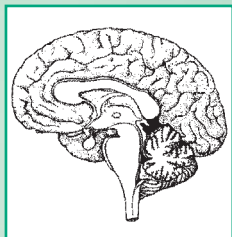


ISSN 2079-0325

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



Український ВІСНИК ПСИХОНЕВРОЛОГІЇ

Ukrains'kyi VISNYK PSYKHONEVROLOHII



- Том 30, випуск 1 (110), 2022
- Volume 30, issue 1 (110), 2022

DOI: <https://doi.org/10.36927/2079-0325-V30-is1-2022>

> 225 мг на добу

ДОФАМІН
DA

≥ 150 мг на добу

НОРАДРЕНАЛІН
NA

СЕРОТОНІН
5-HT

< 150 мг на добу

ВЕЛАКСИН®

Венлафаксин XR



ПЕРЕВАГИ ВЕЛАКСИНУ® В ЛІКУВАННІ ДЕПРЕСІЇ ТА ТРИВОЖНИХ РОЗЛАДІВ:

- Дозозалежний подвійний антидепресивний ефект¹
- Достовірне зниження рівня тривоги вже з першого тижня лікування²
- Велаксин® — препарат першого вибору для лікування депресії і тривоги³
- Більш ефективний, ніж СИЗЗС при лікуванні депресії⁴
- Має на 34% нижчий ризик припинення терапії через відсутність ефективності, ніж СИЗЗС⁵
- Ефективніший за пароксетин при резистентній депресії⁶ і має більш високий рівень відповіді і ремісії у пацієнтів з депресивним розладом чи (або) дистимією⁷
- Значно покращує перебіг депресії, коморбідної з соматичним болем і потужно усуває больові відчуття⁸

1. PH. Roseboom, NH. Kallin: Neuropharmacology of Venlafaxine Depression and Anxiety. Vol 12, Suppl 1:20-29 (2000). 2. Khan A. et al. «The use of Venlafaxine in the treatment of Major Depression and Major Depression associated with anxiety: a dose-response study, 1998. 3. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with MDD: Sec.3.4. Bauer M, Tharmanathan P al. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2009 Apr 259 (3): 172-85. 5. Gartlehner G, Hansen R, Morgan L., et al. Comparative benefits and harms of Second-Generation Antidepressants for treating Major Depressive Disorder: An updated meta-analysis. Ann Intern Med. 2011;155(11):772-785. 6. Poirier M.F., Boyer P. «Venlafaxine and paroxetine in treatment-resistant depression» British Journal of psychiatry, 1999,175 (Jul). 7. Ballu's C et al. «The efficacy and tolerability of venlafaxine and paroxetine in outpatients with depressive disorder of dysthymia. Int Clin Psychopharmacol.2000 Jan;15(1):43-8.8. Bradley R H et al, 2003.

Показання. Лікування великих депресивних епізодів; профілактика великих депресивних епізодів; генералізовані тривожні розлади (ГТР); соціальні тривожні розлади. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до будь-якого компонента препарату, супутнє застосування з інгібіторами моноамінооксидази (МАО), а також протягом 14 днів після відміни інгібіторів МАО. Тяжкий ступінь артеріальної гіпертензії (АТ 180/115 та вище до початку терапії). Закритокутова глаукома. **Побічні реакції.** Артеріальна гіпертензія, вазодилатація, зниження

апетиту, запор, нудота, порушення сну, сухість у роті, слабкість, втома. Р.Л. № UA/3580/02/01-03. **Виробник:** ЗАТ Фармацевтичний завод Егіс, Угорщина. **Інформація для професійної діяльності лікарів та фармацевтів, а також для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозіумах з медичної тематики.** Детальна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. **Контакти представника виробника в Україні:** 04119, Київ, вул. Дегтярівська, 27-Т. Тел.: +38 (044) 496 05 39, факс: +38 (044) 496 05 38.



ТРИТТИКО

Тразодону гідрохлорид 75 мг, 150 мг, 300 мг¹

ЩОБ ЖИТТЯ ПРИНОСИЛО ЗАДОВОЛЕННЯ!



- ▶ **ПЕРША ЛІНІЯ ТЕРАПІЇ ДЕПРЕСІЇ** порушенням сну²
- ▶ **ПРОТИТРИВОЖНА ЕФЕКТИВНІСТЬ** дорівнюється бензодіазепінам³
- ▶ **СПРИЯЄ ВІДНОВЛЕННЮ ЯКОСТІ** та тривалості сну⁴
- ▶ **БАЛАНС** ефективності та безпеки⁵




ANGELINI
DileO
FARMA

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Триттіко 75 мг, 150 мг, 300 мг. 2. Depression Management Guidelines, Version 6, August 2017. NHS. 3. Rickels K., Downing R., Schweizer E., Hassman H. Antidepressants for the treatment of generalized anxiety disorder. A placebo-controlled comparison of imipramine, trazodone, and diazepam // Arch. Gen. Psychiatry. — 1993. — V. 50(11). — P. 884-895. 4. Sateu-Zylharz G.M., Abu-Bakr M.H., Anderer P. et al., Neuropsychobiology. — 2001. — V. 44. — P. 139-149. 5. Sheehan D.V., Croft H.A., Gossen E.R. et al. Extended-release Trazodone in Major Depressive Disorder: A Randomized, Double-Blind, Placebo-controlled Study // Psychiatry (Edmont). — 2009. — 6. — 20-33. **Коротка характеристика лікарського засобу Триттіко.** Триттіко є похідним тразолопідину. Є ефективним для лікування депресивних станів, в тому числі депресії, що поєднуються з тривогою і порушеннями сну, і відрізняється швидким початком дії. Триттіко стабілізує емоційний стан, покращує настрій, послаблює психофізичну залежність від алкоголю. На відміну від інших психотропних засобів, Триттіко не протипоказаний при глаукомі і розладах з боку сечовидільної системи, не має екстрапірамідних ефектів і не потенціює адренергічну передачу. Не має антихолінергічної активності, тому не асоціюється з впливом на функцію серця. Триттіко є антидепресантом з седативними властивостями, що може призводити до сонливості протягом перших днів прийому препарату. Його можуть виникати інші побічні реакції. Для більш детальної інформації ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування. Виробник лікарського засобу: Азіенде Кіміко Ріуніте Ангеліні Франческо — А.К.Р.А.О. — С.п.А., Віа Веккіо Дел Пінкіо, 22 — 60100 Анкона (АН), Італія. Р/л МОЗ України для Триттіко таблетки пролонгованої дії № UA/9939/01/01 від 29.05.2019 №1194, № UA/9939/01/02 від 29.05.2019 №1194, № UA/15577/01/02 від 29.05.2019 №1194, Ділео Фарма. (АН), Італія. вул. Мельникова, 83-Д, оф. 404 тел: (044) 538-01-26, факс: (044) 538-01-27. Інформація для лікарів (і фармацевтів) для використання в професійній діяльності.



ЕФЕКТИВНЕ ЛІКУВАННЯ ДЕПРЕСІЇ

СИМОДА®

Duloxetine

подвійна дія
оригінального
дулоксетину для активних
та працюючих^{1,9}



- Дулоксетин 60 мг на добу поліпшує емоційні та фізичні симптоми депресії вже на першому тижні лікування²
- Вироблено в ЄС³
- Біоеквівалентність доведена клінічно⁴

МІАСЕР®

Mianserine

швидкий
протитривожний
ефект швейцарського
антидепресанту^{5,7}



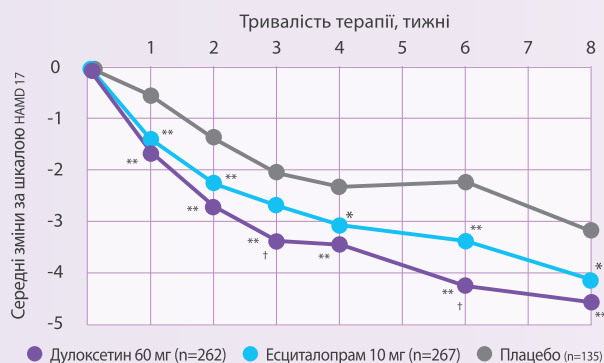
- Міасер® 60–90 мг на добу безпечний для пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями⁶
- Вироблено в Швейцарії⁷
- Біоеквівалентність доведена клінічно⁸

СИМОДА®

Duloxetine

60 мг/добу показав статистично значущу перевагу за сумарним балом HAMD-17 в порівнянні з есциталопрамом 10 мг/добу і плацебо¹

Багатоцентрове, рандомізоване, плацебоконтрольоване, подвійне сліпе дослідження для оцінки порівняльної ефективності між дулоксетином і есциталопрамом у пацієнтів з депресією¹



* $p \leq 0,5$ в порівнянні з плацебо; ** $p \leq 0,1$ в порівнянні з плацебо; † $p \leq 0,5$ в порівнянні з есциталопрамом. Адаптовано з Fig. 3 з [1].

Рекомендовані дози препарату Симода згідно інструкції РП UA/15445/01/01

Показання	Початкова доза мг/добу	Підтримуюча доза мг/добу	Максимальна доза мг/добу
Генералізований тривожний розлад	30	60	120
Великий депресивний розлад	60	60	120
Периферичний невропатичний біль при діабеті	60	60	120

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ З МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ СИМОДА (DULOXETINE)

Лікарська форма. Капсули гастрорезистентні тверді. Склад. Діюча речовина: duloxetine; 1 капсула гастрорезистентна тверда містить 30 мг або 60 мг дулоксетину гідрохлориду (еквівалентного дулоксетину). Показання. Лікування важких депресивних розладів. Лікування периферичного невропатичного болю при діабеті. Лікування генералізованого тривожного розладу. Протипоказання. Підвищена чутливість до дулоксетину або до будь-яких допоміжних речовин препарату, нестабільна гіпертензія, термінальна стадія ниркової недостатності, важкі захворювання печінки, поєднання із інгібіторами моноаміноксидаз, сильними інгібіторами CYP1A2, вагітним жінкам, та дітям. Категорія відпуску. За рецептом. Заявник. «ФАРМЛІГА», Литовська Республіка, м. Вільнюс, вул. Мейстру, 9, LT-02189. Виробник. Балканфарм-Дупниця АД, Balkanpharma-Dupnitsa AD, вул. Самоковско шосе, 3, Дупниця 2600, Болгарія, 3 Samokovsko Shosse Str, Dupnitsa 2600, Bulgaria.

Перелік інформаційних посилань

1. Duloxetine Versus Escitalopram and Placebo in the Treatment of Patients With Major Depression CT Registry ID#7978. 2. Mallinckrodt C.H., Goldstein D.J., Detke M.J., Lu Y. et al. Duloxetine: A New Treatment for the Emotional and Physical Symptoms of Depression. Prim Care Companion J Clin Psychiatry. 2003; 5 (1): 19–28. 3. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Симода® РП UA/15445/01/01, UA/15445/01/02. 4. Clinical study report. A randomized, open label, two treatment, two period, two sequence, single dose, crossover, bioequivalence study of Duloxetine hydrochloride 60 mg gastro-resistant capsules, hard of Actavis Group PTC ehf, Iceland and Cymbalta® (Duloxetine hydrochloride) 60 mg hard gastro-resistant capsules of Eli Lilly Nederland BV, The Netherlands, in healthy adult subjects, under fasting conditions. Lotus labs Pvt. Ltd. Study # 2533/11.2012. 5. Murphy J. E. Mianserin in the treatment of depressive illness and anxiety states in general practice. Br. J. Clin. Pharmac. 1978; 5: 81–85. 6. Coppen A. Workshop on the clinical pharmacology and efficacy of mianserin. Br. J. Clin. Pharmac. 1978; 5: 91–99. 7. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Міасер® РП UA/14722/01/01, UA/14722/01/02, UA/14722/01/03. 8. Randomized, open-labeled, 2-way crossover comparative Bioavailability Study of Laboratoire Substipharm (France) and Organon (France) Athymil® 60 mg Mianserin Hydrochloride Tablets administered as a 1x60 mg Tablet in healthy adult males under fasting conditions. Rivopharm S.A. Project № 99018. © 2019. 9. Stahl's Essential Psychopharmacology. The Prescriber's Guide Antidepressants 4th Ed. Cambridge University Press, 2011.

Даний матеріал призначений виключно для використання на спеціалізованих заходах, що розраховані на професіоналів сфери охорони здоров'я та переслідують професійні та наукові цілі. Детальна інформація про характеристики, лікувальні властивості і можливі побічні ефекти лікарських препаратів Симода та Міасер® для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників міститься в повних інструкціях для медичного застосування. Якщо у вас є питання по препаратах компанії «УАБ "ФАРМЛІГА"», ви можете звернутися до нас за адресою: «УАБ "ФАРМЛІГА"», 07300, Київська обл., м. Вишгород, вул. Шолуденка, 1. Email: info@farmlyga.lt.

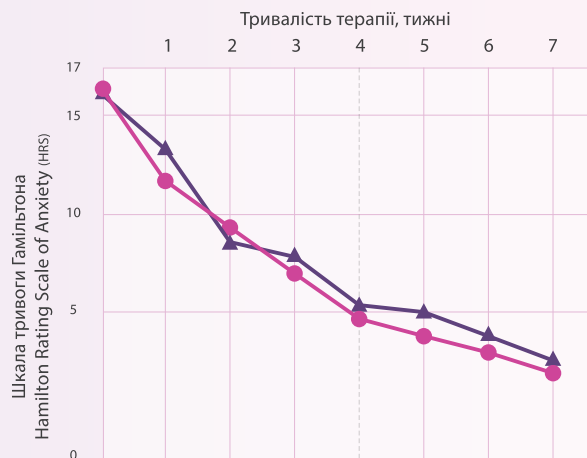
Схвалено до друку у лютому 2021 р.

МІАСЕР®

Mianserine

30 мг/добу забезпечить анкіолітичний ефект порівняний з 15 мг діазепаму⁵

Подвійне сліпе порівняльне дослідження ефективності міансерину і діазепаму при лікуванні тривоги⁵



● Міансерин 30 мг/добу (n=33) ▲ Діазепам 15 мг/добу (n=34)

Адаптовано з Fig. 2 з [5].

Рекомендовані дози препарату Міасер® згідно інструкції РП UA/14722/01/01

Показання	Початкова доза мг/добу	Підтримуюча доза мг/добу	Максимальна доза мг/добу
Депресивні стани різного походження	30	60–90	90

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ З МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ МІАСЕР® (MIASER®)

Лікарська форма. Таблетки містять міансерину гідрохлорид – 10 мг, 30 мг або 60 мг. Фармакологічні властивості. Антидепресивний ефект Міасеру® подібний до ефекту інших сучасних антидепресантів. Крім того, препарат чинить також виражену анкіолітичну дію, що важливо при лікуванні хворих з депресією, асоційованою з тривожністю. Седативний ефект Міасеру®, пов'язаний з його впливом на альфа 1-адренорецептори та гістамінові H1-рецептори. Показання. Депресивні стани різного походження. Протипоказання. Маніакальні стани, тяжкі порушення функцій печінки. Міасер® відпускається тільки за рецептом лікаря. Реєстраційні посвідчення. UA/14722/01/01, UA/14722/01/02, UA/14722/01/03. Термін дії посвідчення: необмежений з 22.12.2020. Наказ МОЗ №2690 від 02.12.2021. Заявник та Виробник. Рівофарм СА, Центро Інсема, 6928, Манно, Швейцарія.



ПС
MEDOCHEMIE

МЕДОПРАМ

Есциталопрам

Душевне
здоров'я

- Лікування депресії*
- Лікування тривожних розладів*



Художник – Хонпер Едвард (1882–1967) «Automat», 1927, олія, полотно, 91,4 x 71,4 см. Des Moines Art Center Permanent Collections. Des Moines, Iowa, USA.

* Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Медопрам.

МЕДОПРАМ • Склад: діюча речовина: есциталопрам; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить есциталопрам (у вигляді есциталопраму оксалату) 5 мг, 10 мг, 20 мг; допоміжні речовини. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антидепресанти. Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну. Код АТХ N06A B10. **Фармакологічні властивості.** Есциталопрам є антидепресантом, селективним інгібітором зворотного захоплення серотоніну, що зумовлює клінічні і фармакологічні ефекти препарату. **Побічні реакції.** Тремор, порушення смаку, порушення сну, дискінезія, судоми; розширення зіниць; дзвін у вухах; тахікардія, брадикардія, ортостатична гіпотензія; синусити, носова кровотеча; нудота, діарея, запор, блювання, сухість у роті, шлунково-кишкові кровотечі (у т. ч. ректальні); посилене потовиділення, висипання на шкірі, облісіння, набряки; втома, набряк; та ін. **Умови зберігання та термін придатності.** Зберігати при температурі не вище 25°C в оригінальній упаковці в недоступному для дітей місці. Термін придатності – 2 роки. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** «Медокемі ЛТД» (Завод AZ), Кіпр; «Фармацевтіш Аналітіш Лабораторіум Дуівен Б.В.», Нідерланди. **Р.П. МОЗ України:** №UA/14937/01/01; №UA/14937/01/02; №UA/14937/01/03. Наказ МОЗ України №440 від 11.03.2021.

Повна інформація про застосування лікарського засобу та повний перелік побічних реакцій міститься в інструкції для застосування. Інформація призначена для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. Перед застосуванням необхідно порадитися з лікарем. Представництво «Медокемі Лімітед»: вул. Івана Франка, 15 «А», м. Київ, 01030 • Тел. +38 (044) 284 04 14 • www.medochemie.com • UA-MEDOPRA-2200001

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 доктор наук та кандидат наук (доктор філософії) 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 of sciences and doctor of philosophy 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
MARUTA Nataliia

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

Венгер Олена (Тернопіль, Україна)

Волошина Наталія (Харків, Україна)

Дубенко Андрій (Харків, Україна)

Карабань 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)

Танцура Людмила (Харків, Україна)

Федченко Вікторія (Харків, Україна) —

відповідальний секретар

Чабан Олег (Київ, Україна)

Чугунов Вадим (Запоріжжя, Україна)

Юр'єва Людмила (Дніпро, Україна)

Борнштейн Натан (Тель-Авів, Ізраїль)

Брайнін Майкл (Кремс-на-Дунаї, Австрія)

Хабрат Богуслав (Варшава, Польща)

Зукер Роберт (Мічиган, США)

Chief Editor
MARUTA Nataliia

EDITORIAL STAFF:

Venger Olena (Ternopil, Ukraine)

Voloshyna Nataliia (Kharkiv, Ukraine)

Dubenko Andrii (Kharkiv, Ukraine)

Karaban Iryna (Kyiv, Ukraine)

Kozhyina Hanna (Kharkiv, Ukraine) —

deputy chief editor

Kozyavkin Volodymyr (Kyiv, Ukraine)

Kolyadko Svitlana (Kharkiv, Ukraine)

Lynskiy Igor (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)

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)

Habrat Boguslaw (Warsaw, Poland)

Zucker Robert (Michigan, USA)

Том 30, випуск 1 (110)
Харків, 2022



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 № 2
від 17.02.2022 р.)

Approved for publication by the Academic
Council of SI "Institute of neurology, psychiatry
and narcology of the NAMS of Ukraine" (protocol
no. 2 dated 17 February, 2022)

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),
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, включно з ключовими словами, 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. Повноформатні 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>

Свідчення про держ. реєстрацію KB № 16345-4817ПР від 10.02.2010 р.

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

Формат 60x84/8. Ум. друк. арк. 10,46 + 0,58 іл. Обл.-вид. арк. 11,3.

Оригінал-макет виготовлений ФО-П Строков Д. В., Свідчення суб'єкта видавничої справи ХК № 247 від 19.11.2009 р.

ISSN 2079-0325

DOI випуску: <https://doi.org/10.36927/2079-0325-V30-is1-2022>

ЗМІСТ

ПРОБЛЕМНІ СТАТТІ

Лінський І. В., Кузьмів В. Н., Мінко О. І., Кожина Г. М., Гриневич Є. Г., Овчаренко М. О., Чуğunов 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., Герасимов Б. О., Герасимов Д. О. (Харків, Київ, Рубіжне, Запоріжжя)
Вплив питущих на алкогольний статус представників їхнього мікросоціального оточення..... 5

Марута Н. О. (Харків)
Шизофренія та інші первинні психотичні розлади в МКХ-11: особливості дименціонального підходу..... 16

МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ ТА СУЧАСНІ ПРИНЦИПИ ТЕРАПІЇ НЕВРОЛОГІЧНИХ РОЗЛАДІВ

Волошина Н. П., Василовський В. В., Негреба Т. В., Кіржнер В. М., Погуляєва Т. М., Черненко М. Є., Волошин-Гапонов І. К., Пісоцька К. О. (Харків, Україна; Хайфа, Ізраїль)
Кореляційний аналіз між клінічними показниками при різних типах перебігу розсіяного склерозу..... 21

Маньковський Д. С. (Київ)
Структура суб'єктивних проявів психопатологічної симптоматики у хворих, які перенесли кардіохірургічні втручання в умовах штучного кровообігу..... 28

Мищенко В. М., Мищенко В. К. (Харків)
Хвороба Фабрі в практиці лікаря-невролога..... 32

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ПСИХІЧНИХ ТА НАРКОЛОГІЧНИХ РОЗЛАДІВ

Дзісь М. О., Рахман Л. В. (Львів)
Синдром блукання при деменції — нососпецифічна характеристика та клініко-психопатологічні особливості..... 38

Друзь О. В., Заворотний В. І., Черненко І. О. (Київ, Харків)
Терапевтичний алгоритм при посттравматичному стресовому розладі з суїцидальною поведінкою у комбатантів..... 45

Зеленська К. О. (Харків)
Клініко-психопатологічні та патопсихологічні особливості неспсихотичних психічних розладів у осіб, які постраждали від бойових дій (комбатантів, волонтерів та вимушених переселенців)..... 48

Каплюх О. М. (Харків)
Психоосвітні програми для родичів хворих на деменцію..... 52

Лінський І. В., Кузьмів В. Н. (Харків)
Клінічні варіанти гострих психотичних станів у хворих в стані відміни алкоголю..... 55

Підкоритов В. С., Серікова О. І., Скринник О. В., Серікова О. С., Байбарак Н. А. (Харків)
Структура ремісій біполярного афективного розладу у осіб, які проживають в умовах постійного стресового впливу та мають суїцидальні думки..... 60

Соколік В. В., Гейко В. В., Берченко О. Г. (Харків)
Нейростероїдні кореляти емоційної поведінки при алкогольній залежності..... 63

ЛІТЕРАТУРНІ ОГЛЯДИ

Кузьмів В. Н., Ткаченко Т. В., Лакінський Р. В. (Харків)
Вплив зловживання алкоголем на виникнення розладів адаптації в сім'ях питущих осіб (огляд наукової літератури)..... 71

CONTENTS

PROBLEM 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., Zadorozhnyi V. V., Malykhina N. A., Minko O. O., Lakinskiy R. V., Vasilyeva O. O., Yurchenko O. M., Herasymov O., Herasymov D. O. (Kharkiv, Kyiv, Rubizhne, Zaporizhzhia)
The influence of drinkers on the alcohol status of representatives of their microsocial environment..... 5

Maruta N. O. (Kharkiv)
Schizophrenia and other primary psychotic disorders in ICD-11: features of the dimensional approach..... 16

MECHANISMS OF FORMATION AND MODERN PRINCIPLES OF TREATMENT OF NEUROLOGICAL DISORDERS

Voloshyna N. P., Vasylovskyy V. V., Negreba T. V., Kirzhner V. M., Pogulyaeva T. M., Chernenko M. E., Voloshyn-Gaponov I. K., Pisotska K. O. (Kharkiv, Ukraine; Haifa, Israel)
Correlation analysis between clinical indicators in different types of multiple sclerosis..... 21

Mankovskyi D. S. (Kyiv)
Structure of subjective manifestations of psychopathological symptoms in patients who have carried out cardiosurgical interventions in the conditions of art..... 28

Mishchenko V. M., Mishchenko V. K. (Kharkiv)
Fabry disease in the practice of a neurologist..... 32

DIAGNOSTICS AND THERAPY OF MENTAL AND NARCOLOGICAL DISORDERS

Dzis M., Rakhman L. (Lviv)
Wandering syndrome in dementia — nosospecific characteristics and clinical-psychopathological features..... 38

Druz O. V., Zavorotny V. I., Chernenko I. O. (Kyiv, Kharkiv)
Therapeutic algorithm for posttraumatic stress disorder with suicidal behavior in combatants..... 45

Zelenska K. O. (Kharkiv)
Clinical, psychopathological and pathopsychological features of non-psychotic mental disorders in persons who suffered from combat actions (combatants, volunteers and internally displaced persons)..... 48

Kaploukh O. M. (Kharkiv)
Psychoeducational programs for relatives of patients with dementia..... 52

Linskiy I. V., Kuzminov V. N. (Kharkiv)
Clinical variants of acute psychotic conditions in alcohol withdrawal patients..... 55

Pidkorytov V. S., Syerikova O. I., Skrynnyk O. V., Serikova O. S., Baibarak N. A. (Kharkiv)
Structure of remissions of bipolar affective disorder in persons living in conditions of constant stress influence and having a property..... 60

Sokolik V. V., Geiko V. V., Berchenko O. G. (Kharkiv)
Neurosteroid correlates of emotional behavior in alcohol dependence..... 63

LITERATURE REVIEW

Kuzminov V. N., Tkachenko T. V., Lakynskyi R. V. (Kharkiv)
Influence of alcohol abuse on formation of adaptation disorders in alcoholic's family members (scientific literature review)..... 71

НА ДОПОМОГУ ПРАКТИЧНОМУ ЛІКАРЮ

Протокол лікування хворих на бічний аміотрофічний склероз введенням клітин строми кісткового мозку в умовах ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України»75

Протокол лікування хворих на спектр оптикомієліт-асоційованих розладів введенням клітин строми кісткового мозку в умовах ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України»80

Протокол лікування хворих на розсіяний склероз введенням клітин строми кісткового мозку (КСКМ) в умовах ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України»85

HELP TO PRACTICAL PHYSICIAN

Protocol for the treatment of patients with amyotrophic lateral sclerosis using bone marrow stromal cells in the State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" ...75

Protocol for the treatment of patients with a spectrum of opiomylitis-associated diseases using bone marrow stromal cells in the State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine"80

Protocol for the treatment of patients with multiple sclerosis using bone marrow stromal cells (BMSC) in the State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" 85

І. В. Лінський, В. Н. Кузьмінов, 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, Б. О. Герасимов, Д. О. Герасимов

ВПЛИВ ПИТУЩИХ НА АЛКОГОЛЬНИЙ СТАТУС ПРЕДСТАВНИКІВ ЇХНЬОГО МІКРОСОЦІАЛЬНОГО ОТОЧЕННЯ¹

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

Влияние пьющих на алкогольный статус представителей их микросоциального окружения

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, B. O. Herasymov, D. O. Herasymov

The influence of drinkers on the alcohol status of representatives of their microsocial environment

Мета роботи — вивчення несприятливого впливу питущих осіб на алкогольний статус представників їхнього мікросоціального оточення.

В чотирьох регіонах України (Харківська, Луганська та Запорізька області, а також місто Київ) протягом 2018—2021 років обстежено 1531 особи, які належали до трьох якісно відмінних груп порівняння: хворі на алкогольну залежність (329 осіб); здорові родичі хворих на алкогольну залежність (238 осіб) і представники загальної популяції (964 особи).

Основними інструментами дослідження були опитувальник міжнародного дослідницького консорціуму GENAHTO (Gender, Alcohol, and Harms to Others), а також тест для оцінки розладів внаслідок вживання алкоголю (AUDIT). Отримані дані обробляли методами математичної статистики (дисперсійний та кластерний аналізи) на комп'ютері за допомогою обчислювальних таблиць Excel 2016 (з пакетом «Аналіз даних»), а також програмного пакету SPSS-15.

Показано, що наявність питущих в оточенні (ПВО) респондентів-чоловіків значно підвищує відносну частку осіб з ризикованим і небезпечним вживанням алкоголю, а також з імовірною алкогольною залежністю, тоді як у респондентів-жінок такого ефекту не було. Встановлено, що напрямок впливу ПВО на алкогольний статус респондентів-жінок залежить від рівня алкогольних проблем у ПВО: донозологічний рівень цих проблем у ПВО сприяє алкоголізації респондентів-жінок, а нозологічний рівень виступає в ролі фактору антиризика такої алкоголізації. Показано, що відносно малі зміни стилю алкоголізації респондентів внаслідок впливу ПВО супроводжуються непропорційно великими (в рази більшими!) змінами в показниках шкідливих наслідків вживання алкоголю і, особливо, в показниках залежності.

Ключові слова: споживання алкоголю, шкода для інших, вплив, алкогольний статус, гендерні особливості

Цель работы — изучение неблагоприятного влияния пьющих на алкогольный статус представителей их микросоциального окружения.

В четырех регионах Украины (Харьковская, Луганская и Запорожская области, а также город Киев) в течение 2018—2021 годов обследовано 1531 человек, которые принадлежали к трем качественно различным группам сравнения: больные алкогольной зависимостью (329 человек); здоровые родственники больных алкогольной зависимостью (238 человек) и представители общей популяции (964 человека).

Основными инструментами исследования были опросник международного исследовательского консорциума GENAHTO (Gender, Alcohol, and Harms to Others), а также тест для оценки расстройств вследствие употребления алкоголя (AUDIT). Полученные данные обрабатывали методами математической статистики (дисперсионный и кластерный анализы) на компьютере с помощью вычислительных таблиц Excel 2016 (с пакетом «Анализ данных»), а также программного пакета SPSS-15.

Показано, что наличие пьющих в окружении (ПВО) респондентов-мужчин значительно повышает относительную долю лиц с рискованным и опасным употреблением алкоголя, а также с вероятной алкогольной зависимостью, в то время как у респондентов-женщин такого эффекта не было. Установлено, что направление влияния ПВО на алкогольный статус респондентов-женщин зависит от уровня алкогольных проблем у ПВО: донозологический уровень этих проблем у ПВО способствует алкоголизации респондентов-женщин, а нозологический уровень выступает в роли фактора антириска такой алкоголизации. Показано, что относительно малые изменения стиля алкоголизации респондентов в результате воздействия ПВО сопровождаются непропорционально большими (в разы большими!) изменениями в показателях вредных последствий употребления алкоголя и, особенно, в показателях зависимости.

Ключевые слова: потребление алкоголя, вред для других, влияние, алкогольный статус, гендерные особенности

The purpose of the work is to study the adverse influence of drinkers on the alcohol status of representatives of their microsocial environment.

In four regions of Ukraine (Kharkiv, Luhansk and Zaporizhzhia regions, as well as the city of Kyiv), during 2018—2021, 1531 people were examined, who belonged to three qualitatively different comparison groups: patients with alcohol dependence (329 people); healthy relatives of alcohol-dependent patients (238 people) and representatives of the general population (964 people).

The main research tools were the questionnaire of the international research consortium GENAHTO (Gender, Alcohol, and Harms to Others) and Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT). The obtained data were processed by methods of mathematical statistics (variance and cluster analysis) on a computer using Excel 2016 computational tables (with the Data Analysis package) and also the software package SPSS-15.

It was shown that the presence of drinkers in the environment (DIE) of the men significantly increases the proportion of people with risky and dangerous alcohol consumption, as well as with probable alcohol dependence, while there was no such effect for women. It has been established that the direction of the influence of DIE on the alcohol status of women depends on the level of alcohol problems in DIE: the prenosological level of these problems in DIE contributes to the alcoholization of women; and the nosological level acts as an anti-risk factor for such alcoholization. It is shown that relatively small changes in the style of alcoholization of the respondents as a result of DIE exposure are accompanied by disproportionately large (many times greater!) changes in the indicators of the harmful effects of alcohol consumption and, especially, in indicators of dependence.

Key words: alcohol consumption, harm to others, influence, alcohol status, gender peculiarities

¹ Першу, другу, третю та четверту частини дослідження опубліковано: Український вісник психоневрології. 2021. Т. 29, вип. 1 (106), вип. 2 (107), вип. 3 (108), вип. 4 (109).

© Лінський І. В., Кузьмінов 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., Герасимов Б. О., Герасимов Д. О., 2022

Вживання алкогольних напоїв супроводжується численними несприятливими наслідками не тільки для самих їхніх споживачів, а й для інших людей [1—3]. Розмаїття цієї «шкоди для інших» (ШДІ) вельми широке: від дорожньо-транспортних пригод, спричинених п'яними водіядами [4—6], до насильства у родині [7, 8].

Особливої уваги варті несприятливі наслідки алкоголізації для психічного здоров'я людей в близькому оточенні п'яних¹ [9—11]. Як було встановлено, збитки суспільства внаслідок ШДІ можуть бути вдвічі більшими ніж збитки внаслідок шкоди для самих п'яних [12]. Саме тому ВООЗ розглядає протидію ШДІ як невід'ємний складник ефективної алкогольної політики [13].

Глобальний масштаб проблеми ШДІ потребує для її розв'язання широкої дослідницької кооперації, яка знайшла своє втілення, зокрема, в міжнародному консорціумі для реалізації проєкту GENANTO (Gender, Alcohol, and Harms to Others — Гендер, Алкоголь та Шкода для Інших) [14], до участі в якому 2018 року долучилась і Україна.

Ця стаття є п'ятою в серії публікацій, присвячених результатам реалізації української частини проєкту GENANTO. Першу статтю з цієї серії було присвячено оцінюванню масштабів ШДІ в українському суспільстві, її гендерним та віковим особливостям [15], другу і третю — проявам несприятливого впливу п'яних на дорослих [16] та дітей [17] і, нарешті, четверту — особливостям афективного статусу осіб в мікросоціальному оточенні згаданих п'яних [18].

Метою цієї роботи стало вивчення несприятливого впливу п'яних осіб на алкогольний статус представників їхнього мікросоціального оточення.

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—2021 років.

Загалом було обстежено 1531 особи, які належали до трьох груп порівняння, що якісно відрізняються. I групу становили хворі на алкогольну залежність (A3) (329 осіб, серед них — 299 чоловіків і 30 жінок); II групу — здорові родичі хворих на A3 (238 осіб, серед них — 81 чоловік і 157 жінок) і III групу (контрольну) — представники загальної популяції (964 особи, зокрема — 310 чоловіків і 654 жінки). Із 964 членів контрольної групи більшу частину становили студенти 3—4 курсів медичних вишів (665 осіб, серед них — 203 чоловіки і 462 жінки), і ще 299 осіб (серед них — 108 чоловіків і 191 жінка) були відібрані із загальної популяції випадково. Про переваги і недоліки такого способу формування досліджуваного контингенту докладно йшлося у попередніх публікаціях [15, 16].

¹ Тут і далі в цій статті термін «п'яні» 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).

Основним інструментом дослідження був опитувальник консорціуму GENANTO [17], який має дві частини, перша із яких присвячена самому респонденту, а друга — оточенню респондента. До складу першої частини опитувальника увійшли п'ять таких 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 п'яних оточення. Друга частина опитувальника має сім розділів: *f* — близькі п'яні у житті респондента; *g* — турбота респондента про близьких п'яних; *h* — сімейно-демографічна характеристика близьких п'яних; *i* — діти респондента; *j* — п'яні співробітники респондента; *k* — п'яні незнайомці респондента та *l* — пошук допомоги близьким п'яним респондента.

Окрім опитувальника консорціуму GENANTO, в дослідженні використовували тест для оцінки розладів внаслідок вживання алкоголю (AUDIT) [19]. 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 частину інформації, отриманої за допомогою згаданого вище інструментарію.

Отримані дані обробляли методами математичної статистики (дисперсійний та кластерний аналіз [20, 21]) на комп'ютері за допомогою обчислювальних таблиць Excel 2016 (з пакетом «Аналіз даних»), а також програмного пакету SPSS-15.

Викладення результатів дослідження, про яке йдеться, доцільно розпочати з аналізу розподілів респондентів різних груп порівняння (рис. 1, табл. 1 і 2) за рівнем розладів внаслідок вживання алкоголю (ВА) з урахуванням фактору наявності/відсутності п'яних в оточенні (ПВО).

Помітно, що всі наведені на рисунку 1 розподіли мають низхідний тренд. Інакше кажучи: чим більша виразність розладів внаслідок ВА, тим менша частка осіб з такою виразністю.

