1,0; 3,0)	3,0 (3,0; 4,0)	2,0 (2,0; 3,0)	5,0 (4,0; 6,0)	$p < 0,001$ $p_{1-2} = 0,012$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$
p*	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	—

Примітки. p — розбіжності між групами за непараметричним дисперсійним аналізом Краскала — Уолліса (KW-H); При виявленні розбіжностей за дисперсійним аналізом проведено попарні порівняння за критерієм Дана: p_{1-2} — між 1-ю та 2-ю групою; p_{1-3} — між 1-ю та 3-ю групою; p_{1-4} — між 1-ю та 4-ю групою; p_{2-3} — між 2-ю та 3-ю групою; p_{2-4} — між 2-ю та 4-ю групою; p_{3-4} — між 3-ю та 4-ю групою; p* — розбіжності за непараметричним дисперсійним аналізом ANOVA Фрідмана для повторних вимірів

Найбільші загальні бали за тестом ITI перед лікуванням були у хворих 3-ї групи, що суттєво перевищували відповідні показники у 1-й та 2-й групах ($p \leq 0,001$). У 3-й групі на початковому етапі була найбільша частка хворих (23,3 %) із клінічним тяжким безсонням. Треба зазначити, що у групах хворих з порушеннями невротичного ґенезу тяжких форм інсомнії взагалі не було, реєструвалося переважно безсоння середньої тяжкості. Вже через 2 тижні після лікування у більшості з обстежених (83,3 %) визначалося незначне, нижче порогового рівня безсоння.

У цей період найвищі середні бали тяжкості інсомнії були зафіксовані у 2-й групі обстеження, що суттєво перевищували показники у 3-й та 1-й групах обстеження ($p < 0,05$). Це вказує на перевагу використаного у 1-й групі комбінованого підходу до лікування. Ця перевага простежувалася і через один та три місяці після лікування, коли у 1-й групі визначалися статистично суттєво нижчі показники порівняно з 2-ю, а в 3-й — статистично суттєво нижчі порівняно з 4-ю групою ($p < 0,05$) (див. табл. 2).

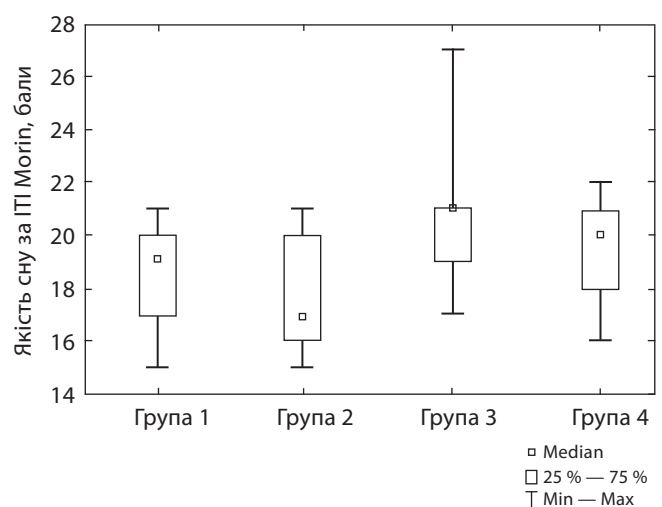


Рис. 2. Оцінка якості сну за опитувальником ITI Morin при першому обстеженні пацієнтів до лікування (середні бали — медіана, міжквартильний розмах та мінімальна і максимальна величини)

Під час останнього обстеження залишилося лише 3,3 % пацієнтів із 3-ї групи, що мали незначне безсоння, у решті спостерігалася нормалізація сну. Найменші середні бали тяжкості інсомнії визначалися у 1-й та 3-й групах.

Відповідно до рекомендацій Ch. Morin та співавт. щодо визначення клінічної значущості зменшення тяжкості інсомнії, за головний (первинний) критерій ефективності терапії брали зниження показника ITI на 8 балів та більше порівняно з показником перед початком лікування. Відсутність відповіді на лікування фіксувалася при зниженні показника ITI менш ніж на 8 балів порівняно з показником перед початком лікування.

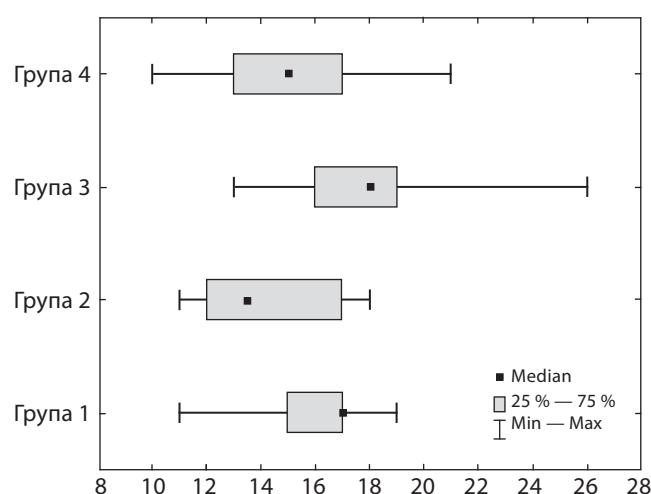


Рис. 3. Ефективність терапії за опитувальником ITI Morin при 4-му обстеженні пацієнтів після 3-х місяців лікування порівняно з початковими даними

Згідно з отриманими даними, за весь період лікування — в усіх обстежених отримана клінічна ефективність використаних підходів, оскільки в усіх пацієнтів тяжкість інсомнії зменшилася більше ніж на 8 балів, в середньому — на 16,0 (14,0; 18,0) балів. У 1-й групі наприкінці спостереження показник зменшився в середньому на 17,0 (15,0;

17,0) балів, що статистично значущо ($p = 0,043$) перевищувало відповідний показник 2-ї групи — 13,5 (12,0; 17,0) балів; у 3-й групі — 18,0 (16,0; 19,0) балів, що суттєво перевищувало ($p < 0,001$) відповідний показник 4-ї групи — 15,0 (13,0; 17,0) балів (див. рис. 3).

Ефективність терапії та перевага застосування комбінованого підходу простежувалися вже через 2 тижні від початку лікування — зменшення середньої оцінки тяжкості інсомнії у 1-й групі становило 7,0 (6,0; 7,0) балів, тоді як у 3-й — 4,0 (3,0; 5,0) бали зі статистично значущими розбіжностями між ними ($p < 0,001$); між 3-ю та 4-ю групами статистично значущих розбіжностей не виявлено, однак у 3-й групі спостерігалася більш інтенсивне зниження показника ITI — 8,0 (6,0; 9,0) балів проти 6,0 (5,0; 8,0) балів відповідно. Суттєве переважання ефективності в обох групах комбінованого лікування «психофармакотерапія + психотерапія» проти ізолюваного «психофармакотерапія» відбулося через місяць після початку терапії: 1-а група порівняно з 2-ю — 15,0 (13,0; 16,0) балів та 11,0 (10,0; 14,0) балів ($p < 0,001$); 3-я група порівняно з 4-ю — 15,5 (13,0; 17,0) балів та 12,5 (10,0; 14,0) балів ($p < 0,001$).

За результатами однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA повторних вимірів (табл. 3, рис. 4), визначено, що спостерігаються два джерела варіабельності індексу тяжкості інсомнії — рівні вимірювань на різних етапах (динаміка) та змінна схеми лікування (група спостереження).

Ступінь впливу використаних підходів до лікування (групи спостереження) на змінність тяжкості інсомнії становить $\eta^2 = 20,19\%$ ($p < 0,001$); часового фактора — $\eta^2 = 95,8\%$ ($p < 0,001$), а спільного впливу схеми лікування та часу лікування — $\eta^2 = 22,67\%$ ($p < 0,001$), що вказує на ефективність використаного підходу до лікування та його прояв через певний період часу.

Щодо терміну, коли спостерігається найбільший ступінь впливу групового фактора, то вплив терапії — найбільший через місяць після лікування — 29,11 %.

Таблиця 3. Результати ANOVA повторних вимірів впливу схеми лікування (групи дослідження) на індекс тяжкості інсомнії у обстежених хворих

Джерела варіабельності	Сума квадратів SS	df (ступінь свободи)	Середні квадрати MS	F (критерій Фішера)	p	η^2 (ступінь впливу)
Вільний член	48060,02	1	48060,02	7686,511	< 0,001	98,51
Група	183,44	3	61,15	9,780	< 0,001	20,19
Похибка	725,29	116	6,25	—	—	—
Динаміка ITI	19043,81	3	6347,94	2648,752	< 0,001	95,8
Група × ITI	244,44	9	27,16	11,333	< 0,001	22,67
Похибка	834,01	348	2,40	—	—	—

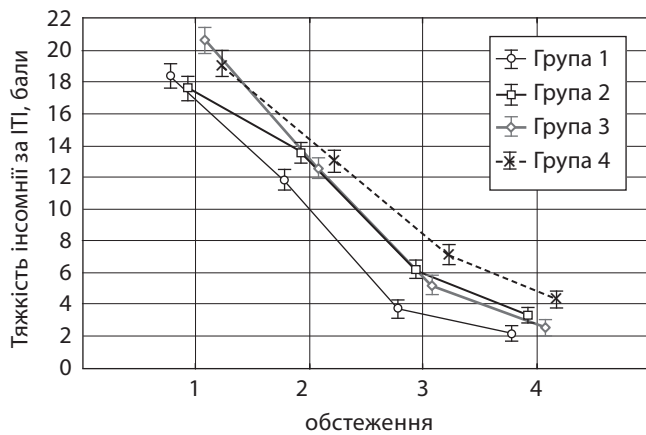


Рис. 4. Динаміка тяжкості інсомнії за опитувальником ITM Morin (бали) на різних етапах лікування у обстежених хворих за групами дослідження (М та 95 % ДІ — середня арифметична та 95 % довірчий інтервал)

Отже, можна зазначити суттєвий вплив комбінованого лікування на зниження важкості інсомнії.

За результатами проведеного дослідження встановлено, що комбінована терапія порушень сну при тривожно-депресивних розладах є більш ефективною. З огляду на двоспрямований зв'язок цих розладів, під час лікування варто застосовувати комплексний підхід та особливу увагу треба надавати безпосередньо корекції порушень сну.

Список літератури

1. Михайлов Б. В., Кудинова Е. И. Клиника, диагностика, принципы терапии нарушений сна // Украинский журнал «Чоловіче здоров'я, гендерна та психосоматична медицина». 2017. № 1—2(5). URL: http://ujmh.org/pdf/1-2_2017/16.pdf.
2. Пчелина П. В., Полуэктов М. Г. Расстройства сна и тревога // Эффективная фармакотерапия. Неврология. Спецвыпуск «Сон и его расстройства — 5». 2017. Т. 35. С. 32—40. URL: https://umedp.ru/articles/rasstroystva_sna_i_trevoga.html.
3. Sleep and mental disorders: A meta-analysis of polysomnographic research / Baglioni C., Nanovska S., Regen W., Spiegelhalter [et al.] // Psychol Bull. 2016. Vol. 142(9). P. 969—990. DOI: <https://doi.org/10.1037/bul0000053>.
4. Марута Н. О., Панько Т. В. Особенности диагностики и терапии тревожных расстройств невротического та органического генеза // Украинский вестник психоневрологии. 2013. Т. 21, вып. 1 (74). С. 75—82. URL: <https://uvnpn.com.ua/upload/iblock/ead/eadadd2e6f00ebfc9b776be845e45d37.pdf>.
5. Нарушения сна при тревожных и тревожно-депрессивных расстройствах / Г. В. Ковров, М. А. Лебедев, С. Ю. Палатов [и др.] // Медицинское обозрение. 2015. № 10. С. 530. URL: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Narusheniya_sna_

pri_trevoghnyh_i_trevoghno-depressivnyh_rasstroystvah/#ix-zz75gCRT8WD.

6. Subjective and Objective Sleep Quality Modulate Emotion Regulatory Brain Function in Anxiety and Depression / Klumpp H., Roberts J., Kapella M. C. [et al.] // *Depress Anxiety*. 2017. Vol. 34(7). P. 651—660. DOI: <https://doi.org/10.1002/da.22622>.

7. Dolsen M. R., Asarnow L. D., & Harvey A. G. Insomnia as a Transdiagnostic Process in Psychiatric Disorders // *Current Psychiatry Reports*. 2014. Vol. 16 (9). P. 471. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11920-014-0471-y>.

8. Laudon M., & Frydman-Marom A. Therapeutic Effects of Melatonin Receptor Agonists on Sleep and Comorbid Disorders // *International Journal of Molecular Sciences*. 2014. Vol. 15(9). P. 15924—15950. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms150915924>.

9. Prevalence and Predictors of Prescription Sleep Aid Use among Individuals with DSM-5 Insomnia: The Role of Hyperarousal / Pillai V., PhD, Cheng P., PhD, Kalmbach D. A. [et al.] // *Sleep*. 2016. Vol. 39(4). P. 825—832. DOI: <https://doi.org/10.5665/sleep.5636>.

10. Morin Ch. M., Belleville G., Bélanger L., Ivers H. The Insomnia Severity Index: psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response. *Sleep*. 2011. Vol. 34(5). P. 601—608. DOI: [10.1093/sleep/34.5.601](https://doi.org/10.1093/sleep/34.5.601).

11. Гржибовский А. М., Иванов С. В., Горбатова М. А. Сравнение количественных данных трех и более парных выборок с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS: параметрические и непараметрические критерии // *Наука и Здравоохранение*. 2016. № 5. С. 5—29. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sravnenie-kolichestvennyh-dannyh-treh-i-bolee-parnyh-vyborok-s-ispolzovaniem-programmnogo-obespecheniya-statistica-i-spss/viewer>.

Надійшла до редакції 27.07.2021

ЛЯЩЕНКО Юлія Вікторівна, аспірант кафедри психіатрії, наркології та медичної психології Дніпровського державного медичного університету (ДДМУ), м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: julialyschenko@i.ua

ЮР'ЄВА Людмила Миколаївна, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри психіатрії, наркології та медичної психології ДДМУ, м. Дніпро, Україна; e-mail: lyuryeva@teleport.com

LIASHCHENKO Yuliia, Postgraduate Student of Department of Psychiatry, Narcology and Medical Psychology of Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: julialyschenko@i.ua

YURYEVA Lyudmyla, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department of Psychiatry, Narcology and Medical Psychology of Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: lyuryeva@teleport.com

В. В. Огоренко, Р. М. Тимофеев, А. В. Шорніков
АГРЕСИВНА ПОВЕДІНКА: ВІД ТЕОРІЇ ДО ПРАКТИКИ

В. В. Огоренко, Р. Н. Тимофеев, А. В. Шорніков
Агрессивное поведение: от теории к практике

V. V. Ogorenko, R. M. Tymofeyev, A. V. Shornikov
Aggressive behavior: from theory to practice

Проблема прогнозування агресивної поведінки залишається актуальною, попри десятиліття вивчення агресії. Велика кількість теорій та моделей виникнення агресії не дають змоги усебічно пояснити появу агресивної поведінки. Об'єднана теорія агресивної поведінки пропонує розцінювати агресію як баланс провокаційних і обмежувальних чинників, основою яких є адаптаційні проблеми: утримання сексуального партнера, повернення сексуального партнера, отримання доступу до недоступного сексуального об'єкта, просування по ієрархії підпорядкування, захист проти нападу, боротьба за ресурси, нанесення шкоди одностатевому конкуренту. Як чинники агресивної поведінки розглядають рівень фізіологічного збудження, негативне або позитивне підкріплення агресивної поведінки в минулому, стан фрустрації, аверсивні подразники, домінуючу емоцію.

Відповідно до запропонованої теорії, пропонується шкала прогнозування агресивної поведінки, яка дає змогу визначити ймовірність появи агресивної поведінки, а також її динаміку. Шкала прогнозування агресивної поведінки — легка в використанні, не займає багато часу та надає кількісну оцінку та оцінку ймовірності розвитку агресії.

Ключові слова: агресія, об'єднана теорія агресивної поведінки, шкала прогнозування агресивної поведінки

Проблема прогнозирования агрессивного поведения остается актуальной, несмотря на десятилетия изучения агрессии. Большое количество теорий и моделей возникновения агрессии не позволяет всесторонне объяснить появление агрессивного поведения. Объединенная теория агрессивного поведения предлагает расценивать агрессию как баланс провоцирующих и лимитирующих факторов, в основе которых находятся адаптационные проблемы: удержание сексуального партнера, возвращение сексуального партнера, получение доступа к недоступному сексуальному объекту, продвижение по иерархии подчинения, защита от нападения, борьба за ресурсы, нанесение вреда однополому конкуренту. В качестве факторов агрессивного поведения рассматривают уровень физиологического возбуждения, отрицательное или положительное подкрепление агрессивного поведения в прошлом, состояние фрустрации, аверсивные раздражители, доминирующую эмоцию.

Исходя из предложенной теории, предлагается шкала прогнозирования агрессивного поведения, которая дает возможность определять вероятность появления агрессивного поведения, а также его динамику. Шкала прогнозирования агрессивного поведения — легка в использовании, не занимает много времени и дает возможность получать количественную оценку и оценку вероятности развития агрессии.