Зокрема, серед здорових респондентів обох статей частка осіб з відносно безпечним ВА (0—7 балів за тестом AUDIT) становила (залежно від групи порівняння) 75,4—83,7 %; з ризикованим ВА — 13,9—19,3 % і, нарешті, з небезпечним ВА та імовірною A3 — 1,1—8,0 % (див. рис. 1, табл. 1)

Однак, разом із цими спільними рисами, розподіли, про які йдеться, мають істотні гендерні відмінності (див. рис. 1, табл. 2). Вони полягають в тому, що наявність ПВО впливає насамперед на алкогольний статус чоловіків. Зокрема, саме у практично здорових чоловіків (див. табл. 2) наявність ПВО значно і достовірно ($p < 0,01$) підвищує відносну частку осіб з ризикованим ВА (в 1,46 раза), а також небезпечним ВА та імовірною A3 (в 2,69 раза). Остання різниця стає ще більш виразною (в 5,27 раза при $p < 0,01$) як порівняти практично здорових чоловіків без ПВО

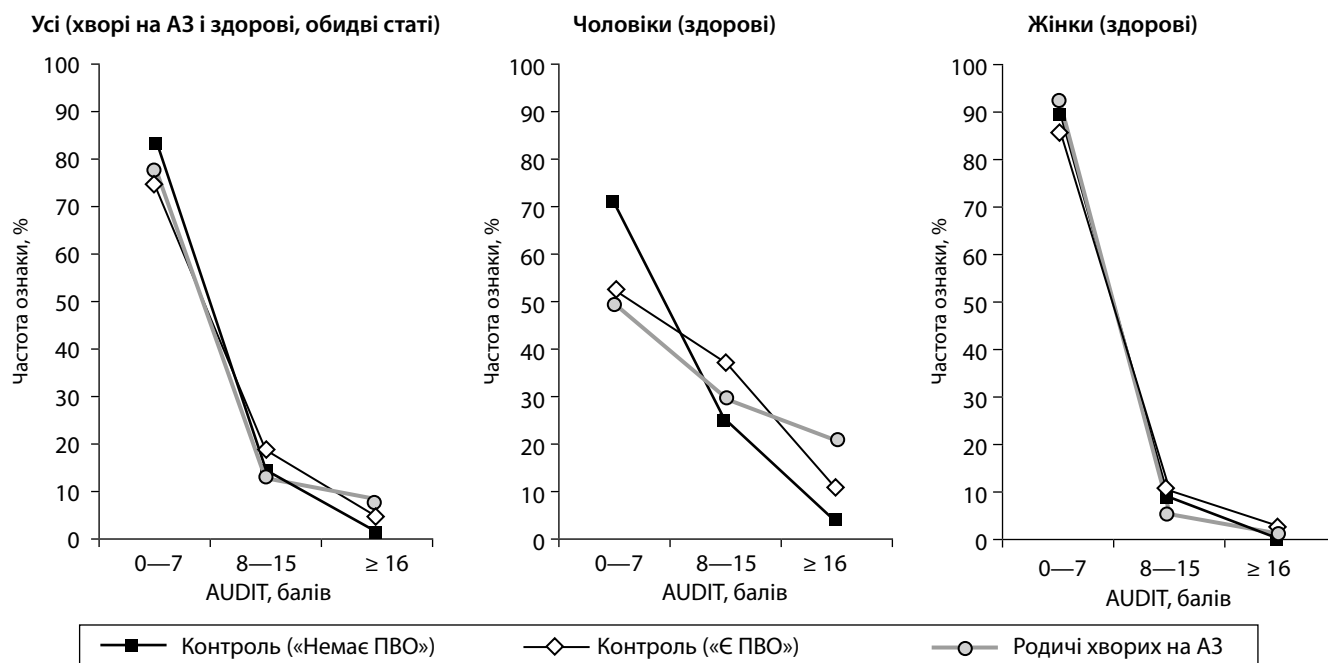


Рис. 1. Розподіл обстежених респондентів за рівнем розладів внаслідок вживання алкоголю (за тестом AUDIT) залежно від наявності/відсутності ПВО

Таблиця 1. Розподіл здорових респондентів (обидві статі) за рівнем розладів внаслідок вживання алкоголю (за тестом AUDIT) залежно від наявності/відсутності ПВО

Ознаки	Частоти ознак, %				
	Здорові, n = 1202			p	
	Контроль («К»), n = 964		Родичі хворих на АЗ («Р»), n = 238	«К» (Є ПВО) — «К» (Немає ПВО)	«К» (Є ПВО) — «Р» (Є ПВО)
	Немає ПВО, n = 700	Є ПВО, n = 264			
Відносно безпечне ВА (0—7 балів)	83,71	75,38	78,15	0,00168	0,00957
Ризиковане ВА (8—15 балів)	14,57	19,32	13,87		
Небезпечне ВА (16—19 балів)	0,57	0,76	5,04		
Імовірна АЗ (≥ 20 балів)	1,14	4,55	2,94		

Примітки. Тут і далі: «Є ПВО» — наявність, «Немає ПВО» — відсутність питущої особи в оточенні респондента (для хворих — окрім самого респондента); p — відмінності між розподілами різних груп порівняння за критерієм χ^2 . Достовірні відмінності ($p < 0,05$) виділені заливкою сірого кольору

з чоловіками — родичами хворих на АЗ (див. табл. 2). Коментуючи це спостереження, варто підкреслити, що в оточенні родичів хворих на АЗ є не просто питущі, а особи з верифікованою залежністю від алкоголю, негативний вплив яких на їхніх близьких є набагато інтенсивнішим. Отже, той факт, що підсилення згаданого негативного впливу (при переході від групи практично здорових осіб з ПВО до групи родичів хворих на АЗ) супроводжується додатковим збільшенням відносної частки осіб з небезпечним ВА та імовірною АЗ, дає змогу стверджувати, що саме наявність ПВО є причиною таких відмінностей в алкогольному статусі респондентів-чоловіків, бо залежність ефекту від сили впливу (з посиленням впливу ефект збільшується і навпаки) є одним із найважливіших свідчень наявного причинно-наслідкового зв'язку за А. В. Hill [22]. Водночас у жінок

наявність ПВО практично не впливала на відносну частку осіб з ризикованим і небезпечним ВА, а також з імовірною АЗ (див. рис. 1, табл. 2).

Наведені ґендерні особливості впливу ПВО на алкогольний статус респондентів різко контрастують з особливостями відповідного впливу на їхній афективний статус. Раніше [18] ми вже показали, що наявність ПВО впливає на афективний статус, насамперед жінок, тоді як чоловіки залишаються резистентними до такого впливу.

Порівнюючи результати цих досліджень, можна дійти висновку про якісну відмінність впливу ПВО на стан психічного здоров'я респондентів різної статі: у жінок під цим впливом погіршується афективний статус (збільшується ймовірність депресії), а у чоловіків — їхній власний алкогольний статус (збільшується ймовірність розладів внаслідок ВА).

Таблиця 2. Розподіл здорових респондентів різної статі за рівнем розладів внаслідок вживання алкоголю (за тестом AUDIT) залежно від наявності/відсутності ПВО

Ознаки	Середні величини показників в групах порівняння, %							
	Чоловіки, n = 391			p		Жінки, n = 811		
	Контроль («К»), n = 310		Родичі хворих на АЗ («Р»), n = 81	«К» (€ ПВО) — «К» (Немає ПВО)	«К» (€ ПВО) — «Р» (€ ПВО)	Контроль, n = 654		p
	Немає ПВО, n = 226	€ ПВО, n = 84				Немає ПВО, n = 474	€ ПВО, n = 180	
Відносно безпечне ВА (0—7 балів)	70,80	52,38	49,38	0,01054	0,06190	89,87	86,11	92,99
Ризиковане ВА (8—15 балів)	25,22	36,90	29,63			9,49	11,11	5,73
Небезпечне ВА (16—19 балів)	1,33	2,38	13,58			0,21	0,00	0,64
Імовірна АЗ (≥ 20 балів)	2,65	8,33	7,41			0,42	2,78	0,64
								0,05274
								0,08698
								< 0,00001
								< 0,00001

Наступний етап роботи був присвячений аналізу ступеня виразності розладів внаслідок ВА загалом

та окремих їхніх проявів в групах порівняння (рис. 2, 3, табл. 3, 4).

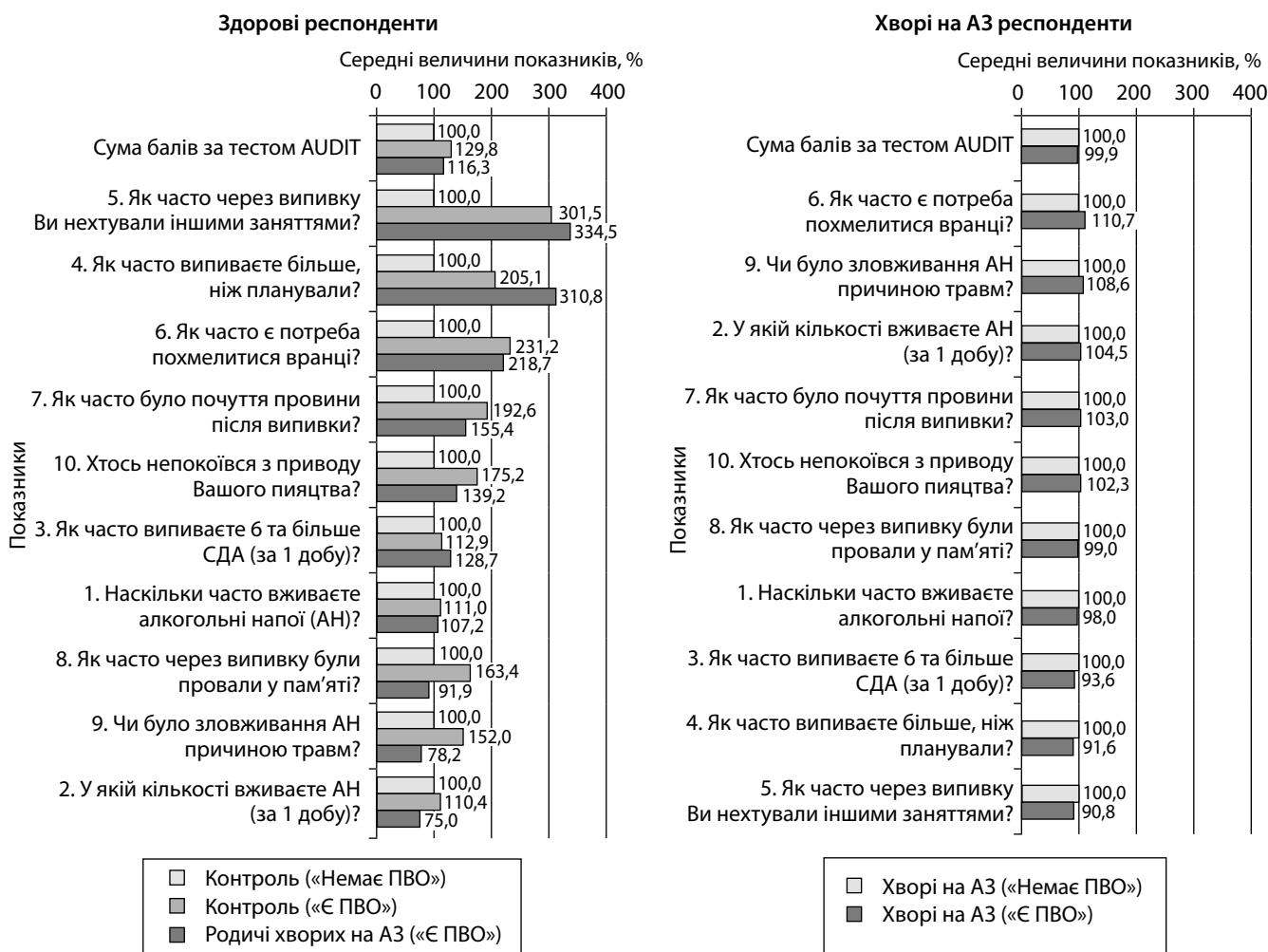


Рис. 2. Вплив наявності ПВО на показники виразності розладів внаслідок вживання алкоголю у хворих на алкогольну залежність і здорових респондентів за результатами обстеження з використанням тесту AUDIT. Показники наведені в порядку зменшення згаданого впливу в групі родичів хворих на АЗ (для здорових респондентів) і в групі хворих з ПВО (для хворих на АЗ респондентів)

Примітки. Тут і далі: з метою економії місця наведені скорочені назви показників тесту AUDIT. За 100 % прийнято середні величини показників тесту AUDIT у респондентів контрольної групи без ПВО. СДА — стандартна доза алкоголю (14 грамів абсолютного етанолу). АН — алкогольні напої

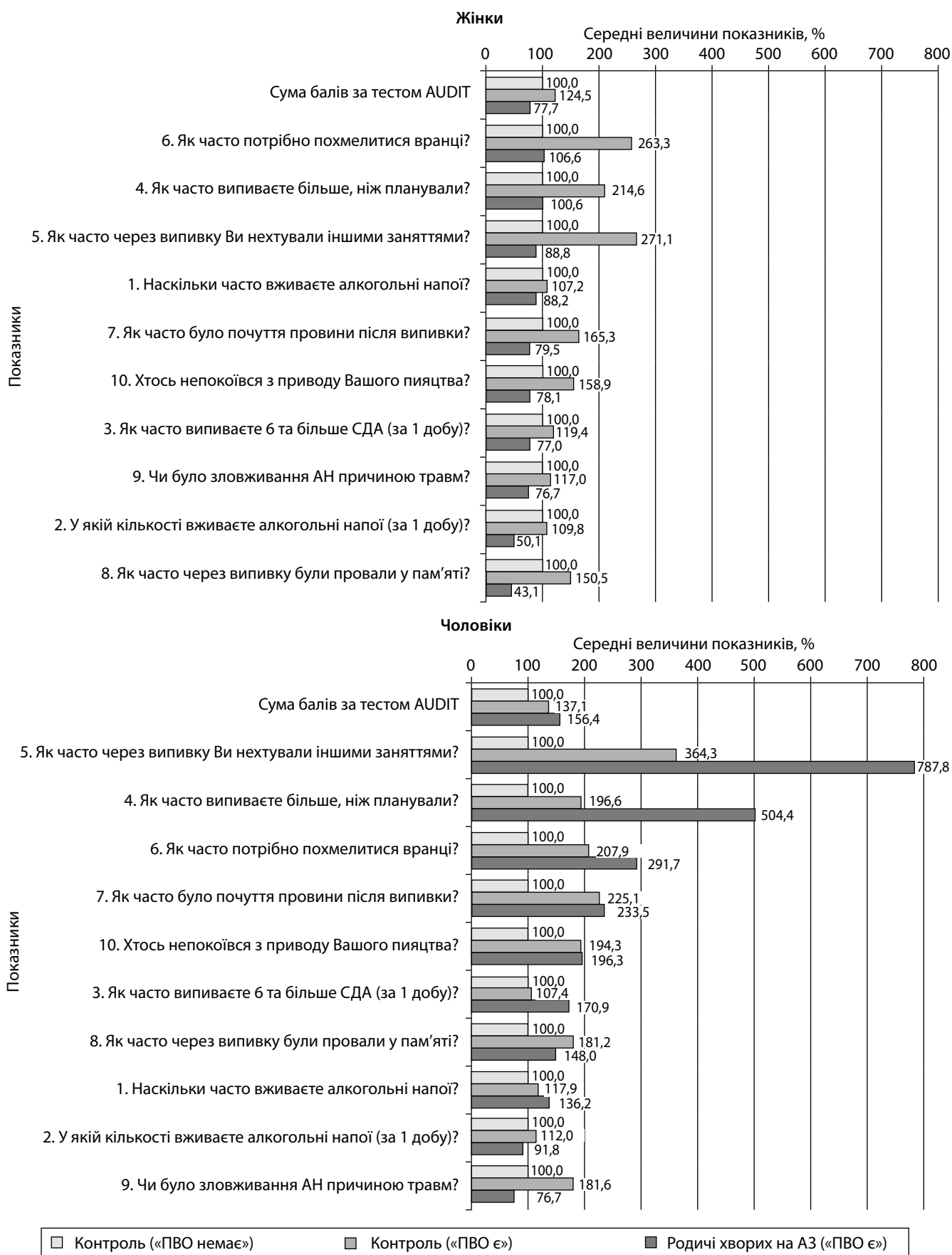


Рис. 3. Вплив наявності ПВО на показники виразності розладів внаслідок вживання алкоголю у здорових респондентів різної статі за результатами обстеження з використанням тесту AUDIT.

Показники наведені в порядку зменшення згаданого впливу в групах родичів хворих на АЗ відповідної статі

Таблиця 3. Середні величини показників тесту AUDIT у хворих на АЗ і здорових респондентів залежно від наявності/відсутності питущих в оточенні

Показники	Здорові, $n = 1202$			p		Хворі на АЗ («Х»), $n = 329$		p		
	Контроль («К»), $n = 964$		Родичі хворих на АЗ («Р»), $n = 238$	«К» (Є ПВО) — «К» (Немає ПВО)	«К» (Є ПВО) — «Р» (Є ПВО)	Немає ПВО, $n = 260$	Є ПВО, $n = 69$	«Х» (Є ПВО) — «Х» (Немає ПВО)	«Х» (Є ПВО) — «К» (Є ПВО)	«Х» (Немає ПВО) — «К» (Немає ПВО)
	Немає ПВО, $n = 700$	Є ПВО, $n = 264$								
1. Наскільки часто вживаєте алкогольні напої?	1,63 ± 0,04	1,81 ± 0,06	1,75 ± 0,09	0,007	0,280	3,64 ± 0,05	3,57 ± 0,10	0,254	< 0,001	< 0,001
2. У якій кількості вживаєте алкогольні напої (за 1 добу)?	0,78 ± 0,04	0,86 ± 0,06	0,58 ± 0,05	0,134	< 0,001	3,02 ± 0,07	3,16 ± 0,12	0,166	< 0,001	< 0,001
3. Як часто випиваєте 6 та більше СДА (за 1 добу)?	0,72 ± 0,03	0,81 ± 0,06	0,93 ± 0,08	0,084	0,127	3,47 ± 0,07	3,25 ± 0,14	0,076	< 0,001	< 0,001
4. Як часто випиваєте більше, ніж планували?	0,08 ± 0,01	0,16 ± 0,03	0,24 ± 0,04	0,013	0,066	2,77 ± 0,09	2,54 ± 0,18	0,121	< 0,001	< 0,001
5. Як часто через випивку Ви нехтували іншими заняттями?	0,07 ± 0,01	0,22 ± 0,04	0,24 ± 0,04	< 0,001	0,327	2,78 ± 0,08	2,52 ± 0,18	0,099	< 0,001	< 0,001
6. Як часто є потреба похмелитися вранці?	0,06 ± 0,01	0,13 ± 0,03	0,12 ± 0,03	0,015	0,436	2,76 ± 0,09	3,06 ± 0,16	0,055	< 0,001	< 0,001
7. Як часто було почуття провини після випивки?	0,15 ± 0,02	0,29 ± 0,04	0,24 ± 0,04	< 0,001	0,161	2,50 ± 0,09	2,58 ± 0,15	0,328	< 0,001	< 0,001
8. Як часто через випивку були провали у пам'яті?	0,16 ± 0,02	0,26 ± 0,04	0,15 ± 0,03	0,007	0,008	2,40 ± 0,10	2,38 ± 0,18	0,454	< 0,001	< 0,001
9. Чи було зловживання АН причиною травм?	0,20 ± 0,03	0,31 ± 0,06	0,16 ± 0,04	0,048	0,015	2,16 ± 0,11	2,35 ± 0,22	0,224	< 0,001	< 0,001
10. Хтось непокоївся з приводу Вашого пияцтва?	0,32 ± 0,04	0,56 ± 0,08	0,45 ± 0,07	0,004	0,146	3,57 ± 0,07	3,65 ± 0,12	0,274	< 0,001	< 0,001
Сума балів за тестом AUDIT	4,17 ± 0,15	5,42 ± 0,35	4,85 ± 0,39	0,001	0,142	29,07 ± 0,63	29,04 ± 1,12	0,491	< 0,001	< 0,001

Примітки. Тут і далі: середні величини показників подано у форматі «середня арифметична ± стандартна похибка середньої арифметичної» ($M \pm m$), бали; p — відмінності середніх величин в групах порівняння; достовірні відмінності ($p < 0,05$) виділені заливкою сірого кольору

Отримані дані (див. рис. 2, табл. 3) свідчать про те, що у здорових респондентів наявність будь-яких ПВО достовірно підвищує середній ступень виразності розладів внаслідок ВА загалом (сума балів за тестом AUDIT збільшується в 1,30 раза при $p = 0,001$), за винятком випадків, коли ПВО є особою з АЗ (відмінність за сумою балів тесту AUDIT недостовірна).

Однак виразність окремих проявів розладів внаслідок ВА (показники за тестом AUDIT) збільшується не рівною мірою (див. рис. 2, табл. 3). Зокрема, найбільше збільшення (порівняно із здоровими респондентами без ПВО) демонструють частоти випадків: нехтування іншими заняттями через випивку; вживання протягом «п'яного дня» більшої дози, ніж планувалося, а також є потреба похмелитися вранці (в 3,43; в 3,00 і 2,00 раза у родичів хворих на АЗ та в 3,14; в 2,00 і в 2,17 раза у здорових респондентів з ПВО відповідно, при $p < 0,05$).

Як і вже згадані розподіли респондентів за рівнем розладів внаслідок ВА, ступені виразності згаданих розладів загалом та окремих їхніх проявів в групах порівняння також мають значні гендерні особливості

(рис. 3, табл. 4). Наприклад, у здорових жінок наявність ПВО впливала на загальний рівень виразності розладів внаслідок ВА амбівалентно (див. табл. 4): якщо є будь-які ПВО — ця виразність трохи збільшувалася (в 1,24 раза при $p < 0,05$), а коли ПВО був хворим на АЗ — трохи зменшувалася (в 1,29 раза при $p < 0,05$). Водночас в групі здорових жінок з будь-якими ПВО спостерігалось достовірне збільшення виразності окремих проявів розладів внаслідок ВА, а саме частоти випадків: нехтування іншими заняттями через випивку; потреба похмелитися вранці, а також вживання протягом «п'яного дня» більшої дози, ніж планувалося (в 2,71; в 2,25 і 2,00 раза відповідно, при $p < 0,05$); а у здорових жінок — родичок хворих на АЗ виразність окремих проявів розладів внаслідок ВА була зазвичай нижча, ніж у жінок без ПВО (в 1,13—2,17 раза залежно від конкретного прояву, при $p < 0,05$).

На відміну від цього у хворих на АЗ наявність ПВО практично не впливає на їхній і без того хворобливий алкогольний статус — достовірних відмінностей за жодним із показників тесту AUDIT виявлено не було (див. рис. 2, табл. 3).

Таблиця 4. Середні величини показників за тестом AUDIT у здорових респондентів з урахуванням їхньої статі залежно від наявності/відсутності питущих в оточенні

Показники	Чоловіки, n = 391			p		Жінки, n = 811			p			
	Контроль («К»), n = 310		Родичі хворих на АЗ («Р»), n = 81	«К» (Є ПВО) — «К» (Немає ПВО)	«К» (Є) — «Р» (Є)	Контроль, n = 654		Родичі хворих на АЗ, n = 157	«К» (Є ПВО) — «К» (Немає ПВО)	«К» (Є ПВО) — «Р» (Є ПВО)	Чоловіки (Немає ПВО) — Жінки (Немає ПВО)	Чоловіки (Є ПВО) — Жінки (Є ПВО)
	Немає ПВО, n = 226	Є ПВО, n = 84				Немає ПВО, n = 474	Є ПВО, n = 180					
1. Наскільки часто вживаєте алкогольні напої?	1,87 ± 0,07	2,20 ± 0,13	2,54 ± 0,15	0,011	0,043	1,52 ± 0,04	1,63 ± 0,07	1,34 ± 0,09	0,085	0,005	< 0,001	< 0,001
2. У якій кількості вживаєте алкогольні напої (за 1 добу)?	1,32 ± 0,08	1,48 ± 0,14	1,21 ± 0,10	0,164	0,061	0,52 ± 0,03	0,57 ± 0,05	0,26 ± 0,05	0,211	< 0,001	< 0,001	< 0,001
3. Як часто вживаєте 6 та більше СДА (за 1 добу)?	1,14 ± 0,07	1,23 ± 0,11	1,95 ± 0,15	0,254	< 0,001	0,52 ± 0,03	0,62 ± 0,06	0,40 ± 0,06	0,084	0,007	< 0,001	< 0,001
4. Як часто випиваєте більше, ніж планували?	0,12 ± 0,03	0,23 ± 0,07	0,58 ± 0,10	0,040	0,002	0,06 ± 0,01	0,12 ± 0,04	0,06 ± 0,03	0,047	0,075	0,040	0,091
5. Як часто через випивку Ви нехтували іншими заняттями?	0,08 ± 0,02	0,27 ± 0,07	0,59 ± 0,09	0,004	0,003	0,07 ± 0,01	0,19 ± 0,04	0,06 ± 0,03	0,003	0,004	0,443	0,168
6. Як часто є потреба похмелитися вранці?	0,10 ± 0,03	0,20 ± 0,07	0,28 ± 0,07	0,041	0,216	0,04 ± 0,01	0,09 ± 0,03	0,04 ± 0,02	0,037	0,071	0,019	0,089
7. Як часто було почуття провини після випивки?	0,22 ± 0,04	0,49 ± 0,10	0,51 ± 0,09	0,005	0,446	0,12 ± 0,02	0,20 ± 0,03	0,10 ± 0,04	0,015	0,018	0,012	0,003
8. Як часто через випивку були провали у пам'яті?	0,22 ± 0,03	0,39 ± 0,07	0,32 ± 0,07	0,012	0,227	0,13 ± 0,02	0,20 ± 0,04	0,06 ± 0,02	0,079	0,002	0,017	0,010
9. Чи було зловживання АН причиною травм?	0,35 ± 0,07	0,64 ± 0,14	0,27 ± 0,08	0,029	0,011	0,13 ± 0,03	0,16 ± 0,05	0,10 ± 0,04	0,347	0,203	0,001	< 0,001
10. Хтось непокоївся з приводу Вашого пияцтва?	0,48 ± 0,08	0,93 ± 0,17	0,94 ± 0,16	0,008	0,483	0,24 ± 0,04	0,39 ± 0,09	0,19 ± 0,06	0,070	0,035	0,006	0,002
Сума балів за тестом AUDIT	5,88 ± 0,34	8,06 ± 0,72	9,20 ± 0,81	0,003	0,147	3,36 ± 0,15	4,18 ± 0,36	2,61 ± 0,29	0,017	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Ці спостереження дають підстави для висновку про те, що напрямок впливу ПВО на алкогольний статус жінок залежить від рівня алкогольних проблем у згаданих ПВО. Донозологічний рівень цих проблем у ПВО сприяє алкоголізації жінок в мікросоціальному оточенні, а нозологічний рівень (АЗ) — виступає в ролі фактору антиризиків такої алкоголізації. Можна припустити, що в останньому випадку АЗ у ПВО стає занадто сильним подразником і занадто потужним джерелом проблем у родині, щоб бути прикладом для наслідування.

Що стосується здорових чоловіків, то наявність ПВО достовірно ($p < 0,01$) підвищує у них середній рівень виразності розладів внаслідок ВА (сума балів за тестом AUDIT) в 1,37 раза, коли йдеться про будь-яких ПВО, і в 1,56 раза, коли ПВО є особою з АЗ (див. рис. 3, табл. 4). Водночас найбільше збільшення (порівняно із здоровими чоловіками без ПВО) спостерігалось за частотами випадків: нехтування іншими заняттями через випивку; вживання протягом «п'яного дня» більшої дози, ніж планувалося; а також потреба похмелитися вранці (в 7,38; в 4,83 і 2,80 раза у чоловіків — родичів хворих на АЗ та в 3,38; в 1,92; і в 2,00 раза у чоловіків з будь-якими ПВО відповідно, при $p < 0,05$).

Отримані результати підтверджують вже зроблений вище висновок про те, що під впливом ПВО алкогольний статус чоловіків достовірно і однозначно погіршується (збільшується ймовірність розладів внаслідок ВА), тоді як у жінок такий вплив виявився помітно слабшим і амбівалентним (залежним від рівня алкогольних проблем у ПВО, про яких йдеться).

Сучасне персоніфіковане лікування вимагає вибору оптимальних мішеней для терапевтичних втручань. Тому останній етап цієї роботи був присвячений визначенню стійких сполучень окремих проявів алкогольної поведінки (типових комплексів показників тесту AUDIT) у респондентів, що мали ПВО. Це завдання вирішували застосуванням кластерного аналізу, результати якого подано на рис. 4.

Зрозуміло, що кількість кластерів в процесі такого аналізу буде залежати від розмірів міжкластерної дистанції, обраної для їх (кластерів) визначення (чим менша дистанція, тим більше кластерів). В результаті аналізу отриманої дендрограми для формування кластерів обрано міжкластерну дистанцію в 23 умовні одиниці. Така міжкластерна дистанція є розумним компромісом між потребами клінічної диференціації і кількістю кластерів. До того ж, як буде показано далі, вона добре узгоджується з внутрішньою структурою тесту AUDIT.

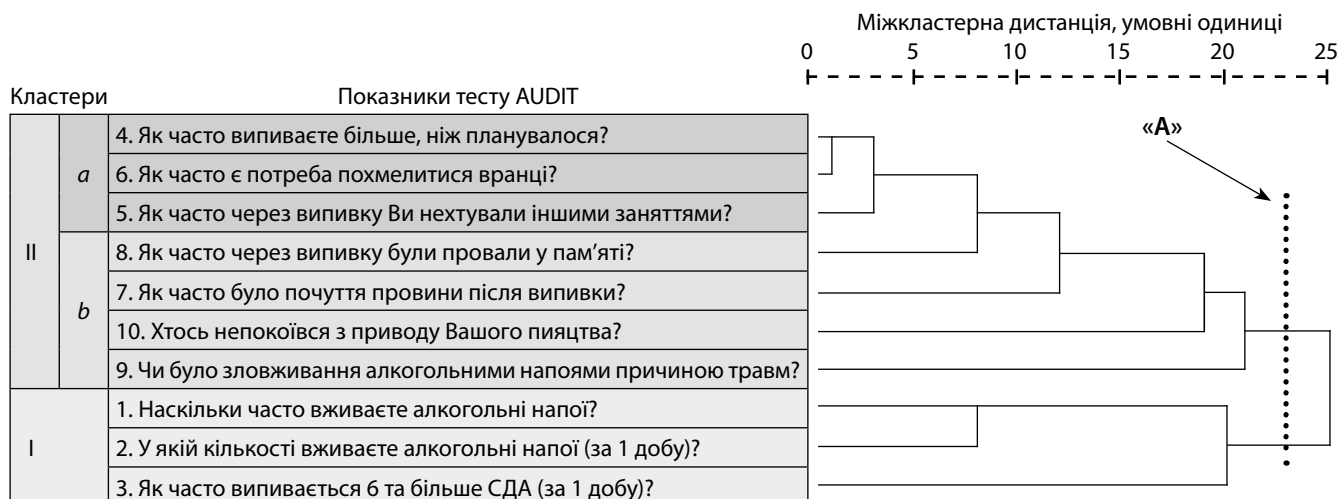


Рис. 4. Кластерна структура проявів розладів внаслідок вживання алкоголю, оцінених за показниками тесту AUDIT, у респондентів, що мають питущих в оточенні (включно з родичами хворих на АЗ)

Примітки: Ієрархічний кластерний аналіз виконано за допомогою програмного пакету SPSS-15 з такими налаштуваннями: метод кластеризації — міжгруповий зв'язок; інтервал — кореляція Пірсона. Літерою «А» позначено пунктирну лінію, яка відповідає міжкластерній дистанції (23 умовні одиниці), обраної для формування кластерів

Відомо, що наведені в тесті AUDIT запитання утворюють три концептуальні розділи — домени [19]. Запитання першого домену (за № 1—3) дають змогу охарактеризувати стиль вживання алкоголю та пов'язану з цим небезпеку здоров'ю. Запитання другого домену (за № 4—6) дають можливість виявити ознаки залежності від алкоголю. Запитання третього домену (за № 7—10) спрямовані на виявлення шкідливих наслідків вживання алкоголю [19].

Поглянемо під цим кутом на отриману кластерну структуру проявів алкогольної поведінки (див. рис. 4). Добре помітно, що кластер I цілком представлений пунктами першого домену тесту AUDIT, який описує стиль ВА (типова добова доза і частота ВА, а також частота випадків «важкого пияцтва»), а кластер II — пунктами другого (субкластер IIa) і третього (субкластер IIb) доменів цього тесту, які описують ознаки залежності та шкідливі наслідки ВА відповідно [19]. Отже, отримана кластерна структура проявів алкогольної поведінки цілком відповідає концептуальним розділам тесту AUDIT.

Ретроспективний погляд на результати проведеного дослідження (див. рис. 3, табл. 4) з урахуванням результатів кластерного аналізу (див. рис. 4) дає змогу зробити таке цікаве спостереження — відносно малі зміни стилю алкоголізації респондентів (دوزи і частоти ВА) внаслідок впливу ПВО супроводжуються непропорційно великими змінами в показниках шкідливих наслідків ВА і, особливо, в показниках залежності.

Наприклад, у жінок з ПВО показники стилю ВА (запитання за № 1—3 тесту AUDIT) були більшими (порівняно з жінками без ПВО) в середньому в 1,12 раза, а показники шкідливих наслідків ВА (запитання за № 7—10 тесту AUDIT) та залежності (запитання за № 4—6 тесту AUDIT) — в 1,52 і в 2,32 раза відповідно. У чоловіків з ПВО (порівняно з чоловіками

без ПВО) подібний ряд порівнянь мав такий вигляд — в 1,13 раза, в 1,94 раза і в 2,43 раза відповідно; а у чоловіків — родичів хворих на АЗ (порівняно з чоловіками без ПВО) — в 1,33 раза, в 1,63 раза і в 5,00 (!) разів більше. Отже, в останньому випадку різниця між впливом ПВО на показники стилю ВА і впливом на показники залежності від алкоголю становить 3,77 раза (!).

Такі разові відмінності між незначним збільшенням дози і частоти ВА, з одного боку, і шаленим збільшенням показників залежності, з другого боку, можуть, на нашу думку, мати два такі пояснення:

— високі показники залежності у респондентів з ПВО пов'язані не так зі змінами їхнього стилю вживання алкоголю, як з певною «психологічною сенсibilізацією» таких респондентів з боку ПВО, яка примушує їх шукати і знаходити у себе ознаки залежності від алкоголю (навіть тоді, коли їх немає), що закономірно призводить до штучної гіпероцінки цих ознак у відповідях на запитання тесту AUDIT;

— респонденти з ПВО в нашому дослідженні переважно були родичами цих ПВО і тому, можливо, мали генетично детерміновану схильність до формування АЗ, яка і є причиною яскраво вираженого нелінійного зв'язку між змінами стилю ВА і змінами у проявах залежності у таких респондентів під впливом ПВО.

Для перевірки цих гіпотез і формування адекватних заходів профілактики АЗ серед осіб з ПВО потрібні подальші дослідження.

Отже, результати проведеного дослідження дали змогу дійти таких висновків.

1. Вивчено вплив питущих на алкогольний статус представників їхнього мікросоціального оточення за допомогою опитувальника міжнародного дослідницького консорціуму GENANTO.

2. Показано, що наявність будь-яких питущих в оточенні респондентів-чоловіків значно і досто-

вірно ($p < 0,01$) збільшує відносну частку осіб з ризикованим (в 1,46 раза) і небезпечним вживанням алкоголю, а також імовірною алкогольною залежністю (в 2,69 раза), тоді як у респондентів жіночої статі така наявність практично не змінювала відносну частку осіб з розладами внаслідок вживання алкоголю.

3. Напрямок впливу ПВО на алкогольний статус респондентів-жінок залежить від рівня алкогольних проблем у згаданих ПВО: донозологічний рівень цих проблем у ПВО сприяє алкоголізації респондентів-жінок в мікросоціальному оточенні, а нозологічний рівень виступає в ролі фактору антиризиків такої алкоголізації.

4. Кластерна структура проявів алкогольної поведінки відбиває концептуальні розділи тесту AUDIT: кластер I — ознаки стилю вживання алкоголю, а кластер II — ознаки залежності та інших шкідливих наслідків алкоголізації.

5. Показано, що відносно малі зміни стилю алкоголізації респондентів (доза і частоти ВА) внаслідок впливу ПВО супроводжуються непропорційно великими (в рази більшими!) змінами в показниках шкідливих наслідків ВА і, особливо, в показниках залежності, що можна пояснити або певною «психологічною сенсibiлізацією» респондентів з боку ПВО, що призводить до штучної гіпероцінки цих ознак у відповідях на запитання тесту AUDIT, або генетично детермінованою схильністю респондентів-родичів з ПВО до формування алкогольної залежності.

6. Для перевірки гіпотез, наведених в пункті 5, і формування адекватних заходів профілактики алкогольної залежності серед осіб з ПВО потрібні подальші дослідження.

Далі буде

Список літератури

1. Surveying the range and magnitude of alcohol's harm to others in Australia / Laslett A.-M., Robin Room, Jason Ferris [et al.] // *Addiction*. 2011. 106(9), 1603—11. DOI: 10.1111/j.1360-0443.2011.03445.x.
2. 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.
3. Dussaillant F., Fernandez M. Alcohol's harm to others' well-being and health: a comparison between Chile and Australia // *Alcohol and Alcoholism*. 2015. 50(3), 346—51. DOI: 10.1093/alcalc/agn002.
4. Temporal Patterns of Alcohol Consumption and Alcohol-Related Road Accidents in Young Swiss Men: Seasonal, Weekday and Public Holiday Effects / [S. Foster, G. Gmel, N. Estévez [et al.] // *Alcohol and Alcoholism*. 2015. 50(5), 565—72. DOI: 10.1093/alcalc/agn037.
5. 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.
6. 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.
7. 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: 10.1891/0886-6708.34.1.136.
8. 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 Gend*. 2019. 6(3): 187—195. DOI: 10.1089/vio.2018.0023.
9. The impacts of others' drinking on mental health / Ferris J., Laslett A.-M., Livingston M. [et al.] // *Medical Journal of Australia*. 2011. 195(3), S22—S26. DOI: 10.5694/j.1326-5377.2011.tb03261.x.
10. Karriker-Jaffe K. J., Li L., Greenfield T. K. Estimating mental health impacts of alcohol's harms from other drinkers: Using propensity scoring methods with national cross-sectional data from the United States // *Addiction*. 2018. 113(10): 1826—1839. DOI: 10.1111/add. 14283.
11. The effects of alcohol-related harms to others on self-perceived mental well-being in a Canadian sample / Lewis-Laietmark C., Wettlaufer A., Shield K. D. [et al.] // *International Journal of Public Health*. 2017. 62(6): 669—678. DOI: 10.1007/s00038-016-0924-7.
12. Nutt D. J., King L. A., Phillips L. D.; Independent Scientific Committee on Drugs. Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis // *Lancet*. 2010. 376(9752): 1558—65. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61462-6.
13. WHO, 2010. Global strategy to reduce the harmful use of alcohol 2010: Guideline. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241599931>.
14. Wilsnack, S. C., Greenfield T. K., 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.
15. Питуші 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>.
16. Прояви несприятливого впливу питущих на дорослих в мікросоціальному оточенні / 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>.
17. Особливості несприятливого впливу питущих на дітей в мікросоціальному оточенні / Лінський І. В., Кузьмінов В. Н., Мінко О. І. [та ін.] // *Там само*. 2021. Т. 29, вип. 3 (108). С. 5—11. DOI: <https://doi.org/10.36927/2079-0325-V29-is3-2021-1>.
18. Вплив питущих на афективний статус представників їхнього мікросоціального оточення / Лінський І. В., Кузьмінов В. Н., Мінко О. І. [та ін.] // *Там само*. 2021. Т. 29, вип. 4 (109). С. 8—18. DOI: <https://doi.org/10.36927/2079-0325-V29-is4-2021-1>.
19. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO collaborative project on early detection of persons with harmful alcohol consumption / Saunders J. B., Aasland O. G., Babor T. F. [et al.] // *Addiction*. 1993. 88, 791—804. DOI: 10.1111/j.1360-0443.1993.tb02093.x.
20. Гублер Е. В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. Москва : Медицина, 1978. 294 с.
21. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Чубенко, П. Н. Бабич. Киев : Мопіон, 2000. 320 с.
22. Hill A. B. The Environment and Disease: Association or Causation? // *Proceedings of the Royal Society of Medicine*. 1965. 58 (5): 295—300. PMID: 14283879.