Ключевые слова: агрессия, объединенная теория агрессивного поведения, шкала прогнозирования агрессивного поведения

The problem of aggressive behaviour predicting remains important after decades of studying aggression. A large quantity of aggression theories and models do not allow to fully explain the aggressive behaviour emergence. Unified theory of aggressive behaviour proposes to regard aggression as a balance of provoking and limiting factors, which are based on adaptive problems: retention of a sexual partner, co-opting the resources of others, defending against attack, inflicting costs on same-sex rivals, negotiating status and power hierarchies, deterring rivals from future aggression, deterring mates from sexual infidelity. Factors of aggressive behaviour include the level of physiological arousal, negative or positive reinforcement of aggressive behaviour in the past, a state of frustration, aversive stimuli and the dominant emotion.

Based on the proposed theory, a aggressive behaviour predicting scale is proposed, which allows to calculate the probability of aggressive behaviour, as well as its dynamics. The aggressive behaviour predicting scale is easy to use, does not take much time and allows to quantify and assess the probability of aggression.

Keywords: aggression, unified theory of aggressive behaviour, aggressive behaviour predicting scale, aggressive behaviour

Агресія є дуже поширеним явищем в світі. Агресія є неодмінною передумовою насильства, але не завжди їм супроводжується. Істотна частина досліджень спрямовані на прогнозування саме насильства, проте, на нашу думку, варто спрямовувати зусилля на прогнозування саме агресії, яка ще не проявилася насильством.

Агресивна поведінка сформувалася за багато років еволюції і є еволюційною відповіддю на певні адаптаційні проблеми, які можуть виникати в онтогенезі. Розрізняють такі адаптаційні проблеми, щодо яких в процесі еволюції сформувалося еволюційне рішення з використанням агресивної поведінки та насильства: захист проти нападу, втримання

сексуальних партнерів, повернення партнерів, нанесення шкоди одностатевим конкурентам, домінування та ієрархія, боротьба за ресурси, доступ до сексуально недоступних об'єктів тощо [1].

Агресія — це поведінка яка спрямована на адаптацію людини через задоволення актуальної потреби в умовах стресу, фрустрації або депривації. Агресію треба відрізняти від **агресивності**, яка є готовністю людини до проявів агресії [2].

Є велика кількість теорій та моделей виникнення агресії, серед яких частіше виокремлюють: психодинамічну теорію З. Фрейда [3], теорію агресії Адлера, соціодинамічну теорію Хорні [4], фрустраційну теорію [5], аверсійно-стимульовану агресію [6], когнітивну модель агресії [6], афективно-динамічну модель [2], модель перенесення збудження [7]

та модель агресивної поведінки залежно від рівня фізіологічного збудження [8], теорію оперантного обумовлення агресії [9, 10], модель соціального навчання агресивної поведінки [11], еволюційно-психологічну модель агресивної поведінки [1]. Усі ці теорії висвітлюють окремі аспекти агресивної поведінки: яким способом окремі психічні процеси відображають окремі властивості навколишнього світу. Через це виникає практична потреба з'єднати розрізнені теорії в одну, яка найточніше зможе описати та, що важливо, передбачити агресивну поведінку, особливо відповідно до біопсихосоціальної моделі [12] (рис. 1).

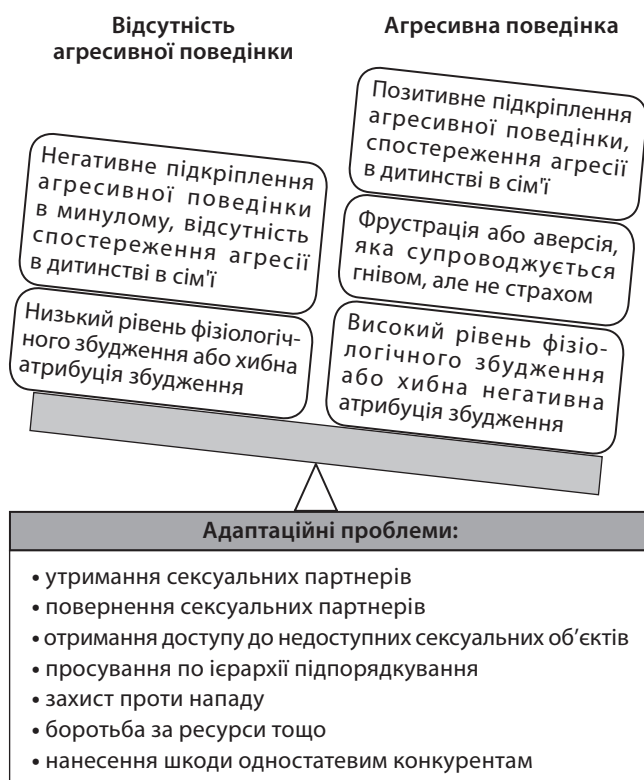


Рис. 1. Об'єднана теорія агресивної поведінки (Р. М. Тимофєєв)

Розглянемо механізми виникнення агресивної поведінки. Передумовою агресії є адаптаційна проблема [1], яка, наприклад, проявляється у тому, що бракує певного ресурсу, коли є велика кількість «конкурентів», які претендують на нього. З позиції еволюціоналізму визначено, що для розв'язання певних адаптаційних проблем є рішення у вигляді агресивної поведінки [1]. Ймовірність появи агресивної поведінки залежить від таких чинників:

— рівень фізіологічного збудження (чим вище рівень емоційного збудження — тим більш вірогідною є агресія) [8] та/або хибна атрибуція цього збудження (якщо причиною психічного збудження вважається інша особа, то ймовірність агресивної поведінки збільшується, та навпаки);

— негативне або позитивне підкріплення агресивної поведінки в минулому (якщо агресія при-

зводила то розв'язання проблеми та задоволення потреб, то ризик агресивної поведінки збільшується) [8];

— стан фрустрації або аверсивні подразники (біль, шум, тютюновий дим тощо) [8] та домінування емоції гніву, але не страху внаслідок цього (гнів збільшує ймовірність агресивної поведінки, поява страху зменшує таку ймовірність) [8].

Отже, ймовірність появи агресивної поведінки залежить від балансу чинників, що підвищують агресивну поведінку, та чинників, що її зменшують.

Практична значущість будь-якої теорії агресивної поведінки має полягати не тільки в описі усіх її аспектів, а й у здатності до прогнозування виникнення агресивної поведінки та її динаміки. Наявні методики прогнозування агресії не повною мірою можуть задовольнити потреби клініциста як в лінгвістичному (відсутність української версії), так і в клінічному аспекті, оскільки більшою мірою спрямовані на прогнозування насильства (HCR-20, V-RISK-10), чи побудовані у вигляді самозвіту без шкали брехні (BPAQ-24) [13—15].

Під час використання опитувальників прогнозування насильства й агресії треба бути обачними щодо їх сили і пояснювальної цінності, оскільки деякі з пунктів є анамнестичними і не прогнозують насильство [16].

З огляду на це ми розробили шкалу прогнозування агресивної поведінки (Tymofeyev — Shornikov aggressive behavior prognostic scale) відповідно до запропонованої об'єднаної теорії агресивної поведінки (рис. 2). Шкала прогнозування агресивної поведінки призначена для оцінки ступеня ризику виникнення агресії в кожній конкретній ситуації, ризик агресивної поведінки треба обчислювати для кожної проблеми окремо, і ця шкала не призначена для оцінки рівня агресивності як риси особистості.

Шкала має структурований характер та складається з десяти запитань, відповідь на кожне з них передбачає кількісну оцінку від -2 до +7 балів. Досліджування за шкалою проводить та інтерпретує дослідник, але її можна адаптувати для самооцінки. Позитивним аспектом запропонованої шкали є простота і швидкість її заповнення.

Оцінка та інтерпретація результатів

Оцінку проводять підсумовуванням усіх додатних та від'ємних балів.

0 балів — ризик ймовірності агресивної поведінки не визначений;

від -10 до -1 бала — ймовірність агресивної поведінки незначна (чим більше негативних балів, тим нижча ймовірність агресивної поведінки);

від +1 до +22 балів — ймовірність агресивної поведінки висока (чим більше позитивних балів, тим вища ймовірність агресивної поведінки).

NB. Якщо наявна проблема не належить до адаптаційних, то оцінку за цією шкалою не проводять, ризик агресивної поведінки — не визначений.

1. Чи є в людини адаптаційна проблема? (утримання сексуального партнера, повернення сексуального партнера, отримання доступу до недоступного сексуального об'єкта, просування по ієрархії підпорядкування, захист проти нападу, боротьба за ресурси, нанесення шкоди одностатевому конкуренту) За кожну проблему +1 бал (max 7 балів), якщо немає жодної адаптаційної проблеми — ризик ймовірності агресивної поведінки не визначений, подальшу оцінку не проводять	
↓	
2. Оцініть рівень емоційного збудження у людини: Низький (–1 бал) Помірний (+1 бал) Значний (+2 бали)	
↓	
3. Чи пов'язує людина своє емоційне збудження з проблемою? Ні (–1 бал) Так (+1 бал)	
↓	
4. Оцініть ступінь гніву у людини: Немає (–1 бал) Помірний (+1 бал) Значний (+2 бали)	
↓	
5. Оцініть ступінь страху у людини: Немає (+1 бал) Помірний (–1 бал) Значний (–2 бали)	
↓	
6. Чи було насильство в сім'ї між батьками? Ні (–1 бал) Так (+1 бал)	
↓	
7. Чи було насильство щодо хворого в дитинстві? Ні (–1 бал) Так (+1 бал)	
↓	
8. Чи відчуває людина роздратованість, огиду, біль, нудоту або інший дискомфорт? За кожний пункт по +1 балу (max 5 балів) Немає (–1 бал)	
↓	
9. Чи розв'язувались в минулому схожі проблеми за допомогою агресивної поведінки або насильства? Ні (–1 бал) Так (+1 бал)	
↓	
9. Чи наставали позитивні наслідки внаслідок застосування агресії в минулому? Ні (–1 бал) Так (+1 бал)	
↓	
Підсумок Кількість балів	

Рис. 2. Шкала прогнозування агресивної поведінки
Тимофєєва та Шорнікова

Приклад. Чоловік, 42 роки. Його дружина пішла до іншого чоловіка, котрий йому знайомий. Чоловік дуже емоційно збуджений, пов'язує збудження з сексуальною зрадою дружини, відчуває дуже сильний гнів, помірний страх, роздратованість та відразу. Чоловік хоче повернути дружину. В сім'ї чоловіка батько знущався над матір'ю, але він сам раніше не проявляв агресії щодо своєї дружини. Насильство щодо чоловіка в дитинстві не застосовували. Раніше агресивна поведінка щодо інших людей не призводила до розв'язання проблеми.

Яка ймовірність агресивної поведінки у цього хворого?

Підрахуємо: 1. +2 бали за 2 проблеми (повернення сексуального партнера та боротьба з одностатевим конкурентом. 2. +2 бали. 3. +1 бал. 4. +2 бали. 5. –1 бал. 6. +1 бал. 7. –1 бал. 8. +2 бали (відчуває роздратованість та огиду). 9. –1 бал. 10. –1 бал.

Сумарний бал: +6 балів. Ризик виникнення агресивної поведінки — високий.

Запропонована об'єднана теорія агресивної поведінки дає змогу точніше оцінити чинники, які спричиняють агресивну поведінку, а створена на її засадах Шкала прогнозування агресивної поведінки дає змогу обчислити ймовірність появи агресивної поведінки, а також оцінити її динаміку.

Шкала прогнозування агресивної поведінки — легка в використанні, не займає багато часу, надає кількісну оцінку і визначає ймовірність ризику розвитку агресії. Її можуть використовувати не тільки лікарі-психіатри, а й лікарі інших спеціальностей, психотерапевти, психологи та соціальні робітники, тому що не потребує спеціальних знань та вмінь.

Виявивши агресивну поведінку, ми зможемо запропонувати пацієнтові психоосвітні та психокорекційні заходи, що допоможе уникнути проявів насильства у майбутньому, та у підсумку зможе зменшити потребу у застосуванні примусових заходів медичного характеру.

Список літератури

1. Buss D. M. Human aggression in evolutionary psychological perspective / D. M. Buss, T. K. Shackelford // *Clinical Psychology Review*. 1997. Vol. 17, No. 6. P. 605—619. DOI: 10.1016/S0272-7358(97)00037-8.
2. Фурманов И. А. Социальная психология агрессии и насилия: профилактика и коррекция. Минск : Белорусский государственный университет, 2016. 392 с.
3. Freud S. Instincts and their vicissitudes // *The Standard Edition of the Complete Psychological Works of Sigmund Freud, Volume XIV (1914—1916): On the History of the Psycho-Analytic Movement, Papers on Metapsychology and Other Works*. London : Hogarth Press, 1957. P. 109—140.
4. Horney K. The neurotic personality of our time. New York : Norton & Company, 1964. 299 p.
5. Frustration and aggression / J. Dollard, N. E. Miller, L. W. Doob [et al.]. New Haven : Yale University Press, 1939. 190 p.
6. Berkowitz L. Aggression: a social psychological analysis. New York : McGraw-Hill, 1962. 361 p.

7. Zillmann D. Transfer of excitation in emotional behavior // *Social psychophysiology: A sourcebook* / J. T. Cacioppo, R. E. Petty (eds.). New York : Guilford Press, 1983. P. 215—240.

8. Zillmann D. Hostility and aggression. New York : Publisher: Hillsdale, N. J. : L. Erlbaum Associates, 1979. 422 p.

9. Lorenz K. On aggression / K. Lorenz, M. K. Wilson, J. Huxley. London : Routledge, 2002. 306 p.

10. Skinner B. F. Verbal behavior. New York : Appleton-Century-Crofts, 1957.

11. Bandura A. Aggression: a social learning analysis. Englewood Cliffs, N. J.: Prentice-Hall, 1973. 390 p.

12. Engel G. L. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine // *Science* (New York, N. Y.). 1977. Vol. 196, No. 4286. P. 129—136. DOI: 10.1126/science.847460.

13. Ениколопов С. Н. Психометрический анализ русскоязычной версии опросника диагностики агрессии А. Басса и М. Перри / С. Н. Ениколопов, Н. П. Цибульский // *Психологический журнал*. 2007. Т. 28, № 1. С. 115—124.

14. Альфарнес С. А. Структурно-динамические процедуры оценки риска насилия с помощью HCR-20 и V-RISK-10 / С. А. Альфарнес, В. Г. Булыгина // *Российский психиатрический журнал*. 2009. № 6. С. 12—18.

15. Roaldset J. O. V-RISK-10: validation of a screen for risk of violence after discharge from acute psychiatry / J. O. Roaldset, P. Hartvig, S. Bjørkly // *European Psychiatry*. 2011. Vol. 26, No. 2. P. 85—91. DOI: 10.1016/j.eurpsy.2010.04.002.

16. Silva E. The HCR-20 and violence risk assessment — will a peak of inflated expectations turn to a trough of disillusion-

ment? // *BJPsych Bulletin*. 2020. Vol. 44, No. 6. P. 269—271. DOI: 10.1192/bjb.2020.14.

Надійшла до редакції 4.08.2021

Відомості про авторів:

ОГОРЕНКО Вікторія Вікторівна, доктор медичних наук, професор кафедри*; e-mail: ogorenkov@gmail.com

ТИМОФЕЄВ Роман Миколайович, асистент кафедри*; e-mail: tymofeyevroman@gmail.com

ШОРНИКОВ Андрій Володимирович, асистент кафедри*; e-mail: shornikov@ukr.net

* — кафедра психіатрії, наркології і медичної психології Дніпровського державного медичного університету, м. Дніпро, Україна

Information about the authors:

OGORENKO Viktoria, Doctor of Medical Sciences, Professor of Department**; e-mail: ogorenkov@gmail.com

TYMOFEYEV Roman, Assistant of Department**; e-mail: tymofeyevroman@gmail.com

SHORNIKOV Andrii, Assistant of Department**; e-mail: shornikov@ukr.net

** — Department of Psychiatry, Narcology and Medical Psychology of Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Л. М. Юр'єва, А. В. Шорніков

НОВИЙ ІНСТРУМЕНТ У ДІАГНОСТИЦІ КІБЕРЗАЛЕЖНОСТІ

Л. Н. Юрьева, А. В. Шорников

Новый инструмент в диагностике киберзависимости

L. Yuryeva, A. Shornikov

A new instrument for the cyberaddiction diagnosis

Зі збільшенням проникнення мережі Інтернет в життя людей виникла потреба перегляду діагностичних інструментів, які використовують для діагностики залежності від Інтернету. Також потребує переосмислення і само поняття Інтернет-залежності, оскільки нині воно відображає не зміст, а форму залежності. Метою цієї роботи були розробка, оцінка психометричної надійності та валидація нового діагностичного інструменту для виявлення кіберзалежності. Запропонована «Шкала кіберзалежності Юр'євої — Шорнікова» (YSCAS) складається з 18 тверджень які оцінюють за 5-бальною шкалою Лайкерта. У дослідженні взяли участь 217 осіб (з них 151 — жінки) віком від 19 до 69 років. На першому етапі оцінювали внутрішню узгодженість шкали YSCAS, зовнішню та змістову валидність, на другому — стійкість, конструктну та критеріальну валидності. Під час оцінювання внутрішньої узгодженості та однорідності шкали YSCAS альфа Кронбаха становила 0,84. Доведено, що немає впливу статі на показники запропонованої шкали. Коефіцієнт кореляції Спірмена між показниками YSCAS і шкали інтернет-залежності Чена становив $r_s = 0,8044$ ($p < 0,001$), що свідчить про високу критеріальну валидність. Оцінюючи конструктну валидність запропонованої шкали, ми встановили, що шкалу YSCAS слід вважати однофакторною, яка не має субшкाल в своїй структурі. Запропонована методика діагностики кіберзалежності показала високу якість прогностичної моделі за допомогою ROC-аналізу: площа під кривою (AUC) становила 0,971 (95 % ДІ 0,88; 1,0). Чутливість шкали становила 100,0 % при специфічності 90,4 %. В результаті апробації запропонованої психодіагностичної методики «Шкала кіберзалежності Юр'євої — Шорнікова» встановлено, що цей психодіагностичний інструмент є надійним і достовірним способом діагностики кіберзалежності.

Ключові слова: інтернет-залежність, кіберадикція, адиктивна поведінка, тест, YSCAS

С увеличением проникновения сети Интернет в жизнь людей возникла необходимость пересмотра диагностических инструментов, которые используют для диагностики зависимости от Интернета. Также нуждается в переосмыслении и само понятие интернет-зависимости, поскольку в настоящий момент оно отражает не содержание, а форму зависимости. Целью данной работы были разработка, оценка психометрической надежности и валидация нового диагностического инструмента для выявления киберзависимости. Предложенная «Шкала киберзависимости Юрьевой — Шорникова» (YSCAS) состоит из 18 утверждений, которые оценивают по 5-балльной шкале Лайкерта. В исследовании приняли участие 217 человек (из них 151 — женщины) в возрасте от 19 до 69 лет. На первом этапе оценивали внутреннюю согласованность шкалы YSCAS, внешнюю и содержательную валидность, на втором — устойчивость, конструктивную и критериальную валидность. При оценке внутренней согласованности и однородности шкалы YSCAS альфа Кронбаха составила 0,84. Доказано отсутствие влияния пола на показатели предложенной шкалы. Коэффициент корреляции Спирмена между показателями YSCAS и шкалы интернет-зависимости Чена составил $r_s = 0,8044$ ($p < 0,001$), что свидетельствует о высокой критериальной валидности. Оценивая конструктивную валидность предложенной шкалы, мы установили, что YSCAS является однофакторной шкалой, без субшкाल в своей структуре. Предложенная методика диагностики киберзависимости показала высокое качество прогностической модели с помощью ROC-анализа: площадь под кривой (AUC) составила 0,971 (95 % ДИ 0,88; 1,0). Чувствительность шкалы составила 100,0 % при специфичности 90,4 %. В результате апробации предложенной психодиагностической методики «Шкала киберзависимости Юрьевой — Шорникова» установлено, что предложенный авторами психодиагностический инструмент является надежным и достоверным способом диагностики киберзависимости.

Ключевые слова: интернет-зависимость, кибераддикция, аддиктивное поведение, тест, YSCAS

As the penetration of the Internet into people's lives has increased, there is needed to rethink the diagnostic tools used to diagnose Internet addiction. The very concept of Internet addiction also needs to be rethought, as it currently reflects not the content but the form of addiction. The aim of the work was to develop, evaluate psychometric reliability and validate a new diagnostic instrument for the cyberaddiction diagnosis. The proposed "Yuryeva — Shornikov Cyberaddiction Scale" (YSCAS) consists of 18 statements that are rated on a 5-point Likert scale. The study included 217 people (151 women) aged 19 to 69 years. At the first stage, the internal consistency of the YSCAS scale, external and content validity were assessed, at the second stage we assess stability, constructive and criterial validity. In assessing the internal consistency and homogeneity scale YSCAS Cronbach alpha was 0.84. There is proved the absence of gender influence on the indicators of the proposed scale. Spearman's correlation coefficient between YSCAS and Chen's Internet dependence scale was 0.8044 ($p < 0.001$), which indicates a high criterial validity. Assessing the constructive validity of the proposed scale, it was found that the YSCAS scale should be considered as a single factor scale, without sub-scales in its structure. The proposed cyberaddiction diagnosing method showed a high-quality prognostic model using ROC analysis: the area under the curve (AUC) was 0.971 (95 % CI 0.88; 1.0). The sensitivity of the scale was 100.0 % with a specificity of 90.4 %. As a result of approbation of the proposed psychodiagnostics method "Yuryeva — Shornikov Cyberaddiction Scale", it was found that this scale is a reliable and credible approach to diagnose cyberaddiction.

Keywords: Internet addiction, cyberaddiction, addictive behavior, test, YSCAS

Питання про надання позитивного або негативного впливу мережі Інтернет на людей дискутується вже більше 25 років. Нині Інтернет відіграє все більш

важливу роль в житті людей, і межа між Інтернетом і реальним життям стає більш розмитою. З появою мережі Інтернет з'явилася і проблема інтернет-залежності. З розвитком технологій: появою віртуальної реальності, доповненої реальності, великим

поширенням соціальних мереж та онлайн ігор використання терміну інтернет-залежності стає менш точним для опису негативних явищ, які виникають у разі зловживання зазначеними технологіями [1]. Поступово пропонуються нові моделі розуміння залежної поведінки під час використання онлайн-інструментів.

Розлади, пов'язані з використанням Інтернету, без розподілу на окремі клінічні варіанти, можуть пояснюватися моделлю I-PACE (взаємодія особа — афект — пізнання — виконання) [2], автори якої пропонують її для опису процесів, що лежать в основі звикання під час використання певних інтернет-додатків або сайтів, інтернет ігор, зокрема азартних, перегляду порнографії, покупок або спілкування в Інтернеті.

З позиції гіпотези інтеграції [3], яка передбачає, що більш здорові моделі використання Інтернету можуть бути досягнуті за допомогою гармонійної інтеграції онлайн- і офлайн-світів людей, кіберзалежність є варіантом нездорового використання Інтернету, якщо немає гармонійної інтеграції.

Відповідно до цих гіпотез, слід визнати, що на зміну інтернет-залежності прийшла кіберзалежність. Кіберзалежність — нове явище, яке частіше спостерігається у молодих осіб, через їхню високу цікавість та коли немає часового обмеження у використанні нових технологій [4].

Встановлено, що Інтернет-адикція має негативний вплив на психічне самопочуття, особливо у кризових моментах [5]. Вплив кіберзалежності може бути вкрай негативним, особливо на здобувачів освіти, через те, що позбавляє їх звичайних занять, як-от рольові ігри та інші типи для їхнього віку заняття [4].

Наявні інструменти для діагностики Інтернет-залежності вже не відповідають часу у своїх теоретичних підходах, та не повною мірою відображають проблеми залежних. Не зважаючи на наявність відмінностей між загальною Інтернет-залежністю та конкретними типами адиктивного використання Інтернету, використання окремих діагностичних методик: діагностика залежності від Інтернет ігор, від соціальних мереж, від кіберсексу значно звуужує діагностику.

Відповідно до цих міркувань, ми розробили новий психодіагностичний інструмент «Шкалу кіберзалежності Юр'євої — Шорнікова» (YSCAS). YSCAS — шкала самооцінювання з 18 пунктів, кожен з яких оцінюється за 5-бальною шкалою Лайкерта від 1 (дуже рідко) до 5 (дуже часто) (Додаток).

Розробка нового тесту, опитувальника передбачає обов'язкову оцінку надійності опитувальника (психометричну надійність), яка визначає сталість вимірювань, а також оцінку валідності — відповідності отриманих даних явищу чи процесу, який досліджується. Психометрична надійність ґрунтується на двох основних критеріях:

— внутрішня узгодженість (*internal consistency*) пунктів шкали;

— стійкість (ретестова надійність, *test-retest reliability*).

Для визначення валідності тесту досліджують зовнішню, змістову, конструктну і критеріальну валідності.

Пілотне тестування: в попередньому дослідженні взяли участь 116 осіб (39 чоловіків та 77 жінок), студентів та курсантів Дніпровського державного медичного університету. Віковий діапазон — від 19 до 69 років. Основна вибірка: в дослідженні взяли участь 101 особа, з яких 60 осіб брали участь у вивченні ретестової надійності опитувальника. У таблиці 1 наведено загальну характеристику досліджуваних осіб.

Таблиця 1. Загальна характеристика учасників

Показник	Величина		
	первинне	повторне	разом
Дослідження			
Кількість учасників	116	101	217
Частка чоловіків/жінок	39/77	27/74	66/151
Вік, роки	21 [20; 34]	21 [20; 45]	21 [20; 40]
YSCAS	34 [28,5; 41,5]	35 [30; 40]	34 [29; 42]
Шкала інтернет-залежності Чена (CIAS)	—	44 [37; 53]	44 [37; 53]

Примітка. Вік, кількість балів за шкалами YSCAS та CIAS подані у вигляді $Me [Q_1; Q_3]$ — медіана і міжквартильний розмах

Оцінку нормальності розподілу ознак проводили за допомогою тесту Шапіро — Уїлка. Внутрішню узгодженість та гомогенність шкали YSCAS оцінювали за допомогою коефіцієнта α -Кронбаха та за середніми коефіцієнтами кореляції між пунктами шкали загалом. Також вивчали коефіцієнт внутрішньої узгодженості тесту методом розщеплення. За точку відсічі коефіцієнта α -Кронбаха брали величину $\geq 0,70$, за прийнятний діапазон середніх коефіцієнтів кореляції між пунктами — от 0,20 до 0,40. Можливі гендерні відмінності сумарного бала за шкалою YSCAS оцінювали за допомогою тесту Манна — Уїтні для незв'язаних груп. Під час оцінювання стійкості (чутливості) тесту вивчали його повторюваність за допомогою методу «тест-ретест» з інтервалом у два тижні з використанням W-критерія Вілкоксона.

Оскільки зовнішня та змістова валідність були враховані авторами на етапі підготовки питань, аналіз валідності охоплював оцінку конструктної і критеріальної валідності. Конструктну валідність опитувальника YSCAS перевіряли за допомогою вивчення його структури з використанням факторного аналізу. Для характеристики критеріальної валідності YSCAS розраховували коефіцієнти кореляції Спірмена між сумарним балом цієї шкали і сумарним балом шкали інтернет-залежності Чена (CIAS) та її субшкалами [6, 7].

З метою визначення діагностичної значущості запропонованого тесту на підставі значень чутли-

вості і специфічності була побудована характеристична крива (ROC-крива), яка показує залежність кількості правильно діагностованих позитивних випадків від кількості неправильно діагностованих негативних випадків (вісь X — специфічність, вісь Y — чутливість) і є одним з методів оцінки якості моделі. Для отримання числової величини клінічної значущості тесту використовували показник AUC (Area Under Curve) — площа під кривою, яка оцінює якість моделі таким способом: 0,9—1,0 — відмінна, 0,8—0,9 — дуже гарна, 0,7—0,8 — гарна, 0,6—0,7 — середня, 0,5—0,6 — незадовільна [8].

В усіх випадках перевірки гіпотез значущим рівнем відмінностей вважали $p < 0,05$.

Під час оцінювання внутрішньої узгодженості та однорідності шкали YSCAS за допомогою коефіцієнта α -Кронбаха та за середніми коефіцієнтами кореляції між пунктами шкали загалом середня α -Кронбаха становила 0,840953, стандартизована — 0,855660, середній коефіцієнт кореляції між пунктами шкали — 0,253627. Величини α -Кронбаха за окремими запитаннями та кореляція між запитанням і сумарним балом надані у табл. 2.

Таблиця 2. Оцінка внутрішньої узгодженості шкали YSCAS

№ запитання	Кореляція між запитанням і сумарним балом	Альфа, якщо видалити
1	0,473534	0,831469
2	0,498949	0,830008
3	0,422908	0,833743
4	0,437342	0,833102
5	-0,050315	0,867160
6	0,474572	0,831420
7	0,619197	0,824429
8	0,646118	0,822805
9	0,450731	0,834427
10	0,403059	0,834673
11	0,336436	0,838198
12	0,311800	0,840688
13	0,625457	0,822149
14	0,492079	0,830451
15	0,591625	0,825526
16	0,676506	0,820607
17	0,498346	0,831753
18	0,324345	0,837966

Також для оцінки внутрішньої узгодженості тесту проводили оцінювання тесту методом розщеплення (*Split half reliability*). Отримано показник коефіцієнта внутрішньої узгодженості тесту на рівні

0,8719 при сильній кореляції між рівними частинами ($r_s = 0,7730$).

Оцінюючи гендерну відмінність шкали YSCAS з використанням тесту Манна — Уїтні, ми отримали такі результати: $U = 4865,00$, $z = -0,2761$ при $p = 0,7823$, що свідчить про те, що немає гендерної різниці у загальному балі шкали YSCAS.

Як показано на рис. 1, розподіл частот відповідей на запитання відповідає очікуваним результатам, за винятком запитань 5 та 9, проте за даними аналізу альфа Кронбаха (див. табл. 2), виключення цих запитань не призведе до суттєвого збільшення якості опитувальника.

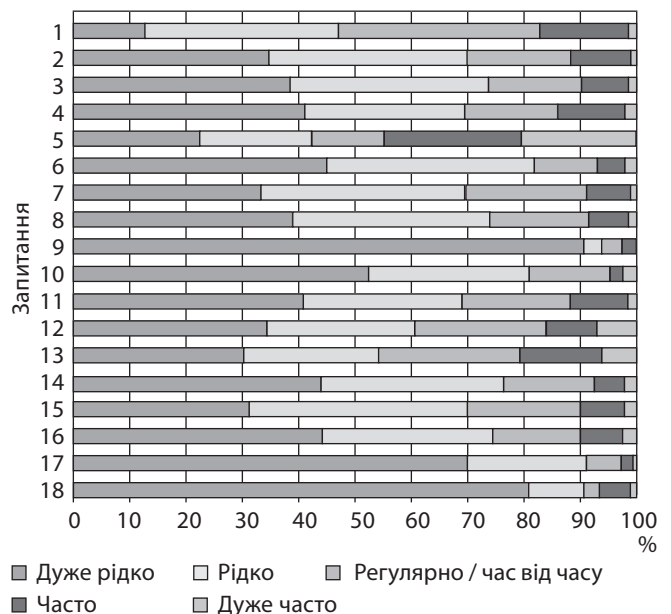
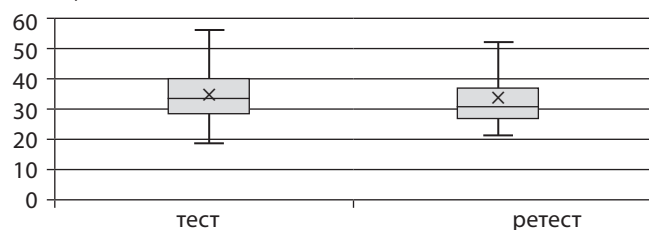


Рис. 1. Оцінки учасників щодо запитань YSCAS

Отримані дані разом свідчать про високу внутрішню узгодженість та однорідність запитань запропонованої шкали YSCAS.

Для визначення стійкості показників шкали YSCAS оцінювання досліджуваних проводили двічі з інтервалом два тижні. Суми балів, отримані за допомогою шкали YSCAS, зменшилися, що можна пояснити тим, що деякі обстежені звернули увагу на кількість часу, який вони проводять, використовуючи різні гаджети, та зменшили його. Для перевірки статистичної достовірності цих змін бали за опитувальником YSCAS (тест-ретест) зіставили між собою з використанням непараметричного W -критерія Вілкоксона, розрахунок якого виявив високу достовірність відмінностей ($p = 0,0061$) (див. рис. 2). Проте обчислення d Cohen'a виявило, що отриманий ефект від змін є малим ($d = -0,248$; 95 % ДІ $-0,683$; $-0,038$), що дає змогу не враховувати зменшення сумарного бала через два тижні. Коефіцієнт кореляції Спірмена, який відображає ретестову надійність YSCAS, становив $r_s = 0,7464$ ($p < 0,001$), що свідчить про дуже сильний взаємозв'язок між результатами повторних оцінок обстежених.

YSCAS, бали



$p = 0,0061$ за критерієм Вілкоксона ($T = 462$, $Z = 2,74078037$)

Рис. 2. Величини YSCAS на момент 1 (тест) і 2 (ретест)

Критеріальну валідність оцінювали за допомогою коефіцієнта кореляції Спірмена між показниками YSCAS і шкали інтернет-залежності Чена (CIAS), який становив $r_s = 0,8044$ ($p < 0,001$). Пороговою величиною цього параметра найчастіше вважають $r_s = 0,8$ [9]. Отримані результати свідчать про високу критеріальну валідність, тобто і запропонована шкала, і тест CIAS вимірюють однакові явища.

З оцінювання кореляції між YSCAS та субшкалами тесту CIAS (табл. 3), випливає, що сумарний показник YSCAS серед субшкал тесту CIAS більшою мірою корелює з ключовими симптомами Інтернет-залежності, ніж з проблемами, пов'язаними з Інтернет-залежністю. Це пояснюється даними вивчення конструктивної валідності. Використавши факторний аналіз, ми не виявили внутрішніх факторів, які б виступали як субшкали. Відповідно до критерію кам'янистого насипу (рис. 3), достатня кількість факторів у шкалі YSCAS становить 2, але з таблиці 4 виходить, що навіть використання чотирифакторної моделі дасть змогу пояснити лише 53,8 % дисперсії. Жоден з ортогональних поворотів факторів не призвів до збільшення кумулятивного відсотка. Отже, запропоновану шкалу YSCAS слід вважати однофакторною, яка не має субшкал в своїй структурі.