References

1. Laslett A-M., Robin Room, Jason Ferris et al. (2011). Surveying the range and magnitude of alcohol's harm to others in Australia. *Addiction*, 106(9), 1603—11. DOI: 10.1111/j.1360-0443.2011.03445.x.
2. Connor J., Casswell S. (2012). Alcohol-related harm to others in New Zealand: evidence of the burden and gaps in knowledge. *The New Zealand Medical Journal*, 125(1360), 11—27. PMID: 22932651.
3. Dussaillant F., Fernandez M. (2015). Alcohol's harm to others' well-being and health: a comparison between Chile and Australia. *Alcohol and Alcoholism*, 50(3), 346—51. DOI: 10.1093/alcalc/agn002.
4. Foster S., et al. (2015). Temporal Patterns of Alcohol Consumption and Alcohol-Related Road Accidents in Young Swiss Men: Seasonal, Weekday and Public Holiday Effects. *Alcohol and Alcoholism*, 50(5), 565—72. DOI: 10.1093/alcalc/agn037.
5. Ferris J., Killian J., Lloyd B. (2017). 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*, 43, 104—112. DOI: 10.1016/j.drugpo.2017.02.015.
6. Carfora A., Campobasso C. P., Cassandro P. et al. (2018). Alcohol and drugs use among drivers injured in road accidents in Campania (Italy): A 8-years retrospective analysis. *Forensic Science International*, 288, 291—296. DOI: 10.1016/j.forsciint.2018.05.003.
7. Burge S. K., Katerndahl D. A., Becho J. et al. (2019). The Dynamics of Partner Violence and Alcohol Use in Couples: Research Methods. *Violence and Victims*, 34(1), 136—156. DOI: 10.1891/0886-6708.34.1.136.
8. 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 Gend.* 2019 Sep 1; 6(3): 187—195. DOI: 10.1089/vio.2018.0023.
9. Ferris J., et al. (2011). The impacts of others' drinking on mental health. *Medical Journal of Australia*, 195(3), S22—S26. DOI: 10.5694/j.1326-5377.2011.tb03261.x.
10. Karriker-Jaffe K. J., Li L., Greenfield T. K. Estimating mental health impacts of alcohol's harms from other drinkers: Using propensity scoring methods with national cross-sectional data from the United States. *Addiction*. 2018 Oct; 113(10): 1826—1839. DOI: 10.1111/add.14283.
11. Lewis-Laietmark C., et al. (2017). The effects of alcohol-related harms to other person self-perceived mental well-being in a Canadian sample. *International Journal of Public Health*, 62(6), 669—678. DOI: 10.1007/s00038-016-0924-7.
12. Nutt D. J., King L. A., Phillips L. D.; Independent Scientific Committee on Drugs. (2010). Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis. *Lancet*, 376(9752), 1558—65. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)61462-6.
13. WHO, 2010. Global strategy to reduce the harmful use of alcohol 2010: Guideline. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241599931>.
14. Wilsnack, S. C., Greenfield T. K., Bloomfield K. (2018). 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*, 7(2), 37—47. DOI: 10.7895/ijadr.253.
15. Linskyi I. V., Kuzminov V. N., Minko O. I. ta in. Pytushchi osoby v mikrosotsialnomu otocenni meshkantsiv Ukrainy. Vikovi ta genderni osoblyvosti. *Ukrainskyi visnyk psykhonevrolohi.* 2021. T. 29, vyp. 1 (106). S. 4—11. DOI: <https://doi.org/10.36927/2079-0325-V29-is1-2021-1>.
16. Linskyi I. V., Kuzminov V. N., Minko O. I. ta in. Proiavy nespriatlyvoho vplyvu pytushchykh na doroslykh v mikrosotsialnomu otocenni. *Ukrainskyi visnyk psykhonevrolohi.* 2021. T. 29, vyp. 2 (107). S. 5—13. DOI: <https://doi.org/10.36927/2079-0325-V29-is2-2021-1>.
17. Linskyi I. V., Kuzminov V. N., Minko O. I. ta in. Osoblyvosti nespriatlyvoho vplyvu pytushchykh na ditei v mikrosotsialnomu otocenni. *Ukrainskyi visnyk psykhonevrolohi.* 2021. T. 29, vyp. 3 (108). S. 5—11. DOI: <https://doi.org/10.36927/2079-0325-V29-is3-2021-1>.
18. Linskyi I. V., Kuzminov V. N., Minko O. I. ta in. Vplyv pytushchykh na afektyvnyi status predstavnykiv yikhnoho mikrosotsialnoho otocennia. *Ukrainskyi visnyk psykhonevrolohi.* 2021. T. 29, vyp. 4 (109). S. 8—18. DOI: <https://doi.org/10.36927/2079-0325-V29-is4-2021-1>.
19. Saunders, J. B., Aasland O. G., Babor T. F., de la Fuente J. R., Grant M. (1993). Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO collaborative project on early detection of persons with harmful alcohol consumption. *Addiction*, 88, 791—804. DOI: 10.1111/j.1360-0443.1993.tb02093.x.
20. Gubler E. V. Vyichislitelnye metodyi analiza i raspoznavaniya patologicheskikh protsessov. Moskva : Meditsina, 1978. 294 s.
21. Lapach S. N., Chubenko A. V., Babich P. N. Statisticheskie metodyi v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispolzovaniem Excel. Kiev : Morlon, 2000. 320 s.
22. Hill A. B. (1965). The Environment and Disease: Association or Causation? *Proceedings of the Royal Society of Medicine*. 58 (5): 295—300. PMID: 14283879.

Надійшла до редакції 11.01.2022

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_linskyi@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, завідувач 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

ГЕРАСИМОВ Богдан Олексійович, молодший науковий співробітник відділу невідкладної психіатрії та наркології ДУ «ІНПН НАМН України», м. Харків, Україна

ГЕРАСИМОВ Дмитро Олексійович, молодший науковий співробітник 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 the State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" ("INPN of the NAMS of Ukraine" SI), 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's National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

OVCHARENKO Mykola, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Neurology, Psychiatry and Narcology of 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 of 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

HERASYMOV Bohdan,

HERASYMOV Dmytro — Junior Researchers of the Department of Emergency Psychiatry and Narcology of "INPN of the NAMS of Ukraine" SI, Kharkiv, Ukraine

*Н. О. Марута***ШИЗОФРЕНІЯ ТА ІНШІ ПЕРВИННІ ПСИХОТИЧНІ РОЗЛАДИ В МКХ-11: ОСОБЛИВОСТІ ДИМЕНСІОНАЛЬНОГО ПІДХОДУ***Н. А. Марута***Шизофрения и другие первичные психотические расстройства в МКБ-11: особенности дименсионального подхода***N. O. Maruta***Schizophrenia and other primary psychotic disorders in ICD-11: features of the dimensional approach**

Остання версія Міжнародної класифікації хвороб (МКХ-11) була ухвалена 72-ю Всесвітньою асамблеєю охорони здоров'я 2019 року і набула чинності з 1 січня 2022 року.

Дуже важливим кроком на шляху впровадження МКХ-11 в Україні є підготовка фахівців, їх ознайомлення з можливостями нової версії класифікації та її діагностичними особливостями. Ця стаття починає цикл робіт, присвячених висвітленню та інтерпретації рубрик МКХ-11.

Основною відмінністю МКХ-11 є використання дименсионального підходу, який повністю витіснив категоріальний (типологічний) підхід, на якому базувалась попередня класифікація МКХ-10. Замість фокусування на діагностиці феноменологічної структури та підтипів захворювання дименсиональна класифікація зосереджується на оцінюванні динаміки та вираженості симптомів, які зумовлюють важкість стану та є ключовими в процесі реабілітації та відновлення пацієнта.

Стаття висвітлює розділ МКХ-11, який присвячений Шизофренії та іншим первинним психотичним розладам. В статті наведений опис діагностичних категорій Шизофренія (6A20), Шизоафективний розлад (6A21), Шизотиповий розлад (6A22), Гострий та минулий психотичний розлад (6A22), Маячний розлад (6A24) та Симптоматичні прояви первинних психотичних розладів (6A25).

Ключові слова: МКХ-11, дименсиональний підхід, шизофренія, первинні психотичні розлади

Последняя версия Международной классификации болезней (МКБ-11) была принята 72-й Всемирной ассамблеей здравоохранения в 2019 году и вступила в силу с 1 января 2022 года.

Очень важным шагом для внедрения МКБ-11 в Украине является подготовка специалистов, их ознакомление с возможностями новой версии классификации и ее диагностическими особенностями. Эта статья начинает цикл работ, посвященных освещению и интерпретации рубрик МКБ-11.

Основным отличием МКБ-11 является использование дименсионального подхода, полностью вытеснившего категориальный (типологический) подход, на котором базировалась предыдущая классификация МКБ-10. Вместо фокусирования на диагностике феноменологической структуры и подтипов заболевания дименсиональная классификация сосредотачивается на оценке динамики и выраженности симптомов, которые обуславливают тяжесть состояния и являются ключевыми в процессе реабилитации и восстановления пациента.

Статья освещает раздел МКБ-11, посвященный Шизофрении и другим первичным психотическим расстройствам. В статье представлено описание диагностических категорий Шизофрения (6A20), Шизоаффективное расстройство (6A21), Шизотипическое расстройство (6A22), Острое и преходящее психотическое расстройство (6A22), Бредовое расстройство (6A24) и Симптоматические проявления первичных психотических расстройств (6A25).

Ключевые слова: МКБ-11, дименсиональный подход, шизофрения, первичные психотические расстройства

The latest version of the International Classification of Diseases (ICD-11) was adopted by the 72nd World Health Assembly in 2019 and entered into force on 1 January 2022.

A very important step towards the implementation of ICD-11 in Ukraine is the training of specialists, their acquaintance with the possibilities of the new version classification and its diagnostic features. This article begins a series of works devoted to the coverage and interpretation of ICD-11 headings.

The main difference between ICD-11 is the use of a dimensional approach, which has completely supplanted the categorical approach (the typological approach on which the previous ICD-10 classification was based). Instead of focusing on the diagnosis of the phenomenological structure and subtypes of the disease, dimensional classification focuses on assessing the dynamics and severity of symptoms that determine the severity of the condition and are key in the rehabilitation and recovery of the patient.

The article covers the ICD-11 section on Schizophrenia and other primary psychotic disorders. This article describes the diagnostic categories Schizophrenia (6A20), Schizoaffective Disorder (6A21), Schizotypal Disorder (6A22), Acute and Transient Psychotic Disorder (6A22), Delusional Disorder (6A24) and Symptomatic Primary Psychotic Disorder (6A25).

Keywords: ICD-11, dimensional approach, schizophrenia, primary psychotic disorders

Міжнародна класифікація хвороб (МКХ) використовується в усьому світі і забезпечує рівень знань щодо масштабів, причин, наслідків захворювань та смерті людей.

Клінічні діагнози, заcoded в МКХ, є основою для обліку стану здоров'я, статистичних даних про захворювання в системі первинної, вторинної

та третинної медичної допомоги, а також про причини смерті. Ці дані потрібні для фінансування та планування медичних послуг, оцінки якості надання допомоги, забезпечення її ефективності та безпеки, а також для проведення досліджень та впровадження їх результатів в практику охорони здоров'я.

Остання версія МКХ (МКХ-11) була ухвалена 72-ю Всесвітньою асамблеєю охорони здоров'я 2019 року і набула чинності з 1 січня 2022 року.

Дуже важливим кроком на шляху впровадження МКХ-11 в Україні є підготовка фахівців, їх ознайомлення з можливостями нової версії класифікації та її діагностичними особливостями. Ця стаття починає цикл робіт, присвячених висвітленню та інтерпретації рубрик МКХ-11.

Починаючи ознайомлення читачів з новою класифікацією, передусім треба зазначити її відмінності порівняно з МКХ-10.

Основною відмінністю МКХ-11 є використання дименціонального підходу, який повністю витіснив категоріальний (типологічний) підхід, на якому базувалась попередня класифікація МКХ-10). Замість фокусування на діагностиці феноменологічної структури та підтипів захворювання, дименціональна класифікація зосереджується на оцінюванні динаміки та вираженості симптомів, які зумовлюють важкість стану та є ключовими в процесі реабілітації та відновлення пацієнта.

Психічні, поведінкові розлади, а також розлади нейророзвитку в МКХ-11 включені до розділу 06.

Цей розділ містить такі блоки:

- Розлади нейророзвитку
- Шизофренія та інші первинні психотичні розлади
 - Кататонія
 - Розлади настрою
 - Тривожні розлади або розлади, пов'язані зі страхом
 - Обсесивно-компульсивний розлад або інші споріднені розлади
 - Розлади, безпосередньо пов'язані зі стресом
 - Дисоціативні розлади
 - Розлади годування або харчової поведінки
 - Розлади мимовільного випорожнення сечового міхура або кишечника
 - Розлади тілесного дистресу та тілесного досвіду
 - Розлади, спричинені вживанням лікарських засобів чи інших речовин або адиктивною поведінкою
 - Розлади імпульсного контролю
 - Розлади антисоціальної та асоціальної поведінки
 - Розлади особистості та особистих рис
 - Розлади парафілії
 - Симулятивні розлади
 - Нейрокогнітивні розлади
 - Психічні та поведінкові розлади, пов'язані з вагітністю, пологами або післяпологовим періодом
 - Вторинні психічні або поведінкові синдроми, пов'язані з розладами або захворюваннями, класифікованими в інших рубриках.

Аналіз перелічених блоків показує, що в МКХ-11 з'явилися нові розділи, яких не було в МКХ-10, або були наведені в інших рубриках.

До них належать: кататонія, розлади мимовільного випорожнення сечового міхура або кишечника, розлади імпульсного контролю, розлади антисоціальної та асоціальної поведінки, розлади парафілії, симулятивні розлади, а також психічні та поведінкові розлади, пов'язані з вагітністю, пологами або післяпологовим періодом.

В цій статті ми докладно розглянемо розділ класифікації, який присвячений «Шизофренії та іншим первинним психотичним розладам» (Блок L1 6A2).

Характеризуючи цю групу захворювань, автори МКХ-11 зазначають, що ця патологія характеризується істотними порушеннями сприйняття реальності та змінами в поведінці людини, які проявляються у позитивних симптомах (маячення, галюцинації, дезорганізованість мислення), дезорганізації поведінки, відчуттях пасивності та контролю, а також у негативних симптомах (притуплений афект, безвольність, психомоторні порушення).

Частота та інтенсивність симптомів є високою та порушує загальноприйняті культурні норми.

Вищезгадані симптоми не можуть бути спричинені іншими психічними та поведінковими розладами. Категорії цієї групи не можуть бути використані з метою визначення світоглядів, вірувань або манери поведінки людей, які є прийнятними в цій культурі.

Діагноз Шизофренія в цьому блоці має загальний шифр 6A20 та визначений як патологічний процес, який характеризується порушенням багатьох психічних процесів (мислення, сприйняття, самодосвіду, пізнання, волі афекту, поведінки та інших). Встановлення діагнозу потребує, щоб симптоми зберігалися щонайменше протягом одного місяця та не були спричинені іншими медичними станами чи дією лікарського засобу.

В межах діагнозу Шизофренія вирізняють такі варіанти перебігу захворювання:

Шизофренія з першим епізодом (6A20.0)

Шизофренія з багатьма епізодами (6A20.1)

Шизофренія безперервна (6A20.2).

Діагноз «Шизофренія з першим епізодом» (6A20.0) використовують у випадках, які відповідають усім діагностичним критеріям 6A20, проте раніше особа ніколи не мала такого епізоду.

В межах діагнозу 6A20.0 вирізняють шизофренію з першим епізодом з поточними симптомами (6A20.00), з першим епізодом з частковою ремісією (6A20.01) та з першим епізодом з повною ремісією (6A20.02).

Діагноз Шизофренія з багатьма епізодами (6A20.1) ставлять, якщо особа відповідає усім критеріям діагнозу «шизофренія» та наявні попередні епізоди, які також відповідали критеріям діагнозу шизофренія (6A20).

В межах діагнозу «Шизофренія з багатьма епізодами» (6A20.1) виокремлюють такі діагнози: з багатьма епізодами з поточними симптомами (6A20.10), з багатьма епізодами з частковою ремісією (6A20.11), з багатьма епізодами з повною ремісією (6A20.12) та з багатьма епізодами неуточнена (6A20.1Z).

Діагноз «Шизофренія безперервна» (6A20.2) встановлюють, коли симптоми, які відповідають критеріям шизофренії, були протягом усього перебігу хвороби, тривали щонайменше один рік, переривалися короткими періодами поліпшення стану.

В цій рубриці МКХ-11 також визначені категорії, які характеризують вираженість симптоматики: «Шизофренія безперервна, з поточними симптомами» (6A20.20), «Шизофренія безперервна, з частковою ремісією» (6A20.21), Шизофренія безперервна, з повною ремісією (6A20.22); «Шизофренія безперервна, неуточнена» (6A20.2Z) (рис. 1).

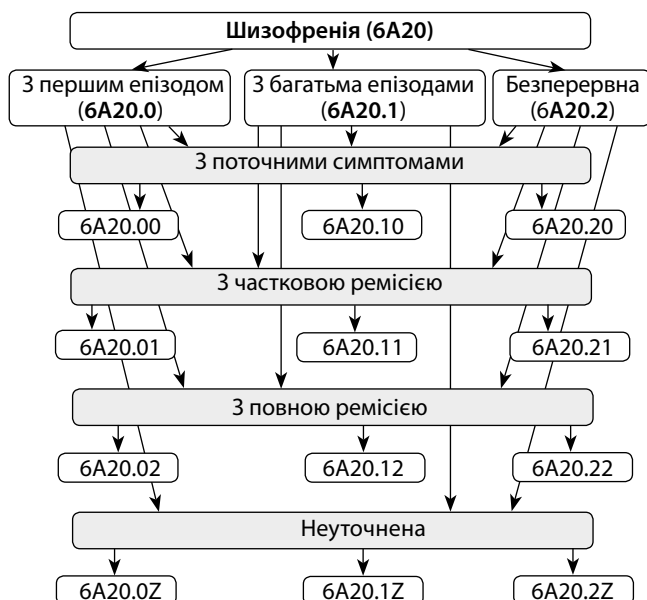


Рис. 1. Діагностичні шифри шизофренії в МКХ-11

Наступною категорією цього блоку є **Шизоафективний розлад** (6A21), який визначено як епізодичний розлад, що поєднує діагностичні критерії захворювання «шизофренія» та маніакального, змішаного або депресивного (помірного чи тяжкого) епізоду в тому й самому епізоді хвороби (одночас чи з різницею в декілька днів один від одного). Тобто, цей розлад є поєднанням основних симптомів шизофренії, помірного або тяжкого депресивного, маніакального або змішаного епізоду.

Клінічну картину можуть доповнювати психомоторні розлади у вигляді кататонії. Встановлення діагнозу Шизоафективний розлад потребує тривалості симптомів щонайменше — один місяць. Діагноз 6A21 слід ставити у тих випадках, якщо перелічені симптоми не спричинені іншими медичними станами, дією лікарських засобів чи інших речовин на ЦНС.

Аналогічно до шизофренії серед шизоафективних розладів визначають:

- Шизоафективний розлад, з першим епізодом (6A21.0)
- Шизоафективний розлад, з багатьма епізодами (6A21.1)
- Шизоафективний розлад, безперервний (6A21.2)

Діагноз Шизоафективний розлад, з першим епізодом (6A21.0) — ставлять особам, у яких симптоми відповідають усім критеріям «шизоафективного розладу», проте у попередній період особа ніколи не мала таких проявів.

Діагноз шизоафективного розладу, з першим епізодом ставлять у 4-х варіантах: з поточними симпто-

мами (6A21.00), з частковою ремісією (6A21.01), з повною ремісією (6A21.02) та неуточнений (6A21.0Z).

«Шизоафективний розлад, з багатьма епізодами» (6A21.1) ставлять як діагноз, коли особа відповідає усім діагностичним критеріям захворювання «шизоафективний розлад» та у попередній період мала епізоди, які відповідали усім критеріям цього захворювання зі значною ремісією симптомів між цими епізодами. В межах шизоафективного розладу з багатьма епізодами вирізняють стани з поточними симптомами (6A21.10), з частковою ремісією (6A21.11), з повною ремісією (6A21.12) та шизоафективний розлад неуточнений (6A21.1Z).

Шизоафективний розлад, безперервний (6A21.2) передбачає наявну патологію, яка відповідає усім критеріям шизоафективного розладу і відповідні симптоми виявлялися протягом усього перебігу хвороби (щонайменше один рік). Можливі короткі перерви, які характеризуються полегшенням симптомів.

Цей варіант шизоафективного розладу також діагностують з поточними симптомами (6A21.20), з частковою ремісією (6A21.21), з повною ремісією (6A21.22) або як неуточнений (6A21.2Z) (рис. 2).

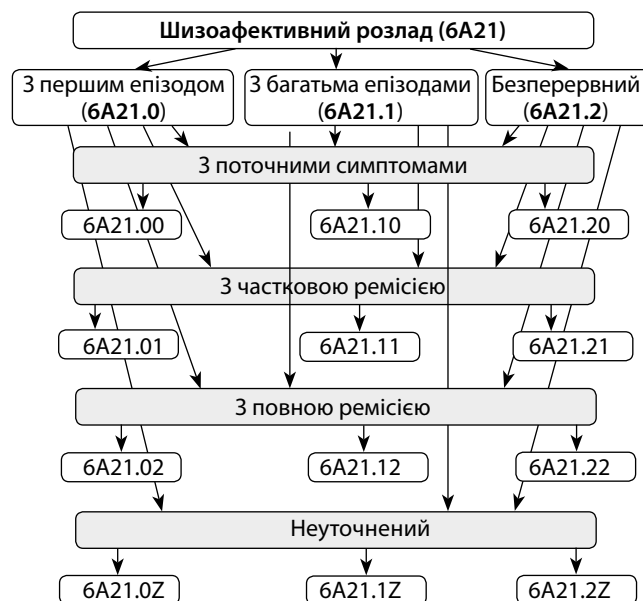


Рис. 2. Діагностичні шифри шизоафективного розладу в МКХ-11

Шизотиповий розлад (6A22) в МКХ-11 визначено як патологія зі стійкими ознаками (які зберігаються протягом декількох років) ексцентричності у поведінці, зовнішності та мовленні, що супроводжується порушеннями процесів пізнання та сприйняття, незвичними віруваннями та дискомфортом при комунікаціях, приглушенням або недоречним афектом, ангедонією. Психотичні ознаки (параноїдальні, маячні ідеї, галюцинації) також можуть бути, але їхня тривалість та інтенсивність не відповідає критеріям шизофренії, шизоафективного та маячного розладу.

Шизотиповий розлад спричиняє дистрес, порушує нормальну діяльність людини в її особистому, сімейному, соціальному, освітньому, професійному житті, а також негативно впливає на інші важливі аспекти її функціонування. До цієї категорії належить шизотиповий розлад особистості.

Наступною категорією цього блоку МКХ-11 є **гострий та минулий психотичний розлад (6A23)**, що характеризується появою гострих психотичних симптомів, яким не передують продромальний період та які досягають максимальної тяжкості протягом двох тижнів з моменту появи. Симптоми можуть охоплювати маячення, галюцинації, дезорганізованість мисленнєвих процесів, розгубленість або сплутаність свідомості, а також порушення афекту та настрою. Кататонічні психомоторні порушення також можуть бути. Симптоми захворювання є дуже мінливими, можуть змінюватися протягом дня. Тривалість одного епізоду не перевищує 3 місяці. Діагноз «гострий та минулий психотичний розлад» ставлять лише у тому разі, якщо вищезгадані симптоми не спричинені іншим медичним станом (наприклад, пухлиною мозку) чи дією лікарського засобу або іншої речовини на центральну нервову систему (наприклад, внаслідок вживання кортикостероїдів), включно з синдромом відміни (наприклад, алкогольний абстинентний синдром).

В рубриці гострий та минулий психотичний розлад з першим епізодом (6A23.0) виокремлюють стани: з першим епізодом, з поточними симптомами (6A23.00), з першим епізодом та частковою ремісією (6A23.01), з першим епізодом та повною ремісією (6A23.02), з першим епізодом неуточненим (6A23.0Z).

Усі перелічені коди використовують для позначення розладів у осіб, які відповідають усім діагностичним критеріям захворювання «гострий та минулий психотичний розлад», водночас раніше ніколи не мали такого епізоду.

В цій рубриці також визначений «гострий та минулий психотичний розлад з багатьма епізодами» (6A23.1), в межах якого вирізняють розлад з багатьма епізодами, з поточними симптомами (6A23.10), розлад з багатьма епізодами, з частковою ремісією (6A23.11), розлад з багатьма епізодами, з повною ремісією (6A23.12), а також розлад з багатьма епізодами, неуточнений (6A23.1Z) (рис. 3).

Діагноз **маячного розладу (6A24)** встановлюють, коли психічний розлад характеризується розвитком маячення або системи маячень, що зазвичай тривають щонайменше 3 місяці та довше, коли немає депресивного, маніакального або змішаного епізоду розладу настрою. Зміст маячень є різним у кожного конкретного пацієнта, проте характеризується стабільністю фабули, яка може з часом й видозмінюватися. Інших симптомів, характерних для шизофренії (наприклад, реалістичні стійкі галюцинації, негативні симптоми, дезорганізоване мислення або відчуття зовнішнього впливу, пасивності або контролю),

немає. Різноманітні форми порушень сприйняття (галюцинації, ілюзії, помилкове впізнавання незнайомих людей), тематично пов'язані з маяченням, є характерними для цього захворювання. Афект, мовлення та поведінка людини зазвичай залишаються в межах норми. Діагноз «маячний розлад» ставлять у випадку, якщо вищезгадані симптоми не спричинені іншим медичним станом (наприклад, пухлиною мозку) чи дією лікарського засобу або іншої речовини на центральну нервову систему (наприклад, внаслідок вживання кортикостероїдів), включно з синдромом відміни (наприклад, алкогольний абстинентний синдром).

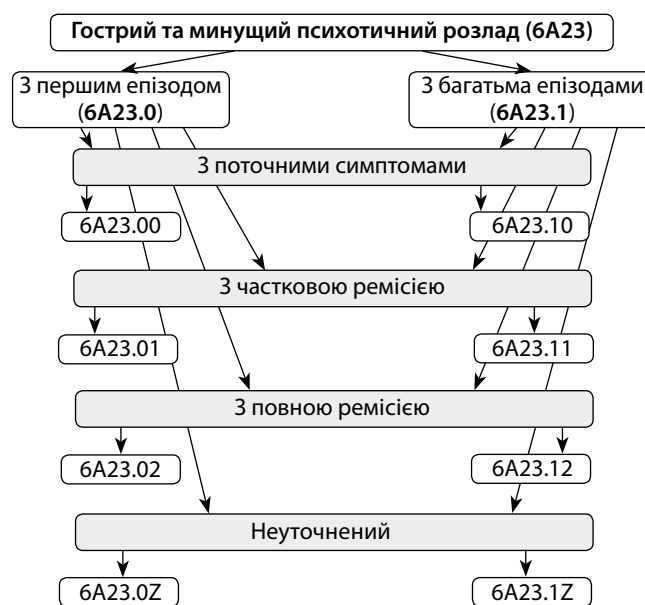


Рис. 3. Діагностичні шифри гострого та минулого психотичного розладу в МКХ-11

В межах цього діагнозу визначають маячний розлад з поточними симптомами (6A24.0); з частковою ремісією (6A24.1), з повною ремісією (6A24.2), а також маячний розлад неуточнений (6A24.Z) (рис. 4).

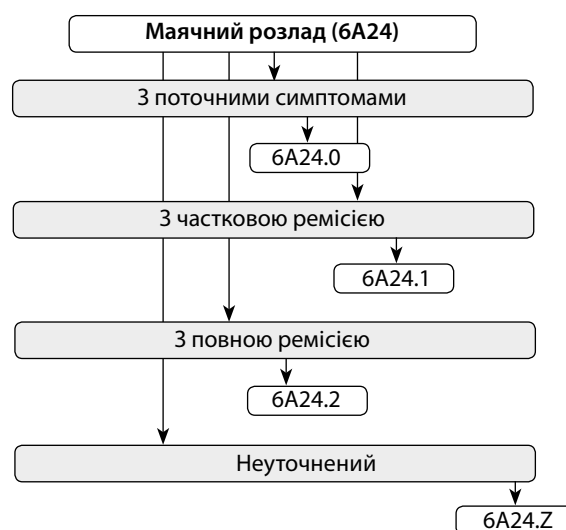


Рис. 4. Діагностичні шифри маячного розладу в МКХ-11

Наступною рубрикою цього блоку є «**симптоматичні прояви первинних психотичних розладів**» (6A25), які використовують для визначення поточної клінічної картини винятково у осіб з діагнозом «Шизофренія» або іншим первинним психотичним розладом. Ці категорії не придатні для визначення клінічної картини у осіб з будь-якими іншими захворюваннями. Окрім того, при визначенні клінічної картини пацієнта одночасно можна використовувати декілька категорій. Симптоми, що є прямим психопатологічним наслідком медичного стану чи фізичної травми, які не перелічені у блоці «психічні, поведінкові та нейророзвиткові розлади» (наприклад, пухлина мозку або черепно-мозкова травма), або які безпосередньо спричинені впливом лікарського засобу або іншої речовини на центральну нервову систему, включно з синдромом відміни, не можна вважати прикладами відповідних типів симптомів первинних психотичних розладів.

В межах симптоматичних проявів первинних психотичних розладів в цій рубриці діагностують:

- позитивні симптоми при первинних психотичних розладах (6A25.0)
- негативні симптоми при первинних психотичних розладах (6A25.1)
- симптоми депресивного настрою при первинних психотичних розладах (6A25.2)
- симптоми маніакального настрою (6A25.3)
- психомоторні симптоми при первинних психотичних розладах (6A25.4)
- когнітивні симптоми при первинних психотичних розладах (6A25.5) (рис. 5).

Отже, наведені дані свідчать, що в МКХ-11 немає підтипів шизофренії, розширені дименсiональний та динамічний підходи в діагностиці психозів.

Важливою особливістю МКХ-11 є можливість ретельної оцінки динаміки психотичного розладу у вигляді першого епізоду, багатьох епізодів, безперервного перебігу та визначення гостроти клінічних проявів.

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

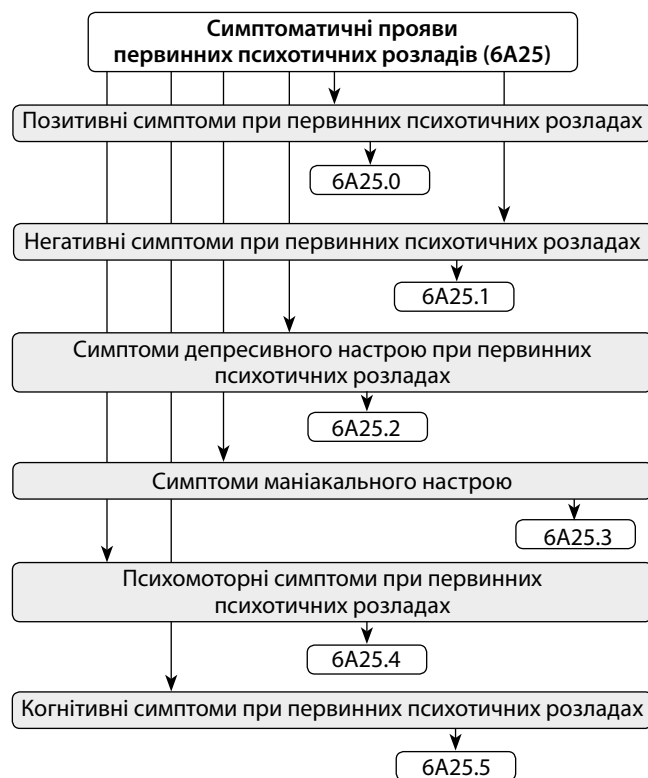


Рис. 5. Діагностичні шифри симптоматичних проявів первинних психотичних розладів в МКХ-11

Перелічені особливості мають поліпшити діагностику психотичних розладів та розкривають нові можливості для вдосконалення реабілітації та відновлення пацієнтів з психічними розладами.

Посилання

ICD-11 for Mortality and Morbidity Statistics, Charter 06; Geneva: World Health Organization; Version: 09/2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. URI: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>.

Надійшла до редакції 12.01.2022

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

*Н. П. Волошина, В. В. Васильовський, Т. В. Негреба, В. М. Кіржнер,
Т. М. Погуляєва, М. Є. Черненко, І. К. Волошин-Гапонов, К. О. Пісоцька*

КОРЕЛЯЦІЙНИЙ АНАЛІЗ МІЖ КЛІНІЧНИМИ ПОКАЗНИКАМИ ПРИ РІЗНИХ ТИПАХ ПЕРЕБІГУ РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ

*Н. П. Волошина, В. В. Васильовский, Т. В. Негреба, В. М. Киржнер,
Т. Н. Погуляева, М. Е. Черненко, И. К. Волошин-Гапонов, К. О. Песоцкая*

Корреляционный анализ между клиническими показателями при разных типах течения рассеянного склероза

*N. P. Voloshyna, V. V. Vasylovskyy, T. V. Negreba, V. M. Kirzhner,
T. M. Pogulyaeva, M. E. Chernenko, I. K. Voloshyn-Gaponov, K. O. Pisotska*

Correlation analysis between clinical indicators in different types of multiple sclerosis

Мета: оцінити вплив клінічних показників на характер прогнозу при різних типах перебігу розсіяного склерозу (РС) за допомогою кореляційного аналізу.

Проведено кореляційний аналіз між клінічними показниками, що характеризують різні часові етапи (преморбідний етап, дебют, ремісія після дебюту та рецидивуючий етап при рецидивуючому перебігу та вторинно-прогресивному перебігу (ВПП), етап прогресування при ВПП та первинно-прогресуючому перебігу РС. У графічній формі отримані структури, що вибірково об'єднують групи показників з високими зв'язками (0,95 і вище), зокрема клініко-статистичні синдроми, які у вигляді спеціальної мережі (*network*) являли собою систему відносин між клінічними симптомами (показниками) протягом всього періоду розвитку захворювання. В отриманих кореляційних структурах виокремлено два рівні організації зв'язків: внутрішньоетапний та міжетапний, які мають різну структурну організацію для різних типів перебігу РС. При кожному типі перебігу виокремлено три групи показників: перша група (так звані «центри впливу», або «інтегратори») включає показники, від яких стрілки спрямовані до інших симптомів; друга група (так звані «керовані» показники), які «акумулюють» впливи ззовні; третя група (так звані «транзитні» показники), які одночасно мають як зв'язки впливу, так і керовані зв'язки, тобто рівною мірою поєднують в собі два альтернативні варіанти. Взаємозв'язки між зазначеними групами показників, що мають різне інформаційне значення, визначили подальший характер прогнозу.

Проведене дослідження дало змогу довести, що формування прогнозу в рамках єдиної нозологічної форми (РС) відбувається в результаті складної багаторівневої структурної реорганізації кореляційних зв'язків між окремими клінічними показниками як на різних часових етапах, так і при різних типах перебігу захворювання.

Ключові слова: розсіяний склероз, часові етапи перебігу, типи перебігу РС, прогноз, кореляційний аналіз, клініко-статистичні синдроми

Цель: оценить влияние клинических показателей на характер прогноза при разных типах течения рассеянного склероза (РС) с помощью корреляционного анализа.

Проведен корреляционный анализ между клиническими показателями, характеризующими различные временные этапы (преморбидный этап, дебют, ремиссия после дебюта и рецидивующий этап при рецидивующем течении и вторично-прогрессирующем течении (ВПП), этап прогрессирования при ВПП и первично-прогрессирующем течении РС. В графической форме получены структуры, избирательно объединяющие группы показателей с высокими связями (0,95 и выше) в так называемые клинико-статистические синдромы, которые в виде специальной сети (*network*) представляли собой систему отношений между клиническими симптомами (показателями) в течение всего периода развития заболевания. В полученных корреляционных структурах выделено два уровня организации связей: внутретапный и межэтапный, имеющие различную структурную организацию для разных типов течения РС. При каждом типе течения выделены три группы показателей: первая группа (так называемые «центры влияния», или «интеграторы») включает показатели, от которых стрелки направлены к другим симптомам; вторая группа (так называемые «управляемые» показатели), которые «аккумулируют» приходящие извне влияния; третья группа (так называемые «транзитные» показатели), которые одновременно обладают как связями влияния, так и управляемыми связями, т. е. в равной степени совмещают в себе два альтернативных варианта. Взаимосвязи между указанными группами показателей, имеющих различное информационное значение, определяли дальнейший характер прогноза.

Проведенное исследование позволило доказать, что формирование прогноза в рамках единой нозологической формы (РС) происходит в результате сложной многоуровневой структурной реорганизации корреляционных связей между отдельными клиническими показателями, как на различных временных этапах, так и при разных типах течения заболевания.

Ключевые слова: рассеянный склероз, временные этапы течения, типы течения РС, прогноз, корреляционный анализ, клинико-статистические синдромы

Objective: to assess the influence of clinical indicators on the nature of the prognosis for different types of multiple sclerosis (MS) using correlation analysis

Correlation analysis was carried out between clinical indicators characterizing different time stages (premorbid stage, debut, remission after debut and recurrent stage in recurrent and secondary-progressive (SP), progression stage in SP and primary progressive course of MS. In graphical form, structures were obtained that selectively unite groups of indicators with high connections (0.95 and higher) in the so-called clinical and statistical syndromes, which in the form of a special network were a system of connections between clinical symptoms (indicators) during the entire period of the disease development. In the obtained correlation structures, two levels of organization of connections were distinguished: intra-stage and inter-stage, which have different structural organization for different types of MS flow. For each type of course, three groups of indicators are identified: the first group (the so-called "centers of influence") includes indicators from which the arrows are directed to other symptoms; the second group (the so-called "controlled" indicators), which "accumulate" incoming influences from the outside; the third group (the so-called "transit" indicators), which simultaneously have both influence networks and controlled networks, i. e. equally combine two alternative options. Analysis of the connections between the indicated groups of indicators with different informational value determined the further nature of the forecast.

The study made it possible to prove that the formation of a prognosis within the framework of a single nosological form (MS) occurs as a result of a complex multilevel structural reorganization of correlations between individual clinical indicators, both at different time stages and with different types of the course of the disease.

Key words: multiple sclerosis, time stages of the course, types of MS course, prognosis, correlation analysis, clinical and statistical syndromes

Апостеріорне (тобто передбачуване) визначення характеру прогнозу при РС з урахуванням типів, часових етапів та варіантів його перебігу є складним завданням, що потребує обґрунтованого підходу до аналізу клінічної симптоматики в процесі розвитку захворювання. Характер прогнозу визначається індивідуально на основі цілісної картини перебігу захворювання та залежить від безлічі факторів, що взаємодіють між собою у різних часових режимах [1, 2].

В клінічній практиці зв'язки між симптомами (синдромами) можна розглядати як модель відносин між механізмами, що лежать в основі їх виникнення. Одним із інструментів для їх вивчення є клініко-математичний аналіз кореляцій, який дає змогу побудувати систему зв'язків між різними клінічними показниками протягом усього періоду розвитку захворювання з урахуванням різних етапів його перебігу.

Мета дослідження: оцінити вплив клінічних показників на характер прогнозу при різних типах перебігу розсіяного склерозу за допомогою методу кореляційного аналізу.

Кореляційний аналіз дає змогу вибірково поєднати групи показників у так звані клініко-статистичні синдроми, які у вигляді спеціальної мережі (*network*) є системою зв'язків між клінічними симптомами (показниками), що характеризують різні часові етапи перебігу захворювання. У наших дослідженнях кореляційні мережі будували за допомогою програми "OriginPro" 8.6, де кожній ознаці відповідає точка на площині та дві точки, з'єднані лінією, якщо кореляція між ними є вищою за заданий рівень [3, 4].

Результати кореляційного аналізу при кожному типі перебігу РС (рецидивуючий перебіг (РП) — 80 хворих, вторинно-прогресивний перебіг (ВПП) — 140 хворих, первинно-прогресивний перебіг (ППП) — 60 хворих) наведені в графічній формі у вигляді структур, вершини яких відповідають показникам, що характеризують різні етапи перебігу захворювання з урахуванням часового фактора, а ребра — надсильним кореляційним зв'язкам, абсолютні величини яких становили 0,95 і вище. Під час оцінювання сили зв'язку має значення абсолютна величина кореляції. Напрямок стрілок завжди йде від показника з меншим номером до більшого. Під час аналізу мережі звертають увагу на показники (вершини мережі), які найбільше залучені у процес, тобто мають найбільшу кількість вхідних або вихідних стрілок. Навпаки, показники з мінімальною кількістю стрілок або їх браком є незалежними від групи. Також важливо відзначити, що мережа може розпадатись на дві (або більше) окремих мереж. Це означає, що в мережній системі показників є кілька незалежних одна від одної підсистем.

Для встановлення зв'язків між клінічними показниками, що вивчали, на різних етапах перебігу РС використаний коефіцієнт Юла, який є аналогом коефіцієнта кореляції для ознак, що набувають величини 0 і 1 [3].

У кожній із трьох структур (рис. 1—3) можна виокремити три групи показників, що мають різне інформаційне значення. Першу групу становлять показники, від яких стрілки прямують до інших симптомів (так звані «центри впливу», або «інтегратори»). Друга група охоплює показники, які «акумулюють» впливи, що надходять ззовні (так звані «керовані»). Третя група показників (так звані «транзитні») одночасно має як зв'язки впливу, так і керовані зв'язки, тобто, рівною мірою поєднує у собі два альтернативні варіанти.

Під час проведення порівняльного аналізу кількості надсильних зв'язків при різних типах перебігу РС, залучених у побудову кореляційних структур, виявлено їхнє значне переважання при ППП, порівняно з РП і, особливо, з ВВП (табл. 1).

Таблиця 1. Частота надсильних кореляційних зв'язків між клінічними показниками при різних типах перебігу розсіяного склерозу

Тип перебігу	Кількість показників з надсильними зв'язками, %
Рецидивуючий	39,7
Вторинно-прогресивний	29,9
Первинно-прогресивний	60,0

Структура зв'язків за своїм інформаційним значенням також була різною: для інтеграторів і керованих зв'язків не залежала від типу перебігу; для «транзитних зв'язків» спостерігалася вдвічі рідше при ВПП (табл. 2).

Таблиця 2. Розподіл надсильних кореляційних зв'язків з різним інформаційним значенням при різних типах перебігу розсіяного склерозу

Характер зв'язків	Тип перебігу		
	РП, %	ВПП, %	ППП, %
«інтегратори»	38,7	42,3	43,6
«керовані»	45,1	50,0	41,0
«транзитні»	16,1	7,7	15,4

За допомогою спеціально розробленої анкети були виокремлені та структуровані різні часові етапи для різних типів перебігу РС [5]:

— **доклінічний етап** (преморбідний анамнез і фактори ризику, які безпосередньо виникають перед дебютом) — для усіх типів перебігу РС;

— **характеристика дебютів** (вік початку захворювання, частота зустрічальності та клінічна структура провідних синдромів дебюту, темпи розвитку дебюту, його тяжкість і тривалість, повноцінність та тривалість клінічних ремісій після дебюту) — для усіх типів перебігу РС;

— **характеристика рецидивуючого етапу (РЕ)** (тривалість етапу, тяжкість, тривалість і темпи формування неврологічної симптоматики при різних рецидивах, частота провідних синдромів на цьому етапі, тривалість і повнота клінічних ремісій між рецидивами, ступінь накопичення неврологічного

дефіциту за даними шкали інвалідизації EDSS) — для хворих з РП і ВПП;

— **характеристика етапів прогресування** (шляхи формування, варіанти прогресування, ступінь інвалідизації за шкалою EDSS) — для прогресивних типів перебігу — ВПП та ППП;

— **прогноз** (сприятливий та невизначений для РП, несприятливий та невизначений для ВПП та ППП).

Структури кореляційних зв'язків були утворені вибірково залученням клінічних показників, що виникають на кожному часовому етапі, при різних типах перебігу РС.

При рецидивуючому перебігу (рис. 1):

— **доклінічний етап IA** (преморбідний анамнез): 5 — кір, 6 — краснуха, 7 — вітрянка, 8 — паротит, 9 — герпетичні інфекції, 10 — хвороба Боткіна, 11 — часті фолікулярні ангіни, 12 — отогенні процеси, 13 — синусити, 14 — тяжкий вірусний грип, 15 — гострі респіраторно-вірусні інфекції, 16 — немає вищезгаданих захворювань, 17 — алергічні реакції, 18 — хронічна соматична патологія, 19 — оперативні втручання, 20 — тяжкі черепно-мозкові травми (ЧМТ), 21 — інші захворювання;

— **доклінічний етап IB** (фактори ризику, які безпосередньо виникають перед дебютом): 22 — немає видимих факторів ризику, 23 — перенесені інфекції, 24 — емоційний стрес, 25 — ЧМТ та спинальні травми, 26 — фізична перевтома, переохолодження, 27 — хірургічні втручання, 28 — щеплення, 29 — вагітність, пологи, аборти, 30 — провісники дебюту у вигляді різних суб'єктивних та об'єктивних симптомів та синдромів, що виникають перед дебютом;

— **характеристика дебюту — етап IIA**: 31 — моносиндромний (один синдром); 32 — олігосиндромний (2—3 синдроми); 33 — полісиндромний (4 і більше синдромів); 34 — легка тяжкість дебюту, 35 — середня тяжкість дебюту, 36 — тяжкий дебют, 37 — блискавичні темпи формування клінічної симптоматики (від кількох годин — до доби), 38 — швидкі темпи формування клінічної симптоматики (до 7 днів), 39 — поступові темпи формування клінічної симптоматики (до 1 місяця), 40 — уповільнені темпи формування клінічної симптоматики (1 місяць і більше), 41 — коротка тривалість дебюту (до 1 місяця), 42 — середня тривалість дебюту (до 2-х місяців), 43 — тривалий дебют (понад 2 місяці), 44 — повна ремісія після дебюту, 45 — неповна ремісія після дебюту, 46 — коротка ремісія після дебюту (до 6 місяців); 47 — середня тривалість ремісії після дебюту (до 3-х років); 48 — тривала ремісія після дебюту (3 і більше років);

— **синдроми дебюту — етап IIB**: 49 — гострий ретробульбарний неврит, 50 — ураження пірамідної системи, 51 — ураження провідників чутливості, 52 — ураження шляхів мозочка, 53 — ураження черепно-мозкових нервів, 54 — ураження функції тазових органів, 55 — синдром хронічної втоми, 56 — атипові симптоми та синдроми;

— **рецидивуючий етап — III-й**: 57 — легкі рецидиви, 58 — рецидиви середньої тяжкості, 59 — тяжкі

рецидиви, 60 — тенденція до обтяження рецидивів, 61 — короткі рецидиви (до 1 місяця), 62 — рецидиви середньої тривалості (до 2-х місяців), 63 — тривалі рецидиви (понад 2 місяці), 64 — тенденція до збільшення тривалості рецидивів, 65 — блискавичні темпи розвитку рецидивів (від кількох годин — до доби), 66 — швидкі темпи розвитку рецидивів (до 7 днів), 67 — поступові темпи розвитку рецидивів (до 1 місяця), 68 — уповільнені темпи розвитку рецидивів (понад 1 місяця); 69 — чергування різних темпів; 70 — повні ремісії між рецидивами; 71 — неповні ремісії між рецидивами; 72 — переважання неповних ремісій з перебігом РЕ; 74 — ремісії середньої тривалості між рецидивами (від 6 місяців до 3-х років), 75 — тривалі ремісії між рецидивами (понад 3 роки), 76 — чергування ремісій різної тривалості між рецидивами;

— **прогноз — IV етап**: 77 — сприятливий, 78 — невизначений.

При вторинно-прогресивному перебігу (рис. 2):

— **доклінічний етап — IA** (преморбідний анамнез) і **IB** (фактори ризику, які безпосередньо виникають перед дебютом);

— **етап IIA** (характеристика дебюту), **етап IIB** (синдроми дебюту) відповідають показникам 5—56 при РП;

— **рецидивуючий етап — III-й**, з одного боку, включає показники, аналогічні при РП (57—76), з другого боку — показники, що характеризують особливості перебігу при ВПП (77—81): 77 — перехід до етапу вторинного прогресування безпосередньо за ремісією після дебюту, 78 — перехід до етапу вторинного прогресування після РЕ, 79 — короткий РЕ, 80 — середня тривалість РЕ, 81 — тривалий РЕ;

— **етап прогресування — IV**: 82 — поступовий варіант прогресування, 83 — рецидивуючий варіант прогресування, 84 — неухильний варіант прогресування; 85 — чергування різних варіантів прогресування;

— **прогноз — V етап**: 86 — несприятливий, 87 — невизначений.

При первинно-прогресивному перебігу (рис. 3):

— **доклінічний етап IA** (преморбідний анамнез), який відповідає аналогічним показникам 5—21 при РП і ВПП;

— **доклінічний етап IB** (фактори ризику, які безпосередньо виникають перед дебютом): 22 — немає видимих факторів ризику, 23 — перенесені інфекції, 24 — емоційний стрес, 25 — фізична перевтома, переохолодження, 26 — ЧМТ і спинальні травми, 27 — хірургічні втручання, 28 — щеплення, 29 — вагітність, пологи, аборти, 30 — інші захворювання, 31 — провісники дебюту у вигляді різних суб'єктивних та об'єктивних симптомів та синдромів, що виникають перед дебютом;

— **характеристика дебюту — етап IIA**: 32 — моносиндромний (один синдром), 33 — олігосиндромний (2—3 синдроми), 34 — полісиндромний (4 і більше синдромів), 35 — легка тяжкість дебюту, 36 — середня тяжкість дебюту, 37 — тяжкий дебют, 38 — блиска-

вичні темпи формування клінічної симптоматики (від декількох годин — до доби), 39 — швидкі темпи формування клінічної симптоматики (до 7 днів), 40 — поступові темпи формування клінічної симптоматики (до 1 місяця); 41 — уповільнені темпи формування клінічної симптоматики (1 місяць і більше); 42 — коротка тривалість дебюту (до 1 місяця); 43 — середня тривалість дебюту (до 2-х місяців), 44 — тривалий дебют (понад 2 місяці), 45 — подальше прогресування після невизначеного за тривалістю дебюту;

— **синдроми дебюту — IIB етап:** 46 — часткова атрофія дисків зорових нервів; 47 — ураження пірамідної системи; 48 — ураження провідників чутливості, 49 — ураження шляхів мозочка, 50 — ураження черепно-мозкових нервів, 51 — ураження функції тазових органів, 52 — синдром хронічної втоми, 53 — атипові симптоми та синдроми;

— **шляхи формування етапу первинного прогресування — III етап:** 54 — подальше прогресування безпосередньо після дебюту, 55 — вихід із дебюту через етап стабілізації (СТБ), 56 — коротка тривалість етапу СТБ після дебюту (до 6 місяців), 57 — середня тривалість етапу СТБ після дебюту (від 6 місяців до 3 років), 58 — тривалий етап СТБ після дебюту (понад 3 роки);

— **етап прогресування — IV:** 59 — поступовий варіант прогресування, 60 — рецидивуючий варіант прогресування, 61 — неухильний варіант прогресування, 62 — чергування різних варіантів прогресування, 63 — послідовна зміна варіантів прогресування;

— **прогноз — V етап:** 64 — несприятливий, 65 — невизначений.

Кореляційна структура при РП включає 31 (39,7 %) із 78 (100 %) клінічних показників (див. рис. 1).

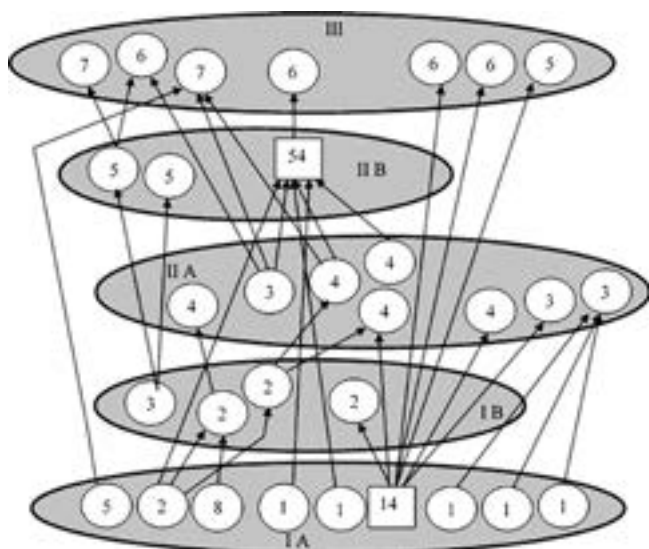


Рис. 1. Структура кореляційних зв'язків між клінічними показниками на різних часових етапах при РП (рівень кореляційних зв'язків — 0,95 і вище, симптоми в квадраті мають найбільшу кількість зв'язків)

На етапі I A показники преморбідного анамнезу (9) поширюють свій вплив на всі наступні етапи пе-

ребігу захворювання. Поряд з дитячими інфекціями, хворобою Боткіна, низкою захворювань ЛОР-органів як потужних «центрів впливу» (симптомів «інтеграторів») слід виокремити тяжкий вірусний грип (14) і ЧМТ (20), зв'язки яких варті особливої уваги. Зокрема, вірусний грип (14) взаємодіє: з фізичною перевтомою та/або переохолодженням (26) на етапі I B; полісиндромним дебютом (33), уповільненими темпами формування клінічної симптоматики у дебюті (40), тривалим дебютом (43) на етапі II A; тяжкими рецидивами (59), тенденцією до їх обтяження (60), уповільненими темпами входження до рецидивів (68) на III PE.

Простежений «ланцюжок» взаємозв'язків між етапами I A, I B, II A, III дає змогу стверджувати, що тяжкий вірусний грип, перенесений у преморбідному анамнезі, навіть у хворих з доброякісним РП РС, може виступати як тригер, здатний негативно впливати на подальший розвиток процесу і бути фактором ризику його трансформації у ВПП. Другий «центр впливу» — ЧМТ, перенесені в преморбідному анамнезі (20) на етапі I B, через «транзитні» симптоми 24 (емоційний стрес) та 28 (щеплення) впливає на такі параметри II A етапу: середня тривалість дебюту (42), уповільнені темпи розвитку дебюту (40) та неповна ремісія після дебюту (45). У свою чергу, «транзитний» 45-й показник взаємодіє з показником 54 (порушення функції тазових органів у дебюті) на етапі IIB та показником 71 (неповні ремісії між рецидивами) на III етапі. Крім того, серед параметрів, які характеризують преморбідний анамнез, варті уваги кореляційні зв'язки між хворобою Боткіна (10), синуситами (13) та алергічними реакціями (17), з одного боку, і ключовим прогностичним показником, а саме тяжкий дебют (36) на II A етапі; з другого боку; між кіром (5) і неповною ремісією між рецидивами (71) на III PE. На етапі I B «транзитний» показник 24 (емоційний стрес) взаємодіє на етапі II A з несприятливими прогностичними показниками 40 (уповільнені темпи розвитку дебюту) та «транзитним» показником 45 (неповна ремісія після дебюту); показник 30 (провісники дебюту) впливає на виникнення таких синдромів дебюту: 55 (синдром патологічної втоми) та 56 (атипові синдроми). На етапі II A лише 3 із 8 показників (35, 45, 47) взаємодіють як з показниками II B етапу (54, 55, 56), так із показниками III-го етапу (62, 71). Зокрема, при дебюті середнього ступеня тяжкості (35) підвищується ймовірність виникнення несприятливого синдрому — порушення функції тазових органів (54) на етапі IIB; на III-му етапі найчастіше спостерігаються середня тривалість рецидивів (62) та неповні ремісії між рецидивами (71). Показник 45 (неповна ремісія після дебюту) одночасно взаємодіє з симптомом порушень функції тазових органів (54) на етапі IIB та неповними ремісіями між рецидивами (71) на III-му етапі. Показник 47 (середня тривалість ремісії після дебюту) також, як 35 і 45 симптоми впливають на порушення функції тазових органів (54) на етапі IIB. На цьому етапі (IIB) — (54) — сфінктерні порушення, (56) — атипові синдроми дебюту

за допомогою «транзитних» зв'язків впливають на показники III-го етапу: симптом 54 взаємодіє з поступовими темпами розвитку рецидивів (67), 56 — з рецидивами середньої тривалості (62) та повними ремісіями між рецидивами (70). Виняток становить останній V етап (77 — сприятливий прогноз, 78 — невизначений прогноз), який не пов'язаний високим рівнем кореляцій із показниками попередніх етапів.

Структура кореляційних зв'язків при **вторинно-прогресивному перебігу** включає 26 (29,9 %) із 87 клінічних показників (рис. 2).

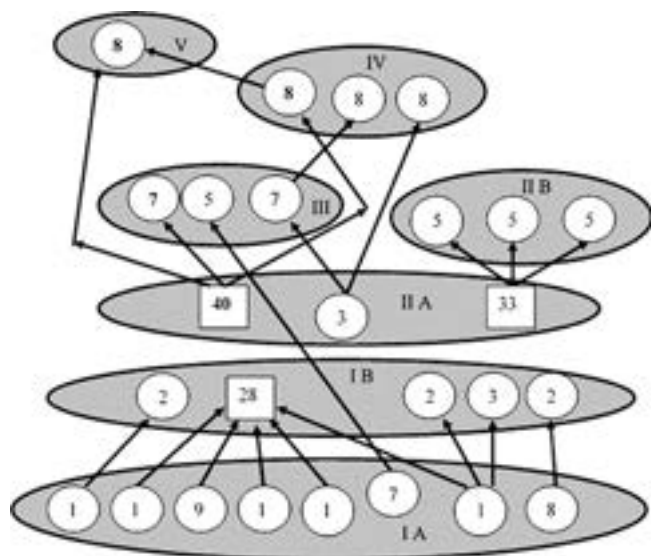


Рис. 2. Структура кореляційних зв'язків між клінічними показниками на різних часових етапах при ВПП (рівень кореляційних зв'язків — 0,95 і вище, симптоми в квадраті мають найбільшу кількість зв'язків)

На доклінічному етапі (IA) симптоми преморбідного анамнезу — дитячі інфекції, захворювання ЛОР-органів, алергічні реакції виступають як «інтегратори» щодо параметрів групи етапу IB. Слід наголосити, що всі показники цього етапу є «керованими» симптомами, які не мають достовірних кореляцій і не впливають на наступні етапи перебігу захворювання. Отже, якщо припустити, що низка захворювань у преморбідному анамнезі як тригери і запускає процес, то його подальший розвиток перебуває під впливом факторів, які не відображені у наведеній схемі. Крім того, пояснити наявність кореляційних зв'язків між етапами IA і IB, тобто, захворюваннями у відносно віддаленому преморбідному анамнезі і безпосередньо перед дебютом, досить складно, оскільки попередні захворювання, зазвичай, не потенціюють появу більш пізніх.

Подібні суперечності, отримані під час проведення неформального аналізу, потребують подальшого поглибленого вивчення. В свою чергу, група клінічних показників етапу IIA як симптоми-«інтегратори» надають значний вплив на подальший процес розвитку захворювання, зокрема і IIB, III, IV, V етапи. Зокрема, на етапі IIB такі синдроми дебюту: (50) — ураження пірамідного тракту, (54) —

сфінктерні порушення і (56) — атипові синдроми дебюту виступають тільки як «керовані» за допомогою кореляційних зв'язків з полісиндромним дебютом (33) на етапі IIA. На III етапі неповні ремісії між рецидивами (71) є «транзитним» показником між блискавичними темпами розвитку дебюту (37) на етапі IIA та рецидивуючим варіантом прогресування (83) на етапі IV. Як «керовані» симптоми на III етапі виступають тяжкі рецидиви (59) і перехід до етапу прогресування через ремісію після дебюту (77), які в першому випадку пов'язані з показником 7 (вітряна віспа) на доклінічному етапі IA, а в другому випадку — з показником 40 (уповільнені темпи розвитку дебюту) на IIA етапі. Етап IV включає показники, що характеризують різні варіанти прогресування (82 — поступовий, 83 — рецидивуючий, 84 — неухильний). Поступовий та рецидивуючий належать до «керованих» симптомів і взаємодіють із блискавичними темпами розвитку дебюту (37) на етапі IIA та неповними ремісіями між рецидивами (71) на III-му етапі відповідно. Неухильний варіант прогресування (84), як найбільш несприятливий прогностичний показник, має «транзитний» характер і взаємодіє, з одного боку, з уповільненими темпами розвитку дебюту (40) на етапі IIA, а з другого боку, з несприятливим прогнозом (86) на V етапі.

При **первинно-прогресивному перебігу** структура кореляційних зв'язків включає 39 (60,0 %) з 65 клінічних показників (рис. 3).

При цьому типі перебігу параметри IA етапу, на відміну від структури зв'язків при ВПП, представлені іншим спектром і як симптоми-«інтегратори» вибірково взаємодіють з IB, IIA, III і IV етапами.

На етапі IIA полісиндромний дебют (34) як симптом-«інтегратор» має високі кореляційні зв'язки з «керованими» показниками на етапі IIB — ураженнями пірамідної системи (47), черепно-мозкових нервів (50) і функції тазових органів (51); дебюту середньої тривалості (43) і тривалі (44) тісно корелюють з виходом з дебюту в етап СТБ (55), коротким (56) і тривалим (58) етапами СТБ, а показник (45) — подальше прогресування після невизначеного за тривалістю дебюту на III етапі тісно пов'язаний з показником (54) — подальше прогресування безпосередньо після дебюту, минаючи період СТБ. У свою чергу, синдроми дебюту (етап IIB), за винятком показника (47) — ураження пірамідної системи, не впливають на показники III етапу.

Отже, при ППП показники IIA етапу тісно корелюють із наступними етапами перебігу РС, поширюючи свій вплив за допомогою «транзитних» симптомів на кінцевий характер прогнозу: через III етап за допомогою показника (57) — середня тривалість етапу СТБ після дебюту до невизначеного прогнозу (65) і на IV етапі показники (59—63) через неухильний варіант прогресування (61) до несприятливого прогнозу (64).

Отже, проведений кореляційний аналіз із викремленням надсильних зв'язків між клінічними показниками, що характеризують часові етапи

для різних типів перебігу РС, показав їх різну структурну організацію.

У кореляційній структурі при РП простежується багатоступінчастий та вибірковий взаємозв'язок трьох класів показників («інтеграторів», «керованих», «транзитних») між різними часовими етапами РП РС.

При цьому типі перебігу простежуються міцні кореляційні зв'язки між симптомами «інтеграторами» преморбідного анамнезу та наступними етапами перебігу РС — характеристикою дебюту (IIA), синдромом дебюту (IIB), рецидивуючим етапом (III). У свою чергу, синдроми дебюту на етапі IIB виступають як «транзитні» показники. З одного боку, вони «акумулюють» вплив більш ранніх етапів (IA, IB, IIA) — преморбідного анамнезу (12, 15, 20), провісників дебюту (30), характеристики дебюту (35, 45, 47); з другого боку, «трансляють» ці впливи на групу показників (62, 67, 70) завершального рецидивуючого етапу (III).

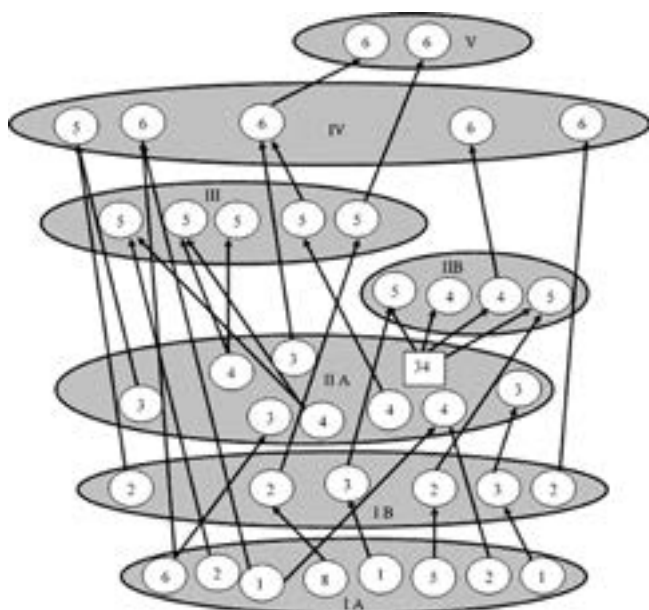


Рис. 3. Структура кореляційних зв'язків між клінічними показниками на різних часових етапах при ППП (рівень кореляційних зв'язків — 0,95 і вище, симптоми в квадраті мають найбільшу кількість зв'язків)

Принципова відмінність у побудові структур зв'язків при прогредієнтних типах перебігу від РП полягає в тому, що синдроми дебюту на IIB етапі при ВПП та ППП є «керованими» симптомами, тоді як при РП ці показники мають «транзитний» характер. Це може свідчити про те, що клінічна симптоматика в дебютах при ВПП та ППП відіграє менш значущу роль для подальшого розвитку процесу порівняно з РП. Роль РЕ (III) в структурах кореляційних зв'язків для ВПП та РП також різна. Якщо для ВПП ця група параметрів «керується» тільки етапом IIA, то при РП показники цього етапу пов'язані кореляційними зв'язками з усіма попередніми етапами перебігу захворювання, але при цьому вони не впливають на характер кінцевого прогнозу. Відмінною особливістю при ВПП та ППП, на відміну від РП, є також

наявність значущих кореляцій між кінцевим етапом — прогнозом та попередніми етапами перебігу захворювання. При ВПП представлений лише один варіант прогнозу — несприятливий, який визначається неухильним варіантом прогресування (етап IV) та сповільненими темпами формування клінічної симптоматики у дебюті (етап IIA). При ППП, як і при ВПП, неухильний варіант прогресування (етап IV) впливає на формування несприятливого прогнозу, тоді як невизначений прогноз залежить від середньої тривалості етапу СТБ на етапі III (шляхи формування первинного прогресування). Отримані дані про наявні достовірні зв'язки між різними варіантами прогнозу та зазначеними показниками при ВПП та ППП повністю відповідає нашим клінічним даним.

Отже, проведений клініко-математичний аналіз свідчить про те, що в межах єдиної нозологічної форми (РС), але при різних типах його перебігу відбувається складна структурна реорганізація кореляційних зв'язків з виокремленням внутрішньо-етапного та міжетапного рівнів організації зв'язків як для окремих клінічних показників, так і для різних етапів перебігу захворювання.

Список літератури

1. Негреба Т. В. Течение и прогноз современных форм рассеянного склероза : Авторське право на науковий твір № 30251 від 15.09.2009.
2. Василовський В. В. Прогредієнтні типи перебігу розсіяного склерозу: клініко-патогенетична характеристика перебігу, прогноз та нові підходи до стратегії лікування : дис. на здобуття ступеня д-ра мед. наук / Віталій Вадимович Василовський. Харків, 2019. 467 с.
3. Айвазян С. А. Прикладная статистика: Исследование зависимостей / С. А. Айвазян, И. С. Енюков, Л. Д. Мешалкин. Москва : Финансы и статистика. 1985. 472 с.
4. Зайцев В. М. Прикладная медицинская статистика / В. М. Зайцев, В. Г. Лифляндский, В. И. Маринкин. СПб. : Фолиант, 2003. 428 с.
5. Негреба Т. В. Клінічна діагностика різних типів перебігу розсіяного склерозу. Збірка анкет : Авторське право на науковий твір № 8675 від 31.10.2003.
6. Прогностичні критерії при різних типах перебігу розсіяного склерозу / Н. П. Волошина, Т. В. Негреба, І. Л. Левченко, Т. М. Ткачова, О. В. Єгоркіна : Авторське право на науковий твір № 39160 від 14.07.2011 р.
7. Дифференциально-диагностические критерии неблагоприятного прогноза при прогредієнтних типах течения рассеянного склероза / В. В. Василовський, Н. П. Волошина, Т. В. Негреба, В. М. Киржнер // Український вісник психоневрології. 2017. Т. 25, вип. 1 (90). С. 71—72.
8. Василовський В. В. Особенности течения и прогноз при прогредієнтних формах рассеянного склероза // В. В. Василовський, Т. В. Негреба, І. Л. Левченко // Матеріали XIX Всероссийской конференции «Нейроиммунология. Рассеянный склероз» (23—26.05.2013 г. Санкт-Петербург) // Нейроиммунология. 2013. Т. XI, № 1—2. С. 31—32.
9. Клиническая характеристика дебютов рассеянного склероза при разных типах течения с учетом текущего прогноза / Н. П. Волошина, В. В. Василовський, Т. В. Негреба [и др.] // Украинский неврологический журнал. 2013. № 4 (29). С. 7—13.

References

1. Negreba T. V. Techenie i prognoz sovremennyih form rasseyannogo skleroza : Avtorske pravo na naukoviy tvir No. 30251 vld 15.09.2009.
2. Vasylovskiy V. V. Prohredientni typy perebihu rozsia-noho skleroza: kliniko-patohenetichna kharakterystyka pere-bihu, prohnos ta novi pidkhody do stratehii likuvannia : dys. na zdobuttia stupenia d-ra med. nauk / Vitalii Vadymovych Vasylovskiy. Kharkiv, 2019. 467 s.
3. Ayvazyan S. A., Enyukov I. S., Meshalkin L. D. Priklad-naya statistika: Issledovanie zavisimostey. Moskva : Finansyi i statistika. 1985. 472 s.
4. Zaytsev V. M., Lifyandskiy V. G., Marinkin V. I. Prikladnaya meditsinskaya statistika. SPb. : Foliant, 2003. 428 s.
5. Negreba T. V. Klinichna diahnozyka riznykh typiv perebihu rozsia-noho skleroza. Zbirka anket : Avtorske pravo na naukoviy tvir No. 8675 vid 31.10.2003.
6. Prohnostychni kryterii pry riznykh typakh perebihu rozsia-noho skleroza / N. P. Voloshyna, T. V. Negreba, I. L. Levchenko,

T. M. Tkachova, O. V. Yehorkina : Avtorske pravo na naukoviy tvir No. 39160 vid 14.07.2011 r.

7. Vasilovskiy V. V., Voloshina N. P., Negreba T. V., Kirzhner V. M. Differentsialno-diagnosticskie kriterii neblagopriyat-nogo prognoza pri progredientnykh tipakh techeniya rasseyan-nogo skleroza. Ukrainskiy visnyk psikhonevrolohi. 2017. T. 25, vip. 1 (90). S. 71—72.

8. Vasilovskiy V. V., Negreba T. V., Levchenko I. L. Oso-bennosti techeniya i prognoz pri progredientnykh formah rasseyannogo skleroza. Materialy Hh Vserossiyskoy kon-ferentsii «Neyroimmunologiya. Rasseyannyi skleroz» (23—26.05.2013 g. Sankt-Peterburg). Neyroimmunologiya. 2013. T. Hh, No. 1—2. S. 31—32.

9. Voloshina N. P., Vasilovskiy V. V., Negreba T. V. i dr. Klini-cheskaya kharakteristika debyutov rasseyannogo skleroza pri raznykh tipakh techeniya s uchetom tekushego prognoza. Ukrainskiy nevrologicheskii zhurnal. 2013. No. 4 (29). S. 7—13.

Надійшла до редакції 14.01.2022

Відомості про авторів:

ВОЛОШИНА Наталія Петрівна, доктор медичних наук, професор, завідувачка відділу аутоімунних і дегенеративних захворювань нервової системи. Центр розсіяного склерозу*; e-mail: proapril@ukr.net

ВАСИЛОВСЬКИЙ Віталій Вадимович, доктор медичних наук, завідувач відділення аутоімунних і дегенеративних захворювань нервової системи*; e-mail: vvasyllovskyy72@gmail.com

НЕГРЕБА Тетяна Валер'янівна, кандидат медичних наук, провідний науковий співробітник відділу аутоімунних і дегенеративних захворювань нервової системи. Центр розсіяного склерозу*; e-mail: inpn@ukr.net

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

ПОГУЛЯЄВА Тетяна Миколаївна, кандидат медичних наук, молодший науковий співробітник відділу аутоімунних і дегенеративних захворювань нервової системи. Центр розсіяного склерозу*; e-mail: lapcik@list.ru

ЧЕРНЕНКО Максим Євгенович, доктор медичних наук, старший науковий співробітник відділення аутоімунних і дегенеративних захворювань нервової системи*

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*; <https://orcid.org/0000-0001-9256-9592>; e-mail: voloshingaponov.ivan@gmail.com

ПІСОЦЬКА Ксенія Олегівна, кандидат медичних наук, молодший науковий співробітник відділу аутоімунних і дегенеративних захворювань нервової системи. Центр розсіяного склерозу*; e-mail: kseniyapesock@gmail.com

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

Information about the authors:

VOLOSHYNA Natalya, Doctor of Medical Science, Professor, Head of the Department of autoimmune and degenerative diseases of the nervous system. Multiple sclerosis center*; e-mail: proapril@ukr.net

VASYLOVSKYY Vitaliy, Doctor of Medical Science, Head of the Department of autoimmune and degenerative diseases of the nervous system*; e-mail: vvasyllovskyy72@gmail.com

NEGREBA Tatyana, MD, PhD, Leadings Researcher of the Department of autoimmune and degenerative diseases of the nervous system. Multiple sclerosis center, Associate Professor*; e-mail: inpn@ukr.net

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, Haifa, Israel; e-mail: valery@research.haifa.ac.il

POGULYAEVA Tatyana, PhD, Junior Researcher of the Department of autoimmune and degenerative diseases of the nervous system. Multiple sclerosis center*; e-mail: lapcik@list.ru

CHERNENKO Maksym, Doctor of Medical Sciences, Researcher of the Department of autoimmune and degenerative diseases of the nervous system*; 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*; <https://orcid.org/0000-0001-9256-9592>; e-mail: voloshingaponov.ivan@gmail.com

PISOTSKA Ksenia, MD, PhD, Junior Researcher of the Department of autoimmune and degenerative diseases of the nervous system. Multiple sclerosis center*; e-mail: kseniyapesock@gmail.com

** — of the State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" ("INPN of the NAMS of Ukraine" SI), Kharkiv, Ukraine

*Д. С. Маньковський***СТРУКТУРА СУБ'ЄКТИВНИХ ПРОЯВІВ ПСИХОПАТОЛОГІЧНОЇ СИМПТОМАТИКИ У ХВОРИХ, ЯКІ ПЕРЕНЕСЛИ КАРДІОХІРУРГІЧНІ ВТРУЧАННЯ В УМОВАХ ШТУЧНОГО КРОВООБІГУ***Д. С. Маньковський***Структура субъективных проявлений психопатологической симптоматики у больных, перенесших кардиохирургические вмешательства в условиях искусственного кровообращения***D. S. Mankovskyi***Structure of subjective manifestations of psychopathological symptoms in patients who have carried out cardiosurgical interventions in the conditions of art**

Метою дослідження було вивчення структури психопатологічної симптоматики у пацієнтів, які перенесли кардіохірургічне втручання (КХВ) в умовах штучного кровообігу (ШК), у післяопераційному періоді, як загалом, так і за окремими видами судинної і неврологічної патології.

З використанням підходів структурованого клініко-діагностичного інтерв'ю за допомогою спеціально розробленої анкети клінічно обстежено 700 пацієнтів, які перебували на лікуванні у ДУ «Інститут серця Міністерства охорони здоров'я України», і яким було проведено КХВ в умовах ШК. Серед обстежених пацієнтів — 86 (12,3 %) хворих з інфарктом мозку (ІМ), 217 (31,0 %) пацієнтів з ознаками післяопераційної енцефалопатії та 504 пацієнти (72,0 %) з проявами когнітивної дисфункції.

В результаті дослідження встановлено, що хворим, які перенесли КХВ з ШК, притаманний широкий спектр суб'єктивних проявів психопатологічної симптоматики. Така симптоматика представлена насамперед порушеннями когнітивного функціонування, а також афективною (депресивною і тривожною), астеничною і соматовегетативною симптоматикою (зокрема, диссомніями і меншою мірою — порушеннями апетиту). Найбільша поширеність психопатологічної симптоматики виявлена у пацієнтів з ІМ, дещо менша — у пацієнтів з післяопераційною енцефалопатією і найменша — у пацієнтів з когнітивною дисфункцією.

Отримані результати треба брати до уваги під час розроблення системи спеціалізованої медичної допомоги та реабілітації цього контингенту пацієнтів.

Ключові слова: кардіохірургічне втручання в умовах штучного кровообігу, психопатологічні прояви, афективні скарги

Целью исследования являлось изучение структуры психопатологической симптоматики у пациентов, перенесших кардиохирургическое вмешательство (КХВ) в условиях искусственного кровообращения (ИК), в послеоперационном периоде, как в целом, так и по отдельным видам сосудистой и неврологической патологии.

С использованием подходов структурированного клинико-диагностического интервью с помощью специально разработанной анкеты клинически обследовано 700 пациентов, находившихся на лечении в Институте сердца Министерства здравоохранения Украины, и которым было проведено КХВ в условиях ИК. Среди обследованных пациентов — 86 (12,3 %) больных с инфарктом мозга (ИМ), 217 (31,0 %) пациентов с признаками послеоперационной энцефалопатии и 504 пациента (72,0 %) с проявлениями когнитивной дисфункции.

В результате исследования установлено, что больным, перенесшим КХВ с ИК, присущ широкий спектр субъективных проявлений психопатологической симптоматики. Такая симптоматика представлена прежде всего нарушениями когнитивного функционирования, а также афективной (депрессивной и тревожной), астенической и соматовегетативной симптоматикой (в частности, диссомниями и в меньшей степени — нарушениями аппетита). Наибольшая распространенность психопатологической симптоматики выявлена у пациентов с ИМ, несколько меньше — у пациентов с послеоперационной энцефалопатией и наименьшая — у пациентов с когнитивной дисфункцией.

Полученные результаты следует учитывать при разработке специализированной медицинской помощи и реабилитации данного контингента пациентов.

Ключевые слова: кардиохирургическое вмешательство в условиях искусственного кровообращения, психопатологические проявления, аффективные жалобы

The aim of the research was to study the structure of psychopathological symptoms in patients who underwent cardiac surgery (UCS) in the conditions of artificial circulation (AC), in the postoperative period, both in general and in terms of individual types of vascular and neurological pathology.

Using the approaches of a structured clinical diagnostic interview with the assistance of a specially developed questionnaire, we clinically examined 700 patients who were treated at the Heart Institute of the Ministry of Health of Ukraine and who underwent UCS in the AC. Among the examined patients were 86 patients (12.3 %) with cerebral infarction (CI), 217 patients (31.0 %) patients with signs of postoperative encephalopathy and 504 patients (72.0 %) with manifestations of cognitive dysfunction.

The study found that patients who underwent UCS with AC have a wide range of subjective manifestations of psychopathological symptoms. Such symptoms are represented by disorders of cognitive functioning, as well as affective (depressive and anxiety), asthenic and somato-vegetative symptoms (in particular, dyssomnias and, to a lesser extent, appetite disorders). The highest prevalence of psychopathological symptoms was found in patients with CI, slightly less — in patients with postoperative encephalopathy, and the lowest — in patients with cognitive dysfunction.

The results obtained should be taken into account when developing a system of specialized medical care and rehabilitation of this group of patients.

Key words: cardiac surgery in the conditions of artificial circulation, psychopathological manifestations, affective complaints.

Кардіохірургія — один з напрямків сучасної медичної науки і практики, що розвивається найбільш динамічно і стрімко. Активне впровадження технологій кардіохірургічного втручання (КХВ) в умовах

штучного кровообігу (ШК) дало змогу істотно розширити спектр лікувальних можливостей сучасної кардіології і наблизити кардіохірургічну допомогу до пацієнтів з різними формами серцево-судинної патології.