Таблиця 3. Коефіцієнти рангової кореляції шкали YSCAS з субшкалами CIAS

YSCAS	Субшкали тесту CIAS						
	Com	Wit	Tol	IH	TM	IA-Sym	IA-RP
Сумарний показник	0,687	0,732	0,587	0,652	0,607	0,800	0,686

Примітка. Com — компульсивні симптоми; Wit — симптоми відміни; Tol — симптоми толерантності; IH — внутрішньоособистісні проблеми і проблеми зі здоров'ям; TM — проблеми з керуванням часом; IA-Sym — ключові симптоми інтернет-залежності, IA-RP — проблеми, пов'язані з інтернет-залежністю

Кількість факторів

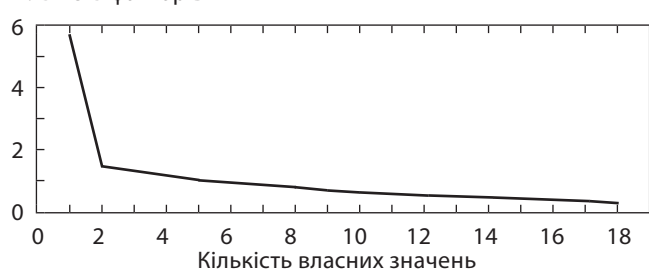


Рис. 3. Критерій кам'янистого насипу для YSCAS

Таблиця 4. Дисперсійний аналіз шкали YSCAS

Фактори	Дисперсії	% від загальної дисперсії	Кумулятивна дисперсія	Кумулятивний %
1	5,719459	31,77477	5,719459	31,77477
2	1,474328	8,19071	7,193787	39,96548
3	1,312862	7,29368	8,506649	47,25916
4	1,180317	6,55732	9,686966	53,81648

Якість моделі YSCAS аналізували за допомогою ROC-аналізу. Отримана площа під кривою (AUC) становила 0,971 (95 % ДІ 0,88; 1,0), що характеризує відмінну якість моделі (рис. 4). У нашій роботі порогова величина сумарної шкали ризику (cut-off) становила 47 балів. Досліджуваний показник мав чутливість (Se) 100,0 % і специфічність (Sp) 90,4 %.

Se, %

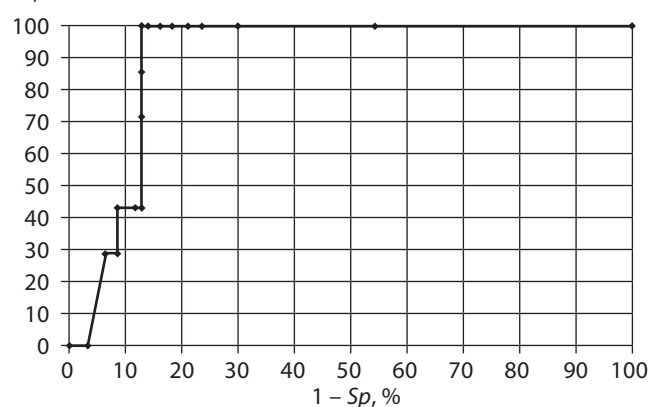


Рис. 4. ROC-крива для тесту YSCAS

Оскільки отримані результати свідчать про наявність кіберзалежності при результаті за тестом YSCAS 47 і більше балів, ми пропонуємо таку градацію результатів: 18—33 бали — немає залежності, 33—46 балів — є тенденція до залежності та 47 і більше балів — наявна кіберзалежність.

В результаті апробації запропонованої психодіагностичної методики «Шкала кіберзалежності Юр'євої — Шорнікова», встановлено, що цей психодіагностичний інструмент є надійним і достовірним способом діагностики кіберзалежності. Результати нашої роботи підтверджують психометричну надійність запропонованого тесту YSCAS, високу конструктивну і критеріальну валідності.

Як перспектива подальших досліджень можливе проведення додаткових досліджень для оцінювання факторіальної валідності шкали в вибірках умовно здорових осіб і в гетерогенних клінічних вибірках, із застосуванням факторного аналізу.

Список літератури

1. Starcevic V. Is internet addiction a useful concept? // The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry. 2013. Vol. 47, No. 1. P. 16—19. DOI: <https://doi.org/10.1177/0004867412461693>.

2. Integrating psychological and neurobiological considerations regarding the development and maintenance of specific internet-use disorders: an interaction of person-affect-cognition-execution (I-PACE) model / M. Brand, K. S. Young, C. Laier [et al.] // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2016. Vol. 71. P. 252—266. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.08.033>.

3. Lin X. Development of an online and offline integration hypothesis for healthy internet use: theory and preliminary evidence / X. Lin, W. Su, M. N. Potenza // *Frontiers in Psychology*. 2018. Vol. 9. P. 492. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00492>.

4. Sánchez Palacios B. I. La ciberadicción en el rendimiento académico de los estudiantes de educación básica superior de la escuela cicerón robles velásquez, 2019 / B. I. Sánchez Palacios, G. Zambrano Vera // *Caribena de Ciencias Sociales*. 2020, agosto. URL: <https://www.eumed.net/rev/caribe/2020/08/ciberadiccion.html> (дата звернення 08.09.2021).

5. Венгер О. П. Розвиток депресії, тривоги та стресу в людей, що страждають від інтернет-залежності, під час пандемії COVID-19 / О. П. Венгер, Т. І. Іваніцька // *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2021. № 1. С. 34—38. DOI: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2021.v.i1.11991>.

6. Development of a Chinese Internet addiction scale and its psychometric study / S.-H. Chen, L.-J. Weng, Y.-J. Su [et al.] // *Chinese Journal of Psychology*. 2003. Vol. 45, No. 3. P. 279—294. URL: <https://www.scienceopen.com/document?vid=2aa9a936-d31d-4b42-a191-cbc10a163fe2>.

7. Методологические подходы к раннему выявлению интернет-зависимого поведения / В. Л. Малыгин, К. А. Феклисов, А. Б. Искандирова, А. А. Антоненко // *Медицинская психология в России*. 2011. № 6 (11). URL: http://medpsy.ru/mpj/archiv_global/2011_6_11/nomer/nomer03.php (дата звернення 08.09.2021).

8. Григорьев С. Г. Роль и место логистической регрессии и ROC-анализа в решении медицинских диагностических задач / С. Г. Григорьев, Ю. В. Лобзин, Н. В. Скрипченко // *Журнал инфектологии*. 2016. Т. 8, № 4. С. 36—45.

9. Best practices for developing and validating scales for health, social, and behavioral research: a primer / G. O. Boateng, T. B. Neilands, E. A. Frongillo [et al.] // *Frontiers in Public Health*. 2018. Vol. 6. P. 149. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpubh.2018.00149>.

Додаток

«Шкала кіберзалежності Юр'євої — Шорнікова»

Запитання	Дуже рідко	Рідко	Регулярно / час від часу	Часто	Дуже часто
1. Як часто Ви відчуваєте пожвавлення, задоволення або полегшення, перебуваючи онлайн?					
2. Як часто Ви передчуваєте перебування в мережі, коли ви перебуваєте поза мережею?					
3. Як часто Ви помічаєте, що потрібно все більше часу проводити в мережі?					
4. Як часто ви проводите час в онлайн замість сну?					
5. Як часто Вам вдається самостійно припинити Вашу діяльність в мережі?					
6. Як часто Ви відчуваєте дратівливість, зниження настрою, порожнечу поза мережею або без гаджетів?					
7. Як часто Ви відчуваєте потребу повернутися в мережу для поліпшення настрою або відходу від проблем?					
8. Як часто Ви нехтуєте сімейними, громадськими обов'язками і навчанням через часте перебування в мережі?					
9. Як часто Вам доводиться обманювати членів сім'ї або інших осіб щодо кількості часу, проведеного онлайн?					
10. Як часто люди, що оточують Вас, говорять, що Ви занадто багато часу проводите в мережі?					
11. Як часто Ви відзначаєте фізичні симптоми, як-от: оніміння і біль в зап'ястках, біль в спині і шиї, сухість в очах?					
12. Як часто Ви відзначаєте порушення сну або зміни режиму сну?					
13. Як часто під час перебування онлайн ви говорите собі: «Ще пара хвилин — і все»?					
14. Як часто ви обираєте Інтернет замість особистого спілкування з людьми?					
15. Як часто використання Інтернету погіршує Вашу працездатність і/або Вашу ефективність?					
16. Як часто з Вами трапляється, що Ви хочете зменшити кількість часу, проведеного онлайн, але у Вас нічого не виходить?					
17. Як часто Ви намагаєтеся приховати кількість часу, проведеного в мережі?					
18. Як часто Ви думаєте, що Вам слід звернутися за допомогою в зв'язку з використанням Інтернету?					

Підрахунок балів:

Для запитань 1—4 та 6—18: Дуже рідко — 1 бал,
Рідко — 2 бали, Регулярно / час від часу — 3 бали,
Часто — 4 бали, Дуже часто — 5 балів.

У запитанні 5 — зворотний підрахунок балів:
Дуже рідко — 5 балів, Рідко — 4 бали, Регулярно /
час від часу — 3 бали, Часто — 2 бали, Дуже часто —
1 бал.

Результати:

18—33 бали — немає залежності

33—46 балів — тенденція до залежності

47 і більше балів — наявна кіберзалежність

Надійшла до редакції 22.07.2021

ЮР'ЄВА Людмила Миколаївна, доктор медичних наук,
професор, завідувач кафедри психіатрії, наркології і медичної
психології Дніпровського державного медичного університе-
ту, м. Дніпро, Україна; e-mail: lyuryeva@a-teleport.com

ШОРНИКОВ Андрій Володимирович, асистент кафедри
психіатрії, наркології і медичної психології Дніпровського
державного медичного університету, м. Дніпро, Україна;
e-mail: shornikov@ukr.net

YURYEVA Lyudmyla, Doctor of Medical Sciences, Professor,
Head of Department of Psychiatry, Narcology and Medical
Psychology of the Dnipro State Medical University, Dnipro,
Ukraine; e-mail: lyuryeva@a-teleport.com

SHORNIKOV Andrii, Assistant of Department of Psychiatry,
Narcology and Medical Psychology of the Dnipro State Medical
University, Dnipro, Ukraine; e-mail: shornikov@ukr.net

Ettore Beghi¹, Heinrich Binder², Codruta Birle³, Natan Bornstein⁴, Karin Diserens⁵, Stanislav Groppa⁶, Volker Homberg⁷, Vitalie Lisnic⁸, Maura Pugliatti⁹, Gary Randall¹⁰, Leopold Saltuari¹¹, Stefan Strilciuc¹², Johannes Vester¹³, Dafin Muresanu^{3,11}

¹Laboratorio di Malattie Neurologiche, Dipartimento di Neuroscienze, IRCCS — Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milan, Italy

²Department of Neurology, Otto Wagner Hospital, Vienna, Austria

³RoNeuro Institute for Neurological Research and Diagnostic, Cluj-Napoca, Romania

⁴Shaare Zedek Medical Center, Jerusalem, and Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv-Yafo, Israel

⁵Acute Neurorehabilitation Unit, Department of Clinical Neurosciences, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois and University of Lausanne, Lausanne, Switzerland

⁶Department of Neurology, Institute of Emergency Medicine, Chisinau, Republic of Moldova

⁷Department of Neurology, SRH Gesundheitszentrum Bad Wimpfen GmbH, Bad Wimpfen, Germany

⁸Department of Neurology, State University of Medicine and Pharmacy Nicolae Testemitanu, Chisinau, Republic of Moldova

⁹Department of Biomedical and Specialty Surgical Sciences, University of Ferrara, Ferrara, Italy

¹⁰Stroke Alliance for Europe (SAFE), Brussels, Belgium

¹¹Research Department for Neurorehabilitation South Tyrol, Bolzano, Italy

¹²Department of Neurosciences, University of Medicine and Pharmacy Iuliu Hatieganu Cluj-Napoca, Cluj-Napoca, Romania

¹³Department of Biometry and Clinical Research, idv Data Analysis and Study Planning, Gauting, Germany

НАСТАНОВИ З ФАРМАКОЛОГІЧНОЇ ПІДТРИМКИ РАННЬОЇ МОТОРНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ ПІСЛЯ ГОСТРОГО ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ ЄВРОПЕЙСЬКОЇ АКАДЕМІЇ НЕВРОЛОГІЇ ТА ЄВРОПЕЙСЬКОЇ ФЕДЕРАЦІЇ НЕЙРОРЕАБІЛІТАЦІЙНИХ ТОВАРИСТВ*

European Academy of Neurology and European Federation of Neurorehabilitation Societies guideline on pharmacological support in early motor rehabilitation after acute ischemic stroke

Актуальність та цілі. Рання фармакологічна підтримка нейро-реабілітації після інсульту вивчалася в різних клінічних дослідженнях, які мали змішані результати та викликали багато питань у лікарів-практиків щодо поліпшення результатів у пацієнта. Метою цих настанов, що ґрунтуються на доказах, є підтримка прийняття клінічних рішень медичними працівниками, які беруть участь у заходах з відновлення пацієнтів після інсульту.

Методи. Ці настанови були розроблені з використанням градації оцінки, розробки та оцінювання рекомендацій (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE). Був проведений пошук у PubMed, Cochrane Library та Embase (з моменту створення кожної з цих баз даних до червня 2018 року включно) щодо наявності досліджень фармакологічних втручань для реабілітації після інсульту, розпочатих у перші 7 днів (включно) після інсульту, які проводились разом із нейрореабілітацією. Був проведений аналіз чутливості визначених втручань з метою врахування результатів останніх досліджень (з кінця пошуку до лютого 2020 року).

Результати. Після скринінгу 17 969 унікальних записів у базі даних (з 57 001 оригінальних результатів запиту), було проведено їх метааналіз. Церебралізін (30 мл/добу, внутрішньовенно, мінімум 10 днів) та циталопрам (20 мг/добу, перорально) рекомендуються для клінічного застосування під час ранньої нейрореабілітації після гострого ішемічного інсульту. Не рекомендується застосовувати для ранньої нейрореабілітації амфетамін (5, 10 мг/добу, перорально), циталопрам (10 мг/добу, перорально), декстроамфетамін (10 мг/добу, перорально), Di-Huang-Yi-Zhi (2 × 18 г/добу, перорально), флуоксетин (20 мг/добу, перорально), літій (2 × 300 мг/добу, перорально), MLC601 (3 × 400 мг/добу, перорально), інгібітор 5-фосфодіестерази PF-03049423 (6 мг/добу, перорально). Немає рекомендацій «за» чи «проти» для селегіліну (5 мг/добу, перорально). Виявлено проблеми з безпекою та переносимістю амфетаміну, декстроамфетаміну, флуоксетину та літію.

Висновки. Ці настанови надають клініцистам інформацію щодо наявної фармакологічної підтримки при втручанні з метою нейровідновлення після гострого ішемічного інсульту. Оновлення цього матеріалу потенційно дасть відповідь на наявні питання, поліпшить поточні рекомендації та, сподіваємось, розширить терапевтичні можливості для пацієнтів, що вижили після інсульту.

Ключові слова: рання моторна реабілітація; ішемічний інсульт; нейрореабілітація

Background and purpose. Early pharmacological support for post-stroke neurorehabilitation has seen an abundance of mixed results from clinical trials, leaving practitioners at a loss regarding the best options to improve patient outcomes. The objective of this evidence-based guideline is to support clinical decision-making of health-care professionals involved in the recovery of stroke survivors.

Methods. This guideline was developed using the Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) framework. PubMed, Cochrane Library and Embase were searched (from database inception to June 2018, inclusive) to identify studies on pharmacological interventions for stroke rehabilitation initiated in the first 7 days (inclusive) after stroke, which were delivered together with neurorehabilitation. A sensitivity analysis was conducted on identified interventions to address results from breaking studies (from end of search to February 2020).

Results. Upon manually screening 17,969 unique database entries (of 57,001 original query results), interventions underwent meta-analysis. Cerebrolysin (30 ml/day, intravenous, minimum 10 days) and citalopram (20 mg/day, oral) are recommended for clinical use for early neurorehabilitation after acute ischaemic stroke. The remaining interventions identified by our systematic search are not recommended for clinical use: amphetamine (5, 10 mg/day, oral), citalopram (10 mg/day, oral), dextroamphetamine (10 mg/day, oral), Di-Huang-Yi-Zhi (2 × 18 g/day, oral), fluoxetine (20 mg/day, oral), lithium (2 × 300 mg/day, oral), MLC601 (3 × 400 mg/day, oral), phosphodiesterase-5 inhibitor PF-03049423 (6 mg/day, oral). No recommendation 'for' or 'against' is provided for selegiline (5 mg/day, oral). Issues with safety and tolerability were identified for amphetamine, dextroamphetamine, fluoxetine and lithium.

Conclusions. This guideline provides information for clinicians regarding existing pharmacological support in interventions for neurorecovery after acute ischaemic stroke. Updates to this material will potentially elucidate existing conundrums, improve current recommendations, and hopefully expand therapeutic options for stroke survivors.

Keywords: early motor rehabilitation; ischaemic stroke; neurorehabilitation

* Перекладено з: Beghi E, Binder H, Birle C, et al. European Academy of Neurology and European Federation of Neurorehabilitation Societies guideline on pharmacological support in early motor rehabilitation after acute ischaemic stroke. Eur J Neurol. 2021 Sep;28(9):2831-2845. doi: 10.1111/ene.14936. Вперше надруковано в «Міжнародному неврологічному журналі», 2021, том 17, № 6.

Вступ

Інсульт залишається однією з найважливіших причин смерті та втрати працездатності в усьому світі, що призводить до тяжкого неврологічного дефіциту, як-от порушення функції ходьби, спричиняє потребу в постійній сторонній допомозі (приблизно у чверті тих, хто вижив після інсульту) та інші функціональні та чутливі порушення, які заважають повсякденній діяльності, навіть у легких випадках інсульту [1–3]. Незважаючи на той факт, що рання нейрореабілітація досягла значного прогресу у відновленні моторних функцій та навичок у пацієнтів, що перенесли інсульт, особливо при використанні концепцій рухового навчання та компенсації, є все ще дуже мало стратегій для поліпшення моторних порушень у підгострій фазі інсульту. Питання про те, наскільки фармакологічне втручання може вплинути на нейровідновлення після інсульту, залишається без остаточної відповіді. У галузі нейрореабілітації часто все ще бракує даних доказової медицини. Отже, потрібні рекомендації, що ґрунтуються на доказах, для використання в клінічній практиці, щоб забезпечити розуміння питань, що стосуються прийняття клінічних рішень медичними працівниками, які працюють із хворими на інсульт. Незважаючи на те, що ранню нейрореабілітацію слід починати з гострішої фази інсульту, ці настанови базуються на ініціюванні фармакологічної підтримки у гострій фазі (перші 7 днів після інсульту), відповідно до нових стандартів у дослідженні відновлення після інсульту, проведеного Bernhardt та його колегами в 2017 [1].

Метою цих настанов щодо фармакологічної підтримки ранньої моторної реабілітації після гострого ішемічного інсульту було виявлення, узагальнення та оцінка наявної інформації з цієї теми, з використанням градацій оцінки, розробки та оцінювання рекомендацій (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, GRADE) [4]. Ці настанови, що ґрунтуються на доказах, розроблені спільно представниками Європейської академії неврології (EAN) та Європейської федерації нейрореабілітаційних товариств (EFNR).

Методи

Систематичний огляд був проведений з використанням рекомендацій з пріоритетних елементів звітування для систематичних оглядів та метааналізів (PRISMA) та Кокрановського посібника для систематичних оглядів втручань. Рекомендації розроблені з використанням системи GRADE. В аналіз включені лише втручання, що відповідають вибраним питанням дослідження (таблиця 1). Припущеннями, що визначали вибір критеріїв включення та виключення для розглянутих досліджень, були: (1) фармакологічне втручання в комплексі ранньої моторної реабілітації після гострого ішемічного інсульту треба завжди проводити лише як доповнення (а не конкурентний захід) до програми нейрореабілітації та (2) з метою посилення ендогенної пластичності розпочинати лікування слід протягом перших 7 днів

після розвитку інсульту, згідно з останніми визначеннями та спільним баченням нових стандартів у дослідженні відновлення після інсульту [1]. В аналіз були включені лише рандомізовані клінічні дослідження та порівняльні спостережні дослідження. Виключення втручань, які не відповідають цим критеріям, пояснюється лише відсутністю або неповною суттєвою інформацією, яка потрібна для оброблення даних відповідно до вищезазначених наукових інтересів.

ТАБЛИЦЯ 1. Питання, за якими проводився пошук

Клінічне питання

У пацієнтів, яким проводиться рання моторна реабілітація після гострого ішемічного інсульту, чи впливає фармакологічне лікування на показники ранньої моторної активності (1 та 3 місяці після інсульту), неврологічну функцію (1 та 3 місяці після інсульту), загальний функціональний результат (1 та 3 місяці після інсульту), безпеку (серйозні побічні ефекти), порівняно зі стандартним/звичайним комплексом лікування?

Пацієнт/проблема: Гострий ішемічний інсульт

Втручання: Фармакологічне втручання в перші 7 днів після розвитку інсульту

Порівняння: тільки нейрореабілітація

Результати (N = 4): рання моторна активність, неврологічні функції, глобальний функціональний результат, безпека

Установка: Рання моторна реабілітація після гострого ішемічного інсульту

Систематичний пошук літератури

У PubMed, Cochrane Library та Embase проводили пошук статей, де наведені результати проспективних досліджень, включаючи рандомізовані клінічні дослідження, контрольовані дослідження та спостережні дослідження. Пошук проводився з початку наявності відповідних досліджень у базі даних до 30 червня 2018 року та включав статті, що мали назву та резюме англійською мовою. Пошук у базі Embase фільтрували за результатами PubMed. Параметри пошуку були узгоджені між базами даних. Що стосується нових досліджень, що з'явилися після застосування пошукових обмежень, був проведений пізній аналіз чутливості досліджень за період з 1 липня 2018 року по 29 лютого 2020 року.

Оновлення настанов

Ці настанови планується оновлювати за консенсусним рішенням групи, до складу якої входять голова робочої групи, голова наукової групи з нейрореабілітації EAN та представник наукового комітету EFNR. За умов появи нових доказів, які принципово змінять рекомендації цих настанов, буде сформовано нову виробничу робочу групу, яка може включати членів початкової групи, і настанови буде оновлено відповідно до рекомендацій EAN [5]. Науковий комітет EAN регулярно перевірятиме дійсність опублікованих настанов. Зазвичай комітет просить переглядати настанови кожні 5 років або в менший термін, якщо вважає це за потрібне [6].

Вибір, вилучення та синтез доказів

До двоступеневого процесу скринінгу були залучені троє дослідників. У першому раунді двоє дослідників самостійно переглянули заголовки та тези, визначені в результаті пошуку літератури, та відкинули записи, які не відповідають критеріям включення. Якщо було неясно, чи відповідає дослідження критеріям включення, оцінювався повний текст відповідної статті. Будь-які розбіжності на цьому етапі вирішувалися консенсусом. У другому раунді повноцінний огляд вибраних досліджень щодо відповідності клінічному питанню та дотримання критеріїв включення проводили незалежно один від одного два рецензенти. Були включені лише дослідження, в яких подвійне втручання (реабілітаційне та фармакологічне) розпочато в гострій фазі інсульту (перші 7 днів включно [1]), виключали будь-які випадки втручання в підгострому або в більш пізньому періоді. Реабілітація після інсульту була визначена відповідно до Міжнародної класифікації функціонування, інвалідності та здоров'я як будь-яка процедура, офіційно включена в дослідження, що аналізувалося, яка спрямована на сприяння оптимальному функціонуванню осіб, які перенесли інсульт, у їх взаємодії з навколишнім середовищем. Будь-які розбіжності на цьому етапі вирішувалися консенсусом. Якщо двоє дослідників не досягали консенсусу, залучали третього дослідника. Для вилучення даних була використана спеціальна електронна таблиця. Дані оцінювали на предмет придатності для проведення метааналізу. Всі виявлені втручання в роботах були асоційовані з системою анатомічно-терапевтично-хімічної класифікації (ATCC), включаючи коди класів лікарських засобів ATCC. Поодинокий випадок, який включав втручання, яке не можна класифікувати за цим методом, було позначено терапевтичним доменом.

Альтернативні шкали оцінки, що описують ті самі результати, були інтегровані з використанням стандартизованих середніх різниць (SMD), надаючи дані, доступні для об'єднання з різних шкал оцінок у заздалегідь визначеному домені.

Відповідно до підходу GRADE, коли для кожного клінічного питання можливі декілька результатів, було зроблено чітку оцінку важливості кожного результату для надання рекомендації, що супроводжується ранжуванням результатів за їх відносною важливістю. Ранні показники моторної функції через 1 та 3 місяці визначали як первинні та вторинні критичні результати відповідно під час формулювання рекомендацій для цих настанов щодо фармакологічної підтримки у ранній моторній реабілітації. Висновки щодо неврологічних функцій, загального функціонального результату через 1 і 3 місяці після інсульту та результатів щодо безпеки також повідомляються та враховуються в процесі створення настанов. Для порівняльності між усіма пацієнтами/популяцією, втручанням, порівнянням та результатами (ПВПР) та ідентифікованими дослідженнями шкали результатів групували на основі субдоменів клінічного питання ефективності (ранні моторні показники, неврологічна функція, загальний

функціональний результат). Розподіл досліджень та класифікація шкал оцінки щодо усіх ПВПР проводили за допомогою форми Excel, де вся інформація, потрібна для аналізу даних, була вилучена та задокументована із першоджерел. Також були відібрані шкали з урахуванням їх важливості в рамках ПВПР, на основі консультацій робочої групи перед систематичним статистичним оцінюванням результатів.

Після цього етапу дослідження були підтверджені за допомогою перехресного підрахунку та перерахунку результатів, разом із іншими стандартами та тестами. Важливою проблемою перевірки було те, що розміри ефектів, відносні ризики чи коефіцієнти шансів, про які повідомляється в роботах, у деяких випадках не можна було відтворити. У цих випадках результати реконструювали з використанням наявних додаткових даних. Якщо розв'язання проблеми було неможливим, дослідження було виключено з цього етапу протоколу. Процес тривав далі з проведенням процедури синтезу відповідно до затвердженого протоколу. Будь-які розбіжності щодо включення окремих статей вирішували консенсусом; якщо не було досягнуто згоди щодо включення дослідження, повнотекстове дослідження було надіслане третьому незалежному досліднику для винесення рішення. Хід процесу відбору даних стосовно кожного питання та причини виключення були повністю задокументовані для максимальної прозорості. Дані з кожної включеної статті були вилучені двома членами робочої групи (дослідниками), які працювали самостійно та використовували форму вилучення, яка була розроблена для дослідження. Кожне включене дослідження (крім якісних звітів про дослідження) оцінювали на предмет відбору, результативності, виявлення, похибки та упередженості звітності та інших упереджень, які могли бути виявлені в процесі огляду [7]. Розбіжності щодо вилучених елементів, класифікації доказів або оцінки величини ефекту було вирішено консенсусом; якщо консенсус не був досягнутий, був залучений інший член робочої групи. Для кожного дослідницького питання основна група складала профілі доказів, включаючи деталі оцінки якості, а також зведені (об'єднані) або не об'єднані дані результатів, абсолютний показник ефекту втручання, коли це доцільно, та короткий зміст якості доказів для кожного результату. Профілі доказів були розглянуті та затверджені усіма членами робочої групи.

Підсумки якості доказів для кожного результату

Цільова група оцінювала загальну якість доказів окремо, враховуючи кожен результат під час досліджень [4, 5]. Відповідні докази були зібрані в підсумковій таблиці висновків, включаючи кожний відповідний результат, з використанням програмного забезпечення Revman (версія 5.3, Cochrane Collaboration) для детальних описів та програмного забезпечення GRADEpro (версія 3.6, Робоча група GRADE) для зведеного огляду.

Формулювання рекомендацій

Останнім кроком був перехід від доказів до рекомендацій. Визначення спрямованості та сили рекомендацій базувалося на інтерпретації наявних доказів робочою групою: баланс між бажаними та небажаними критичними результатами визначав напрямок рекомендації.

Було застосовано підхід у два раунди [5]. У першому раунді було розглянуто напрямок кожної рекомендації (метою було досягти найбільшої користі при найменшій шкоді), що передбачає судження про баланс між бажаними та небажаними ефектами. У другому раунді була визначена сила кожної рекомендації (тобто ступінь впевненості, що бажані ефекти переважають небажані, беручи до уваги чотири детермінанти: якість доказів, баланс між бажаними та небажаними ефектами, цінності та уподобання пацієнта). Консенсус щодо кожної рекомендації був досягнутий за допомогою методу Дельфі з метою мінімізації упереджень, які можуть бути обумовлені груповою динамікою або доміантними особистостями [8]. Метод Дельфі передбачає анонімне голосування, обговорення, групові відгуки та статистичний аналіз відповідей. Для забезпечення повної анонімності протягом усього процесу голосування була розроблена комп'ютеризована система з кодованим завантаженням сервера, що запобігає будь-якому окремому розголошенню інформації під час виробничого процесу. На кожному раунді члени робочої групи самостійно завантажували анонімно заповнену анкету. Форма реєстру інтересів EAN, що фіксує відповідну фінансову діяльність, та додатково запроваджена форма реєстру участі у навчанні, яка фіксує потенційні інтелектуальні конфлікти, визначали право голосу за кожне втручання. За конкретні втручання голосували лише члени, які не мали конфлікту інтересів. На кожному раунді помічник надавав анонімне резюме висновків робочої групи з попереднього раунду, і були визначені зони розбіжностей. Членам, що брали участь у голосуванні, було запропоновано анонімно переглянути свої попередні відповіді у світлі відповідей інших членів робочої групи. Після досягнення консенсусу у припущеннях та обґрунтуваннях усі рішення були чітко обговорені. Якщо розбіжності все ще були, їх характер та ступінь враховували та пояснювали у настанові.

РЕЗУЛЬТАТИ

Наш систематичний пошук дав 57 001 результат в усіх базах даних, з яких 17 969 унікальних записів було вручну перевірено щодо критеріїв включення. Для метааналізу були відібрані дослідження, де використовували: амфетамін (5, 10 мг/добу, перорально), Церебралізін (30 мл/добу, внутрішньовенно, мінімум 10 днів), циталопрам (10, 20 мг/добу, перорально), декстроамфетамін (10 мг/добу перорально), Di-Huang-Yi-Zhi (2 × 18 г/добу, перорально), флуоксетин (20 мг/добу, перорально), літій (2 × 300 мг/добу, перорально), MLC601 (3 × 400 мг/добу, перорально),

інгібітор 5-фосфодіестерази PF-03049423 (6 мг/добу, перорально), селегілін (5 мг/добу, перорально). Результати наведені в таблиці 2.

ТАБЛИЦЯ 2. Резюме рекомендацій

Фармакологічне втручання	Добова доза	Рекомендації
Амфетамін	5 мг, 10 мг	Не рекомендовано для застосування
Церебралізін	30 мл	Рекомендовано для застосування
Циталопрам	10 мг	Не рекомендовано для застосування
	20 мг	Рекомендовано для застосування
Декстроамфетамін	10 мг	Не рекомендовано для застосування
Di-Huang-Yi-Zhi	36 г	Не рекомендовано для застосування
Флуоксетин	20 мг	Не рекомендовано для застосування
Літій	600 мг	Не рекомендовано для застосування
MLC601	1200 мг	Не рекомендовано для застосування
Інгібітор 5-фосфодіестерази	6 мг	Не рекомендовано для застосування
Селегілін	5 мг	Немає рекомендацій

Амфетамін

Рання моторна активність (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному дослідженні ($N = 33$) порівнювали амфетамін зі стандартним/звичайним лікуванням за допомогою шкали Фугль-Мейєра (Fugl-Meyer, FM) для оцінки функції верхніх кінцівок через 1 місяць після інсульту [9]. Дані низького ступеня доказовості, отримані у рандомізованому дослідженні, свідчать про невелику різницю між групами. Показник функції верхніх кінцівок за шкалою FM у групі амфетаміну був на 2,4 вищим (95 % довірчий інтервал [ДІ] від -16,27 до 21,07), з SMD 0,09 (95 % ДІ від -0,60 до 0,77). У двох рандомізованих дослідженнях [9, 10] ($N = 69$) через 3 місяці після інсульту порівнювали показники рухової активності, використовуючи різні шкали FM у пацієнтів, що приймали амфетамін, і у пацієнтів, у яких застосовували тільки стандартний/звичайний комплекс лікування; не встановлено будь-якої різниці між групами (доказові дані низької якості з метааналізу; SMD -0,01, 95 % ДІ від -0,49 до 0,46).

Неврологічні функції (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному рандомізованому дослідженні ($N = 33$) порівнювали амфетамін із стандартним/звичайним лікуванням за допомогою скандинавської шкали інсульту (CШІ) через 1 місяць після інсульту [9]. Дані низького ступеня доказовості свідчать про незначну різницю між групами, показники за CШІ в групі амфе-

таміну були на 1,1 нижче (95 % ДІ від -10,25 до 8,05), SMD -0,08 (95 % ДІ від -0,76 до 0,60). Через 3 місяці після інсульту показник за СШІ у тому ж дослідженні був на 1,8 вищий (95 % ДІ від -6,99 до 10,59; докази низької якості), SMD 0,14 (95 % ДІ від -0,55 до 0,82).

Глобальний функціональний результат (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному рандомізованому дослідженні ($N = 33$) порівнювали амфетамін зі стандартним/звичайним лікуванням за допомогою індексу Бартель через 1 місяць після інсульту [9]. Дані низького ступеня доказовості свідчать про незначну різницю між групами; індекс Бартель у групі амфетаміну був на 1,0 вище (95 % ДІ від -3,52 до 5,52), SMD 0,15 (95 % ДІ від -0,54 до 0,83). У двох дослідженнях через 3 місяці після інсульту ($N = 69$) порівнювали групу амфетаміну з групою, де використовували стандартне/звичайне лікування, за допомогою індексу Бартель. Докази низького ступеня доказовості у метааналізі свідчать про незначну різницю в групах; індекс Бартель був вище на 0,58 (95 % ДІ від -4,22 до 5,37), SMD -0,08 (95 % ДІ від -0,55 до 0,40).

Серйозні побічні ефекти (СПЕ)

Дані низького ступеня доказовості у двох рандомізованих дослідженнях [9, 10] ($N = 69$) не вказують на різницю між групами щодо кількості пацієнтів із СПЕ (контрольна група 4/35; група приймання амфетаміну — 3/34; співвідношення шансів [OR] 0,65, 95 % ДІ 0,13—3,38).

Клінічна настанова

Мінімальні ефекти. Наявні докази свідчать про відсутність проблем із безпекою. Додаткова інформація, отримана з доказів, які не були предметом цієї настанови, свідчить про необхідність обережного використання амфетаміну [11] через слабкі або неоднозначні профілі безпеки та переносимості.