Незважаючи на удосконалення хірургічної техніки та впровадження ефективних стратегій нейропротекції при оперативних втручаннях на серці, неврологічні ускладнення та часто асоційовані з ними психопатологічні порушення, в основі яких лежать післяопераційні гіпоксично-ішемічні ураження, залишаються одними з найважчих і небезпечних ускладнень операцій в умовах ШК. У сучасних дослідженнях наголошується, що ігнорувати весь спектр післяопераційних гіпоксично-ішемічних уражень не можна, оскільки вони є суттєвим фактором зниження якості життя і передчасної смертності пацієнтів [1—3].

Важливу роль у комплексній картині психопатологічних змін, асоційованих з гіпоксично-ішемічними ураженнями внаслідок КХВ, відіграють афективні порушення, представлені широким спектром депресивної і тривожної симптоматики; водночас наголошується, що пацієнти, які перенесли КХВ, становлять самостійну нозоспецифічну групу, що характеризується міцними етіопатогенетичними взаємозв'язками негативних емоцій і серцево-судинної та цереброваскулярної патології, істотними труднощами і суттєво гіршими результатами лікування як з використанням психофармакологічних, так і психотерапевтичних засобів, внаслідок коморбідності депресії і тривоги з кардіологічною патологією [4—6].

Однак, питання, пов'язані з психопатологічними наслідками КХВ, залишаються вкрай мало дослідженими. Потребує систематизації проблема структури психопатологічної симптоматики, асоційованої з КХВ в умовах ШК, оцінювання вираженості депресивних, тривожних та інших афективних психопатологічних феноменів з використанням стандартизованих критеріїв і методик оцінки, що дасть можливість кількісного аналізу цих проявів і порівняння їх у динаміці та з даними інших аналогічних досліджень. Це зумовлює актуальність нашого дослідження.

Метою цього дослідження було вивчення структури психопатологічної симптоматики у пацієнтів, які перенесли КХВ з ШК, у післяопераційному періоді, як загалом, так і за окремими видами судинної і неврологічної патології.

З використанням підходів структурованого клініко-діагностичного інтерв'ю за допомогою спеціально розробленої анкети клінічно обстежено 700 пацієнтів, які перебували на лікуванні у ДУ «Інститут серця Міністерства охорони здоров'я України», і яким проведено КХВ з ШК. Серед обстежених пацієнтів — 86 хворих (12,3 %) з інфарктом мозку (ІМ), 217 (31,0 %) пацієнтів з ознаками післяопераційної енцефалопатії та 504 пацієнти (72,0 %) з проявами когнітивної дисфункції.

Загалом різноманітні психопатологічні феномени виявилися доволі поширеними серед пацієнтів, які перенесли КХВ з ШК (табл. 1).

Домінують серед психопатологічних проявів порушення когнітивного функціонування, що проявляються у вигляді труднощів концентрації уваги, порушеннями пам'яті, складнощами засвоєння нової інформації тощо — такі симптоми виявлені

у 72,0 % пацієнтів, які перенесли КХВ з ШК. Значною поширеністю характеризуються також афективні порушення: знижений настрій, прояви якого варіювали від субдепресивних симптомів до клінічно оформленої помірної депресії, був у 38,1 % обстежених, а тривожна симптоматика — у 33,9 %. Різні форми диссомній, переважно у формі невротичної та депресивної інсомнії, спостерігалися у 29,7 % пацієнтів. Почуття провини і занижена самооцінка виявлені у 19,4 %; цей симптом був представлений переважно нав'язливими думками про обтяжливий для родичів перебіг захворювання, пов'язані з цим сімейні труднощі і чималі матеріальні витрати, песимістичне сприйняття майбутнього щодо трудової діяльності і можливості заробляти достатньо коштів, потреба зміни звичних соціально-психологічних стереотипів тощо. Скарги на підвищену втомлюваність і відчуття зниження енергії висловили 17,9 % обстежених пацієнтів, а на втрату задоволення від діяльності, що раніше була цікавою і давала задоволення (ангедонія) — 11,1 %. Знижений апетит і зменшення маси тіла були виявлені у 9,0 % пацієнтів. 6,0 % обстежених визнали, що у них є думки про смерть і самогубство, переважно у вигляді короткочасних obsesivних епізодів зі збереженням критики і розумінням хибності суїцидальних думок, без конкретних планів їх реалізації.

Таблиця 1. Структура і поширеність суб'єктивних проявів психопатологічної симптоматики у пацієнтів, які перенесли кардіохірургічне втручання з штучним кровообігом

Психопатологічний симптом	абс.	%
Знижений настрій	267	38,1
Ангедонія	78	11,1
Почуття втоми, зниження енергетичного потенціалу	125	17,9
Тривога, страх	237	33,9
Почуття провини, занижена самооцінка	136	19,4
Труднощі концентрації уваги, погіршення пам'яті	504	72,0
Суїцидальні думки	42	6,0
Порушення сну	208	29,7
Порушення апетиту	63	9,0

Вивчення особливостей психопатологічної феноменології у пацієнтів, які перенесли КХВ з ШК, дає змогу вважати стрижневою психопатологічною симптоматикою, асоційованою з оперативними втручаннями на серці, когнітивні порушення та афективну симптоматику, представлену тривожно-депресивними проявами легкої та помірної вираженості, а допоміжними конструктами — диссомнічними та астено-соматовегетативними проявами, переважно у вигляді ранніх та пізніх інсомній, астенічних та ангедонічних проявів. Така структура психопатологічної симптоматики відображує як особливості проявів кардіологічної та неврологічної патології, так і коморбід-

ність соматичних і психічних розладів, що взаємно обтяжують і підтримують один одного.

Вивчення особливостей психопатологічних проявів у пацієнтів, які перенесли КХВ з ШК, з погляду окремих неврологічних ускладнень дало змогу виявити суттєві відмінності і набагато важчий перебіг психопатологічних розладів у пацієнтів з інфарктом

мозку, проявами післяопераційної енцефалопатії та когнітивної дисфункції, ніж без них.

Зокрема, у пацієнтів, які перенесли інфаркт мозку (ІМ), спостерігався весь спектр психопатологічних проявів, а їх поширеність була набагато більшою, ніж у пацієнтів з КХВ на тлі ШК без інфаркту (табл. 2).

Таблиця 2. Структура і поширеність суб'єктивних проявів психопатологічної симптоматики у пацієнтів, які перенесли кардіохірургічне втручання з штучним кровообігом, з інфарктом мозку і без нього

Психопатологічний симптом	Пацієнти без ІМ		Пацієнти з ІМ		p
	абс.	%	абс.	%	
Знижений настрій	205	33,4	62	72,1	< 0,01
Ангедонія	38	6,2	40	46,5	< 0,01
Почуття втоми, зниження енергетичного потенціалу	56	9,1	69	80,2	< 0,01
Тривога, страх	180	29,3	57	66,3	< 0,01
Почуття провини, занижена самооцінка	104	16,9	32	37,2	< 0,01
Труднощі концентрації уваги, погіршення пам'яті	418	68,1	86	100,0	< 0,01
Суїцидальні думки	26	4,2	16	18,6	< 0,01
Порушення сну	132	21,5	76	88,4	< 0,01
Порушення апетиту	48	7,8	15	17,4	< 0,01

Як видно з табл. 2, у хворих з ІМ депресивні прояви спостерігалися у 72,1 %, тоді як у пацієнтів, які перенесли КХВ на тлі ШК без ІМ, виявлялися вдвічі рідше — 33,4 % ($p < 0,01$). Прояви ангедонії були у 46,5 % хворих з ІМ і лише у 6,2 % хворих без ІМ ($p < 0,01$), почуття втоми і зниження енергетичного потенціалу — відповідно у 80,2 % і 9,1 % ($p < 0,01$), тривоги і страху — відповідно у 66,3 % і 29,3 % ($p < 0,01$), почуття провини і занижена самооцінка — відповідно у 37,2 % і 16,9 % ($p < 0,01$). Прояви когнітивних порушень у тому чи іншому ступені виявлялися в усіх обстежених з ІМ і у 68,1 % хворих без ІМ ($p < 0,01$). У хворих з ІМ суттєво частіше виявлялися суїцидальні думки — 18,6 % проти 4,2 %

($p < 0,01$). Різні форми диссомній виявилися вельми поширеними серед хворих з ІМ: вони спостерігалися у 88,4 % пацієнтів з ІМ і лише у 21,5 % пацієнтів без ІМ ($p < 0,01$). Порушення апетиту виявлені у 17,4 % хворих з ІМ та у 7,8 % пацієнтів без ІМ ($p < 0,01$).

Отже, психопатологічна феноменологія при ІМ у пацієнтів, які перенесли КХВ та тлі ШК, ґрунтується на вираженій астено-депресивній та диссомнічній симптоматиці, а також тривожних проявах на тлі тотального порушення когнітивних функцій.

Менш вираженою, але теж суттєвою виявилася ураженість психопатологічною симптоматикою пацієнтів, які перенесли КХВ з ШК, з ознаками післяопераційної енцефалопатії (табл. 3).

Таблиця 3. Структура і поширеність суб'єктивних проявів психопатологічної симптоматики у пацієнтів, які перенесли кардіохірургічне втручання з штучним кровообігом, з ознаками післяопераційної енцефалопатії і без неї

Психопатологічний симптом	Пацієнти без енцефалопатії		Пацієнти з енцефалопатією		p
	абс.	%	абс.	%	
Знижений настрій	163	33,7	104	47,9	< 0,01
Ангедонія	19	3,9	59	27,2	< 0,01
Почуття втоми, зниження енергетичного потенціалу	42	8,7	83	38,2	< 0,01
Тривога, страх	151	31,3	86	39,6	< 0,05
Почуття провини, занижена самооцінка	73	15,1	63	29,0	< 0,01
Труднощі концентрації уваги, погіршення пам'яті	289	59,8	215	99,1	< 0,01
Суїцидальні думки	16	3,3	26	12,0	< 0,01
Порушення сну	89	18,4	119	54,8	< 0,01
Порушення апетиту	28	5,8	35	16,1	< 0,01

Окрім когнітивних порушень, які виявлені у 99,1 % обстежених хворих з проявами післяопераційної енцефалопатії і у 59,8 % хворих без неї

($p < 0,01$), провідне місце у структурі психопатологічної симптоматики при післяопераційної енцефалопатії займають депресивні (47,9 % проти 33,7 %, $p < 0,01$).

$p < 0,01$), тривожні (39,6 % проти 31,3 %, $p < 0,01$) та астеничні прояви (67,7 % проти 56,9 %, $p < 0,01$) і ще більшою мірою — диссомнічні (54,8 % проти 18,4 %, $p < 0,01$). Менш вираженими виявилися прояви заниженої самооцінки (29,0 % проти 15,1 %, $p < 0,01$), ангедонії (27,2 % проти 3,9 %, $p < 0,01$), суїцидальних думок (12,0 % проти 3,3 %, $p < 0,01$) та порушень апетиту (16,1 % проти 5,8 %, $p < 0,01$).

У пацієнтів з проявами когнітивної дисфункції (КД), крім власне когнітивних порушень, домінуюче місце у структурі психопатологічної симптоматики належить тривожно-депресивним проявам: знижений настрій виявлений у 40,7 % хворих з проявами КД проти 31,6 % у хворих без КД ($p < 0,05$), почуття тривоги і страху — відповідно у 41,1 % проти 15,3 % ($p < 0,01$) (табл. 4).

Таблиця 4. Структура і поширеність суб'єктивних проявів психопатологічної симптоматики у пацієнтів, які перенесли кардіохірургічне втручання з штучним кровообігом, з проявами когнітивної дисфункції і без неї

Психопатологічний симптом	Пацієнти без когнітивної дисфункції		Пацієнти з когнітивною дисфункцією		p
	абс.	%	абс.	%	
Знижений настрій	62	31,6	205	40,7	$< 0,05$
Ангедонія	5	2,6	73	14,5	$< 0,01$
Почуття втоми, зниження енергетичного потенціалу	5	2,6	120	23,8	$< 0,01$
Тривога, страх	30	15,3	207	41,1	$< 0,01$
Почуття провини, занижена самооцінка	25	12,8	111	22,0	$< 0,01$
Труднощі концентрації уваги, погіршення пам'яті	0	0,0	504	100,0	$< 0,01$
Суїцидальні думки	5	2,6	37	7,3	$< 0,05$
Порушення сну	23	11,7	185	36,7	$< 0,01$
Порушення апетиту	17	8,7	46	9,1	$> 0,05$

Дещо менш поширеними у пацієнтів з КД виявилися порушення сну: 36,7 % проти 11,7 % ($p < 0,01$), астеничні прояви: 23,8 % проти 2,6 % ($p < 0,01$) та занижена самооцінка: 22,0 % проти 12,8 % ($p < 0,01$), а також прояви ангедонії: 14,5 % проти 2,6 % ($p < 0,01$). Найменш типовими для пацієнтів з КД виявилися суїцидальні думки (7,3 % проти 2,6 %, $p < 0,05$) та порушення апетиту: 9,1 % проти 8,7 %, за цим симптомом розбіжності між групами пацієнтів з КД і без КД статистично не значущі ($p > 0,05$).

Отже, хворим, які перенесли КХВ з ШК, притаманний широкий спектр суб'єктивних проявів психопатологічної симптоматики. Така симптоматика представлена насамперед порушеннями когнітивного функціонування, а також афективною (депресивною і тривожною), астеничною і соматовегетативною симптоматикою (зокрема, диссомніями і меншою мірою — порушеннями апетиту). Найбільша поширеність психопатологічної симптоматики виявлена у пацієнтів з інфарктом мозку, дещо менша — у пацієнтів з післяопераційною енцефалопатією, і найменша — у пацієнтів з когнітивною дисфункцією.

Отримані результати треба брати до уваги під час розроблення системи спеціалізованої медичної допомоги та реабілітації цього контингенту пацієнтів.

Список літератури

1. Early and long-term cognitive outcome after conventional cardiac valve surgery / Knipp S. C., Weimar C., Schlamann M. [et al.] // *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2017. Vol. 24 (4). P. 534—540. DOI: 10.1093/icvts/ivw421.
2. Prevalence of dementia 7.5 years after coronary artery bypass graft surgery / Evered L. A., Silbert B. S., Scott D. A.

[et al.] // *Anesthesiology.* 2016. Vol. 125 (1). P. 62—71. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001143.

3. Neuronal damage biomarkers in the identification of patients at risk of long-term postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery / W. F. Kok, J. Koerts, O. Tucha [et al.] // *Anaesthesia.* 2017. Vol. 72, Issue 3. P. 359—369. DOI: 10.1111/anae.13712.

4. Characteristics of psychological interventions that improve depression in people with coronary heart disease: a systematic review and meta-regression / C. Dickens, A. Cherrington, I. Adeyemi [et al.] // *Psychosom Med.* 2013. Vol. 75 (2). P. 211—221. DOI: 10.1097/PSY.0b013e31827ac009.

5. Linden W. How many meta-analyses does it take to settle a question? / W. Linden // *Psychosom Med.* 2013. Vol. 75 (4). P. 332—334. DOI: 10.1097/PSY.0b013e318295e046.

6. Depression, anxiety and major adverse cardiovascular and cerebrovascular events in patients following coronary artery bypass graft surgery: a five year longitudinal cohort study / P. J. Tully, H. R. Winefield, R. A. Baker [et al.] // *Biopsychosoc Med.* 2015. Vol. 9. P. 14. DOI: 10.1186/s13030-015-0041-5.

Надійшла до редакції 25.01.2022

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

MANKOVSKIY 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

*В. М. Міщенко, В. К. Міщенко***ХВОРОБА ФАБРІ В ПРАКТИЦІ ЛІКАРЯ-НЕВРОЛОГА***В. Н. Мищенко, В. К. Мищенко***Болезнь Фабри в практике врача-невролога***V. M. Mishchenko, V. K. Mishchenko***Fabry disease in the practice of a neurologist**

Хвороба Фабрі (ХФ) — це рідкісна лізосомна хвороба накопичення, яку спричиняють мутації в гені GLA, що призводить до недостатньої активності α -галактозидази А (α -Gal A), та успадковується за Х-зчепленим типом. Зниження або повний брак активності ферменту α -Gal A спричиняє прогресне накопичення глікофінголіпідів у клітинах організму. З прогресуванням захворювання відбувається стрімке ураження внутрішніх органів (нирок, серця) та головного мозку. Патологічні зміни в цих органах є частою причиною передчасної смерті людини з ХФ. Якомога раннє виявлення ХФ та своєчасно розпочате лікування є запорукою зменшення кількості виникнення важких та загрозливих для життя людини ускладнень. В усьому світі золотим стандартом лікування пацієнтів з ХФ є ферментнозамісна терапія (ФЗТ) в поєднанні з терапією для зменшення супутніх симптомів. Одним з таких засобів є агалсидаза бета (Фабразим®). Препарат Фабразим® (компанія Sanofi) є схваленим у багатьох країнах світу. З появою ФЗТ значно покращилась якість життя пацієнтів з ХФ та зменшилась передчасна смертність цих хворих.

Ключові слова: рідкісні захворювання, хвороба Фабрі, мозковий інсульт, невропатичний біль

Болезнь Фабри (БФ) — это редкая лизосомная болезнь накопления, вызываемая мутациями в гене GLA, которая приводит к недостаточной активности α -галактозидазы А (α -Gal A) и наследуется по Х-сцепленному типу. Снижение или полное отсутствие активности фермента α -Gal A вызывает прогрессирующее накопление гликофінголипидов в клетках организма. С прогрессированием заболевания происходит стремительное поражение внутренних органов (почек, сердца) и головного мозга. Патологические изменения в этих органах являются частой причиной преждевременной смерти человека с БФ. Наиболее раннее выявление БФ и своевременно начатое лечение является залогом снижения риска возникновения тяжелых и угрожающих жизни человека осложнений. Во всем мире золотым стандартом лечения пациентов с БФ является заместительная ферментная терапия (ФЗТ) в сочетании с симптоматической терапией. Одним из таких средств является бета-агальсидаза (Фабразим®). Препарат Фабразим® (компания Sanofi) одобрен во многих странах мира. С появлением ФЗТ значительно улучшилось качество жизни пациентов с БФ и снизилась частота преждевременной смертности среди данных больных.

Ключевые слова: редкие заболевания, болезнь Фабри, мозговой инсульт, невропатическая боль

Fabry disease (FD) is a rare lysosomal storage disease caused by mutations in the GLA gene that results in deficient α -galactosidase A (α -Gal A) activity and is inherited in an X-linked manner. A decrease or complete absence of the activity of the α -Gal A enzyme causes a progressive accumulation of glycosphingolipids in the cells of the body. Due to progression of the disease, there is a rapid damage to the internal organs (especially kidneys and heart) and the brain, that is a common cause of premature death in a person with FD. The earliest possible detection of FD and timely treatment is the key to reducing the risk of severe and life-threatening complications. Worldwide, the gold standard of care for patients with FD is enzyme replacement therapy (ERT) in combination with symptomatic therapy. One of ERT remedy for FD is beta-agalsidase (Fabrazyme®). Fabrazyme® is produced by Sanofi and approved in many countries around the world. With the advent of ERT, the quality of life of patients with FD has significantly improved and the frequency of premature death among these patients has decreased.

Key words: rare diseases, Fabry disease, stroke, neuropathic pain

Здавна вчені та лікарі приділяли велику увагу дослідженню рідкісних захворювань. Ще 1898 року лікарі дерматологи Джон Фабрі та Вільям Андерсон, незалежно один від одного, описали ознаки того ж самого захворювання, яке згодом було названо на їх честь — хвороба Фабрі, або хвороба Андерсона — Фабрі. В своїх наукових працях вони описували пацієнтів (хлопчика та дорослого чоловіка) з проявами шкірного ураження у вигляді ангіокератом [1].

Сьогодні вже відомо, що хвороба Фабрі (ХФ) — це рідкісна лізосомна хвороба накопичення, яку спричиняють мутації в гені GLA, що призводить до недостатньої активності α -галактозидази А (α -Gal A), та успадковується за Х-зчепленим типом [2]. Зниження або повний брак активності ферменту α -Gal A призводить до прогресного накопичення глікофінголіпідів у клітинах організму. З клініч-

ної точки зору велике значення має той факт, що накопичення гліколіпідів, а саме глоботріазилцераміду (GL-3) та його деацетильованої форми глоботріазилсфінгозину (lyso-GL-3), здебільшого відбувається в ендотеліальних клітинах судин, кардіоміоцитах, клітинах гладеньких м'язів артерій, подоцитах. Також накопичення гліколіпідів відбувається і в багатьох інших клітинах нирок, центральної і периферичної нервової системи та інших тканинах та органах. З часом таке ураження є великою загрозою для розвитку поліорганної недостатності та передчасної смерті хворого [3—6].

Успадкування ХФ відбувається за Х-зчепленим типом, однак клінічні прояви захворювання можливі як у чоловіків, так і у жінок-носіїв. За даними досліджень, понад 69 % жінок — носіїв дефектного гена мають клінічні прояви захворювання, а у 43 % — клінічні прояви мали тяжкий ступень вираженості [2].

Хвороба Фабрі, як відомо, належить до рідкісних захворювань. Статистичні дані свідчать,

що поширеність хвороби в загальній популяції може становити від 1 на 40 тис. до 1 на 240 тис. осіб [7—9]. Дані національного Регістру пацієнтів з ХФ США свідчать, що поширеність захворювання серед чоловіків становить 1 на 40—60 тис. населення, а поширеність мутацій серед жінок — вдвічі більша. Якщо екстраполювати ці дані на чисельність населення України, на 1 січня 2017 року кількість пацієнтів з ХФ могла становити від 778 до 1166 хворих чоловіків та жінок з проявами ХФ. В період з 2005 до 2018 року в Україні було офіційно зареєстровано 11 чоловіків та 3 жінки з ХФ [10].

Унаслідок мутації в гені GLA, залежно від фенотипових ознак, у людини може розвинути як класичний, так і атиповий варіант перебігу захворювання [12—16]. Класичному варіанту перебігу ХФ притаманний значний поліморфізм симптомів. Перші ознаки захворювання з'являються у ранньому дитинстві, переважно у віці до 6 років, однак сама хвороба починається ще на етапі внутрішньоутробного розвитку плода. Класичний тип захворювання зумовлений 100 % патогенністю та характеризується поліорганністю ураження, з типовими симптомами та ускладненнями. Атиповий варіант перебігу ХФ зумовлений мутаціями з варіабельною патогенністю. Для цього варіанта перебігу характерний більш пізній початок клінічних проявів (найчастіше це відбувається після двадцяти років) [10].

На початку захворювання при класичній формі найбільш характерними симптомами, які насамперед повинні насторожувати клініцистів, є наявні у пацієнта ангіокератоми, акропарестезії, гіпогідроз, шлунково-кишкові розлади та воронкоподібна кератопатія [13].

Ангіокератоми являють собою підняті над рівнем шкіри темно-червоні плями розміром до 2 мм в діаметрі. Здебільшого ці утворення розташовані в місцях найбільшого механічного навантаження на шкіру та з часом можуть привести до виникнення кровотечі [1, 14, 15].

Симптоми ураження нервової системи характерні для більшої частини пацієнтів з ХФ. Больові прояви у хворих цієї групи спостерігаються у вигляді акропарестезій. Поява больових відчуттів передусім пов'язана з ураженням невеликих волокон периферичної нервової системи внаслідок накопичення в нейронах гліколіпідів GL-3 та lyso-GL-3. На початку захворювання пацієнтів непокоїть невропатичний біль, який має періодичний характер. Хворі скаржаться на надчутливість, відчуття поколювання та печії в кінцівках. Перші прояви акропарестезії з'являються в дистальних відділах кінцівок та з часом розповсюджуються в напрямку від пальців до тулуба. Хронічний невропатичний біль може проявлятися у вигляді тяжких епізодичних больових кризів, які тривають від декількох годин до днів [16]. Під час такого кризу у хворих може з'явитися біль в м'язах та суглобах, який не зменшується під дією нестероїдних протизапальних засобів [17—19]. Найчастішими провокаційними факторами виник-

нення больового синдрому у осіб з ХФ є зміна температури навколишнього середовища та тіла, великі фізичні навантаження, стрес, вживання алкоголю та інше [19, 20]. З прогресуванням захворювання у нервових волокнах відбуваються незворотні зміни і хворі починають відзначати зменшення тривалості та кількості больових кризів аж до їх повного зникнення [17, 18, 20, 21].

Специфічними проявами для ХФ є наявні офтальмологічні порушення у вигляді кератопатії, васкулопатії кон'юнктиви та сітківки, катаракти, зменшення слюзовиділення та інше. Кератопатія спостерігається більше ніж у 70 % хворих та проявляється у вигляді воронкоподібного помутніння від зіниці до нижнього краю рогівки [26].

Пацієнти з ХФ також можуть скаржитися на порушення з боку шлунково-кишкового тракту: найчастіше — здуття живота, діарея та біль у животі. Однією з основних причин цих порушень є накопичення GL-3 у вегетативних гангліях кишечника, накопичення GL-3 в ендотелії мікросудин, що призводить до звуження мезентеріальних кровоносних судин, ураження мезентеріального та підслизового сплетіння та інше. Хворі з проявами шлунково-кишкових розладів в дитинстві мають значні проблеми з набиранням маси тіла [27, 28]. Встановлено, що провокаційним фактором виникнення шлунково-кишкових розладів для таких пацієнтів може стати вживання їжі з високим вмістом жирів. Тому з метою профілактики для хворих цієї групи рекомендовано обмежити вживання жирної їжі та збільшити споживання продуктів з достатнім вмістом клітковини [29, 30].

З прогресуванням захворювання відбувається стрімке ураження внутрішніх органів (нирок, серця) та головного мозку. Патологічні зміни в цих органах є частою причиною передчасної смерті людини з ХФ.

Накопичення GL-3 в подоцитах та інших видах клітин нирок, а також в ендотелії мікросудин нирок, є основним чинником, який спричиняє розвиток ниркових порушень у пацієнтів з ХФ. Альбумінурія та протеїнурія зазвичай виникають ще у молодому віці і можуть бути першими ознаками порушення функції нирок, а вже в більш пізньому віці, зазвичай після сорока років, у таких хворих може розвинути гломерулосклероз та ниркова недостатність [31].

Симптоми ураження серця зазвичай дебютують у віці сорок-п'ятдесят років, але можуть спостерігатися і в більш ранньому віці [32]. Частою причиною порушення серцевої діяльності стає гіпертрофія лівого шлуночку, яка в подальшому призводить до гіпертрофічної кардіоміопатії та фіброзу міокарду. Першими ознаками ураження серця можуть стати відчуття перебоїв та зниження переносимості фізичних навантажень. В літературі описані непоодинокі випадки раптової серцевої смерті у осіб з ХФ [27, 33].

Одним з характерних проявів ХФ є цереброваскулярні порушення. Найбільш поширеними ускладненнями, які виникають внаслідок порушення мозкового кровообігу у пацієнтів з ХФ, є ішемічний інсульт (II) і транзиторна ішемічна атака (TIA), набагато рідше

спостерігаються випадки геморагічного інсульту (ГІ), церебрального венозного тромбозу та розширення шийного сегмента сонної артерії. Аналіз даних Регістру пацієнтів з хворобою Фабрі показав, що в когорті з 2446 хворих у 6,9 % чоловіків та 4,3 % жінок було зареєстровано принаймні один випадок мозкового інсульту (МІ), з них 87 % випадків припало на ІІ та 13 % на ІІІ [34]. Результати досліджень показують, що ризик виникнення МІ у осіб з ХФ такий як і в загальній популяції збільшується з віком. Однак, в процесі аналізу даних Регістру пацієнтів з хворобою Фабрі встановлено, що у 22 % осіб, які перенесли МІ, перший випадок було зареєстровано у пацієнта віком до 30 років, а це значно перевищує цей показник в загальній популяції не тільки у США, але і в багатьох інших країнах світу. У зв'язку з цим ХФ варто підозрювати в усіх випадках МІ серед пацієнтів молодого віку та особливо насторожуватись, коли інсульт належить до криптогенного типу [39].

Відомо, що ураження ендотелію судин, яке відбувається при ХФ, може бути одним з патогенетичних механізмів виникнення цереброваскулярних порушень. Крім цього, порушення серцевого ритму, ураження клапанів серця, ниркова недостатність та інші ускладнення ХФ самі собою можуть стати причиною розвитку мозкової катастрофи. Витончення судинної стінки, яке відбувається з прогресуванням захворювання, може призвести до виникнення мікроаневризму та як наслідок — розвитку ГІ [22, 24]. Однак остаточного механізму розвитку МІ у цих хворих ще не встановлено [37]. Для більшості з них МІ став першим серйозним ускладненням захворювання [22].

Досить поширеним цереброваскулярним проявом ХФ, за даними нейровізуалізації, є німі інфаркти головного мозку. Гіперперфузія, яка розвивається внаслідок васкулопатії, призводить до ураження білої речовини мозку і формування безсимптомних вогнищ ураження [38]. З прогресуванням хвороби збільшується кількість німих інфарктів мозку. Після п'ятдесяти років такі вогнища ураження мозку спостерігаються майже у кожного хворого [23]. В літературі описано декілька випадків виявлення безсимптомних вогнищ ураження білої речовини у дітей з ХФ віком від 8 до 10 років [25].

Збільшення кількості німих інфарктів неухильно призводить до розвитку когнітивних та психоемоційних порушень. Частий невропатичний біль може стати провокаційним фактором розвитку тривожних і депресивних розладів у пацієнтів з ХФ [35].

Протягом багатьох років не було специфічних методів діагностики ХФ, а лікування мало винятково симптоматичний характер. Значний поліморфізм клінічних проявів ХФ потребує дотримання етапності під час проведення діагностичних заходів цього захворювання. На первинному етапі клініциста має насторожити мультисистемність ураження та наявність таких характерних ознак: акропарестезій, ангіокератом, кератопатії. На другому та третьому етапі діагностики у чоловіків з підозрою на ХФ вико-

ристовують тестування активності ферменту α -Gal A в біологічному середовищі (плазмі крові, висушеному зразку крові, сльозі, лейкоцитах та іншому), а вже з метою докладнішого дослідження та встановлення фенотипу захворювання проводять молекулярне генетичне дослідження. У жінок здебільшого активність ферменту α -Gal A в крові є в межах норми або незначно знижена, тому для встановлення діагнозу потрібно проведення молекулярного генетичного дослідження [36]. В разі потреби у пацієнтів з невизначеним діагнозом, коли немає фенотипових ознак та біохімічних змін, але є неспецифічні клінічні прояви (інсульт, гіпертрофія лівого шлуночка, симптоми ураження нирок та інше) проводять гістологічне дослідження ураженого органа [10].

Якомога раннє виявлення ХФ та своєчасно розпочате лікування є запорукою зменшення кількості виникнення важких та загрозливих для життя людини ускладнень. В усьому світі золотим стандартом лікування пацієнтів з ХФ є ферментозамісна терапія (ФЗТ) в поєднанні з терапією для зменшення супутніх симптомів. На сьогодні в Україні зареєстровано декілька препаратів для ФЗТ. Одним з таких засобів є агалсидаза бета (Фабразим®). Препарат Фабразим® (компанія Sanofi) є схваленим у багатьох країнах світу. Терапевтична доза агалсидаза бета становить 1,0 г/кг маси тіла один раз на два тижні у вигляді внутрішньовенної інфузії [10].

Хвороба Фабрі — прогресуюче та загрозливе для життя людини захворювання з широким спектром неврологічних, кардіальних, ниркових та інших проявів. Помилкові діагнози та несвоєчасна діагностика призводять до прогресування незворотних змін в організмі людини. Криптогенний інсульт у молодому віці, кризи невропатичного болю повинні завжди насторожувати лікаря-невролога з метою виключення діагнозу ХФ. Якомога раніше розпочате специфічне лікування є доброю запорукою запобігання прогресуванню захворювання та розвитку його ускладнень, які досить часто призводять до передчасної смерті хворого. З появою ФЗТ препаратом Фабразим® значно поліпшилась якість життя пацієнтів з ХФ. Фабразим® дає змогу знизити ризик виникнення загрозливих для життя явищ, стабілізує функцію нирок, поліпшує функцію міокарда та запобігає розвитку МІ.

Список літератури

1. Beck M. Fabry disease. Clinical manifestations, diagnosis and therapy. 2nd ed. Oxford, UK : Oxford Pharma Genesis; 2007.
2. Fabry disease revisited: management and treatment recommendations for adult patients / Ortiz A., Germain D. P., Desnick R. J. [et al.] // Mol. Genet. Metab. 2018; 123: 416—27. DOI: 10.1016/j.ymgme.2018.02.014.
3. Plasma globotriaosylsphingosine in relation to phenotypes of Fabry disease / Smid B. E., van der Tol L., Biegstraaten M. [et al.] // Journal of Medical Genetics. 2015 Apr; 52(4): 262—8. DOI: 10.1136/jmedgenet-2014-102872.
4. Gene mutations versus clinically relevant phenotypes. Lyso-Gb3 defines Fabry disease / Niemann M., Rolfs A., Störk S.

- [et al.] // *Circulation: Cardiovascular Genetics*. 2014 Jan; 7(1): 8—16. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.113.000249.
5. Barbey F., Hayoz D., Widmer U., Burnier M. Efficacy of enzyme replacement therapy in Fabry disease // *Current Medicinal Chemistry. Cardiovascular and Hematological Agents*. 2004 Oct; 2(4): 277—86. DOI: 10.2174/1568016043356192.
6. Plasma globotriaosylsphingosine: diagnostic value and relation to clinical manifestations of Fabry disease / Rombach S. M., Dekker N., Bouwman M. G. [et al.] // *Biochimica et Biophysica Acta*. 2010 Sep; 1802(9): 741—8. DOI: 10.1016/j.bbadis.2010.05.003.
7. Newborn screening for lysosomal storage disorders by tandem mass spectrometry in northeast Italy / Burlina A. B., Polo G., Salvati L. [et al.] // *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2018 Mar; 41(2): 209—19. DOI: 10.3390/biom11070951.
8. Newborn screening for Fabry disease in Taiwan reveals a high incidence of the lateronset GLA-mutation c.936+919G>A (IVS4+919G>A) / Hwu W.-L., Chien Y.-H., Lee N.-C. [et al.] // *Human Mutation* 2009 Oct; 30(10): 1397—405. DOI: 10.1002/humu.21074.
9. Identification of infants at risk for developing Fabry, Pompe, or Mucopolysaccharidosis-I from newborn blood spots by tandem mass spectrometry / Scott C.R., Elliott S., Buroker N. [et al.] // *The Journal of Pediatrics*. 2013 Aug; 163(2): 498—503. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.01.031.
10. Хвороба Фабрі : клінічна настанова, заснована на доказах / Державний експертний центр МОЗ України. Національна дитяча спеціалізована лікарня «Охматдит». Київ, 2018.
11. The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited disease (OMMBID). URL: <https://ommbid.mhmedical.com/book.aspx?bookID=2709>.
12. Phenotypical characterization of α -galactosidase A gene mutations identified in a large Fabry disease screening program in stroke in the young / De Brabander I., Yperzeele L., Ceuterick-De Groote C. [et al.] // *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2013 Jul; 115(7): 1088—93. DOI: 10.1016/j.clineuro.2012.11.003.
13. Germain D. P. Fabry disease // *Orphanet. J. Rare Dis*. 2010. 5; 30. DOI: 10.1186/1750-1172-5-30.
14. Shabber J., Robinson M., Desnick R. J. Detection of α -galactosidase A mutations causing Fabry disease by denaturing high performance liquid chromatography // *Human Mutation*. 2005 Mar; 25(3): 299—305.
15. Mutations in the GLA gene and LysoGb3: is it really Anderson-Fabry disease / Duro G., Zizzo C., Cammarata G. [et al.] // *International Journal of Molecular Sciences* 2018 Dec; 19(12): 3726. DOI: 10.3390/ijms19123726.
16. Schiffmann R., Scott L. J. Pathophysiology and assessment of neuropathic pain in Fabry disease // *Acta Paediatrica* (Oslo, Norway: 1992) 2002. Jan; 91(439): 48—52.
17. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey / Mehta A., Ricci R., Widmer U. [et al.] // *European Journal of Clinical Investigation*. 2004 Mar; 34(3): 236—42.
18. Frequency of Fabry disease in patients with small fibre neuropathy of unknown aetiology: a pilot study / Tanislav C., Kaps M., Rolfs A. [et al.] // *European Journal of Neurology* 2011 Apr; 18(4): 631—6. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.03227.x.
19. Biegstraaten M., Linthorst G. E., van Schaik I. N., Hol-lak C. E. M. Fabry disease: a rare cause of neuropathic pain. *Current Pain and Headache Reports*. 2013 Oct; 17(10): 365. DOI: 10.1007/s11916-013-0365-4.
20. MacDermot J., MacDermot K. D. Neuropathic pain in Anderson-Fabry disease: pathology and therapeutic options // *European Journal of Pharmacology*. 2001 Oct; 429(1—3): 121—5.
21. Small fiber neuropathy: a common and important clinical disorder / Hoitsma E., Reulen J. P. H., Baets M. [et al.] // *Journal of Neurological Sciences*. 2004 Dec; 227(1): 119—30.
22. Vascular aspects of Fabry disease in relation to clinical manifestations and elevations in plasma globotriaosylsphingosine / Rombach S. M., van den Bogaard B., de Groot E. [et al.] // *Hypertension*. 2012 Oct; 60(4): 998—1005. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.195685.
23. Cerebrovascular involvement in Fabry disease: current status of knowledge / Kolodny E., Fellgiebel A., Hilz M. J. [et al.] // *Stroke* 2015; 46(1): 302—13. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.006283.
24. Vasculopathy in patients with Fabry disease: current controversies and research directions / Rombach S. M., Twickler T. B., Aerts J. M. F. G. [et al.] // *Molecular Genetics and Metabolism* 2010 Feb; 99(2): 99—108. DOI: 10.1016/j.ymgme.2009.10.004.
25. Fabry disease in infancy and early childhood: a systematic literature review / Laney D. A., Peck D. S., Atherton A. M. [et al.] // *Genetics in Medicine* 2015 May; 17(5): 323—30. DOI: 10.3978/j.issn.2224-4336.2015.12.02.
26. Newborn screening for lysosomal storage disorders / D. Matern, D. Gavrilov, D. Oglesbee [et al.] // *Semin. Perinatol*. 2015. 39: 206—216. DOI: 10.1002/ajmg.c.30291.
27. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document / Biegstraaten M., Arngrímsson R., Barbey F. [et al.] // *Orphanet J. Rare Diseases*. 2015; 10: 36. DOI: 10.1186/s13023-015-0253-6.
28. Outcomes of patients treated through the Canadian Fabry disease initiative / Sirrs S. M., Bichet D. G., Casey R. [et al.] // *Mol. Genet. Metab*. 2014; 111(4): 499—506. DOI: 10.1016/j.ymgme.2014.01.014.
29. Belgian Fabry Study / Brouns R., Thijs V., Eyskens F. [et al.] // *Stroke*. 2010; 41(5): 863—8. DOI: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.110.579409>.
30. Cryptogenic stroke and small fiber neuropathy of unknown etiology in patients with α -galactosidase A-10T genotype / Schelleckes M., Lenders M., Guske K. [et al.] // *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2014 Nov; 9: 178. DOI: 10.1186/s13023-014-0178-5.
31. Selvarajah M., Nicholls K., Hewitson TD, Becker GJ. Targeted urine microscopy in Anderson-Fabry disease: a cheap, sensitive and specific diagnostic technique // *Nephrol. Dial. Transplant*. 2011 Oct; 26(10): 3195—202. DOI: 10.1093/ndt/gfr084.
32. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease: A complementary overview of a Cochrane publication through a linear regression and a pooled analysis of proportions from cohort studies / El Dib R., Gomaa H., Ortiz A. [et al.] // *PLoS ONE*. 2017; 12(3): e0173358. DOI: 10.1371/journal.pone.0173358.
33. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the International Fabry Outcome Survey / Linhart A., Kampmann C., Zamorano J. L. [et al.] // *European Heart Journal*. 2007 May; 28(10): 1228—35.
34. Sims K., Politei J., Banikazemi M., Lee P. Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: natural history data from the Fabry Registry // *Stroke*. 2009; 40: 788—794. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.526293.
35. Neuropsychiatric symptoms and brain structural alterations in Fabry disease / Schermuly I., Müller M.J., Müller K. M. [et al.] // *Eur J Neurol*. 2011; 18: 347—353. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.03155.x.
36. Improvement in the sensitivity of newborn screening for Fabry disease among females through the use of a highthrough-

put and cost-effective method, DNA mass spectrometry / Lu Y-H., Huang P-H., Wang L-Y. [et al.] // *J. Hum. Genet.* 2018 Jan; 63(1): 1—8. DOI: 10.1038/s10038-017-0366-y.