Рекомендація

На підставі доказів низької якості та спостережуваної неповноцінності щодо вторинного критичного результату дається рекомендація слабкого рівня доказовості щодо застосування амфетаміну у пацієнтів на етапі ранньої моторної нейрореабілітації. Беручи до уваги невеликий загальний обсяг вибірки ($N = 69$), майбутні дослідження можуть змінити цю рекомендацію.

Церебролізін

Рання моторна активність (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному рандомізованому дослідженні ($N = 203$) порівнювали Церебролізін із стандартним/звичайним лікуванням через 1 місяць після інсульту, використовуючи тест оцінки функції верхньої кінцівки (Action Research Arm Test, ARAT) [12]. Середній вихідний показник за ARAT у контрольній групі становив 10,7 (16,5). Дані високого ступеня доказовості, отримані в цьому дослідженні, вказували на сприятливі (статистично достовірні) ефекти Церебролізіну щодо поліпшення показника за ARAT — на 0,5 SD більше (SMD 0,5, 95 % ДІ 0,20—0,80), OR 2,35 (95 % ДІ

1,43—4,04). Дані низького ступеня доказовості у метааналізі двох досліджень через 3 місяці після інсульту ($N = 442$) продемонстрували сприятливі (статистично недостовірні) ефекти щодо поліпшення показника за ARAT — на 0,44 SD більше (SMD 0,44, 95 % ДІ від -0,22 до 1,11), OR 2,12 (95 % ДІ 0,68—6,59) [13].

Неврологічні функції (1-й місяць, 3-й місяць)

У чотирьох рандомізованих дослідженнях ($N = 542$) порівнювали Церебролізін зі стандартним/звичайним лікуванням через 1 місяць після інсульту за допомогою шкали інсультів Національного інституту здоров'я (NIHSS) [12—15]. Середнє базове значення за NIHSS у контрольних групах становило 9,6 (SD 3,6). Метааналіз чотирьох досліджень із високим рівнем доказовості показав сприятливі (статистично достовірні) ефекти з поліпшенням (зменшенням) показника за NIHSS — у групі Церебролізіну поліпшення було на 0,40 SD більшим, ніж у контрольній групі (SMD -0,40, 95 % ДІ від -0,62 до -0,18) та OR 1,94 (95 % ДІ 1,35—2,77). Дані високого рівня доказовості у метааналізі двох рандомізованих досліджень через 3 місяці після інсульту ($N = 248$, середнє значення NIHSS 10,0, SD 3,2) продемонстрували сприятливі (статистично достовірні) ефекти з поліпшенням NIHSS на 0,77 SD більше у групі Церебролізіну, порівняно з контрольною групою (SMD -0,77, 95 % ДІ від -1,15 до -0,38) та OR 3,67 (95 % ДІ 1,89—7,13) [12, 14].

Глобальний функціональний результат (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному рандомізованому дослідженні ($N = 59$) порівнювали Церебролізін із стандартним/звичайним лікуванням через 1 місяць після інсульту, використовуючи модифіковану шкалу Ренкіна (mRS) [15]. Дані середнього ступеня доказовості вказували на сприятливий (статистично достовірний) вплив на глобальний функціональний результат. Поліпшення (зменшення) показника mRS у групі пацієнтів, що отримували Церебролізін, було в середньому на 0,88 SD більшим (SMD -0,88, 95 % ДІ від -1,46 до -0,31), ніж у контрольній групі; OR становив 4,52 (95 % ДІ 1,88—14,93). Докази високої якості, отримані в дослідженні через 3 місяці після інсульту ($N = 205$), показали сприятливі (статистично достовірні) ефекти щодо поліпшення mRS на 0,88 SD більше у групі Церебролізіну порівняно з контрольною групою (SMD -0,88, 95 % ДІ від -1,20 до 0,57) та OR 4,52 (95 % ДІ 2,72—8,23) [12].

Серйозні побічні ефекти

Докази середньої якості, отримані в чотирьох рандомізованих дослідженнях [12, 13, 15, 16] ($N = 578$), не продемонстрували різницю між групами щодо кількості пацієнтів із СПЕ (контрольна група — 13/289; група Церебролізіну — 12/289; OR 0,92, 95 % ДІ 0,41—2,05).

Пізній аналіз чутливості

Post hoc аналіз чутливості з виключенням одного рандомізованого дослідження [13] внаслідок виявлення відсутньої первинної публікації (дослідження було опубліковане лише як частина метааналізу)

змінив рівень доказовості щодо ПВПР 1а (рання моторна активність через 3 місяці після інсульту) від низького до високого. Через 3 місяці якісні докази, отримані в одному дослідженні ($N = 205$), показали сприятливі (статистично достовірні) ефекти щодо поліпшення показника за ARAT — на 0,79 SD більше (SMD 0,79, 95 % ДІ 0,45—1,13), OR 3,85 (95 % ДІ 2,23—7,28). Виключення цього дослідження не змінило рівень доказовості для інших ПВПР.

Клінічна настанова

Докази, визначені в цій настанові, вказують на відсутність проблем із безпекою використання препарату. Додаткова інформація, отримана з доказів, які не були предметом цієї настанови, свідчить про посилення ефекту Церебролізину у середньо-тяжких випадках інсульту [17]. З огляду на спосіб введення препарату, додавання Церебролізину в комплекс терапії має бути пріоритетним у випадках інсульту середнього та тяжкого ступеня (NIHSS > 8).

Рекомендація

На підставі доказів низької та високої якості щодо первинних та вторинних критичних результатів дається слабка рекомендація щодо призначення Церебролізину (30 мл, внутрішньовенно, мінімум 10 днів) для ранньої моторної нейрореабілітації після інсульту середнього та тяжкого ступеня.

Циталопрам 10 мг

Рання моторна активність (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному невеликому рандомізованому дослідженні ($N = 20$) порівнювали використання циталопраму в дозі 10 мг із стандартним/звичайним лікуванням через 1 місяць після інсульту за допомогою шкали Ліндмарка (Lindmark scale — LS) [18]. Середній вихідний показник за LS у контрольній групі становив 54. Докази низької якості, отримані в одному дослідженні, вказують на сприятливий (але не статистично достовірний) ефект. Показник за LS у групі застосування циталопраму в дозі 10 мг був на 4,0 вище (95 % ДІ від -4,77 до 12,77), SMD 0,38 (95 % ДІ від -0,50 до 1,27). Оцінок результатів через 3 місяці після інсульту не наведено.

Неврологічні функції (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному невеликому рандомізованому дослідженні ($N = 20$) порівнювали використання циталопраму в дозі 10 мг із стандартним/звичайним лікуванням через 1 місяць після інсульту за допомогою NIHSS [18]. Середнє базове значення за NIHSS у контрольній групі становило 5,3 [18]. Докази низької якості, отримані в дослідженні, свідчать про сприятливий (але не статистично достовірний) ефект (NIHSS у групі використання циталопраму в дозі 10 мг був на 1,2 нижче [95 % ДІ від -2,68 до 0,28], SMD -0,68 [95 % ДІ від 1,59 до 0,23]). Оцінок результатів через 3 місяці після інсульту не наведено.

Глобальний функціональний результат (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному невеликому рандомізованому дослідженні ($N = 20$) порівнювали ефекти циталопраму

в дозі 10 мг із стандартним/звичайним лікуванням через 3 місяці після інсульту за допомогою індексу Бартель [18]. Середнє значення базового рівня індексу Бартель у контрольній групі становило 60. Докази низької якості, отримані в дослідженні, вказують на несприятливий (не статистично достовірний) ефект (індекс Бартель у групі циталопраму в дозі 10 мг був на 7,0 вище [95 % ДІ від -16,27 до 30,27], SMD 0,25 [95 % ДІ від -0,63 до 1,13]). Оцінок результатів через 1 місяць після інсульту не наведено.

Серйозні побічні ефекти

Не проводилося жодного оцінювання щодо пацієнтів із СПЕ. В жодній з груп не доповідалося про будь-які серйозні, виражені побічні події (одне невелике дослідження з $N = 20$).

Клінічна настанова

Ефект від мінімального до більш ніж слабкого. Докази вказують на відсутність проблем із безпекою застосування препарату.

Рекомендація

На підставі низької якості доказів та відсутніх оцінок щодо пацієнтів із СПЕ, дається слабка рекомендація щодо застосування циталопраму в дозі 10 мг для ранньої моторної нейрореабілітації після гострого ішемічного інсульту. З огляду на невеликий загальний обсяг вибірки та лише одне дослідження ($N = 20$), майбутні дослідження можуть змінити цю рекомендацію.

Циталопрам 20 мг

Рання моторна активність (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному рандомізованому дослідженні ($N = 123$) порівнювали циталопрам у дозі 20 мг із стандартним/звичайним лікуванням, використовуючи субшкалу NIHSS для оцінки моторної функції верхньої кінцівки через 1 місяць після інсульту [19]. Середній базовий показник за субшкалою NIHSS у контрольній групі становив 2,21. Докази середньої якості, отримані в дослідженні, вказують на більш ніж невелику різницю між групами щодо показника за субшкалою оцінки моторної функції верхньої кінцівки у групі приймання циталопраму в дозі 20 мг, що на 0,37 нижче порівняно з контрольною групою (95 % ДІ від -0,71 до -0,03), з SMD -0,38 (95 % ДІ від -0,74 до -0,03). Через 3 місяці різниця між групами в тому ж дослідженні становила -0,57 (95 % ДІ від -0,86 до -0,28), при SMD -0,69 (95 % ДІ від 1,06 до -0,33). Результати (статистично достовірні), отримані через 1 місяць та через 3 місяці після інсульту, слід інтерпретувати з належною обережністю через неточність субшкали NIHSS для оцінки рухової функції верхньої кінцівки, наявні базові відмінності, що сприяють втручання, та нечітке оброблення результатів тих, хто вибув (15 %).

Неврологічні функції (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному рандомізованому дослідженні ($N = 123$) порівнювали циталопрам у дозі 20 мг із стандартним/звичайним лікуванням через 3 місяці після інсульту, використовуючи показники пацієнтів,

у котрих спостерігалось принаймні 50 % поліпшення за NIHSS [19]. Докази середньої якості, отримані в цьому дослідженні, вказували на позитивний ефект у вигляді 79 % сприятливих результатів у групі приймання циталопраму в дозі 20 мг порівняно з 54 % сприятливих результатів у контрольній групі (різниця ризику [RD] 0,25, 95 % ДІ 0,10—0,40; відносний ризик [RR] 1,46, 95 % ДІ 1,15—1,86).

Глобальний функціональний результат (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному рандомізованому дослідженні ($N = 123$) порівнювали циталопрам у дозі 20 мг із стандартним/звичайним лікуванням через 1 місяць після інсульту, використовуючи показники, отримані у пацієнтів із сприятливим балом за шкалою mRS (0—2) [19]. Докази середньої якості, отримані в дослідженні, вказували на позитивний ефект у вигляді 58 % сприятливих результатів у групі приймання циталопраму в дозі 20 мг порівняно з 32 % у контрольній групі (RD 0,26, 95 % ДІ 0,08—0,43; RR 1,80, 95 % ДІ 1,15—2,81). Через 3 місяці різниця між групами становила 22,93 (95 % ДІ 11,13—34,73), з SMD 0,97 (95 % ДІ 0,43—1,51).

Серйозні побічні ефекти

Не проводилося жодного оцінювання щодо СПЕ (немає інформації про СПЕ у двох дослідженнях із загальним $N = 786$).

Пізній аналіз чутливості

Рання моторна активність (3-й місяць)

В одному рандомізованому дослідженні ($N = 60$) порівнювали циталопрам у дозі 20 мг із стандартним/звичайним лікуванням через 3 місяці після інсульту за допомогою рухової шкали FM [20]. Отримані дані свідчили про сприятливі ефекти (статистично достовірні), коли показник за руховою шкалою FM був на 22,93 вище (95 % ДІ 11,13—34,73), з SMD 0,97 (95 % ДІ 0,43—1,51). Докази середньої якості, отримані за результатами *post hoc* метааналізу двох доступних досліджень [19, 20] щодо моторних показників за 3 місяці, включаючи пізнє включення досліджень, показали відповідні (статистично достовірні) розбіжності між групами із SMD 0,78 (95 % ДІ 0,48—1,08). Рівень доказовості був знижений на 1 бал через неточність моторної підшкали, наявні базові відмінності та нечітке оброблення результатів осіб, що вибули (15 %), в одному з двох досліджень.

Глобальний функціональний результат (1-й місяць)

В одному з пізніх рандомізованих досліджень у пацієнтів з легким інсультом ($N = 642$) порівнювали ефекти циталопраму в дозі 20 мг зі стандартним/звичайним лікуванням через 1 місяць після інсульту, використовуючи показник пацієнтів із сприятливим балом mRS (0—2) [20]. Отримані дані не свідчили про перевагу препарату — в групі приймання циталопраму в дозі 20 мг зареєстровано 67 % сприятливих результатів, у контрольній групі — 78 % (RD -0,11, 95 % ДІ від -0,18 до -0,04; RR 0,86, 95 % ДІ 0,78—0,95). Дані низької якості, отримані після метааналізу двох досліджень [19, 20] щодо сприят-

ливого показника mRS (0—2), включаючи пізнє дослідження, вказували на незначні групові відмінності з RD -0,06, 95 % ДІ від -0,12 до 0,01; RR 0,92, 95 % ДІ 0,84—1,02. Була виражена гетерогенність двох досліджень із $I^2 = 93$ %. Рівень доказовості був знижений на 2 бали через неточність та виражену гетерогенність ($I^2 = 93$ %).

Клінічна настанова

Немає достовірної інформації про СПЕ. Загальний профіль безпеки свідчить про хорошу переносимість.

Рекомендація

На підставі доказів середньої якості щодо сприятливого впливу на критичні результати дається слабка рекомендація щодо застосування циталопраму в дозі 20 мг для ранньої моторної нейрореабілітації після гострого ішемічного інсульту.

Декстроамфетамін

Рання моторна активність (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному рандомізованому дослідженні ($N = 67$) порівнювали декстроамфетамін із стандартним/звичайним лікуванням через 1 місяць після інсульту за допомогою шкали FM [21]. Середній базовий бал за шкалою FM у контрольній групі становив 30,0. Докази низької якості, отримані в дослідженні, вказують на граничну різницю між групами при тому, що в групі декстроамфетаміну показник за шкалою FM на 1,0 вищий (95 % ДІ від -6,43 до 8,43), із SMD 0,06 (95 % ДІ від -0,42 до 0,44). Через 3 місяці в цьому ж дослідженні не було виявлено різниці між групами, показник за шкалою FM був на 0,4 нижче у групі декстроамфетаміну (95 % ДІ від -8,35 до 7,55), із SMD -0,02 (95 % ДІ від -0,50 до 0,46).

Неврологічні функції (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному рандомізованому дослідженні ($N = 67$) порівнювали декстроамфетамін із стандартним/звичайним лікуванням через 1 місяць після інсульту за допомогою шкали активності верхніх кінцівок і кистей Chedoke Arm and Hand Activity Inventory Score (CAHAI) [21]. Докази низької якості в цьому дослідженні не свідчать про сприятливий ефект, при цьому показник за CAHAI у групі декстроамфетаміну на 6,2 нижчий (95 % ДІ від -18,84 до 6,44), SMD -0,23 (95 % ДІ від -0,71 до 0,25). Через 3 місяці показник балансу за шкалою FM у тому ж дослідженні вказував на незначну різницю між групами з показником на 0,2 вищим у групі декстроамфетаміну (95 % ДІ від -1,05 до 1,45) з SMD 0,08 (95 % ДІ від -0,40 до 0,56).

Глобальний функціональний результат (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному рандомізованому дослідженні ($N = 67$) порівнювали декстроамфетамін із стандартним/звичайним лікуванням через 1 місяць після інсульту за допомогою шкали функціональної незалежності Functional Independence Measure (FIM) [21]. Середнє базове значення за FIM становило 67,3. Докази низької якості в одному дослідженні вказують

на незначну різницю між групами з показником за FIM на 3,7 нижчим у групі декстроамфетаміну (95 % ДІ від -11,78 до 4,38) та із SMD -0,22 (95 % ДІ від -0,70 до 0,26). Через 3 місяці оцінка за FIM у тому ж дослідженні продемонструвала незначну різницю між групами з показником балансу за FIM на 1,3 нижчим у групі декстроамфетаміну (95 % ДІ від -8,87 до 6,27), з SMD -0,08 (95 % ДІ від -0,56 до 0,40).

Серйозні побічні ефекти

Не проводилося жодного оцінювання щодо СПЕ. Повідомлялося, що досліджуваний препарат добре переноситься.

Клінічна настанова

Мінімальні ефекти, включаючи шкоду. Додаткова інформація, отримана з доказів, які не були предметом цієї настанови, свідчить про обережне використання декстроамфетаміну через слабкі або неоднозначні профілі безпеки та переносимості [22].

Рекомендація

На підставі низької якості доказів та відсутності впливу на критичні результати дається слабка рекомендація не використовувати декстроамфетамін для ранньої моторної нейрореабілітації після гострого ішемічного інсульту.