37. Burlina A., Politei J. The central nervous system involvement in Fabry disease: a review // *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening* 2016 Jan; 4: e160039. DOI: 10.1177/2326409816661361.

38. Fellgiebel A., Müller M. J., Ginsberg L. CNS manifestations of Fabry's disease // *The Lancet. Neurology.* 2006 Sep; 5(9): 791—5.

39. Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study / Rolfs A., Böttcher T., Zschesche M. [et al.] // *Lancet.* 2005; 366: 1794—1796. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67635-0.

References

1. Beck M. Fabry disease. Clinical manifestations, diagnosis and therapy. 2nd ed. Oxford, UK : Oxford Pharma Genesis; 2007.

2. Ortiz A., Germain D. P., Desnick R. J. et al. Fabry disease revisited: management and treatment recommendations for adult patients. *Mol. Genet. Metab.* 2018; 123: 416—27. DOI: 10.1016/j.ymgme.2018.02.014.

3. Smid B. E., van der Tol L., Biegstraaten M. et al. Plasma globotriaosylsphingosine in relation to phenotypes of Fabry disease. *Journal of Medical Genetics.* 2015 Apr; 52(4): 262—8. DOI: 10.1136/jmedgenet-2014-102872.

4. Niemann M., Rolfs A., Störk S. et al. Gene mutations versus clinically relevant phenotypes. Lyso-Gb3 defines Fabry disease. *Circulation: Cardiovascular Genetics.* 2014 Jan; 7(1): 8—16. DOI: 10.1161/CIRCGENETICS.113.000249.

5. Barbey F., Hayoz D., Widmer U., Burnier M. Efficacy of enzyme replacement therapy in Fabry disease. *Current Medicinal Chemistry. Cardiovascular and Hematological Agents.* 2004 Oct; 2(4): 277—86. DOI: 10.2174/1568016043356192.

6. Rombach S. M., Dekker N., Bouwman M. G. et al. Plasma globotriaosylsphingosine: diagnostic value and relation to clinical manifestations of Fabry disease. *Biochim Biophys Acta.* 2010 Sep; 1802(9): 741—8. DOI: 10.1016/j.bbadis.2010.05.003.

7. Burlina A. B., Polo G., Salvati L. et al. Newborn screening for lysosomal storage disorders by tandem mass spectrometry in northeast Italy. *Journal of Inherited Metabolic Disease.* 2018 Mar; 41(2): 209—19. DOI: 10.3390/biom11070951.

8. Hwu W-L., Chien Y-H., Lee N-C. et al. Newborn screening for Fabry disease in Taiwan reveals a high incidence of the lateronset GLA-mutation c.936+919G>A (IVS4+919G>A). *Human Mutation* 2009 Oct; 30(10): 1397—405. DOI: 10.1002/humu.21074.

9. Scott C.R., Elliott S., Buroker N. et al. Identification of infants at risk for developing Fabry, Pompe, or Mucopolysaccharidosis I from newborn blood spots by tandem mass spectrometry. *The Journal of Pediatrics.* 2013 Aug; 163(2): 498—503. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.01.031.

10. Khvoroba Fabry : klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh / Derzhavnyi ekspertnyi tsentr MOZ Ukrainy. Natsionalna dytiacha spetsializovana likarnia «Okhmatdyt». Kyiv, 2018.

11. The Online Metabolic and Molecular Bases of Inherited disease (OMMBID). URL: <https://ommbid.mhmedical.com/book.aspx?bookID=2709>.

12. De Brabander I., Yperzeele L., Ceuterick-De Groote C. et al. Phenotypical characterization of a-galactosidase A gene mutations identified in a large Fabry disease screening program in stroke in the young. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2013 Jul; 115(7): 1088—93. DOI: 10.1016/j.clineuro.2012.11.003.

13. Germain D. P. Fabry disease. *Orphanet. J. Rare Dis.* 2010. 5; 30. DOI: 10.1186/1750-1172-5-30.

14. Shabber J., Robinson M., Desnick R. J. Detection of α-galactosidase A mutations causing Fabry disease by denaturing high performance liquid chromatography. *Human Mutation.* 2005 Mar; 25(3): 299—305.

15. Duro G., Zizzo C., Cammarata G. et al. Mutations in the GLA gene and LysoGb3: is it really Anderson-Fabry disease. *International Journal of Molecular Sciences* 2018 Dec; 19(12): 3726. DOI: 10.3390/ijms19123726.

16. Schiffmann R., Scott L. J. Pathophysiology and assessment of neuropathic pain in Fabry disease. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)* 2002. Jan; 91(439): 48—52.

17. Mehta A., Ricci R., Widmer U. et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *European Journal of Clinical Investigation.* 2004 Mar; 34(3): 236—42.

18. Tanislav C., Kaps M., Rolfs A. et al. Frequency of Fabry disease in patients with small fibre neuropathy of unknown aetiology: a pilot study. *European Journal of Neurology* 2011 Apr; 18(4): 631—6. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.03227.x.

19. Biegstraaten M., Linthorst G. E., van Schaik I. N., Hollak C. E. M. Fabry disease: a rare cause of neuropathic pain. *Current Pain and Headache Reports.* 2013 Oct; 17(10): 365. DOI: 10.1007/s11916-013-0365-4.

20. MacDermot J., MacDermot K. D. Neuropathic pain in Anderson-Fabry disease: pathology and therapeutic options. *European Journal of Pharmacology.* 2001 Oct; 429(1—3): 121—5.

21. Hoitsma E., Reulen J. P. H., Baets M. et al. Small fiber neuropathy: a common and important clinical disorder. *Journal of Neurological Sciences.* 2004 Dec; 227(1): 119—30.

22. Rombach S. M., van den Bogaard B., de Groot E. et al. Vascular aspects of Fabry disease in relation to clinical manifestations and elevations in plasma globotriaosylsphingosine. *Hypertension.* 2012 Oct; 60(4): 998—1005. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.195685.

23. Kolodny E., Fellgiebel A., Hilz M. J. et al. Cerebrovascular involvement in Fabry disease: current status of knowledge. *Stroke* 2015; 46(1): 302—13. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.006283.

24. Rombach S. M., Twickler T. B., Aerts J. M. F. G. et al. Vascular involvement in patients with Fabry disease: current controversies and research directions. *Molecular Genetics and Metabolism* 2010 Feb; 99(2): 99—108. DOI: 10.1016/j.ymgme.2009.10.004.

25. Laney D. A., Peck D. S., Atherton A. M. et al. Fabry disease in infancy and early childhood: a systematic literature review. *Genetics in Medicine* 2015 May; 17(5): 323—30. DOI: 10.3978/j.issn.2224-4336.2015.12.02.

26. D. Matern, D. Gavrillov, D. Oglesbee et al. Newborn screening for lysosomal storage disorders. *Semin. Perinatol.* 2015. 39: 206—216. DOI: 10.1002/ajmg.c.30291.

27. Biegstraaten M., Arnggrímsson R., Barbey F. et al. Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet J. Rare Diseases.* 2015; 10: 36. DOI: 10.1186/s13023-015-0253-6.

28. Sirrs S. M., Bichet D. G., Casey R. et al. Outcomes of patients treated through the Canadian Fabry disease initiative. *Mol. Genet. Metab.* 2014; 111(4): 499—506. DOI: 10.1016/j.ymgme.2014.01.014.

29. Brouns R., Thijs V., Eyskens F. et al. Belgian Fabry Study. *Stroke.* 2010; 41(5): 863—8. DOI: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/STROKEAHA.110.579409>.

30. Schelleckes M., Lenders M., Guske K. et al. Cryptogenic stroke and small fiber neuropathy of unknown etiology in patients with alpha-galactosidase A-10T genotype. *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2014 Nov; 9: 178. DOI: 10.1186/s13023-014-0178-5.

31. Selvarajah M, Nicholls K, Hewitson TD, Becker GJ. Targeted urine microscopy in Anderson-Fabry disease: a cheap, sensitive and specific diagnostic technique. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2011 Oct; 26(10): 3195—202. DOI: 10.1093/ndt/gfr084.

32. El Dib R, Gomaa H, Ortiz A. et al. Enzyme replacement therapy for Anderson-Fabry disease: A complementary overview of a Cochrane publication through a linear regression and a pooled analysis of proportions from cohort studies. *PLoS ONE.* 2017; 12(3): e0173358. DOI: 10.1371/journal.pone.0173358.

33. Linhart A, Kampmann C, Zamorano J. L. et al. Cardiac manifestations of Anderson-Fabry disease: results from the International Fabry Outcome Survey. *European Heart Journal.* 2007 May; 28(10): 1228—35.

34. Sims K, Politei J, Banikazemi M., Lee P. Stroke in Fabry disease frequently occurs before diagnosis and in the absence of other clinical events: natural history data from the Fabry Registry. *Stroke.* 2009; 40: 788—794. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.526293.

35. Schermuly I., Müller M.J., Müller K. M. et al. Neuropsychiatric symptoms and brain structural alterations in Fabry disease. *Eur J Neurol.* 2011; 18: 347—353. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2010.03155.x.

36. Lu Y-H., Huang P-H., Wang L-Y. et al. Improvement in the sensitivity of newborn screening for Fabry disease among females through the use of a highthroughput and cost-effective method, DNA mass spectrometry. *J. Hum. Genet.* 2018 Jan; 63(1): 1—8. DOI: 10.1038/s10038-017-0366-y.

37. Burlina A., Politei J. The central nervous system involvement in Fabry disease: a review. *Journal of Inborn Errors of Metabolism and Screening* 2016 Jan; 4: e160039. DOI: 10.1177/2326409816661361.

38. Fellgiebel A., Müller M. J., Ginsberg L. CNS manifestations of Fabry's disease. *The Lancet. Neurology.* 2006 Sep; 5(9): 791—5.

39. Rolfs A., Böttcher T., Zschesche M. et al. Prevalence of Fabry disease in patients with cryptogenic stroke: a prospective study. *Lancet.* 2005; 366: 1794—1796. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67635-0.

Надійшла до редакції 19.01.2022

МІЩЕНКО Владислав Миколайович, доктор медичних наук, старший науковий співробітник, завідувач відділу судинної патології головного мозку та реабілітації Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна; e-mail: 1976mv@ukr.net

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

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

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

М. О. Дзісь, Л. В. Рахман

СИНДРОМ БЛУКАННЯ ПРИ ДЕМЕНЦІЇ — НОЗОСПЕЦИФІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ТА КЛІНІКО-ПСИХОПАТОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ

М. О. Дзісь, Л. В. Рахман

Синдром блуждания при деменции — нозоспецифическая характеристика
и клинико-психопатологические особенности

М. Dzis, L. Rakhman

Wandering syndrome in dementia — nosospecific characteristics and clinical-psychopathological features

Роботу виконано на базі кафедри психіатрії, психології та сексології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького та лікувальних відділень КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна психіатрична лікарня» (клінічна база кафедри).

Ми проводили дослідження клініко-психопатологічних особливостей синдрому блукання у пацієнтів з нейропсихіатричними симптомами при деменції внаслідок судинних, нейродегенеративних розладів та змішаного генезу серед пацієнтів з помірним та значним ступенем вираженості деменції, що проходили стаціонарне та амбулаторне лікування з приводу цих симптомів. Метою дослідження було вивчення та порівняння параметрів синдрому блукання серед пацієнтів із різними видами деменції.

Встановлено достовірний зв'язок між такими характеристиками синдрому блукання та видами деменції: блукання, що виникало лише серед ночі, достовірно частіше спостерігалось при судинній деменції, аніж при нейродегенеративній; випадки блукання, що супроводжувалося дезорієнтацією незалежно від часу доби, здебільшого виникали при судинній деменції; спроби втекти та втечі з помешкання — частіше у пацієнтів з судинною, ніж нейродегенеративною деменцією; втрата орієнтирів при покиданні звичного місця проживання спостерігалася переважно серед пацієнтів із змішаною деменцією; інтенсивність блукання за кількістю та частотою актів блукання корелює із випадками змішаної деменції.

Дослідження особливостей блукання дає змогу докладніше розглянути цей феномен для прогнозування перебігу як окремого нейропсихіатричного синдрому, так і захворювання загалом, а також для забезпечення комплексної ефективної допомоги цьому контингенту хворих.

Ключові слова: деменція, синдром блукання, нейропсихіатричні синдроми, основні характеристики

Деменція — прогресуючий процес, що уражає когнітивні та функціональні сфери індивіда. Серед населення, старшого за 60 років, деменція спосте-

Робота виконана на базі кафедри психіатрії, психології та сексології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького та лікувальних відділень КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна психіатрична лікарня» (клінічна база кафедри).

Мы проводили исследование клинико-психопатологических особенностей синдрома блуждания у пациентов с нейропсихиатрическими симптомами при деменции вследствие сосудистых, нейродегенеративных расстройств и смешанного генеза среди пациентов с умеренной и значительной степенью выраженности деменции, проходивших стационарное и амбулаторное лечение. Целью исследования было изучение и сравнение параметров синдрома блуждания среди пациентов с разными видами деменции.

Установлена достоверная связь между такими характеристиками синдрома блуждания и видами деменции: блуждание, которое возникало только ночью, достоверно чаще наблюдалось при сосудистой деменции, чем при нейродегенеративной; случаи блуждания, сопровождающиеся дезориентацией независимо от времени суток, у большинства возникали при сосудистой деменции; попытки сбежать и побеги из помещения — чаще у пациентов с сосудистой, чем нейродегенеративной деменцией; потеря ориентиров при покидании обычного места жительства отмечалась в основном среди пациентов со смешанной деменцией; интенсивность блуждания по количеству и частоте актов блуждания коррелирует со случаями смешанной деменции.

Исследование особенностей блуждания позволяет более подробно рассмотреть этот феномен для прогнозирования течения как отдельного нейропсихиатрического синдрома, так и заболевания в целом, а также для обеспечения комплексной эффективной помощи данному контингенту больных.

Ключевые слова: деменция, синдром блуждания, нейропсихиатрические синдромы, основные характеристики

рігається у 5—8 % людей, а серед основних причин смертності деменція посідає сьоме місце, випереджаючи зневоднення, діабет та хронічну ниркову недостатність [1, 2]. Загалом, сьогодні у світі налічу-

The work was performed at the Department of Psychiatry, Psychology and Sexology of Danylo Halytsky's Lviv National Medical University and the clinical departments of the Lviv Regional Clinical Psychiatric Hospital.

We studied the clinical and psychopathological features of wandering syndrome in patients with neuropsychiatric symptoms of dementia due to vascular, neurodegenerative pathologies and mixed genesis among patients with moderate and severe dementia who underwent inpatient and outpatient treatment due to these symptoms. The aim was to study and compare the parameters of wandering syndrome among patients with different types of dementia.

A reliable association was found between the following characteristics of wandering syndrome and types of dementia: wandering that occurred only in the middle of the night was significantly more common in vascular dementia than in neurodegenerative dementia; cases of wandering, accompanied by disorientation, regardless of the time of day, mostly occurred with vascular dementia; attempts to escape and escape from the apartment — more often in patients with vascular than neurodegenerative dementia; loss of orientation when leaving the usual place of residence was observed mainly among patients with mixed dementia; the intensity of wandering in the number and frequency of wandering acts correlates with cases of mixed dementia.

The study of the features of wandering allows us to examine this phenomenon in more detail to predict the course of both individual neuropsychiatric syndrome and the disease as a whole, as well as to provide comprehensive and effective care for this group of patients.

Key words: dementia, wandering syndrome, neuropsychiatric syndromes, main characteristics

ється близько 55 млн людей з деменцією, щороку реєструється майже 10 млн нових випадків [1].

З прогресуванням захворювання підвищується також ймовірність виникнення додаткових симптомів ураження психіки, що ускладнюють перебіг основного захворювання, частота яких за весь час перебігу деменції становить понад 90 %; ці симптоми вирізняють як нейропсихіатричні синдроми [3—5]. Пацієнт з деменцією може переживати депресію, тривогу, порушення сну, збудження, апатію, галюцинаторні та маячні епізоди, стани сплутаної свідомості, поводитися неадекватно та навіть агресивно при зміні обстановки [3, 6]. Усі ці поведінкові, афективні та психотичні симптоми є комплексними, стресогенними та матеріально/ресурсозатратними як для доглядальників, так і для системи охорони здоров'я [6]. Спектр нейропсихіатричної симптоматики може залежати від багатьох чинників, серед яких тип деменції (нейродегенеративна, судинна чи змішана та ін.) залежно від захворювання, що її спричинило, ураження конкретних ділянок головного мозку, вік початку захворювання та стадія перебігу, преморбідний стан та особливості індивіда, наявні супутні захворювання (контрольовані медикаментозно або неконтрольовані), інфекційні захворювання (зокрема, COVID-19), вживання певних ліків, спроможність піклувальників пацієнта розпізнати симптом та забезпечити адекватний менеджмент [3, 6, 7].

Усі нейропсихіатричні синдроми класифікують на три категорії: афективні порушення, психотичні симптоми та розлади внаслідок надмірної ажитациї. Є наукові дані, що з прогресуванням захворювання нейропсихіатрична симптоматика може «стиратися», посилюватися чи видозмінюватися. Основними нейропсихіатричними синдромами (за Kaufer та ін., 2000) є: порушення моторики, ажитация (збудливість) та агресія (вербальна чи фізична), тривога, апатія, розлади апетиту, маячення, депресія, розгальмованість, невідповідне підвищення настрою/ейфорія, галюцинаторний синдром, дратівливість, порушення сну, а також блукання, відмова від приймання медикаментів, відмова від допомоги в щоденній активності, патологічний нестримний сміх або плач [3]. Також нейропсихіатричні синдроми поділяють на субсиндроми — апатичний (апатія, порушення апетиту та психомоторики), афективний (тривога, депресія), гіперактивний (ажитация/агресія, ейфорія, розгальмованість та дратівливість), психотичний (маячення, галюцинації, сутінкові стани) [8].

Нейробіологічне підґрунтя для розвитку нейропсихіатричних синдромів, особливо на ранніх стадіях деменції, ще вивчене недостатньо, проте встановлено, що кожен з субсиндромів має певні нейроанатомічні та нейробіологічні кореляти. Наприклад, у випадку апатичного субсиндрому виявлений зв'язок між апатією і гіпометаболізмом у фронтоорбітальній корі та завитку в осіб з деменцією, при афективному субсиндромі — порушення виявлені у метаболізмі кори верхньої фронтальної звивини та кори верхнього завитка. Зв'язок гіперактивного субсиндрому

з порушеннями метаболізму певних ділянок головного мозку вивчений мало, проте, виявлено деяку гіперактивність та порушення метаболізму в острівці та зниження метаболізму в задній ділянці завитка. Психотичний субсиндром супроводжується зниженням метаболізму в лобній корі, а також підвищенням метаболічних процесів у лівій нижній скроневій звивині та зниженням у лівій середній потиличній звивині [8].

Одним з найбільших викликів для опікунів та родичів пацієнта з деменцією є блукання, яке належить до субсиндрому гіперактивності [8]. Блукання може призвести до падіння, серйозного травмування та смерті індивіда, в цьому аспекті симптом є небезпечним та стресогенним [9]. Блуканням вважають безцільні пересування людей з вираженим нейрокогнітивним дефіцитом, причому сам пацієнт може не усвідомлювати факт блукання чи загубленості. Частота блукання серед хворих на деменцію (незалежно від ступеня важкості та тривалості захворювання) становить від 10 до 35 % [10].

Блукання досліджують та описують в науковій літературі починаючи з 1970-х років. Відтоді визначення та розуміння феномену блукання неодноразово змінювалося. Основна дискусія фокусується на питанні щодо цілеспрямованості та справжніх намірів особи, що блукає; такі «мандри» вважають одночасно безцільними та спрямованими: до якого ступеня блукання є випадковим і безцільним або цілеспрямованим і запланованим, — неможливо з'ясувати на сьогодні [11]. Деякі дослідники прагнуть відмежувати поняття блукання (*wandering*) від ходьби/прогулянки (*walking*), вдаючись до класифікації на основі чотирьох ознак: повторювана ходьба колами, активна швидка ходьба вперед і назад, випадкові подорожі та цілеспрямовані подорожі [4, 12], тоді як інші доводили необхідність переосмислення блукання як «природної форми діяльності» [13].

Причинами та тригерами блукання у пацієнтів з деменцією часто є тривога, збудження, початок стану сплутаної свідомості (делірію), різка зміна оточення або незнайома ситуація, реакція на розлади сприйняття (зорові та слухові галюцинації, ілюзії), нудьга, пошук когось чи чогось, що пов'язане з їхнім минулим, неспроможність дотримуватися інструкцій (щодо того, щоб почекати, не покидати місце перебування, залишитися в автомобілі, будинку), бажання «йти додому», навіть якщо вони вже є вдома [14]. Для оцінки наявності та особливостей блукання, зокрема частоти, напрямків, тривалості, інтервалів, видів пересування тощо, в клінічній практиці застосовують комплексну шкалу D. L. Algase (Algase Wandering Scale) [15]. Є також дослідження щодо залежності частоти та особливостей блукання від погодних умов, тривалості природного освітлення і пори року [16] та дослідження щодо частоти падіння у осіб, що блукають [17].

Дослідження особливостей блукання серед хворих на деменцію набуває все більшої актуальності у зв'язку зі спробами якомога ефективніше

допомогти таким людям, попередити ускладнення, що можуть бути зумовлені цим феноменом та облегшити тягар піклувальників, які зазнають чималого стресу внаслідок блукання їхніх підопічних.

На тепер, з точки зору етичних та юридичних аспектів щодо використання спеціальних заходів менеджменту синдрому блукання у хворих на деменцію, вважається доцільним не вживати фізичних заходів з обмеження блукання пацієнтів з деменцією (зокрема, прив'язування, замикання та інші обмеження пересування), адже такі заходи можуть підвищувати тривогу, обмежують вияв автономії, свободи, можливості спілкуватися, прогулюватися на свіжому повітрі та ін. [17, 18]. Натомість пропонується організація безпечного пересування пацієнта на невеликій відстані, контрольованого опікунами чи працівниками закладів з догляду, зокрема за допомогою поведінкових пристосувань та технологічних варіантів з оптимальним балансом між безпекою та автономією [17, 19—21]. Для запобігання наслідків блукання пропонують вдягати на хворих спеціальні розпізнавальні мітки, електронні браслети, фізіологічні та кінетичні сенсори, повідомити сусідам та поліції про можливість блукання у хворого, зберігати ключі від дому та автомобілю поза полем зору пацієнта, встановити звукові сигнали на вікна та/або входні двері, перемістити замок вище або нижче звичайного місця, у період, коли найбільш ймовірно блукання — запланувати певну активну діяльність з участю хворого та загалом збільшити кількість та регулярність фізичної активності, не залишати наодинці людину, що схильна до блукання, забезпечити адекватний сон, вчасно звертатися по допомогу до лікаря у разі виявлення перших ознак блукання [12, 13, 22, 23]. Такі способи менеджменту блукання хворих на деменцію мають однак низку етичних та юридичних аспектів, у зв'язку з чим слід зважати на переваги користі конкретного способу, щоб уникнути наслідків та ускладнень у вигляді можливих порушень прав та гідності пацієнта з деменцією [18].

Мета дослідження — виявлення та вивчення клініко-психопатологічних особливостей синдрому блукання у пацієнтів з нейропсихіатричними симптомами при деменції різного генезу.

На етапі клініко-психопатологічного обстеження, з дотриманням принципів біомедичної етики, на підставі інформованої згоди, ми клінічно обстежили 146 пацієнтів, віком від 51 до 95 років, серед яких переважали жінки (86 %), з помірною та важкою деменцією (6—19 балів за короткою шкалою Mini mental State Examination, MMSE), що проходили амбулаторне та стаціонарне лікування з приводу нейропсихіатричних синдромів при деменції. Серед них: із судинною деменцією — 70 пацієнтів (47,9 %), з деменцією внаслідок нейродегенеративних захворювань — 34 пацієнти (23,3 %) та зі змішаною деменцією — 42 (28,8 %).

Досліджування проводили такими методами: ретроспективний контент-аналіз медичних карт стаціонарних та амбулаторних пацієнтів; клініко-психопатологічний;

психометричний (анкетування з метою виявлення рівня нейрокогнітивного зниження за допомогою тесту MMSE, індивідуальні анкети на основі шкали D. L. Algase — зокрема, до уваги брали показники субшкал, які стосувалися як окремих характеристик синдрому блукання — ходіння колами, спроби втечі тощо, так і визначення інтенсивності, відносної частоти епізодів блукання, які спостерігалися вдома та в стаціонарі); математично-статистичні методи (статистичний аналіз включав визначення зв'язку між якісними характеристиками за точним критерієм Фішера та за критерієм χ^2 Пірсона)

Серед досліджуваних, що виявляють будь-які нейропсихіатричні синдроми внаслідок деменції (146 осіб), загальна кількість пацієнтів, у яких спостерігався синдром блукання, була 112 (76,7 % від кількості досліджуваних). Блукання спостерігалося серед пацієнтів з судинною деменцією у 50 осіб із 70 (71,4 %), з деменцією внаслідок нейродегенеративних захворювань — у 27 із 34 пацієнтів (79,4 %), зі змішаними типами деменції — у 35 із 42 пацієнтів (83,3 %). Значущих відмінностей щодо частоти виникнення синдрому блукання між пацієнтами із різними типами деменції не виявлено ($\chi^2 = 7,69$, $p = 0,32$). Пацієнтів, що блукали ($n = 112$), було поділено на три групи, відповідно до етіологічного варіанту деменції, для подальшого дослідження особливостей блукання. З цієї метою було сформовано такі групи: *група 1* — 50 пацієнтів із судинною деменцією, *група 2* — 27 пацієнтів із деменцією внаслідок нейродегенеративних захворювань, *група 3* — 35 пацієнтів із деменцією внаслідок змішаних причин. Значущих відмінностей за ознаками статі, віку, рівнем загального нейрокогнітивного зниження між групами не виявлено.

Особливості симптому блукання вивчали за такими параметрами: 1) блукання у власному помешканні (метушливе ходіння по дому без покидання території помешкання, незалежно від того, чи спостерігалися також інші види блукання); 2) блукання у стаціонарі — коли, незважаючи на інші види блукання, пацієнт блукає, потрапивши у лікарню, коридорами, чужими палатами або шукає виходу з відділення, намагається покинути стаціонар, не пояснюючи причини, при тому, що був чи не був дезорієнтованим; 3) блукання поза житлом, зокрема по вулиці і на далекій відстані (тобто, коли пацієнт, не пояснюючи мету, виходив за межі власної домівки на близькій чи далекій відстані і мав труднощі з поверненням до власного житла, незалежно від того, чи йдеться про ходіння біля дому чи подорожі на далекій відстані, чи спостерігалися інші види блукання); 4) блукання, що супроводжувалося збудженням та підвищенням активності (якщо пацієнт блукав та реагував агресивно чи дисфорично на спробу його зупинити/повернути додому або вчиняв дії, які можна розцінювати як агресивні, метушливі, тривожні); 5) блукання лише серед ночі, із ознаками дезорієнтації (коли блукання спостерігалося лише як наслідок сутінкового стану свідомості, тоб-

то виникало ввечері чи вночі, супроводжувалося дезорієнтацією і/або продуктивною психосимптоматикою з подальшою амнезією вранці); 6) блукання, при якому для контролю, усунення симптому або допомоги хворому залучали сторонніх людей — поліцію, сусідів, медперсонал та інших; 7) випадки, при яких доглядальники осіб з нейропсихіатричними симптомами при деменції вдавалися до додаткових заходів, щоб обмежити пересування цих осіб, з метою попередження випадків блукання — тимчасова фіксація, блокування вікон та дверей, приховування одягу тощо; 8) блукання, що було першим симптомом захворювання, яке спричинило значне зниження нейрокогнітивних функцій, до появи інших нейропсихіатричних синдромів; 9) блукання, яке, незалежно від часу доби, супроводжувалося дезорієнтацією в часі та просторі, а також порушенням впізнавання родичів чи/та власного віддзеркалення, навіть, якщо орієнтація у власній особі була збережена; 10) загальне підвищення рухливості — у побуті та в соціальному оточенні; 11) намагання покинути помешкання (домівку чи будинок з догляду чи інтернат), незалежно від того чи були ці спроби вдалими. Брало до уваги як поодинокі випадки, так і багаторазові спроби втечі, усвідомлені та неусвідомлені пацієнтом; 12) ходіння по колу, феномен «гончарного кола» — рух по колу в межах помешкання чи поза ним; 13) втрата орієнтирів при виході з дому. Незважаючи на те, чи наявні розлади орієн-

тації, випадки відчуття «втрати орієнтирів» можуть супроводжувати осіб, що страждають на деменцію; 14) нічне ходіння — випадки блукання в нічний час доби, як ізольовані, так і такі, що є лише частиною синдрому блукання; 15) безцільне ходіння — блукання без очевидного паттерну, пов'язаного з просторовими чи часовими ознаками, що може бути як ізольованим явищем, так і одним з видів блукання (чи поєднуватися з іншими видами блукання), притаманних пацієнту.

Щодо інтенсивності поведінки блукання, пацієнтів із синдромом блукання було поділено на такі категорії: з низькою інтенсивністю блукання — пацієнти, у яких така поведінка спостерігалася до 5 разів на місяць; з помірною інтенсивністю блукання — ті, у яких поведінка блукання виникала кілька разів на тиждень (понад 5 разів на місяць, але не щодня); з високою інтенсивністю блукання — якщо така поведінка спостерігалася щодня або майже щодня, незалежно від приймання ліків, погодних умов та вживання заходів, спрямованих на попередження блукання; з дуже високою інтенсивністю блукання — щоденна поведінка блукання, яка майже не припиняється протягом дня та не піддається корекції, переривається лише на сон, «постійно в русі».

В процесі проведеного дослідження отримані дані щодо розподілу пацієнтів за окремими характеристиками синдрому блукання, видами такої поведінки та інтенсивністю (табл. 1 та 2).

Таблиця 1. Особливості синдрому блукання у пацієнтів з деменцією різного генезу

Характеристики блукання	Група 1 (n = 50)		Група 2 (n = 27)		Група 3 (n = 35)		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Блукання в помешканні	31	62	16	59,3	27	77,1	> 0,05
Блукання в стаціонарі	16	32	10	37	9	25,7	> 0,05
Блукання по вулиці	22	44	13	48,1	18	51,4	> 0,05
Блукання, що супроводжувалося збудженням	23	46	12	44,4	20	57,1	> 0,05
Блукання лише вночі	9	18	0	0	4	11,4	0,023*
Залучення сторонніх	15	30	12	44,4	17	48,6	> 0,05
Обмеження пересування доглядальниками	22	44	11	40,7	13	37,1	> 0,05
Блукання як перший симптом хвороби	2	4	3	11,1	1 (%)	2,9	> 0,05
Порушення впізнавання та орієнтації	25	50	22	81,5	28	80	0,008*, 0,006**
Підвищення рухливості (загальне)	35	70	19	70,4	24	68,6	> 0,05
Намагання покинути помешкання (вдалі та невдалі) в анамнезі	38	76	14	51,9	21	60	0,042*
Ходіння по колу (феномен гончарного кола)	13	26	4	14,8	13	37,1	> 0,05
Втрата орієнтирів при виході з дому	10	20	8	29,6	15	42,9	0,030**
Нічне ходіння	12	24	3	8,6	11	9,8	> 0,05
Безцільне ходіння без певного паттерну	20	40	15	55,6	20	57,1	> 0,05

Примітки: p — відмінності за критерієм Фішера: * — достовірні між групами 1 і 2; ** — достовірні між групами 1 і 3

Серед пацієнтів, у яких блукання виникало у нічний час та на фоні зміни свідомості (сутінкового стану) з подальшою амнезією факту блукання, більшість таких випадків припадала на судинну деменцію

(9 випадків — 18 %), а найменше (0 випадків) — на деменцію внаслідок нейродегенеративних захворювань (між цими групами пацієнтів виявлено достовірну різницю, $p = 0,023$), тоді як у групі пацієнтів

із змішаною деменцією щодо цієї характеристики блукання спостерігалася середня кількість випадків (4 випадки із 35 пацієнтів — 11,4 %). Проте, після статистичного оброблення даних — різниця недостовірною як порівняти показники групи пацієнтів із змішаною деменцією, групи пацієнтів з судинною деменцією, так і групи з деменцією внаслідок нейродегенеративних захворювань).

Таблиця 2. Інтенсивність поведінки блукання серед хворих на деменцію різного ґенезу

Показник інтенсивності	Група 1 (n = 50)		Група 2 (n = 27)		Група 3 (n = 35)		p
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Низька	12	24	5	18,5	4	11,4	> 0,05
Помірна	13	26	7	25,9	11	31,4	> 0,05
Висока	23	46	14	51,9	13	37,1	> 0,05
Дуже висока	2	4	1	3,7	7	20	0,029*

Примітка: * — достовірні відмінності за критерієм Фішера між групами 1 і 3

Виявлений зв'язок між випадками блукання, що супроводжувалося дезорієнтацією в часі чи/та просторі, з порушенням впізнавання рідних чи/та власного віддзеркалення, як порівняти групу пацієнтів із судинною деменцією, з групою пацієнтів із нейродегенеративними захворюваннями, так із деменцією змішаної етіології ($p = 0,008$ і $p = 0,006$ відповідно, див. табл. 1). Отже, при судинній деменції, пацієнти, що блукали, у меншій кількості випадків (50 %) були одночасно дезорієнтованими та мали порушення впізнавання, ніж у групах з деменцією внаслідок нейродегенеративних захворювань (81,5 %) або внаслідок змішаних причин (80 %).

Як порівняти групи пацієнтів з різними етіологічними факторами деменції за частотою вдалих та невдалих спроб раптово покинути помешкання, ми виявили достовірну різницю між групами пацієнтів із судинною деменцією та деменцією внаслідок нейродегенеративних захворювань ($p = 0,042$): при судинній деменції спостерігалася більша частота таких спроб, ніж серед пацієнтів із деменцією внаслідок нейродегенеративних захворювань. Водночас втрата особою орієнтирів після покидання домівки найчастіше спостерігалася серед осіб із деменцією змішаної етіології, порівняно з пацієнтами з судинною деменцією ($p = 0,03$).

Щодо інтенсивності блукання (див. табл. 2), серед пацієнтів описаних груп виявлено достовірний зв'язок між типом деменції та дуже високою інтенсивністю блукання ($p = 0,029$) як порівняти групи пацієнтів із судинною та змішаною деменціями. У пацієнтів із змішаною деменцією частіше (20 %), ніж серед пацієнтів інших груп (4 % та 3,7 % у пацієнтів з судинною та деменцією внаслідок нейродегенеративних захворювань відповідно), спостерігалася дуже висока інтенсивність блукання, тобто їх можна вважати більш схильними до постійного нав'язливого блукання з невеликими періодами перепочинку на час

сну чи прийняття їжі. Отже, змішана деменція прямо корелює із розвитком дуже високої інтенсивності блукання серед хворих на деменцію.

Не виявлено достовірного зв'язку між іншими особливостями синдрому блукання (щодо локації блукання — вдома, в стаціонарі чи на вулиці, які супроводжують психомоторні порушення, або феноменів, що супроводжують блукання — а саме загальне підвищення рухливості, ходіння по колу, нічне чи безцільне ходіння, а також проявом синдрому блукання як першого серед симптомів деменції) та способами менеджменту цього поведінкового розладу (фіксація чи обмеження пересування пацієнта, залучення сторонніх осіб та спеціальних служб) у пацієнтів із деменцією судинного, нейродегенеративного чи змішаного ґенезу. Як не було виявлено і достовірного зв'язку між іншими рівнями інтенсивності синдрому блукання у досліджуваних пацієнтів з судинною, нейродегенеративною та змішаною деменцією, окрім випадків дуже високої інтенсивності блукання, яке частіше спостерігається у хворих на деменцію змішаного типу.

Блукання в нічний час часто пов'язане з втратою орієнтації та впізнавання, оскільки може виникати внаслідок сутінкових або станів сплутаної свідомості. Проте, дані нашого дослідження свідчать, що блукання у пацієнтів із судинною деменцією частіше, ніж при інших видах деменції, відбувається вночі, але рідше, ніж при інших видах деменції, супроводжується перманентними порушеннями впізнавання та орієнтації.

Отже, серед досліджуваних критеріїв феномену блукання у пацієнтів із нейропсихіатричними синдромами при деменції різного ґенезу у нашому дослідженні виявлено достовірний зв'язок між кількома характеристиками синдрому та його інтенсивністю, стосовно етіологічного типу деменції.

Слід також зазначити, що, на відміну від методів фізичного обмеження, у жодному з досліджуваних випадків не застосовували такі методи контролю блукання у пацієнтів: текинг за допомогою спеціальних приладів — сенсорів, міток чи електронних браслетів (на основі технологій GPS, інфрачервоного випромінювання, Bluetooth чи інших), які за останніх років набувають все більшого поширення за кордоном, а також здебільшого (105 з усіх 112 пацієнтів з блуканням — 93,8 %) — не було застосовано прості способи контролю блукання у пацієнтів з деменцією, як-от, наприклад, використання карток чи бирок з даними пацієнта.

Вивчення симптому блукання та дослідження його особливостей у пацієнтів із деменцією є актуальним і важливим як в теоретичному, так і в практичному аспекті, з огляду на нагальну потребу розуміння ґенезу таких розладів, їх всебічної клінічної характеристики, предикторів виникнення з метою комплексного планування засобів менеджменту та заходів профілактики. Розуміння та чіткий план менеджменту блукання на різних його етапах та за умови зміни інтенсивності вираженості син-

друму при деменції, з урахуванням практичних та етичних аспектів такої допомоги, безсумнівно сприятимуть підвищенню ефективності ведення клінічного випадку деменції фахівцями та позитивно впливатимуть на якість життя та догляду пацієнтів.