Di-Huang-Yi-Zhi (DHYZ)

Рання моторна активність (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному рандомізованому дослідженні ($N = 87$) порівнювали DHYZ зі стандартним/звичайним лікуванням через 1 місяць після інсульту за допомогою шкали FM [23]. Середній базовий бал за FM у контрольній групі становив 51,0. Докази низької якості в цьому дослідженні вказували на незначну різницю між групами, показники за шкалою FM у групі DHYZ були на 1,2 нижчі (95 % ДІ від -6,42 до 4,02), SMD -0,10 (95 % ДІ від -0,52 до 0,32). Через 3 місяці докази середньої якості в тому самому дослідженні вказували на сприятливі ефекти з показниками за шкалою FM на 6,50 вищими у групі DHYZ (95 % ДІ 0,73—12,27), SMD 0,47 (95 % ДІ 0,04—0,90).

Неврологічні функції (1-й місяць, 3-й місяць)

Немає даних про оцінку неврологічної функції DHYZ у пацієнтів з гострим ішемічним інсультом.

Глобальний функціональний результат (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному рандомізованому дослідженні ($N = 87$) порівнювали DHYZ із стандартним/звичайним лікуванням через 1 місяць після інсульту з використанням індексу Бартель [23]. Середнє значення індексу Бартель на базовому рівні у контрольній групі становило 51,0. Докази низької якості свідчать про зниження індексу Бартель у групі DHYZ порівняно з контрольною групою (індекс Бартель у групі DHYZ був на 3,7 нижче [95 % ДІ від -8,38 до 0,98], при SMD -0,33 [95 % ДІ від -0,75 до 0,10]). Докази середньої якості (статистично достовірні) через 3 місяці вказували на сприятливі ефекти — індекс Бартель був на 4,5 вище у групі DHYZ порівняно з контрольною групою (95 % ДІ 0,24—8,76), SMD 0,44 (95 % ДІ 0,01—0,87).

Серйозні побічні ефекти

Дані низької якості, отримані в одному рандомізованому дослідженні [23] ($N = 100$), свідчать про відсутність різниці між групами — 0/50 подій в контрольній групі та 0/50 подій в групі DHYZ (коефіцієнт шансів не можна оцінити).

Клінічна настанова

Мінімальні та помірні ефекти, включаючи шкоду. Докази вказують на відсутність проблем із безпекою.

Рекомендація

На підставі доказів низької якості щодо негативного впливу на первинний критичний результат та докази помірної якості щодо сприятливого впливу на вторинний критичний результат дається слабка рекомендація не використовувати DHYZ для ранньої рухової нейрореабілітації після гострого ішемічного інсульту. З огляду на невеликий загальний обсяг вибірки ($N = 87$), подальші дослідження в майбутньому можуть змінити цю рекомендацію.

Флуоксетин

Рання моторна активність (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному рандомізованому дослідженні ($N = 113$) порівнювали флуоксетин із стандартним/звичайним лікуванням через 3 місяці після інсульту за допомогою шкали FM [24]. Середній базовий бал за шкалою FM у контрольній групі становив 13,4. Докази високої якості, отримані у дослідженні, вказували на сприятливий (статистично достовірний) вплив на моторні показники, у групі флуоксетину бал за шкалою FM був на 9,7 вищим від вихідного рівня (95 % ДІ 3,68—15,72) при SMD 0,59 (95 % ДІ 0,21—0,97).

Неврологічні функції (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному рандомізованому дослідженні ($N = 113$) порівнювали флуоксетин із стандартним/звичайним лікуванням через 3 місяці після інсульту з використанням NIHSS (середнє базове значення NIHSS у контрольній групі становило 13,1) [24]. Докази низької якості вказували на сприятливий (але не статистично достовірний) вплив на неврологічну функцію, причому показник за NIHSS у групі флуоксетину був на 1,1 нижчим (95 % ДІ від -2,61 до 0,41), ніж у контрольній групі, SMD -0,27 (95 % ДІ від -0,64 до 0,10).

Глобальний функціональний результат (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному рандомізованому дослідженні ($N = 113$) порівнювали флуоксетин із стандартним/звичайним лікуванням через 3 місяці після інсульту за допомогою mRS [24]. Докази низької якості свідчили про сприятливий (але не статистично достовірний) вплив на глобальний функціональний результат. Показник mRS у групі флуоксетину в середньому був на 0,21 SD нижче (95 % ДІ від -0,56 до 0,14), ніж у контрольній групі; OR 1,43 (95 % ДІ 0,79—2,66).

Серйозні побічні ефекти

Незважаючи на те, що було повідомлено про два СПЕ при використанні флуоксетину, кількість пацієнтів з СПЕ не була надана.

Пізній аналіз чутливості**Рання моторна активність (3-й місяць)**

В одному рандомізованому дослідженні ($N = 60$) [25] порівнювали ефекти флуоксетину в дозі 20 мг із стандартним/звичайним лікуванням через 3 місяці після інсульту за допомогою моторної оцінки за шкалою FM. Були вказівки на сприятливі ефекти (статистично достовірні), при цьому показник за шкалою FM був вищим на 24,46 (95 % ДІ 12,93—35,99), SMD 1,06 (95 % ДІ 0,52—1,60). Докази високої якості *post hoc* метааналізу двох доступних рандомізованих досліджень [26, 27] щодо моторних показників за 3 місяці, включаючи пізні дослідження, показали відповідні (статистично достовірні) розбіжності у групах, причому показник за шкалою FM був на 20,89 вищий (95 % ДІ 13,68—28,10), SMD 0,84 (95 % ДІ 0,53—1,16).

Клінічна настанова

Результати нашого систематичного пошуку продемонстрували докази високої якості щодо сприятливого впливу флуоксетину на моторну активність та докази низької якості щодо неврологічної функції та загальних функціональних результатів. Немає достовірних даних про СПЕ. Інформація, отримана з доказів, які не були предметом цієї настанови, свідчить про обережне використання флуоксетину [26—28] через слабкі або неоднозначні профілі безпеки та переносимості, включаючи потенційно підвищений ризик переломів кісток, гіпонатріємії та епілептичних нападів.

Рекомендація

Сукупні докази, отримані в результаті нашого систематичного пошуку (сприятливий вплив на моторну функцію через 1 і 3 місяці) та критичні результати досліджень поза заздалегідь визначеними ПВПР (загальний функціональний результат через 6 місяців, що вказує на відсутність ефекту флуоксетину при нейрореабілітації після гострого ішемічного інсульту, а також питання безпеки [26—28]) визначили слабку рекомендацію проти використання флуоксетину для ранньої моторної нейрореабілітації після гострого ішемічного інсульту.

Літій**Рання моторна активність (1-й місяць, 3-й місяць)**

В одному рандомізованому дослідженні ($N = 66$) порівнювали літій зі стандартним/звичайним лікуванням через 1 місяць після інсульту, використовуючи моторну підшкалу для оцінки функції верхньої кінцівки шкали FM (hFM) [29]. Середнє значення показника за hFM на вихідному рівні у контрольній групі становило 0,76. Докази низької якості свідчили про більш ніж невеликий корисний (але не статистично достовірний) ефект. Показник за hFM у групі літію був на 0,84 вищий (95 % ДІ від -0,17 до 1,85), SMD 0,40 (95 % ДІ від -0,09 до 0,89). Щодо ефектів через 3 місяці після інсульту, результати оцінки не наведені.

Неврологічні функції (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному рандомізованому дослідженні ($N = 66$) порівнювали літій зі стандартним/звичайним лікуванням через 1 місяць після інсульту, використовуючи модифіковану шкалу NIHSS (mNIHSS) [29]. Середнє значення за mNIHSS на базовому рівні у контрольній групі становило 6,82. Докази низької якості свідчили про більш ніж невеликий корисний (але не статистично достовірний) ефект при зниженні показника за mNIHSS у групі літію на 0,7 більше (95 % ДІ від -1,55 до 0,15), SMD -0,40 (95 % ДІ від -0,89 до 0,09). Результати через 3 місяці після інсульту не наведені.

Глобальний функціональний результат (1-й місяць, 3-й місяць)

Не було доступних оцінок загальних функціональних результатів.

Серйозні побічні ефекти

Дані низької якості, отримані у рандомізованому дослідженні [29] ($N = 66$), свідчать про відсутність різниці між групами — 0/34 подій в контрольній групі та 0/32 подій в групі літію (коефіцієнт шансів не можна оцінити).

Клінічна настанова

Через 1 місяць після інсульту наявні більше ніж незначні ефекти літію щодо ранньої моторної активності та неврологічної функції. Немає оцінок ефекту через 3 місяці після інсульту. Додаткова інформація, отримана з доказів, які не були предметом цієї настанови, свідчить про обережне використання літію [30] через слабкий або неоднозначний профіль безпеки та переносимості.

Рекомендація

На підставі доказів низької якості щодо сприятливих ефектів дається слабка рекомендація проти використання літію для ранньої моторної нейрореабілітації.

MLC601**Рання моторна активність (1-й місяць, 3-й місяць)**

В одному рандомізованому дослідженні ($N = 1061$) порівнювали MLC601 зі стандартним/звичайним лікуванням через 3 місяці після інсульту за допомогою моторної шкали NIHSS [31]. Докази низької якості свідчили про незначну різницю між групами. Середня зміна показників за моторною шкалою NIHSS у групі MLC601 була на 0,17 більше (95 % ДІ від -0,55 до 0,21).

Неврологічні функції (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному рандомізованому дослідженні ($N = 1061$) порівнювали MLC601 зі стандартним/звичайним лікуванням через 3 місяці після інсульту за допомогою NIHSS [31]. Середнє базове значення NIHSS у контрольній групі становило 8,6. Докази низької якості свідчили про незначну різницю між групами. Середнє зниження показника за NIHSS у групі MLC601 було в середньому на 0,46 більше (95 % ДІ від -1,26 до 0,34).

Глобальний функціональний результат (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному рандомізованому дослідженні ($N = 1061$) порівнювали MLC601 із стандартним/звичайним лікуванням через 3 місяці після інсульту за допомогою mRS [31]. Докази низької якості вказують про відсутність сприятливого впливу на глобальний функціональний результат. Показник за mRS у групі MLC601 був в середньому на 0,04 SD нижчим (95 % ДІ від -1,74 до 1,02), ніж у контрольній групі; OR 1,06 (0,87—1,38).

Серйозні побічні ефекти

Докази середньої якості, отримані в рандомізованому дослідженні [31] ($N = 1087$), не свідчать про різницю між групами — 74/545 подій в контрольній групі та 60/542 подій в групі MLC601 (OR 0,79, 95 % ДІ 0,55—1,14).

Клінічна настанова

Мінімальні ефекти. Докази вказують на відсутність проблем із безпекою.

Рекомендація

На підставі доказів низької якості, незначного ефекту препарату та відсутності доказів щодо первинного критичного результату дається слабка рекомендація проти використання MLC601 для ранньої моторної нейрореабілітації у пацієнтів з гострим ішемічним інсультом.

Інгібітор 5-фосфодіестерази PF-03049423

Рання моторна активність (1-й місяць, 3-й місяць)

Оцінювання ранньої моторної активності не проводилося.

Неврологічні функції (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному рандомізованому дослідженні ($N = 137$) порівнювали PF-03049423 зі стандартним/звичайним лікуванням через 3 місяці після інсульту, використовуючи показники пацієнтів, що мали 0 або 1 бал за NIHSS [32]. Докази низької якості не вказували на різницю між групами (RD -0,01, 95 % ДІ від -0,16 до 0,14; RR 0,96, 95 % ДІ 0,54—1,71).

Глобальний функціональний результат (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному рандомізованому дослідженні ($N = 1061$) порівнювали PF-03049423 із стандартним/звичайним лікуванням через 3 місяці після інсульту за допомогою mRS [32]. Докази низької якості свідчили про незначний корисний (не статистично достовірний) вплив на глобальний функціональний результат. Показник mRS у групі PF-03049423 був в середньому на 0,11 SD нижчим (95 % ДІ від -0,45 до 0,23), ніж у контрольній групі, з OR 1,20 (95 % ДІ 0,67—2,17).

Серйозні побічні ефекти

Докази середньої якості, отримані в одному рандомізованому дослідженні [32] ($N = 137$), свідчать про відсутність різниці між групами — 18/67 подій в контрольній групі та 15/70 подій в групі PF-03049423 (OR 0,74, 95 % ДІ 0,34—1,62).

Клінічна настанова

Не було ефекту або був лише незначний корисний ефект. Докази вказують на відсутність проблем із безпекою.

Рекомендація

На підставі доказів низької якості дається слабка рекомендація проти використання PF-03049423 для ранньої моторної нейрореабілітації. Зважаючи на низький загальний обсяг вибірки ($N = 137$), подальші дослідження в майбутньому можуть змінити цю рекомендацію.

Селегілін

Рання моторна активність (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному невеликому рандомізованому дослідженні ($N = 19$) порівнювали селегілін із стандартним/звичайним лікуванням через 1 місяць після інсульту за допомогою шкали FM [33]. Середнє базове значення у контрольній групі становило 55,3. Докази низької якості свідчать про відсутність сприятливого ефекту. Моторна активність за шкалою FM у групі селегіліну була на 12,8 нижчою (95 % ДІ від -37,26 до 11,66), при SMD -0,46 (95 % ДІ від -1,38 до 0,45). Через 3 місяці спостерігалася лише незначна різниця між групами (дані низької якості свідчили про підвищення показника за шкалою FM на 2,0 [95 % ДІ від -17,21 до 21,21], SMD 0,10 [95 % ДІ від -0,92 до 1,11]).

Неврологічні функції (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному невеликому рандомізованому дослідженні ($N = 19$) порівнювали селегілін із стандартним/звичайним лікуванням через 1 місяць після інсульту за допомогою СШІ [33]. Середнє вихідне значення у контрольній групі становило 38,9. Докази низької якості свідчать про відсутність сприятливого ефекту. Показник за СШІ у групі селегіліну був на 3,3 нижче (95 % ДІ від -10,94 до 4,34), SMD -0,38 (95 % ДІ від -1,29 до 0,53). Через 3 місяці спостерігався більш ніж невеликий корисний (не статистично достовірний) ефект (докази низької якості) — показник за СШІ був на 2,6 вище (95 % ДІ від -1,8 до 7,0), SMD 0,55 (95 % ДІ від -0,49 до 1,59).

Глобальний функціональний результат (1-й місяць, 3-й місяць)

В одному невеликому рандомізованому дослідженні ($N = 19$) порівнювали селегілін із стандартним/звичайним лікуванням через 1 місяць після інсульту за допомогою індексу Бартель [33]. Середнє вихідне значення у контрольній групі становило 43,5. Докази низької якості свідчать про відсутність сприятливого ефекту. Індекс Бартель у групі селегіліну був на 3,3 нижче (95 % ДІ від -33,0 до 26,4), при SMD -0,10 (95 % ДІ від -1,00 до 0,81). Через 3 місяці спостерігався невеликий сприятливий (але не статистично достовірний) ефект (докази низької якості) — індекс Бартель був вищим на 5,4 (95 % ДІ від -16,82 до 27,62), SMD 0,23 (95 % ДІ від -0,79 до 1,25).

Серйозні побічні ефекти

Хоча було повідомлено про п'ять СПЕ при використанні селегіліну та про 10 СПЕ при використанні плацебо, кількість пацієнтів з СПЕ у двох групах лікування не повідомлялася.

Клінічна настанова

Нечіткі ефекти (середня перевага над середньою неповноцінністю) зумовлені доказами низької якості. Немає достовірних даних щодо СПЕ.

Рекомендація

На підставі низької впевненості щодо оцінок ефекту та інших непереконливих результатів не надаються рекомендації за або проти використання селегіліну для нейрореабілітації після гострого ішемічного інсульту, оскільки це було б спекулятивним з огляду на наявні дані.

ОБГОВОРЕННЯ

Нейровідновлення — це динамічний і багатофакторний процес, який є найбільш помітним у перші 30 днів після початку інсульту [2, 34].

Нейропластичність — це біологічна підтримка відновлення головного мозку, що залучає всі механізми реорганізації нейронів, включаючи синаптогенез, ріст дендритів, проростання аксонів, залучання нових анатомічних шляхів з функціями, подібними до пошкоджених, активацію функціональних, але «мовчазних» синапсів та генезу клітин [35]. Ці метаболічні, запальні та генетичні процеси відбуваються в певній послідовності, залежно від часу, що минув з моменту початку інсульту. Поглиблене знання такої послідовності та взаємозв'язків між цими процесами є життєво важливим, оскільки різні фармакологічні та нефармакологічні методи лікування можуть зменшити інвалідність лише за умови їх застосування в потрібний час. Фармакологічне втручання може подолати інгібуючі механізми та стимулювати нейропластичність різними способами, починаючи від поведінки і закінчуючи експресією генів [24, 36]. Нейропластичність є центральним ядром функціонального відновлення після інсульту, і важливо розробити сильні стратегії, здатні полегшити ці процеси, щоб запропонувати найкраще лікування хворих на інсульт.

Недавні клінічні дослідження продемонстрували, що фармакологічне втручання здатне стимулювати ендогенну нейропластичність і в поєднанні з ранньою руховою реабілітацією може значно зменшити інвалідність після інсульту. Селективні інгібітори зворотного захвату серотоніну (C133C), нейротрофічні фактори, моноклональні антитіла, леводопа, метилфенідат та амфетамін — це лише деякі з препаратів, що вивчалися на ранніх етапах реабілітації після інсульту. Було порушено багато питань щодо імплементації результатів цих досліджень у клінічну практику (тобто, пов'язаних з вибором лікарських засобів, дозуванням, тривалістю, термінами початку лікування). Незважаючи на виявлення та обробку понад 57 000 записів у базі даних, суворий підхід GRADE, який застосовується під час роботи над цими

настановами, гарантує виключення статей, які не відповідають всім критеріям включення, навіть якщо вони загалом відповідають темі дослідження. Роботу над аналізом доцільності використання деяких препаратів (наприклад, леводопа) не завершено через відсутність інформації у звітах, про які повідомляється.