Список літератури

1. Всесвітня організація охорони здоров'я. Деменція. Женева, 02.09.2021. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>.
2. Всесвітня організація охорони здоров'я The top 10 causes of death. Женева, 2019. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
3. Walaszek Art. Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia. American Psychiatric Association Publishing, 2020, 284 p.
4. When walking becomes wandering: representing the fear of the fourth age / Katherine Brittain, Cathrine Degnen, Grant Gibson [et al.] // *Sociology of Health & Illness*. 2017. Vol. 39, issue 2. P. 270—284. DOI: <https://doi.org/10.1111/1467-9566.12505>.
5. Kales H. C., Gitlin L. N., Lyketsos C. G. Management of Neuropsychiatric Symptoms of Dementia in Clinical Settings: Recommendations from a Multidisciplinary Expert Panel // *Journal of the American Geriatrics Society*. 2014. Vol. 62, issue 4. P. 762—769. DOI: <https://doi.org/10.1111/jgs.12730>.
6. Neuropsychiatric Symptoms in Elderly with Dementia during COVID-19 Pandemic: Definition, Treatment, and Future Directions / A. Simonetti, C. Pais, M. Jones [et al.] // *Front Psychiatry*. 2020; 11: 579842. DOI: [10.3389/fpsy.2020.579842](https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.579842).
7. Time course of neuropsychiatric symptoms and cognitive diagnosis in National Alzheimer's Coordinating Centers volunteers / [E. A. Wise, P. B. Rosenberg, C. G. Lyketsos, J.-M. Leoutsakos] // *Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring*. 2019. Vol. 11. P. 333—339. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2019.02.006>.
8. Brain Metabolic Dysfunction in Early Neuropsychiatric Symptoms of Dementia / K. Pin Ng, H. Jin Chiew, P. Rosa-Neto [et al.] // *Front. Pharmacol.* 22 Nov. 2019. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01398>.
9. Rabins P. V. and Black B. S. Measuring quality of life in dementia: purposes, goals, challenges and progress // *International Psychogeriatrics*. 2007. Vol. 19, issue 3. P. 401—407. DOI: <https://doi.org/10.1017/S1041610207004863>.
10. White E. B., Montgomery P. A Review of "Wandering" Instruments for People with Dementia who Get Lost // *Research on Social Work Practice*. 2014. Vol. 24 (4). P. 400—413. DOI: <https://doi.org/10.1177/1049731513514116>.
11. Halek M., Bartholomeyczik S. Description of the behaviour of wandering in people with dementia living in nursing homes — a review of the literature // *Scandinavian Journal of Caring Sciences*. 2012. Vol. 26, issue 2. P. 404—413. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1471-6712.2011.00932.x>.
12. Estimates of Stability of Daily Wandering Behavior Among Cognitively Impaired Long-Term Care Residents / Algate D. L., Kupferschmid B., Beel-Bates C. A. [et al.] // *Nursing Research*. May 1997. Vol. 46, issue 3. P. 172—178. DOI: [10.1097/00006199-199705000-00008](https://doi.org/10.1097/00006199-199705000-00008).
13. Dewing J., Nurs D. Wandering into the future: reconceptualizing wandering 'A natural and good thing' // *International Journal of Older People Nursing*. 2006. Vol. 1, Issue 4. P. 239—249. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1748-3743.2006.00045.x>.
14. Predicting falls from behavioral and psychological symptoms of dementia in older people residing in facilities / S. Sato, T. Kakamu, T. Hayakawa [et al.] // *Geriatrics & Gerontology International*. 2018. Vol. 18, Issue 11. P. 1573—1577. DOI: <https://doi.org/10.1111/ggi.13528>.
15. The Algate wandering scale: Initial psychometrics of a new caregiver reporting tool / [D. L. Algate, E. R. A. Beattie, E.-L. Bogue, L. Yao] // *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*. 2001. Vol. 16, issue: 3. P. 141—152. DOI: <https://doi.org/10.1177/153331750101600301>.
16. Night-time activity forecast by season and weather in a longitudinal design — natural light effects on three years' rest-activity cycles in nursing home residents with dementia / A. Wahnschaffe, C. Nowozin, A. Rath [et al.] // *International Psychogeriatrics*. 2017. Vol. 29, issue 12. P. 2071—2080. DOI: [10.1017/S1041610217001235](https://doi.org/10.1017/S1041610217001235).
17. User Experience Design for Persons Living with Dementia Current Methods and Experimental Experience / S. Knappe, B. Wallace, L. Ault [et al.] // *eTELEMED 2020: The Twelfth International Conference on eHealth, Telemedicine, and Social Medicine*. URL: http://sce.carleton.ca/~wally/etelemed_2020_3_230_40095.pdf.
18. Approach to Management of Wandering in Dementia: Ethical and Legal Issue / A. K. Agrawal, M. Gowda, U. Achary [et al.] // *Indian Journal of Psychological Medicine*. September 2021. Vol. 43, issue 5S. DOI: <https://doi.org/10.1177/02537176211030979>.
19. Towards successful digital transformation through co-creation: a longitudinal study of a four-year implementation of digital monitoring technology in residential care for persons with dementia / [J. Dugstad, T. Eide, E. R. Nilsen & H. Eide] // *BMC Health Services Research*. 2019. Vol. 19, article no. 366. DOI: doi.org/10.1186/s12913-019-4191-1.
20. Cruz-Sandoval D., Favela J., Lopez-Nava I. H., Morales A. Adoption of Wearable Devices by Persons with Dementia: Lessons from a Non-pharmacological Intervention Enabled by a Social Robot // *IoT in Healthcare and Ambient Assisted Living*. Springer Singapore, 2021. P. 145—163. Part of the *Studies in Computational Intelligence* book series (SCI, Vol. 933).
21. Jones C., Moyle W. A feasibility study of Dreampad™ on sleep, wandering and agitated behaviors in people living with dementia // *Geriatric Nursing*. 2020. Vol. 41, issue 6. P. 782—789. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gerinurse.2020.04.014>.
22. Cipriani G., Lucetti C., Nuti A., Danti S. Wandering and dementia // *Psychogeriatrics*. 2014. Vol. 14, issue 2. P. 135—142. DOI: <https://doi.org/10.1111/psyg.12044>.
23. Khan A., Hassan A. Z. Framework to Predict and Identify Wandering Behavior in Individuals with Alzheimer's using Physiological and Kinect Sensors // *IntelliSys*. 2018: Intelligent Systems and Applications. London, UK. P. 387—398. DOI: [10.1007/978-3-030-01057-7_31](https://doi.org/10.1007/978-3-030-01057-7_31).

References

1. Dementia. World Health Organization. Geneva, 2021. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>
2. The top 10 causes of death. World Health Organization. Geneva, 2019. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
3. Art Walaszek, "Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia", American Psychiatric Association Publishing, 2020, 284 p.
4. Katherine Brittain, Cathrine Degnen, Grant Gibson, Claire Dickinson, Louise Robinson. When walking becomes wandering: representing the fear of the fourth age. *Sociology of Health & Illness* Vol. 39, Issue 2. P. 270—284, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1111/1467-9566.12505>
5. Helen C. Kales, Laura N. Gitlin, Constantine G. Lyketsos. Management of Neuropsychiatric Symptoms of Dementia in Clinical Settings: Recommendations from a Multidisciplinary

Expert Panel. Journal of the American Geriatrics Society Vol. 62, Issue 4. P. 762—769, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1111/jgs.12730>

6. Alessio Simonetti, Cristina Pais, Melissa Jones, Maria Camilla Cipriani, Delfina Janiri, Laura Monti, Francesco Landi, Roberto Bernabei, Rosa Liperoti and Gabriele Sani. Neuropsychiatric Symptoms in Elderly With Dementia During COVID-19 Pandemic: Definition, Treatment, and Future Directions. Front Psychiatry. 2020; 11: 579842. DOI: 10.3389/fpsy.2020.579842

7. Elizabeth A. Wise, Paul B. Rosenberg, Constantine G. Lyketsos, Jeannie-Marie Leoutsakos. Time course of neuropsychiatric symptoms and cognitive diagnosis in National Alzheimer's Coordinating Centers volunteers. Alzheimer's & Dementia: Diagnosis, Assessment & Disease Monitoring, Vol. 11, 2019, P. 333—339. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dadm.2019.02.006>

8. Kok Pin Ng, Hui Jin Chiew, Pedro Rosa-Neto, Nagaendran Kandiah, Zahinoor Ismail and Serge Gauthier. Brain Metabolic Dysfunction in Early Neuropsychiatric Symptoms of Dementia. Front. Pharmacol, 22 Nov. 2019. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.01398>

9. Peter V. Rabins and Betty S. Black. Measuring quality of life in dementia: purposes, goals, challenges and progress. International Psychogeriatrics, Vol. 19, Issue 3, June 2007. P. 401—407. DOI: <https://doi.org/10.1017/S1041610207004863>

10. Eleanor Bantry White, Paul Montgomery. A Review of "Wandering" Instruments for People with Dementia Who Get Lost. Research on Social Work Practice 2014, Vol. 24(4). P. 400—413. DOI: <https://doi.org/10.1177/1049731513514116>

11. Margareta Halek, Sabine Bartholomeyczik. Description of the behaviour of wandering in people with dementia living in nursing homes — a review of the literature. Scandinavian Journal of Caring Sciences, Vol. 26, Issue 2. P. 404—413, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1471-6712.2011.00932.x>

12. DL Algase, B Kupferschmid, CA Beel-Bates et al. Estimates of Stability of Daily Wandering Behavior Among Cognitively Impaired Long-Term Care Residents. Nursing Research: May 1997. Vol. 46, Issue 3. P. 172—178. DOI: 10.1097/00006199-199705000-00008

13. Jan Dewing, Dip Nurs. Wandering into the future: reconceptualizing wandering 'A natural and good thing'. International Journal of Older People Nursing Vol. 1, Issue 4. P. 239—249. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1748-3743.2006.00045.x>

14. Sei Sato, Takeyasu Kakamu, Takehito Hayakawa, Tomohiro Kumagai, Tomoo Hidaka, Yusuke Masuishi, Shota Endo, Tetsuhito Fukushima. Predicting falls from behavioral and psychological symptoms of dementia in older people residing in facilities. Geriatrics & Gerontology International, Vol. 18, Issue 11. P. 1573—1577, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1111/ggi.13528>

15. D. Algase, E. Beattie et al. The Algase wandering scale: Initial psychometrics of a new caregiver reporting tool. American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias, Vol. 16, issue: 3, P. 141—152. 2001. DOI: <https://doi.org/10.1177/153331750101600301>

16. Amely Wahnschaffe, Claudia Nowozin, Andreas Rath, Theresa Floessner, Stefan Appelhoff, Mirjam Münch and Dieter Kunz. Night-time activity forecast by season and weather in a longitudinal design — natural light effects on three years' rest-activity cycles in nursing home residents with dementia. International Psychogeriatrics, Vol. 29, Issue 12, 2017. P. 2071—2080. DOI: 10.1017/S1041610217001235.

17. S Knappe, B Wallace, L Ault, R Goubran, N Thomas. User Experience Design for Persons Living with Dementia Current Methods and Experimental Experience. eTELEMED 2020: The Twelfth International Conference on eHealth, Telemedicine, and Social Medicine. URL: http://sce.carleton.ca/~wally/etelemed_2020_3_230_40095.pdf

18. Adesh Kumar Agrawal, Mahesh Gowda, Umesh Achary, Guru S. Gowda and Vijaykumar Harbisetar. Approach to Management of Wandering in Dementia: Ethical and Legal Issue. Indian Journal of Psychological Medicine, Vol. 43, Issue 5S, September 2021. DOI: <https://doi.org/10.1177/02537176211030979>

19. Janne Dugstad, Tom Eide, Ety R. Nilsen, Hilde Eide. Towards successful digital transformation through co-creation: a longitudinal study of a four-year implementation of digital monitoring technology in residential care for persons with dementia. BMC Health Services Research . Vol. 19, Article no. 366 (2019). DOI: doi.org/10.1186/s12913-019-4191-1

20. Dagoberto Cruz-Sandoval, Jesus Favela, Irvin Hussein Lopez-Nava, Arturo Morales. Adoption of Wearable Devices by Persons with Dementia: Lessons from a Non-pharmacological Intervention Enabled by a Social Robot. IoT in Healthcare and Ambient Assisted Living, pp. 145—163, 2021. Part of the Studies in Computational Intelligence book series (SCI, vol. 933)

21. Cindy Jones, Wendy Moyle. A feasibility study of Dreampad™ on sleep, wandering and agitated behaviors in people living with dementia. Geriatric Nursing, Vol. 41, Issue 6, 2020, P. 782—789. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.gerinurse.2020.04.014>

22. Cipriani G, Lucetti C, Nuti A, Danti S. Wandering and dementia. Psychogeriatrics, Vol. 14, Issue. P. 135—142, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1111/psyg.12044>

23. Arshia Khan, Arshia Zernab Hassan. Framework to Predict and Identify Wandering Behavior in Individuals with Alzheimer's using Physiological and Kinect Sensors. IntelliSys 2018: Intelligent Systems and Applications. London, UK. P. 387—398. DOI: 10.1007/978-3-030-01057-7_31.

Надійшла до редакції 16.12.2021

Відомості про авторів:

ДЗІСЬ Мирослава Олегівна, асистент кафедри*; e-mail: myroslavdzis@gmail.com

РАХМАН Людмила Володимирівна, доктор медичних наук, професор кафедри*; e-mail: rakhman@polynet.lviv.ua

* — кафедра психіатрії, психології та сексології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

Information about the authors:

DZIS Myroslava, MD, Assistant of Department**, e-mail: myroslavdzis@gmail.com

RAKHMAN Lyudmyla, Doctor of Medical Sciences, Professor of Department**, e-mail: rakhman@polynet.lviv.ua

** — Department of Psychiatry, Psychology and Sexology of Danylo Halytsky's Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

*О. В. Друзь, В. І. Заворотний, І. О. Черненко***ТЕРАПЕВТИЧНИЙ АЛГОРИТМ ПРИ ПОСТТРАВМАТИЧНОМУ СТРЕСОВОМУ РОЗЛАДІ
З СУЇЦИДАЛЬНОЮ ПОВЕДІНКОЮ У КОМБАТАНТІВ***О. В. Друзь, В. І. Заворотний, І. А. Черненко***Терапевтический алгоритм при посттравматическом стрессовом расстройстве
с суицидальным поведением у комбатантов***O. V. Druz, V. Zavorotny, I. O. Chernenko***Therapeutic algorithm for posttraumatic stress disorder with suicidal behavior in combatants**

Бойовий стрес справляє великий вплив на особистість та є основною причиною бойових психічних травм, розвитку суїцидальної поведінки в структурі постстресових розладів. Обстежено 93 комбатанти з діагнозом посттравматичний стресовий розлад, асоційований з суїцидальною поведінкою. Основним фактором суїцидогенезу при ПТСР є «психологічна капітуляція» комбатанта — стійка нездатність впоратися з бойовою психічною травмою, почуттям безсилля, безпорадності, безнадійності на тлі браку або низької психологічної резистентності до стресу бойових обставин в поєднанні з високим рівнем імпульсивності. Також відзначено високий рівень суїцидального ризику, низький рівень самосвідомості смерті, високий рівень ангедонії, клінічні прояви тривоги і депресії за госпітальною шкалою, важка тривога і депресія за шкалою Гамільтона, великий депресивний епізод за шкалою Монтгомері — Асберга. Базуючись на отриманих даних, ми розробили терапевтичний алгоритм посттравматичного стресового розладу, асоційованого з суїцидальною поведінкою у комбатантів, який складається з фармакотерапевтичного та психотерапевтичного блоків.

Ключові слова: суїцидальна поведінка, комбатанти, посттравматичний стресовий розлад, терапевтичний алгоритм

Боевой стресс оказывает значительное влияние на личность и является основной причиной боевых психических травм, развития суицидального поведения в структуре постстрессовых расстройств. Обследованы 93 комбатанта с диагнозом: посттравматическое стрессовое расстройство, ассоциированное с суицидальным поведением. Основным фактором суицидогенеза при ПТСР является «психологическая капитуляция» комбатанта — стойкая неспособность справиться с боевой психической травмой, чувством бессилия, беспомощности, безнадежности на фоне отсутствия или низкой психологической резистентности к стрессу боевых обстоятельств в сочетании с высоким уровнем импульсивности. Также отмечен высокий уровень суицидального риска, низкий уровень самосознания смерти, высокий уровень ангедонии, клинические проявления тревоги и депрессии по госпитальной шкале, тяжелая тревога и депрессия по шкале Гамильтона, большой депрессивный эпизод по шкале Монтгомери — Асберга. Основываясь на полученных данных, мы разработали терапевтический алгоритм посттравматического стрессового расстройства, ассоциированного с суицидальным поведением у комбатантов, состоящий из фармакотерапевтического и психотерапевтического блоков.

Ключевые слова: суицидальное поведение, комбатанты, посттравматическое стрессовое расстройство, терапевтический алгоритм

Combat stress has a significant impact on the personality and is the main cause of combat mental trauma and development of suicidal behavior in the structure of post-stress disorders. 93 combatants with a diagnosis of post-traumatic stress disorder associated with suicidal behavior were examined. The main factor in suicide genesis in PTSD is the “psychological capitulation” of the combatant — a persistent inability to cope with combat trauma, feelings of feebleness, helplessness, hopelessness in the absence or low psychological resistance to stress in combat circumstances combined with a high level of impulsivity. There was also a high level of suicide risk, low self-awareness of death, high level of anhedonia, clinical manifestations of anxiety and depression by the Hospital Anxiety and Depression Scale, severe anxiety and depression by the Hamilton Rating Scale for Anxiety and Depression, major depressive episode by the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale. Based on the obtained data, we have developed a therapeutic algorithm for post-traumatic stress disorder associated with suicidal behavior in combatants, which consists of pharmacotherapeutic and psychotherapeutic modules.

Keywords: suicidal behavior, combatants, post-traumatic stress disorder, therapeutic algorithm

Протягом останніх століть медична наука класифікувала наслідки психотравматичного впливу бойових дій як «бойовий шок», «воєнний невроз», «розлад зони бойових дій», «бойова психічна травма», приділяючи більшу увагу то одному, то іншому, важливим, на думку тогочасної науки, етіологічним факторам [1, 2].

Для відстрочених наслідків отримання екстремального психотравматичного досвіду сучасна психіатрія використовує термін «посттравматичний стресовий розлад» (ПТСР). У зв'язку з воєнною ситуацією в нашій країні ПТСР є серйозною проблемою психіатрії, звичайно більшою мірою ця проблема стосується військової психіатрії. Дані про поширеність ПТСР серед комбатантів та ветеранів війн значно різняться, але незмінним залишається факт, що їх перебування у зоні бойових дій

безпосередньо пов'язане зі значним ризиком розвитку ПТСР — у 1,5—3 рази [3, 4].

Бойовий стрес справляє значний вплив на людину та є основною причиною бойових психічних травм, розвитку суїцидальної поведінки в структурі постстресових розладів. Частота самогубств серед населення є одним з найважливіших якісних показників громадського психічного здоров'я і соціального благополуччя громадян [5, 6].

Прояви негативних психічних станів внаслідок бойової психічної травми у формі розладів психічного та фізичного здоров'я, соціальної дезадаптації, хронічних змін особистості, аутоагресивної поведінки виникають внаслідок їх соціально-економічних впливів для країни загалом. Вони потребують своєчасного запровадження та постійного використання ефективних прогностичних, профілактичних та реабілітаційних заходів [7, 8].

Останнім часом є суттєва потреба впровадження та постійного використання ефективних реабілітаційних та профілактичних заходів, які спрямовані на попередження аутоагресивної поведінки військовослужбовців та відновлення їх соціально-професійного статусу [4, 9].

Мета дослідження — розроблення терапевтичного алгоритму посттравматичного стресового розладу, асоційованого з суїцидальною поведінкою у комбатантів.

Для вирішення поставленої мети ми провели дослідження на базі клініки психіатрії з палатами для наркологічних хворих Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь». Обстежено 93 військових з ПТСР, асоційованим з суїцидальною поведінкою.

У роботі використані анамнестичний, психодіагностичний, клініко-психопатологічний та статистичний методи дослідження.

Як показали результати клініко-психопатологічного дослідження, у психічному статусі комбатантів домінували афективний, астенічний та психосоматичний синдромо-комплекси (середня інформативність запитань щодо цих проявів $\Sigma MI/n$ становила 2,16; 1,77 та 1,32 од. відповідно).

Аналіз особливостей аутоагресивної поведінки показав, що $36,2 \pm 1,3$ % обстежених комбатантів скоїли суїцидальні спроби, у $35,6 \pm 1,3$ % відзначались суїцидальні рішення і наміри, у $28,2 \pm 1,2$ % стабільно виникали пасивні та активні суїцидальні думки, $25,3 \pm 1,2$ % обстежених розмірковували про самогубство протягом життя, $42,2 \pm 1,4$ % — протягом останніх 30 днів перед обстеженням, $32,5 \pm 1,3$ % здійснювали спробу самогубства протягом останнього місяця.

Як свідчать результати психодіагностичного дослідження, $52,2 \pm 1,5$ % обстежених притаманний високий та $48,7 \pm 1,4$ % — середній рівень суїцидального ризику у поєднанні з низьким рівнем самосвідомості смерті у $68,2 \pm 1,6$ % комбатантів.

Встановлено доволі високі бали за такими ознаками Колумбійської шкали серйозності суїцидальних намірів (C-SSRS): «суїцидальні ідеї» ($3,37 \pm 0,28$ балів) та «інтенсивність суїцидальних ідей» ($10,32 \pm 1,36$ балів); клінічні прояви тривоги ($69,2 \pm 1,6$ % обстежених) і депресії ($74,8 \pm 1,7$ %) за госпітальною шкалою; важка тривога ($58,9 \pm 1,5$ %) і депресія ($69,8 \pm 1,6$ %) за шкалою Гамільтона; великий депресивний епізод ($71,1 \pm 1,7$ %) за шкалою Монтгомері — Асберга.

Обстеженим комбатантам притаманні високі рівні аутоагресивних предикторів (за Г. Я. Пилягіною) за шкалами аутоагресії ($65,9 \pm 1,3$ %), внутрішнього напруження ($68,2 \pm 1,5$ %), імпульсивності ($51,2 \pm 1,3$ %), зниження критики до здійснюваних суїцидальних вчинків ($39,8 \pm 1,3$ %) та наявності афективних порушень ($56,8 \pm 1,5$ %).

Середній бал за Торонською шкалою алекситимії у обстежених перевищував нормативні величини алекситимії та становив $\Sigma_{cp} = 80,87 \pm 1,79$ балів, що свідчить про «алекситимічний тип» реагування.

Отже, основним фактором суїцидогенезу при ПТСР є «психологічна капітуляція» комбатанта — стійка нездатність впоратися з бойовою психічною травмою, почуттям безсилля, безпорадності, безнадійності на тлі браку або низької психологічної резистентності до стресу бойових обставин в поєднанні з високим рівнем імпульсивності, низьким рівнем самосвідомості смерті, високим рівнем суїцидального ризику, високим рівнем ангедонії,

важка тривога і депресія за шкалою Гамільтона, клінічні прояви тривоги і депресії за госпітальною шкалою, великий депресивний епізод за шкалою Монтгомері — Асберга.

Базуючись на отриманих даних, ми розробили терапевтичний алгоритм посттравматичного стресового розладу, асоційованого з суїцидальною поведінкою у комбатантів, який складається з фармакотерапевтичного та психотерапевтичного блоків.

Психофармакотерапія включала персоніфіковане використання анксиолітиків (NDRI), антидепресантів (SARI, SNRI, SSRI), атипичних атипсихотиків та снодійних препаратів.

Психотерапія включала такі методики:

Психотерапія першого вибору — травмафокусована когнітивно-поведінкова терапія, специфічна когнітивно-біхевіоральна психотерапія, когнітивно-реконструктивна тривала терапія впливу, розповідна експозиційна терапія, коротка еклектична психотерапія.

Психотерапія другого вибору: тренінг імунізації проти стресу D. Meichebaum, пацієнт-центрована психотерапія C. R. Rogers, міжособистісна психотерапія G. Klerman.

Варіант психотерапії обирали індивідуально для кожного хворого з урахуванням психологічних (зокрема конституційно-типологічних особливостей) та клініко-психопатологічних рівнів соціальної адаптації (включно з соціально-дезадаптивними і контекстуальними чинниками), рівня соціальної підтримки тощо.

Алгоритм психотерапії складався з таких етапів:

I етап — адаптаційний

1. Психосвіта з питань наслідків травми, травматичного досвіду;

2. Формування терапевтичного альянсу: допомога у отриманні консультацій з медичних, юридичних, соціальних питань; використання технік залучення пацієнта у психотерапевтичний процес; визначення, обговорення, оптимізація очікувань від терапії, а також з використанням різних моделей взаємодії (керівництво, контрактна, партнерство);

3. Психодіагностична оцінка травматичного досвіду з визначенням ресурсів, потреб, резервів психіки, також оцінка наслідків травми з використанням дезактуалізації гострих емоційних переживань та реакцій, які потенційно перешкоджатимуть якісній психотерапії;

4. Підвищення рівня комплаєнсу (мотиваційний тренінг, комплаєнс-терапія);

5. Формування безпечного терапевтичного середовища.

II етап — інтенсивних психотерапевтичних втручань

1. Безпосередня робота з травмою, травматичним досвідом;

2. Моніторинг динаміки стану пацієнта в процесі психотерапії.

III етап — підтримувальної терапії

1. Закріплення навичок, отриманих на попередніх етапах;

2. Рефлексія підвищених рівнів психологічної, психічної, соціально-трудової адаптації через опанування та відпрацювання індивідуального саме для цього пацієнта комплексу певних психотерапевтичних програм.

IV етап — завершальний

1. Спільні з пацієнтом уточнення та аналіз соціальних, психологічних, психічних надбань в процесі психотерапевтичного втручання;

2. Об'єктивізація динаміки позитивного впливу лікування.

Тривалість психотерапевтичних інтервенцій становила від 20 до 40 хвилин на сеанс, періодичність — 2—3 рази на тиждень, загальна кількість сеансів — від 18 до 20.

Слід відзначити, що кінцевим результатом використання психотерапевтичних методів був пошук та реалізація ефективних схем як для вирішення поточних цілей лікування стосовно реагування комбатанта на травматичний досвід, травматичну подію, визначених в процесі терапії, так і з метою зниження аж до нівелювання симптомів посттравматичного стресового розладу та суїцидальних тенденцій за допомогою психотерапевтичних інтервенцій.

Як показали результати апробації розробленого терапевтичного алгоритму посттравматичного стресового розладу, асоційованого з суїцидальною поведінкою, він забезпечує регрес симптомів ПТСР та суїцидальних тенденцій у 84,78 % комбатантів.

Список літератури

1. Аймедов К. В. Сучасна діагностична концепція посттравматичного стресового розладу. / К. В. Аймедов, Ю. О. Асєєва, О. А. Толмачов // Архів психіатрії. 2016. Т. 22, № 2. С. 128—129.
2. Діагностика, терапія та профілактика медико-психологічних наслідків бойових дій в сучасних умовах: методичні рекомендації / П. В. Волошин, Н. О. Марута, Л. Ф. Шестопалова [та ін.]. Харків, 2014. 67 с.
3. Охорона психічного здоров'я в умовах війни. У 2 т. / переклад з англ. Київ : Наш формат, 2017, Т. 1. 579 с.
4. Пішель В. Я. Посттравматичний стресовий розлад та розлади адаптації в учасників АТО: клініко-соціальна характеристика та практика психофармакотерапії / В. Я. Пішель, М. Ю. Полив'яна, К. В. Гузенко // Україна. Здоров'я нації. 2016. № 4 (1). С. 69—73.
5. National estimates of exposure to traumatic events and PTSD prevalence using DSM-4 and DSM-5 criteria / D. G. Kilpatrick, H. S. Resnick, M. E. Milanak [et al.] // Journal of Traumatic Stress. 2017. 26(5). P. 537—47. DOI: 10.1002/jts.21848.
6. Вказівки щодо збереження психічного здоров'я військовослужбовців в зоні застосування військ (сил) та під час відновлення боєздатності військових частин (підрозділів) / А. В. Верба, О. А. Барбазюк, А. В. Швець [та ін.] ; під заг. ред. Головного психіатра МО України, доктора медичних наук О. В. Друзя, Головного психіатра МВС України, доктора медичних наук В. С. Гічуна. Київ, 2017. 102 с.
7. Сучасна методологія корекції та превенції стрес-асоційованих розладів у жінок ветеранів / Г. М. Кожина, В. В. Стеблюк, К. О. Зеленська, К. В. Проноза-Стеблюк // Експериментальна і клінічна медицина. 2021. № 1 (90). С. 52—56. DOI: <https://doi.org/10.35339/ekm.2021.90.1.ksz>.
8. Платинюк О. Б. Система психотерапевтичної підтримки учасників бойових дій, які одержали поранення / О. Б. Платинюк, В. О. Кошій // Медицина сьогодні і завтра. 2020. № 3 (88). С. 89—94.
9. Алгоритм роботи військового психолога щодо психологічного забезпечення професійної діяльності особового складу Збройних Сил України (методичні рекомендації) / Н. А. Агаєв, О. Г. Скрипкін, А. Б. Дейко [та ін.] ; Міністерство оборони України, Наук.-дослід. центр гуманітар. проблем Збройних Сил України. Київ : НДЦ ГП ЗС України. 2016. 147 с.

References

1. Aïmedov K. V., Asieieva Yu. O., Tolmachov O. A. (2016). Suchasna diahnostychna kontseptsiiia posttravmatychnoho stresovoho rozladu. Arkhiv psykhiiatrii, 22, 2, 128—129.
2. Voloshyn P. V., Maruta N. O., Shestopalova L. F. (2014). Diagnostyka, terapiia ta profilaktyka medyko-psykholohichnykh

naslidkiv boiovykh dii v suchasnykh umovakh: metodychni rekomendatsii. Kharkiv, 67.

3. Okhorona psykhiichnoho zdorovia v umovakh viiny. (2017). U dvokh tomakh. Pereklad z anhliiskoi. "Nash format". K., 1. 579.

4. Pishel V. Ya., Polyviana M. Yu., Huzenko K. V. (2016). Posttravmatychnyi stresovyi rozlad ta rozlady adaptatsii v uchasnkyiv ATO: kliniko-sotsialna kharakterystyka ta praktyka psykhoterapii. Ukraina. Zdorovia natsii, 4 (1), 69—73.

5. Kilpatrick D. G., Resnick H. S., Milanak M. E., Miller M. W. (2017). National estimates of exposure to traumatic events and PTSD prevalence using DSM-4 and DSM-5 criteria. Journal of Traumatic Stress. 37—47.

6. Verba A. V., Barbaziuk O. A., Shvets A. V. ta in. (2017). Vkazivky shchodo zberezhenia psykhiichnoho zdorovia viiskovosluzhbovtziv v zoni zastosuvannia viisk (syl) ta pid chas vidnovlennia boiezdatnosti viiskovykh chastyn (pidrozdiliv). / pid zah. red. Holovnoho psykhiatra MO Ukrainy, doktora medychnykh nauk O. V. Druzia, Holovnoho psykhiatra MVS Ukrainy, doktora medychnykh nauk V. S. Hichuna. K., 102.

7. Kozhyna H. M., Stebliuk V. V., Zelenska K. O., Pronoza-Stebliuk K. V. (2021). Suchasna metodolohiia korektsii ta preventsii stres-asotsiiovanykh rozladiv u zhinok veteraniv. Eksperymentalna i klinichna medytsyna, 1 (90), 52—56.

8. Platyniuk O. B., Koshchii V. O. (2020). Systema psykhoterapevtychnoi pidtrymky uchasnkyiv boiovykh dii, yaki oderzhaly porannennia. Medytsyna sohodni i zavtra, 3 (88), 89-94.

9. Ahaiev N. A., Skrypkin O. H., Deiko A. B., Polyvaniuk V. V., Evert O. (2016). Alhorytm roboty viiskovoho psykholoha shchodo psykholohichnoho zabezpechennia profesiinoi diialnosti osobovoho skladu Zbroinykh Syl Ukrainy (metodychni rekomendatsii) / Ministerstvo oborony Ukrainy\$ Nauk.-doslid. tsentr humanitar. problem Zbroinykh Syl Ukrainy. Kyiv : NDTs HP ZS Ukrainy. 147.

Надійшла до редакції 13.01.2022

ДРУЗЬ Олег Васильович, доктор медичних наук, Головний психіатр Міністерства оборони України, полковник медичної служби, начальник клініки психіатричної (з палатами для наркологічних хворих) Національного військово-медичного клінічного центру «Головний військовий клінічний госпіталь» (НВМКЦ «ГВКГ») Міністерства оборони (МО) України, м. Київ, Україна; <https://orcid.org/0000-0002-5417-5848>; e-mail: docod@bigmir.net

ЗАВОРОТНИЙ В'ячеслав Іванович, кандидат медичних наук, лікар-психіатр, завідувач психоневрологічного кабінету Військово-медичного клінічного центру Північного регіону МО України; м. Харків, Україна; e-mail: zavorotnslava@gmail.com

ЧЕРНЕНКО Інна Олександрівна, кандидат медичних наук, ординатор клініки психіатричної (з палатами для наркологічних хворих) НВМКЦ «ГВКГ» МО України, майор медичної служби, м. Київ, Україна; <https://orcid.org/0000-0003-2965-1950>; e-mail: Super-passa@ukr.net

DRUZ Oleh, Doctor of Medical Sciences, Head psychiatrist of Ministry of Defense of Ukraine, Colonel of medical service, Head of the Psychiatric Clinic (with rooms for drug-addicted) of National Military Medical Clinical Centre "Main Military Clinical Hospital" (NMMCC "MMCH") of the Ministry of Defense of Ukraine, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-5417-5848>; e-mail: docod@bigmir.net

ZAVOROTNY Vyacheslav, MD, PhD, Physician-psychiatrist, Head of the Psychoneurological Office of the Military Medical Clinical Center of the Northern Region of the Ministry of Defense of the Ministry of Defense of Ukraine. Kharkiv, Ukraine; e-mail: zavorotnslava@gmail.com

CHERNENKO Inna, MD, PhD, Military doctor of the Psychiatric Clinic (with rooms for drug-addicted) of NMMCC "MMCH" of the Ministry of Defense of Ukraine, major of medical service, Kyiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0003-2965-1950>; e-mail: Super-passa@ukr.net

К. О. Зеленська

КЛІНІКО-ПСИХОПАТОЛОГІЧНІ ТА ПАТОПСИХОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ НЕПСИХОТИЧНИХ ПСИХІЧНИХ РОЗЛАДІВ У ОСІБ, ЯКІ ПОСТРАЖДАЛИ ВІД БОЙОВИХ ДІЙ (КОМБАТАНТІВ, ВОЛОНТЕРІВ ТА ВИМУШЕНИХ ПЕРЕСЕЛЕНЦІВ)

Е. А. Зеленская

Клинико-психопатологические и патопсихологические особенности непсихотических психических расстройств у лиц, пострадавших от боевых действий (комбатантов, волонтеров вынужденных переселенцев)

К. О. Zelenska

Clinical, psychopathological and pathopsychological features of non-psychotic mental disorders in persons who suffered from combat actions (combatants, volunteers and internally displaced persons)

Посттравматичні психічні розлади, що їх спричинили воєнні дії на Сході України, стають одними з важливих внутрішніх бар'єрів під час адаптації до умов мирного життя через нагромадження на цей субстрат нових стресів, пов'язаних з соціальною дезадаптацією. Проведено комплексне обстеження 299 хворих на непсихотичні психічні розлади, обох статей (середній вік — $30,6 \pm 4,7$ років). I групу дослідження становили 96 військовослужбовців Збройних Сил України, які безпосередньо брали участь у бойових діях у зоні Операції об'єднаних сил (ООС) (66 чоловіків та 30 жінок); II групу — 98 волонтерів, діяльність яких пов'язана з підтримкою військових у зоні ООС (44 чоловіки та 54 жінки); III групу — 105 вимушених переселенців (52 чоловіки та 53 жінки). Клінічна структура посттравматичних розладів у обстежених хворих була представлена: посттравматичним стресовим розладом (F43.1); розладами адаптації (пролонгована тривожно-депресивна реакція) (F43.21); тривожними розладами: генералізований тривожний розлад (F41.1); паничний розлад (F41.0). Отримані в процесі роботи дані покладені в основу розроблення комплексної персоналізованої програми корекції непсихотичних психічних розладів та реабілітації осіб, постраждалих внаслідок бойового стресу з диференційованим використанням методів психофармакотерапії, психотерапії та психоосвіти.

Ключові слова: бойові дії, непсихотичні психічні розлади, комбатанти, волонтери, вимушені переселенці

Посттравматичні психічні розлади, викликані воєнними діями на сході України, стають одним з важливих внутрішніх бар'єрів при адаптації до умов мирного життя через нагромадження на цей субстрат нових стресів, пов'язаних з соціальною дезадаптацією. Проведено комплексне обстеження 299 хворих на непсихотичні психічні розлади, обох статей (середній вік — $30,6 \pm 4,7$ років). I групу дослідження склали 96 військовослужбовців Збройних Сил України, які безпосередньо брали участь у бойових діях у зоні Операції об'єднаних сил (ООС) (66 чоловіків та 30 жінок); II групу — 98 волонтерів, діяльність яких пов'язана з підтримкою військових у зоні ООС (44 чоловіки та 54 жінки); III групу — 105 вимушених переселенців (52 чоловіки та 53 жінки). Клінічна структура посттравматичних розладів у обстежених хворих була представлена: посттравматичним стресовим розладом (F43.1); розладами адаптації (пролонгована тривожно-депресивна реакція) (F43.21); тривожними розладами: генералізоване тривожне розлад (F41.1); паничне розлад (F41.0). Отримані в ході роботи дані покладені в основу розроблення комплексної персоналізованої програми корекції непсихотичних психічних розладів та реабілітації постраждалих внаслідок бойового стресу з диференційованим використанням методів психофармакотерапії, психотерапії та психоосвіти.

Ключевые слова: боевые действия, непсихотические психические расстройства, комбатанты, волонтеры, вынужденные переселенцы

Post-stress mental disorders caused by military operations in the east of Ukraine are becoming one of the most important internal barriers during adaptation to peaceful life. Due to the accumulation of new stresses associated with social maladaptation on this substrate. We conducted a comprehensive survey of 299 patients with non-psychotic mental disorders, both sexes (mean age — 30.6 ± 4.7 years). The first study group consisted of 96 servicemen of the Armed Forces of Ukraine who were directly involved in hostilities in the Joint Forces Operation zone (66 men and 30 women); group II — 98 volunteers whose activities are related to the support of the soldiers in the Joint Forces Operation zone (44 men and 54 women); group III — 105 internally displaced persons (52 men and 53 women). The clinical structure of post-stress disorders in the examined patients was presented by: post-traumatic stress disorder (F43.1); adjustment disorders (prolonged anxiety-depressive reaction) (F43.21); anxiety disorders: generalized anxiety disorder (F41.1); panic disorder (F41.0). The data obtained during the study formed basis for the development of a comprehensive personalized program for the correction of non-psychotic mental disorders and rehabilitation of combat stress victims with the differentiated use of psychopharmacotherapy, psychotherapy and psychoeducation.