У цих настановах знайдено достатньо доказів, що рекомендують застосовувати Церебралізін у випадках інсульту середньої тяжкості як допоміжну терапію до стандартної реабілітації в перші 7 днів після розвитку гострого ішемічного інсульту. Слабка рекомендація щодо використання циталопраму у дозі 20 мг була дана завдяки одному із включених негативних досліджень, що було перерване на пізньому етапі [20], в якому аналізувалися лише дуже легкі випадки; отже, застосування цього препарату може бути розглянуте для пацієнтів із інсультом середнього та важкого ступеня.

Церебралізін — це фармакологічний засіб, що містить активні фрагменти різних нейротрофічних факторів, отриманих із використанням стандартизованого біологічного методу контрольованого розщеплення високоочищених безліпідних білків мозку [37]. Активні фрагменти нейротрофічного фактору (пептиди) та амінокислоти швидко проходять гематоенцефалічний бар'єр і зв'язуються зі специфічними рецепторами на різних мембранах нервової системи. Кожен фрагмент спеціально ініціює внутрішньоклітинний сигнальний шлях за допомогою фосфорилування залучених протеїнкіназ, що в результаті приводить до активації факторів транскрипції та продукції білків, які беруть участь у процесах підтримки клітинної нейротрофічності, нейропротекції, нейропластичності та нейрогенезу. Церебралізін має фармакологічно мультимодальний механізм дії, впливаючи на ендогенну захисну активність мозку в пошкодженій ділянці мозку за допомогою плейотропних терапевтичних ефектів, одночасно модулюючи кілька компонентів патологічного каскаду при інсульті, черепно-мозковій травмі та нейродегенеративних захворюваннях [38—40].

У кількох дослідженнях, проведених у хворих на інсульт, вивчали, чи можуть антидепресанти, а само флуоксетин та циталопрам, відігравати певну роль у нейрореабілітації. Зокрема, визначено, що C133C викликають нейропротекторний ефект завдяки своїй протизапальній дії. Підвищуючи кількість серотоніну, цінного церебрального моноаміну, ці препарати можуть впливати як на короткочасні, так і на тривалі процеси полегшення, пов'язані з руховою і когнітивною реабілітацією [41]. Систематичний огляд та метааналіз, проведений McCann та співавт. 2014 року припускає, що C133C зменшують об'єм інфаркту та поліпшують нейроповедінкові результати на моделях ішемічного інсульту у тварин [42]. У дослідженнях на тваринах були виявлені різні корисні механізми, за допомогою яких C133C можуть поліпшити структурно-функціональне відновлення після ішемічного ураження

мозку, включаючи посилення нейропластичності, опосередковану протизапальним процесом нейропротекцію (гальмування пізніх стадій постішемичного запалення), поліпшення авторегуляції мозкового кровотоку та модуляцію адренергічної нейрогормональної системи [43]. Акцентовано, що будь-яке клінічне рішення, що ґрунтується на даних, отриманих із досліджень, які є близькими, але не відповідають критеріям включення та обсягу цієї настанови (наприклад, дослідження FOCUS [26], де вивчалися ефекти флуоксетину в дозі 20 мг, яке було розпочате в період між 2 та 15 днем з моменту розвитку ішемичного інсульту, і в якому визначали показник за mRS через 6 місяців, було виключено з цих настанов через відсутність програми нейрореабілітації та недоступність результатів через 1 та 3 місяці після інсульту, так само як і кокреновський огляд щодо ефектів Церебралізіну було виключено через різні критерії включення в дослідження, наприклад, початок терапії в перші 48 годин після інсульту, порівняння з плацебо або відсутність лікування, відсутність згадування про нейрореабілітацію) [44] слід оцінювати з обережністю у поєднанні з основними питаннями та результатами дослідження, щоб визначити найкращі варіанти лікування. Також зазначається, що після першого подання цієї статті було опубліковано два дослідження флуоксетину (EFFECTS та AFFINITY) з негативними результатами щодо первинного результату (mRS) після 6-місячного спостереження. Флуоксетин знизив частоту депресії, але водночас збільшив ризик переломів кісток та гіпонатріємії [27, 28].

На підставі висновків, узагальнених в цих настановах, можна сказати, що потрібна подальша робота для надання більш точних рекомендацій та розуміння практичних аспектів, які слід брати до уваги, призначаючи допоміжні методи терапії для ранньої моторної реабілітації після ішемичного інсульту. Дослідники повинні вирішити деякі епістемологічні невизначеності, а само консенсус щодо узгоджених типів протоколів реабілітації, які слід вивчити. На рівні наших дослідницьких питань рекомендується поєднувати фармакологічне втручання з моторною реабілітацією. Однак через неоднорідність підходів та обмежену інформацію про протоколи реабілітації, на більш конкретні запитання щодо частоти, типу чи налаштувань такого фармакологічного втручання відповісти неможливо. Урахування цих терапевтичних нюансів є важливим для формулювання висновків про додатковий ефект фармакологічного втручання після інсульту. По-друге, майбутні зусилля з оцінки можуть враховувати більш широкий спектр термінів та результатів втручання, про що свідчить наше систематичне картографування доказів, що виявило тенденцію до розширення терапевтичного вікна та більш тривалого спостереження за пацієнтами. Схильність до перехідних результатів, орієнтованих на пацієнта, також має бути методологічно врахована під час порівняння широкого діапазону результатів дослідження. Нарешті, ще один складник, який треба

брати до уваги в усіх майбутніх дослідженнях, — це економічна оцінка. В контексті тиску на системи охорони здоров'я через триваючі тенденції пандемії та захворюваності, аналіз економічної ефективності інформує політиків про те, як забезпечити найвищий рівень доступу до цільових груп населення. Вторинною перевагою звітування про економічний складник є те, що виокремлюється інформація про якість життя пацієнтів, яка доповнює дані про ефекти та ефективність клінічних випробувань. Беручи до уваги ці аспекти, зацікавленим сторонам надається багатовимірний огляд терапевтичних стратегій, найчастіше потрібних для прийняття клінічних та політичних рішень, особливо при захворюванні з великим навантаженням на систему охорони здоров'я, як-от інсульт.

Перспективні досягнення науки також відкривають нові можливості для вивчення фармакологічного вдосконалення нейрореабілітації після інсульту [45]. З появою нових досліджень, метою цих настанов є інформування лікарів про наявну фармакологічну підтримку нейровідновлення після гострого ішемичного інсульту. Оновлення цього матеріалу потенційно дасть відповіді на наявні питання, поліпшить поточні рекомендації та, сподіваємось, розширить терапевтичні можливості для пацієнтів, що вижили після інсульту.

Список літератури

1. Bernhardt J, Hayward KS, Kwakkel G, et al. Agreed definitions and a shared vision for new standards in stroke recovery research: the Stroke Recovery and Rehabilitation Roundtable Taskforce. *Int J Stroke*. 2017;12(5):444-450. <https://doi.org/10.1177/1747493017711816>
2. Dobkin BH. Clinical practice. Rehabilitation after stroke. *N Engl J Med*. 2005;352(16):1677-1684. <https://doi.org/10.1056/NEJMc p043511>
3. Gorelick PB. The global burden of stroke: persistent and disabling. *Lancet Neurol*. 2019;18(5):417-418. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30030-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30030-4)
4. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924-926. <https://doi.org/10.1136/bmj.39489.470347.AD>
5. Leone MA, Brainin M, Boon P, et al. Guidance for the preparation of neurological management guidelines by EFNS scientific task forces-revised recommendations 2012. *Eur J Neurol*. 2013;20(3):410-419. <https://doi.org/10.1111/ene.12043>
6. Leone MA, Keindl M, Schapira AH, Deuschl G, Federico A. Practical recommendations for the process of proposing, planning and writing a neurological management guideline by EAN task forces. *Eur J Neurol*. 2015;22(12):1505-1510. <https://doi.org/10.1111/ene.12818>
7. Higgins H, van Limbeek J, Geurts A, Zwarts M. Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (eds.), *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 6.2. The Cochrane Collaboration; 2011
8. Hsu C-C, Sandford B. The Delphi technique: making sense of consensus. *Pract Assess Res Eval*. 2019;12(1):1-5. <https://doi.org/10.7275/pdz9-th90>

9. Sprigg N, Willmot MR, Gray LJ, et al. Amphetamine increases blood pressure and heart rate but has no effect on motor recovery or cerebral haemodynamics in ischaemic stroke: a randomized controlled trial (ISRCTN 36285333). *J Hum Hypertens*. 2007;21(8):616-624. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1002205>
10. Sonde L, Nordstrom M, Nilsson CG, Lokk J, Viitanen M. A doubleblind placebo-controlled study of the effects of amphetamine and physiotherapy after stroke. *Cerebrovasc Dis*. 2001;12(3):253-257. <https://doi.org/10.1159/000047712>
11. Heal DJ, Smith SL, Gosden J, Nutt DJ. Amphetamine, past and present-a pharmacological and clinical perspective. *J Psychopharmacol (Oxford)*. 2013;27(6):479-496. <https://doi.org/10.1177/0269881113482532>
12. Muresanu DF, Heiss W-D, Hoernberg V, et al. Cerebrolysin and Recovery After Stroke (CARS): a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter trial. *Stroke*. 2016;47(1):151-159. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.009416>
13. Guekht A, Vester J, Heiss W-D, et al. Safety and efficacy of cerebrolysin in motor function recovery after stroke: a meta-analysis of the CARS trials. *Neurol Sci*. 2017;38(10):1761-1769. <https://doi.org/10.1007/s10072-017-3037-z>
14. Amiri-Nikpour MR, Nazarbaghi S, Ahmadi-Salmasi B, Mokari T, Tahamtan U, Rezaei Y. Cerebrolysin effects on neurological outcomes and cerebral blood flow in acute ischemic stroke. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:2299-2306. <https://doi.org/10.2147/NDT.S75304>
15. Stan A, Birle C, Blesneag A, Iancu M. Cerebrolysin and early neurorehabilitation in patients with acute ischemic stroke: a prospective, randomized, placebo-controlled clinical study. *J Med Life*. 2017;10(4):216-222
16. Chang WH, Park C, Kim DY, et al. Cerebrolysin combined with rehabilitation promotes motor recovery in patients with severe motor impairment after stroke. *BMC Neurology*. 2016;16(1):31. <https://doi.org/10.1186/s12883-016-0553-z>
17. Bornstein NM, Guekht A, Vester J, et al. Safety and efficacy of cerebrolysin in early post-stroke recovery: a meta-analysis of nine randomized clinical trials. *Neurol Sci*. 2018;39(4):629-640. <https://doi.org/10.1007/s10072-017-3214-C>
18. Acier M, Robol E, Fiaschi A, Manganotti P. A double blind placebo RCT to investigate the effects of serotonergic modulation on brain excitability and motor recovery in stroke patients. *J Neurol*. 2009;256(7):1152-1158. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-5093-7>
19. Savadi Oskouie D, Sharifipour E, Sadeghi Bazargani H, et al. Efficacy of citalopram on acute ischemic stroke outcome: a randomized clinical trial. *Neurorehabil Neural Repair*. 2017;31(7):638-647. <https://doi.org/10.1177/1545968317704902>
20. Kraglund KL, Mortensen JK, Damsbo AG, et al. Neuroregeneration and vascular protection by citalopram in acute ischemic stroke (TALOS). *Stroke*. 2018;49(11):2568-2576. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.020067>
21. Gladstone DJ, Danells CJ, Armesto A, et al. Physiotherapy coupled with dextroamphetamine for rehabilitation after hemiparetic stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Stroke*. 2006;37(1):179-185. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000195169.42447.78>
22. Louise M, Gunnar WN. Safety of dexamphetamine in acute ischemic stroke. *Stroke*. 2003;34(2):475-481. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000050161.38263.AE>
23. Yu M, Sun Z-J, Li L-T, Ge H-Y, Song C-Q, Wang A-J. The beneficial effects of the herbal medicine Di-Huang-Yin-Zi (DHYZ) on patients with ischemic stroke: a randomized, placebo controlled clinical study. *Complement Ther Med*. 2015;23(4):591-597. <https://doi.org/10.1016/j.ctim.2015.06.003>
24. Chollet F, Cramer SC, Stinear C, et al. Pharmacological therapies in post stroke recovery: recommendations for future clinical trials. *J Neurol*. 2014;261(8):1461-1468. <https://doi.org/10.1007/s00415-013-7172-z>
25. Asadollahi M, Ramezani M, Khanmoradi Z, Karimialavijeh E. The efficacy comparison of citalopram, fluoxetine, and placebo on motor recovery after ischemic stroke: a double-blind placebo-controlled randomized controlled trial. *Clin Rehabil*. 2018;32(8):1069-1075. <https://doi.org/10.1177/0269215518777791>
26. Dennis M, Mead G, Forbes J, et al. Effects of fluoxetine on functional outcomes after acute stroke (FOCUS): a pragmatic, double-blind, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2019;393(10168):265-274. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32823-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32823-X)
27. Lundstrom E, Isaksson E, Nasman P, et al. Safety and efficacy of fluoxetine on functional recovery after acute stroke (EFFECTS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2020;19(8):661-669. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30219-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30219-2)
28. AFFINITY Trial Collaboration. Safety and efficacy of fluoxetine on functional outcome after acute stroke (AFFINITY): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2020;19(8):651-660. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30207-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30207-6)
29. Mohammadianinejad SE, Majdinasab N, Sajedi SA, Abdollahi F, Moqaddam MM, Sadr F. The effect of lithium in post-stroke motor recovery: a double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Clin Neuropharmacol*. 2014;37(3):73-78. <https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000028>
30. Albert U, De Cori D, Blengino G, Bogetto F, Maina G. Lithium treatment and potential long-term side effects: a systematic review of the literature. *Riv Psichiatr*. 2014;49(1):12-21. <https://doi.org/10.1708/1407.15620>
31. Chen CLH, Young SHY, Gan HH, et al. Chinese medicine neuroaid efficacy on stroke recovery: a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Stroke*. 2013;44(8):2093-2100. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.002055>
32. Di Cesare F, Mancuso J, Woodward P, Bednar MM, Loudon PT, A9541004 Stroke Study Group. Phosphodiesterase-5 inhibitor PF-03049423 effect on stroke recovery: a double-blind, placebo-controlled randomized clinical trial. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2016;25(3):642-649. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.11.026>
33. Sivenius J, Sarasoja T, Aaltonen H, Heinonen E, Kilkku O, Reinikainen K. Selegiline treatment facilitates recovery after stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2001;15(3):183-190. <https://doi.org/10.1177/154596830101500305>
34. Wieloch T, Nikolich K. Mechanisms of neural plasticity following brain injury. *Curr Opin Neurobiol*. 2006;16(3):258-264. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2006.05.011>
35. Muresanu DF, Buzoianu A, Florian SI, von Wild T, Muresanu D. Towards a roadmap in brain protection and recovery. *J Cell Mol Med*. 2012;16(12):2861-2871. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2012.01605.x>
36. Sahota P, Savitz SI. Investigational therapies for ischemic stroke: neuroprotection and neurorecovery. *Neurotherapeutics*. 2011;8(3):434-451. <https://doi.org/10.1007/s13311-011-0040-6>
37. Muresanu DF, Florian S, Homberg V, et al. Efficacy and safety of cerebrolysin in neurorecovery after moderate-severe traumatic brain injury: results from the CAPTAIN II trial. *Neurol Sci*. 2020;41(5):1171-1181. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-04181-y>
38. Muresanu DF, Buzoianu A, Florian SI, von Wild T. Towards a roadmap in brain protection and recovery. *J Cell*

Mol Med. 2012;16(12):2861-2871. <https://doi.org/10.1111/j.1582-4934.2012.01605.x>

39. Riley C, Hutter-Paier B, Windisch M, Doppler E, Moessler H, Wronski R. A peptide preparation protects cells in organotypic brain slices against cell death after glutamate intoxication. *J Neural Transm.* 2006;113(1):103-110. <https://doi.org/10.1007/s00702-005-0302-8>

40. Wronski R, Tompa P, Hutter-Paier B, Crailsheim K, Friedrich P, Windisch M. Inhibitory effect of a brain derived peptide preparation on the Ca^{++} -dependent protease, calpain. *J Neural Transm (Vienna).* 2000;107(2):145-157. <https://doi.org/10.1007/s007020050013>

41. Siepmann T, Penzlin AI, Kepplinger J, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors to improve outcome in acute ischemic stroke: possible mechanisms and clinical evidence. *Brain Behav.* 2015;5(10):e00373. <https://doi.org/10.1002/brb3.373>

42. McCann SK, Cadi I, Mead GE, et al. Efficacy of antidepressants in animal models of ischemic stroke. *Stroke.*

2014; 45(10):3055-3063. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.006304>

43. Mead GE, Hsieh C-F, Lee R, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for stroke recovery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;11:CD009286. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009286.pub2>

44. Ziganshina LE, Abakumova T, Vernay L. Cerebrolysin for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;12:CD007026. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007026.pub4>

45. Hiroki A, Susumu J, Takuya T. Pharmacological enhancement of stroke rehabilitation. *Stroke.* 2019;50(11):3323-3329. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.023720>

Надійшла до редакції

Переклад з англійської: Наталія Купріненко, завідувача редакцією, медичний редактор (Видавничий Дім «Заславський»)