Keywords: hostilities, non-psychotic mental disorders, combatants, volunteers, internally displaced persons

Воєнні дії чинять значний вплив на особистість та є основною причиною бойових психічних травм, розвитку гострих стресових і посттравматичних стресових розладів. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, близько 16 % населення світу страждають від наслідків воєнних конфліктів та війни та близько 12 % мають травмованих війною

членів родини. Бойова психічна травма стає безпосередньою причиною посттравматичних розладів у 80 % осіб, які пережили бойові дії, а у її віддаленому періоді часто спостерігаються саморуйнівна поведінка, депресія, залежність від алкоголю, тривожні розлади та інші негативні наслідки [1, 2].

Посттравматичні психічні розлади, що їх спричинив воєнний збройний конфлікт, стають одним з важливих внутрішніх бар'єрів, що заважають ефективному

виконанню професійних обов'язків нашими комбатантами, а у майбутньому ці фактори впливають на адаптацію в умовах мирного життя, внаслідок нашарування на нього нових стресових чинників, які пов'язані з соціальною дезадаптацією військових [3, 4].

Проведення профілактики розвитку постстресових розладів та реабілітації осіб, які постраждали внаслідок бойових дій, є дуже вагомими внаслідок проблем у сфері психічного здоров'я та наявних психосоціальних наслідків кризових травматичних подій та міцно пов'язані між собою [5, 6].

Вивчення специфіки клінічної структури, діагностика, лікування та профілактика постстресових розладів у осіб, які пережили бойові дії, безумовно є одним з найважливіших соціальних та медичних питань нашого суспільства. Ця потреба спричинена тим, що постстресові розлади призводять не тільки до страждань хворого, але й перешкоджають його особистому та соціальному функціонуванню [7, 8].

Постстресові психічні розлади, що спричинені воєнними діями на Сході України, стають одними з важливих внутрішніх бар'єрів під час адаптації до умов мирного життя через нашарування на цей субстрат нових стресів, пов'язаних з соціальною дезадаптацією. Тому питання виявлення та аналіз психометричних маркерів стресасоційованих розладів у осіб, які пережили бойові дії, і розроблення ефективних стратегій їх ранньої діагностики та профілактики є актуальними питаннями сьогодення [9].

Мета дослідження: вивчення клініко-психопатологічних та патопсихологічних особливостей непсихотичних психічних розладів у різних категорій осіб, які постраждали від бойових дій (комбатантів, вимушених переселенців та волонтерів).

Для досягнення поставленої мети, за умови інформованої згоди, з дотриманням принципів біоетики та деонтології та відповідно до Закону про психіатричну допомогу на базі КНП ХОР «Обласна клінічна психіатрична лікарня № 3», ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України» та Військово-медичного центру Північного регіону проведено комплексне обстеження 299 хворих на непсихотичні психічні розлади, обох статей, середнім віком $30,6 \pm 4,7$ років:

I групу дослідження становили 96 військово-службовців Збройних Сил України, які безпосередньо брали участь у бойових діях в зоні Операції об'єднаних сил (ООС) (66 чоловіків та 30 жінок); II групу — 98 волонтерів, діяльність яких пов'язана з підтримкою військових в зоні ООС (44 чоловіки та 54 жінки); III групу — 105 вимушених переселенців (52 чоловіки та 53 жінки).

Усі респонденти, які були залучені в дослідження, дали добровільну згоду на участь в ньому, вільно володіли українською мовою, що дало змогу виконати повноцінне клініко-психопатологічне та психодіагностичне обстеження.

Як свідчать отримані у процесі роботи дані, найчастіше обстежені хворі висловлювали скарги на пригніченість настрою ($83,3 \pm 1,8$ % обстежених I групи,

$81,2 \pm 1,8$ % — II та $81,5 \pm 1,8$ % III груп), афект туги (нудьга, зневіра, смуток, сум) ($69,3 \pm 1,6$ % обстежених I групи, $68,5 \pm 1,6$ % — II групи та $72,3 \pm 1,7$ % III групи), невмотивоване занепокоєння, надмірну тривогу ($86,1 \pm 1,8$ %, $85,2 \pm 1,8$ % та $87,2 \pm 1,8$ % обстежених відповідно), внутрішнє напруження із неможливістю розслабитися ($73,2 \pm 1,7$ %, $72,9 \pm 1,7$ % та $71,2 \pm 1,7$ %), почуття небезпеки ($66,9 \pm 1,6$ % обстежених I групи, $67,1 \pm 1,6$ % — II групи та $65,9 \pm 1,6$ % — III групи), втрати контролю над ситуацією ($68,9 \pm 1,6$ % хворих — I групи, $65,5 \pm 1,6$ % — II та $53,9 \pm 1,5$ % III груп) безнадію ($42,8 \pm 1,4$ %, $45,2 \pm 1,4$ % та $39,9 \pm 1,3$ % обстежених відповідно), апатію ($34,2 \pm 1,3$ %, $33,9 \pm 1,3$ % та $35,2 \pm 1,3$ %), розлади сну ($42,3 \pm 1,4$ % обстежених I групи, $45,2 \pm 1,4$ % — II та $43,2 \pm 1,4$ % III груп).

Хворі I та II групи відчували роздратованість ($56,9 \pm 1,5$ % обстежених I та $60,3 \pm 1,6$ % — II груп), гіперестезії ($56,2 \pm 1,5$ % та $52,2 \pm 1,5$ % відповідно), нав'язливі спогади бойової стресової ситуації ($62,8 \pm 1,6$ % обстежених комбатантів та $68,2 \pm 1,6$ % волонтерів).

Хворі III групи скаржилися на труднощі адаптації у новому оточенні ($59,2 \pm 1,5$ %), психотравматичні спогади, страхи та фіксацію на наявній суб'єктивно значущої негативній інформації про події на окупованих територіях ($76,5 \pm 1,7$ %).

Клінічна структура постстресових розладів у обстежених хворих була представлена посттравматичним стресовим розладом (F43.1) — $35,1 \pm 1,3$ % обстежених I групи, $31,8 \pm 1,3$ % II групи та $28,9 \pm 1,2$ % III групи; розладами адаптації (продовжена тривожно-депресивна реакція) (F43.21) — $30,0 \pm 1,3$ %, $25,9 \pm 1,2$ % та $20,4 \pm 1,2$ % обстежених відповідно; тривожними розладами: генералізований тривожний розлад (F41.1) — $19,4 \pm 1,1$ % обстежених I групи, $22,1 \pm 1,2$ % II групи та $22,9 \pm 1,2$ % III групи; панічний розлад (F41.0) — $15,5 \pm 1,1$ %, $20,2 \pm 1,2$ % та $27,8 \pm 1,2$ % відповідно.

Клінічна структура ПТСР була представлена тривожним ($35,2 \pm 1,3$ % обстежених I групи, $37,4 \pm 1,3$ % — II групи та $42,9 \pm 1,4$ % — III групи), дисфоричним ($39,8 \pm 1,3$ %, $33,4 \pm 1,3$ % та $21,4 \pm 1,2$ % відповідно), астеничним ($22,4 \pm 1,2$ % обстежених I групи, $24,5 \pm 1,2$ % — II групи, $31,4 \pm 1,3$ % — III групи) та соматоформним ($2,9 \pm 0,5$ %, $4,7 \pm 0,5$ % та $4,3 \pm 0,5$ % відповідно) синдромокомплексам.

За результатами Міссісіпської шкали посттравматичного стресового розладу, клінічні ознаки ПТСР спостерігаються у $70,1 \pm 1,7$ % обстежених I групи, $71,1 \pm 1,7$ % — II групи та $75,2 \pm 1,7$ % обстежених III групи.

Як показали результати вивчення інтенсивності клінічних проявів ПТСР за шкалою клінічної діагностики ПТСР (CAPS), частота симптомів ПТСР становила $34,0 \pm 3,6$ балів у обстежених I групи, $33,2 \pm 3,5$ балів у обстежених II групи та $30,1 \pm 2,4$ бали у обстежених III групи; інтенсивність симптомів — $32,1 \pm 5,3$ бали, $32,9 \pm 4,8$ балів та $33,2 \pm 3,6$ балів відповідно; загальна важкість симптомів — $66,1 \pm 6,9$ балів у I групі, $64,2 \pm 5,9$ балів — у II групі

та $64,0 \pm 6,2$ балів — у III групі, що відповідає стану клінічно виражених проявів ПТСР.

У клінічній картині тривожно-депресивної реакції у обстежених хворих найчастіше відзначали знижений фон настрою ($83,9 \pm 1,8$ % хворих I групи, $72,9 \pm 1,7$ % — II групи та $85,2 \pm 1,8$ % — III групи), почуття тривоги ($86,8 \pm 1,8$ %, $87,1 \pm 1,8$ % та $83,2 \pm 1,8$ % відповідно), внутрішнє напруження, немотивоване занепокоєння ($82,2 \pm 1,8$ %, $80,1 \pm 1,8$ % та $79,6 \pm 1,7$ %), негативне емоційне забарвлення переживань ($59,8 \pm 1,5$ % хворих I групи, $53,9 \pm 1,5$ % хворих II та $62,2 \pm 1,6$ % — III груп), нав'язливі страхи та побоювання ($52,3 \pm 1,5$ %, $50,8 \pm 1,5$ % та $64 \pm 1,6$ % відповідно), сумніви у правильності прийнятих рішень і дій ($32,2 \pm 1,3$ %, $28,6 \pm 1,2$ % та $36,1 \pm 1,3$ %), астенична симптоматика ($66,8 \pm 1,6$ % обстежених I групи, $63,2 \pm 1,6$ % — II групи та $72,3 \pm 1,7$ % — III групи), підвищена вразливість ($35,8 \pm 1,3$ %, $36,9 \pm 1,3$ % та $41,1 \pm 1,4$ % відповідно).

Тривожні розлади проявлялися немотивованою, стійкою, постійною тривогою або непередбачуваними нападами важкої тривоги, невиправданим занепокоєнням, почуттям небезпеки та загрози, порушеннями циклу сон — неспання переважно у вигляді безсоння.

Хворим з панічним розладом притаманні повторювані непередбачувані напади важкої тривоги (паніки) ($92,6 \pm 1,9$ % обстежених I групи, $93,5 \pm 1,9$ % — II групи та $94,6 \pm 1,9$ % — III групи), відчуття надзвичайного страху ($62,8 \pm 1,6$ %, $65,2 \pm 1,6$ % та $61,8 \pm 1,6$ % відповідно), почуття смертельної загрози, небезпеки ($56,2 \pm 1,5$ %, $55,9 \pm 1,5$ % та $58,3 \pm 1,5$ %), що супроводжуються тахікардією ($89,8 \pm 1,8$ % хворих I групи, $80,9 \pm 1,8$ % — II групи та $81,9 \pm 1,8$ % — III групи), задихою ($69,8 \pm 1,6$ %, $72,9 \pm 1,7$ % та $72,2 \pm 1,7$ % відповідно), кардіалгіями ($49,8 \pm 1,4$ % хворих I групи, $50,1 \pm 1,5$ % — II групи та $49,6 \pm 1,4$ % — III групи), пітливістю ($46,8 \pm 1,4$ %, $49,6 \pm 1,4$ %, $48,5 \pm 1,4$ % відповідно), сенсibiliзація до зовнішніх подразників, особливо в період відходу до сну і у процесі засинання ($39,8 \pm 1,3$ %, $37,2 \pm 1,3$ % та $41,1 \pm 1,4$ %). Напад паніки триває до години, між нападами — тривожне очікування повторення.

Клінічна картина генералізованого тривожного розладу була представлена генералізованою стійкою важко контрольованою тривогою ($96,2 \pm 1,9$ % обстежених I групи, $96,5 \pm 1,9$ % — II групи та $95,8 \pm 1,9$ % — III групи), постійною напруженістю ($89,1 \pm 1,8$ %, $91,1 \pm 1,9$ % та $92,9 \pm 1,9$ % відповідно), постійними немотивованими поганими передчуттями ($66,8 \pm 1,6$ %, $42,1 \pm 1,4$ % та $69,1 \pm 1,6$ % відповідно), полохливістю, постійним невиправданим занепокоєнням ($81,5 \pm 1,8$ %, $79,9 \pm 1,7$ % та $82,5 \pm 1,8$ %), порушенням сну, особливо засинання, спричинене багаторазовим «прокручуванням» в голові подій, що відбулися за день ($59,7 \pm 1,5$ % хворих I групи, $57,3 \pm 1,5$ % — II групи та $61,5 \pm 1,6$ % — III групи), метушливістю, неспокійними рухами ($68,8 \pm 1,6$ %, $71,1 \pm 1,7$ % та $72,2 \pm 1,7$ % відповідно), тремором ($45,8 \pm 1,4$ %, $43,9 \pm 1,4$ % та $45,9 \pm 1,4$ %), постійно напруженим об-

личчям ($66,2 \pm 1,6$ % обстежених I групи, $67,6 \pm 1,6$ % II групи та $72,2 \pm 1,7$ % III групи), психогенною задихою ($52,6 \pm 1,5$ %, $55,2 \pm 1,5$ % та $61,1 \pm 1,6$ % відповідно).

Аналіз даних, отриманих за опитувальником вираженості психопатологічної симптоматики (Symptom Check List-90-Revised, SCL-90-R), показує, що обстеженим хворим притаманні високі рівні соматизації ($46,5 \pm 1,4$ % обстежених I групи, $48,2 \pm 1,4$ % — II групи, $51,1 \pm 1,5$ % — III групи), депресії ($59,1 \pm 1,5$ % обстежених I групи, $68,1 \pm 1,6$ % — II групи та $75,1 \pm 1,7$ % — III групи), тривоги ($82,1 \pm 1,8$ %, $88,2 \pm 1,8$ % та $91,1 \pm 1,9$ % обстежених відповідно), ворожості ($49,2 \pm 1,4$ % обстежених I групи, $50,1 \pm 1,5$ % — II групи та $50,9 \pm 1,5$ % — III групи), обсесивності-компульсивності ($69,8 \pm 1,6$ %, $70,1 \pm 1,7$ % та $70,3 \pm 1,7$ % обстежених відповідно).

Аналіз показників шкали оцінки впливу травматичної події (Impact of Event Scale-Revised, IES-R) виявив, що вираженість психічних розладів в середньому становила $61,4 \pm 5,2$ бали у обстежених I групи, $63,5 \pm 4,8$ балів — II групи та $64,6 \pm 5,0$ балів у обстежених III групи, що відповідає діапазону тяжких клінічних проявів ПТСР. Водночас високий рівень впливу травматичної події відзначався за шкалами вторгнення ($77,8 \pm 1,7$ % обстежених I групи, $79,1 \pm 1,7$ % — II групи та $80,2 \pm 1,8$ % — III групи), уникнення ($62,9 \pm 1,6$ %, $65,5 \pm 1,6$ % та $68,2 \pm 1,6$ % відповідно) та фізіологічної збудливості ($72,2 \pm 1,7$ % обстежених I групи, $75,4 \pm 1,7$ % — II групи та $77,1 \pm 1,7$ % — III групи).

Як свідчать результати психодіагностичного обстеження, у $67,2 \pm 1,6$ % обстежених I групи, $68,2 \pm 1,6$ % — II групи та $72,2 \pm 1,7$ % обстежених III групи відзначено надвисокий рівень та у $21,1 \pm 1,2$ %, $22,2 \pm 1,2$ % та $24,3 \pm 1,2$ % обстежених відповідно — підвищений рівень соціальної фрустрованості, яка зумовлена факторами бойового стресу: загибель друзів на власних очах, необхідність торкатися загиблих, реальна загроза життю, вимушена зміна життєвого стереотипу.

Отримані у процесі роботи дані покладені в основу розроблення комплексної персоніфікованої програми корекції неспсихотичних психічних розладів та реабілітації осіб, що постраждали внаслідок бойового стресу, з диференційованим використанням методів психофармакотерапії, психотерапії та психоосвіти.

Список літератури

1. Марута Н. О. Психологічні фактори ризику виникнення психічних розладів у внутрішньо переміщених осіб / Н. О. Марута, Г. Ю. Каленська, В. Ю. Федченко // Львівський клінічний вісник. 2020. № 1 (29). С. 21—28. DOI: <https://doi.org/10.25040/lkv2020.01.021>.
2. Вербицький Є. Ю. Клініко-психопатологічні та патопсихологічні особливості реактивної депресії в структурі неспсихотичних психічних стрес-асоційованих розладів у вимушених переселенців із зони АТО / Є. Ю. Вербицький, Ю. О. Євтушенко // Архів психіатрії. 2016. Т. 22, № 2 (85). С. 16—19. URL: <http://nbuv.gov.ua/UJRN/>.
3. Lennard J. Global Overview 2015: People Internally Displaced by Conflict and Violence. URL: <http://www.internal->

displacement.org/sites/default/files/inline-files/20150506-global-overview-2015-en.pdf.

4. Глаголич С. Ю. Клініко-соціальні особливості дезадаптивних станів у волонтерів, діяльність яких пов'язана з забезпеченням військових в зоні АТО / С. Ю. Глаголич // Психіатрія, неврологія, медична психологія. 2016. Т. 3, № 2 (6). С. 69—76.

5. Друзь О. В. Методичні рекомендації з удосконалення лікування та реабілітації військовослужбовців Збройних Сил України, які залучаються до участі в міжнародних операціях з підтримки миру і безпеки, із посттравматичним стресовим розладом : методичні рекомендації / О. В. Друзь, О. Г. Сиропятів, М. І. Бадюк. Київ : МП Леся, 2014. 54 с.

6. Юр'єва Л. М. Непсихотичні психічні розлади в осіб, що зазнали психосоціального стресу в умовах військового конфлікту / Л. М. Юр'єва, Т. Й. Шустерман, Є. О. Ліхолетов // Медичні перспективи. 2019. Т. 24, № 4. С. 112—120.

7. Маркова М. В. Постстресові дезадаптивні стани на тлі соціальних змін: аналіз проблеми. / М. В. Маркова, П. В. Козира // Медична психологія. 2015. № 1 (37). С. 8—13.

8. Омелянович В. Ю. Суспільні та сімейні аспекти діагнозу «посттравматичний стресовий розлад» у військовослужбовців після повернення з зони бойових дій / В. Ю. Омелянович // Psychosomatics: Science and Practice. 2019. Vol. 4, No. 2. P. 34—39.

9. Друзь О. В. Комплекс методів, процедури та алгоритм психотерапії в структурі диференційованих програм психосоціальної реабілітації станів дезадаптації у учасників локальних бойових дій / О. В. Друзь, Ю. Г. Гриневич, І. О. Черненко // European multi science journal. 2018. No. 22. P. 5—11.

References

1. Maruta N. O., Kalenska H. Yu., Fedchenko V. Yu. (2020). Psykholohichni faktory ryzyku vynyknennia psykhiichnykh rozladiv u vnutrishno peremishchenykh osob. Lvivskiy klinichniy visnyk, 1 (29), 21—28. DOI: <https://doi.org/10.25040/lkv2020.01.021>.

2. Verbytskyi Ye. Yu., Yevtushenko Yu. O. (2016). Kliniko-psykhopatolohichni ta patopsykholohichni osoblyvosti reaktivnoi depresii v strukturі nepsykhotychnykh psykhiichnykh stres-asotsiiiovanykh rozladiv u vymushenykh pereselentsiv iz zony ATO. Arkhiv psykhiatrii, 22, No. 2 (85), 16—19. URL: <http://nbuv.gov.ua/UJRN/>.

3. Lennard J. Global Overview 2015: People Internally Displaced by Conflict and Violence. URL: [http://www.internal-](http://www.internal-displacement.org/sites/default/files/inline-files/20150506-global-overview-2015-en.pdf)

displacement.org/sites/default/files/inline-files/20150506-global-overview-2015-en.pdf.

4. Hlaholych S. Yu. (2016). Kliniko-sotsialni osoblyvosti dezadaptivnykh staniv u volonteriv, diialnist yakykh poviazana z zabezpechenniam viiskovykh v zoni ATO. Psykhiatriia, nevrolohiia, medychna psykholohiia, 3, 2 (6), 69—76.

5. Druz O. V., Syropiatov O. H., Badiuk M. I. (2014). Metodichni rekomendatsii z udoskonalennia likuvannia ta reabilitatsii viiskovosluzhbovtziv Zbroinykh Syl Ukrainy, yaki zaluchaiutsia do uchasti v mizhnarodnykh operatsiiakh z pidtrymky myru i bezpeky, iz posttravmatychnym stresovym rozladom: metod. rekomen. K.: MP Lesia. 54.

6. Iurieva L. M., Shusterman T. Y., Likholetov Ye. O. (2019). Nepsykhotychni psykhiichni rozlady v osob, shcho zaznaly psykhiichnosotsialnoho stresu v umovakh viiskovoho konfliktu. Medychni perspektyvy, 24, 4, 112—120.

7. Markova M. V., Kozyra P. V. 2015. Poststresovi dezadaptivni stany na tli sotsialnykh zmin: analiz problemy. Medychna psykholohiia, 1 (37), 8—13.

8. Omelianovych V. Yu. (2019). Suspilni ta simeini aspekty diahnozu «posttravmatychnyi stresovyi rozlad» u viiskovosluzhbovtziv pislia povernennia z zony boiovykh dii. Psychosomatics: Science and Practice, 4, 2, 34—39.

9. Druz O. V., Hrynevych Yu. H., Chernenko I. O. (2018). Kompleks metodiv, protsedury ta alhorytm psykhoterapii v strukturі dyferentsiiiovanykh prohram psykhiichnosotsialnoi reabilitatsii staniv dezadaptatsii u uchastnykiv lokalnykh boiovykh dii. European multi science journal, 22, 5—11.

Надійшла до редакції 17.01.2022

ЗЕЛЕНСЬКА Катерина Олексіївна, кандидат медичних наук, доцент кафедри психіатрії, наркології, медичної психології та соціальної роботи Харківського національного медичного університету, Харків, Україна; <https://orcid.org/0000-0002-9190-8211>, e-mail: zelenskaya135@gmail.com

ZELENSKA Kateryna, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Psychiatry, Narcology, Medical Psychology and Social Work of Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-9190-8211>, e-mail: zelenskaya135@gmail.com

О. М. Каплоух

ПСИХООСВІТНІ ПРОГРАМИ ДЛЯ РОДИЧІВ ХВОРИХ НА ДЕМЕНЦІЮ

О. Н. Каплоух

Психообразовательные программы для родственников больных деменцией

О. М. Kaploukh

Psychoeducational programs for relatives of patients with dementia

Останнім десятиліттям деменцію визнали однією з чотирьох головних медико-соціальних проблем сучасного людства. Цей факт пояснюється тим, що щороку неухильно збільшується чисельність старих та літніх осіб. Це населення схильне як до розвитку самого захворювання, так і до тривалого перебігу захворювання. Також серед цього контингенту є велика кількість осіб з інвалідністю.

Проведено комплексне клініко-психопатологічне та психодіагностичне обстеження 97 родичів хворих на деменцію (56 жінок та 41 чоловік). На тлі проведення психоосвітньої програми в сім'ях пацієнтів спостерігалася позитивна динаміка сімейного функціонування — переважання адекватного ставлення родичів до хвороби. Відзначалося переважання високого рівня показників за шкалою сімейної підтримки, який характеризувався позитивним ставленням членів сім'ї до необхідності і можливості емоційної і соціальної підтримки пацієнта, готовності до співпраці і конструктивного вирішення нових завдань у повсякденному житті, визнання меж своїх можливостей без ілюзій і невиправданих очікувань.

Ключові слова: деменція, родичі, психоосвіта, підтримка, когнітивні порушення

В последнее десятилетие деменцию признали одной из четырех главных медико-социальных проблем современного человечества. Этот факт объясняется тем, что с каждым годом неуклонно растет численность стариков и пожилых. Это население подвержено как развитию самого заболевания, так и продолжительному течению заболевания. Также среди этого контингента есть большое количество лиц с инвалидностью.

Проведено комплексное клинико-психопатологическое и психодиагностическое обследование 97 родственников больных деменцией (56 женщин и 41 человек). На фоне проведения психообразовательной программы в семьях пациентов наблюдалась положительная динамика семейного функционирования — преобладание адекватного отношения родственников к болезни. Отмечалось преобладание высокого уровня показателей шкалы семейной поддержки, который характеризовался положительным отношением членов семьи к необходимости и возможности эмоциональной и социальной поддержки пациента, готовности к сотрудничеству и конструктивному решению новых задач в повседневной жизни, признанию границ своих возможностей без иллюзий и неоправданных ожиданий.

Ключевые слова: деменция, родственники, психообразование, поддержка, когнитивные нарушения

In the last decade, dementia has been recognized as one of the four major medical and social problems of modern humanity. This is explained by the fact that the number of old and elderly people is steadily growing every year. This population is prone to both the development of the disease itself and to increase the duration of the disease. This contingent also has a large number of people with disabilities.

A comprehensive clinical, psychopathological and psychodiagnostic examination of 97 relatives of patients with dementia (56 women and 41 men) was conducted. Against the background of the psychoeducational program in the families of patients there was a positive dynamics of family functioning — the predominance of adequate attitude of relatives to the disease. There was a high level of family support, which was characterized by a positive attitude of family members to the need and opportunity for emotional and social support of the patient, willingness to cooperate and constructively solve new problems in everyday life, recognizing the limits of their capabilities without illusions and unjustified expectations.

Keywords: dementia, relatives, psychoeducation, support, cognitive impairment

Профілактика і терапія деменцій, передусім її основних форм — хвороби Альцгеймера і судинної деменції — є однією з найгостріших проблем сучасної психіатрії. Останнім десятиліттям деменцію визнано однією з чотирьох головних медико-соціальних проблем сучасного людства. Це факт пояснюється тим, що щороку неухильно зростає чисельність старих та літніх осіб. Це населення схильне до розвитку захворювання та тривалого перебігу захворювання. Також серед цього контингенту є велика кількість осіб з інвалідністю, що потребує або щоденного цілодобового догляду родиною, або їх дуже тривалої госпіталізації в психоневрологічні інтернати та психіатричні стаціонари [1, 2].

За сучасними клінічними трактуваннями деменція є клінічним синдромом, зазвичай хронічним або схильним до прогресування, який характеризується комплексом проявів у вигляді порушень пам'яті, уваги, мислення, гнозису, праксису, мовлен-

ня, психіки, поведінки, соціального функціонування і вираженого зниження якості життя [3—5].

Хворі на деменцію часто бувають позбавленими дієздатності, що зумовлено порушеннями соціального функціонування та певними втратами автономії. Захворювання на деменцію має суттєвий вплив на родинне оточення хворих та осіб, які здійснюють за ними догляд. В ситуації погіршення стану пацієнта підвищується навантаження і на опікуна. Факт дезадаптації близьких хворих на деменцію є досить актуальним питанням, тому що це захворювання не тільки знижує якість життя пацієнтів, а й призводить до великих нематеріальних та матеріальних витрат внаслідок потреби тривалого і постійного догляду за хворим родичем з тяжким чи середнім перебігом деменції [6, 7].

У сучасній психіатрії застосовують багатовекторний підхід в межах біопсихосоціальної моделі надання допомоги пацієнтам із деменціями. Базовою метою організації медичної допомоги хворим на де-

менції є рання діагностика когнітивного дефіциту за допомогою скринінг-методу в первинній медичній мережі; оптимізація фізичного здоров'я та когнітивних здібностей; виявлення та лікування поведінкових і коморбідних психопатологічних симптомів; виявлення та лікування супутньої соматичної хвороби; оптимізація фізичної активності, комунікацій та соціального благополуччя; психоосвітня робота з особами, які доглядають за хворими [8, 9].

Викладене зумовило актуальність і необхідність проведення цього дослідження, мета якого: розроблення психоосвітньої програми для родичів хворих на деменцію та визначення її ефективності.

Для досягнення поставленої мети проведено комплексне клініко-психопатологічне та психодіагностичне обстеження 97 родичів хворих на деменцію (56 жінок та 41 чоловік).

Як показали результати дослідження, важка хвороба близького є важким стресом для родичів хворих на деменцію. Обстеженим жінкам ($72,3 \pm 1,7$ %) та чоловікам ($59,8 \pm 1,5$ %) притаманні тривожно-депресивні розлади, психосоціальна дезадаптація, виникнення дезадаптивної поведінки під час піклування за хворим, деформація сімейної взаємодії, порушення міжособистісних стосунків у родині і в суспільстві.

У обстежених членів сім'ї переважали драматизуюче ($51,2 \pm 1,5$ % жінок та $46,8 \pm 1,4$ % чоловіків) та негативне (деструктивне) ($33,5 \pm 1,3$ % та $38,3 \pm 1,3$ % відповідно) ставлення до захворювання на деменцію їхнього родича.

Драматизація членами сім'ї важкості хвороби супроводжувалася неспокоєм, розгубленістю, почуттям безнадії та недовірою до лікарів. При негативному (деструктивному) ставленні спостерігалось нерозуміння або ігнорування хвороби, ставлення до неї як до перешкоди розвитку сім'ї і якості життя; самоусунення від активної участі у долі пацієнта.

Під час аналізу рівнів показників шкали сімейної підтримки хворих встановлено переважання обмеженого рівня ($36,8 \pm 1,3$ % жінок та $37,9 \pm 1,3$ % чоловіків), зі зниженням зацікавленості, мотивацій та реальних можливостей для надання в сім'ї повноцінної підтримки хворому та низького рівня ($38,1 \pm 1,3$ % та $40,9 \pm 1,4$ % відповідно) — який характеризувався дисбалансом між пріоритетними сферами задоволення потреб членів сім'ї і обов'язком піклуватися і підтримувати хворого родича.

Базуючись на отриманих даних, ми розробили психоосвітню програму для родичів хворих на деменцію, яка спрямована на їх переорієнтацію з фіксації на проблемах, які виникають внаслідок хвороби, на фокусування на адаптацію та ресоціалізацію хворого, відновлення задоволеності життям, оптимізацію інтерперсональної взаємодії.

Психоосвітня програма складалася з чотирьох етапів:

I етап — інформаційний, спрямований на заповнення дефіциту знань про причини виникнення захворювання, можливості фармакотерапії, соціальні аспекти, що пов'язані з захворюванням на деменцію,

важливість психосоціальної реабілітації; зниження рівня стигматизації.

II етап — когнітивного тренінгу, спрямований на усвідомлення власних почуттів, подолання стигматизації та самостигматизації, подолання внутрішньоособистісних та міжособистісних конфліктів, пов'язаних із захворюванням члена сім'ї, відреагування негативних емоцій.

III етап — комунікативної активації, спрямований на набуття навичок з ефективних способів комунікації, сімейної взаємодії, подолання неконструктивних копінг-стратегій.

IV етап — відновлення особистісного і соціального ресурсу, спрямований на навчання навичкам розв'язання проблем; зміну неконструктивного ставлення до себе та хвороби родича, відновлення сфери відповідальності.

Психоосвітні заняття проводили в відкритих гендерно недиференційованих групах, з кількістю учасників від 10 до 15 осіб, тривалістю 1,5 години з частотою один раз на тиждень, усього 10 занять, з дотриманням таких правил: початок і завершення занять в той же самий час, постійне місце проведення, зворотний зв'язок, що відбиває думку кожного учасника в обговоренні теми заняття.

Алгоритм психоосвітнього заняття включав вступну частину, робочий час, обговорення. Кожне наступне заняття починалося з обговорення і повторення матеріалу попереднього заняття. Важливим складником психоосвіти було зіставлення отриманої інформації з особистим досвідом учасників групи і їх переживаннями.

Як показав аналіз ефективності запропонованої психоосвітньої програми, на тлі її використання відзначається стабілізація емоційного стану родичів хворих на деменцію, зниження рівня нервово-психічного напруження.

На тлі проведення психоосвітньої програми в сім'ях пацієнтів відзначалася позитивна динаміка сімейного функціонування — переважання адекватного ставлення родичів до хвороби ($69,2 \pm 1,6$ % жінок та $68,8 \pm 1,6$ % чоловіків), з повним розумінням складності захворювання, концептуалізації хвороби, з усвідомленою готовністю виконувати рекомендації лікаря, реальними очікуваннями від лікування. Сім'я намагалася прийняти факт захворювання, пов'язані з ним проблеми і посідала активну, конструктивну позицію в лікуванні та реабілітації пацієнта.

Відзначалося переважання високого рівня показників шкали сімейної підтримки ($67,7 \pm 1,6$ % та $69,0 \pm 1,6$ % відповідно), який характеризувався позитивним ставленням членів сім'ї до необхідності і можливості емоційної і соціальної підтримки пацієнта, готовністю до співпраці і конструктивного вирішення нових завдань у повсякденному житті, визнанням меж своїх можливостей без ілюзій і невиправданих очікувань.

Проведене 1,5-річне катamnестичне дослідження довело високу ефективність запропонованої психоосвітньої програми у $92,5 \pm 1,9$ % родичів хворих на деменцію.

Список літератури

1. Марута Н. О. Програма комплексної персоніфікованої психосоціальної реабілітації пацієнтів з галюцинаторно-параноїдними розладами при судинній деменції / Н. О. Марута, К. В. Шевченко-Бітенський // Вісник проблем біології і медицини. 2019. Т. 2, № 4 (154). С. 144—149.
2. Kaminska A. System of medical-psychological support of the family where a patient with endogenous mental disorder lives / A. Kaminska // Norwegian Journal of development of the International Science. 2019. Vol. 1, no. 37. P. 15—21.
3. Клинико-психопатологические особенности больных с суицидальным поведением при смешанной форме деменции / [Н. А. Марута, А. А. Потапов, И. Г. Мудренко, Д. Д. Сотников] // Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. 2018. Т. 8, № 1. С. 46—59.
4. Pshuk, N. G. Introducing system of psychotherapeutic interventions for family caregivers of patients with endogenous mental disorders / N. G. Pshuk, L. V. Stukan, A. O. Kaminska // Wiadomosci Lekarskie. 2018. T. 71, no. 5. P. 980—986. PMID: 30176626.
5. Мудренко І. Г. Нейропротекція когнітивного дефіциту у хворих з деменціями альцгеймерівського та неальцгеймерівського типів / І. Г. Мудренко // Архів психіатрії. 2017. Т. 23, № 3 (90). С. 185—190.
6. Кожина Г. М. Метод лікування психотичних розладів при хворобі Альцгеймера / Г. М. Кожина, І. М. Стрельникова, К. О. Зеленська // Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я № 268-2018. Київ : Укрмед-патент-інформ, 2019. 4 с.
7. Шевченко-Бітенський К. В. Особливості соціального функціонування пацієнтів із судинною деменцією, ускладненою галюцинаторно-параноїдними розладами / К. В. Шевченко-Бітенський // Львівський клінічний вісник. 2019. № 4 (28). С. 43—48. DOI: <https://doi.org/10.25040/lkv2019.04.033>.
8. Kaminska A. O. Psychoeducational module as a component of complex system of medical-psychological support for families, where a patient with endogenous mental disorder lives / A. O. Kaminska, N. G. Pshuk, L. V. Stukan // Norwegian Journal of development of the International Science. 2019. Vol. 1, no. 34. P. 15—19.
9. Діхтяр В. О. Особливості родинної взаємодії у пацієнтів, хворих на шизофренію, з точки зору психотерапевтичного потенціалу сім'ї / В. О. Діхтяр // Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції «Нова ідеологія сім'ї та сімейних відносин», Харків, 26.11.2009. Харків, 2009. С. 25—27.

References

1. Maruta N. O., Shevchenko-Bitenskyi K. V. (2019). Prohrama kompleksnoi personifikovanoi psykhosotsialnoi rehabilitatsii patsientiv z haliutsynatorno-paranoidnymy rozladamy pry sudynnoi dementsii. Visnyk problem biolohii i medytsyny, 2, 4 (154), 144—149.
2. Kaminska A. (2019). System of medical-psychological support of the family where a patient with endogenous mental disorder lives. Norwegian Journal of development of the International Science, 37 (1), 15—21.
3. Maruta N. A., Potapov A. A., Mudrenko Y. H., Sotnykov D. D. (2018). Klynko-psykhopatolohycheskye osobennosti bolnykh s suytysdalnym povedeniyem pry smeshannoi forme dementsyy. Psykhyatryia, psykhoterapiya y klyncheskaia psykhohyia, 8 (1), 46—59.
4. Pshuk N. G., Stukan L. V., Kaminska A. O. Introducing system of psychotherapeutic interventions for family caregivers of patients with endogenous mental disorders. Wiad Lek. 2018; 71(5): 980—985. PMID: 30176626.
5. Mudrenko I. H. (2017). Neiroprotektsiia kohnityvnoho defitsytu u khvorykh z dementsiiamy altsheimerivskoho ta nealtsheimerivskoho typiv. Arkhiv psykhatrii, 23, 3 (90), 185—190.
6. Kozhyna H. M., Strelnikova I. M., Zelenska K. O. (2019). Metod likuvannia psykhotychnykh rozladiv pry khvorobi Altsheimera. Informatsiinyi lyst pro novovvedennia v sferi okhorony zdorovia No. 268-2018, Kyiv : Ukrmed-patentinform, 2019. 4.
7. Shevchenko-Bitenskyi K. V. (2019). Osoblyvosti sotsialnoho funktsionuvannia patsientiv iz sudynnoi dementsiiei, uskladnenoiu halliutsynatorno-paranoidnymy rozladamy. Lvivskyi klinichnyi visnyk, 4 (28), 43—48. DOI: <https://doi.org/10.25040/lkv2019.04.033>.
9. Kaminska A. O., Pshuk N. G., Stukan L. V. Psychoeducational module as a component of complex system of medical-psychological support for families, where a patient with endogenous mental disorder lives. Norwegian Journal of development of the International Science. 2019. Vol. 1, no. 34. P. 15—19.
9. Dikhtiar V. O. (2009). Osoblyvosti rodyynnoi vzaiemodii u patsientiv, khvorykh na shyzofreniiu, z tochky zoru psykhoterapevtychnoho potentsialu simi. Materialy Mizhnarodnoi naukovy-praktychnoi konferentsii "Nova ideolohiia simi ta si-meinykh vidnosyn", Kharkiv, 26.11.2009. Kharkiv, 2009. 25—27.

Надійшла до редакції 17.01.2022

КАПЛОУХ Ольга Миколаївна, аспірант кафедри психіатрії, наркології, медичної психології та соціальної роботи Харківського національного медичного університету, м. Харків, Україна; <https://orcid.org/0000-0002-5599-5127>; e-mail: okaplouh@gmail.com

KAPLOUKH Olha, Postgraduate Student of the Department of Psychiatry, Narcology, Medical Psychology and Social Work of Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0002-5599-5127>; e-mail: okaplouh@gmail.com

*І. В. Лінський, В. Н. Кузьмін***КЛІНІЧНІ ВАРІАНТИ ГОСТРИХ ПСИХОТИЧНИХ СТАНІВ У ХВОРИХ В СТАНІ ВІДМІНИ АЛКОГОЛЮ***И. В. Линский, В. Н. Кузьминов***Клинические варианты острых психотических состояний у больных в состоянии отмены алкоголя***I. V. Linskiy, V. N. Kuzminov***Clinical variants of acute psychotic conditions in alcohol withdrawal patients**

Метою дослідження було вивчення різноманіття гострих психотичних розладів у хворих на алкогольну залежність та клінічних варіантів стану відміни алкоголю з делірієм, госпіталізованих в спеціалізований стаціонар. Під спостереженням перебували 560 чоловіків, залежних від алкоголю, в стані відміни з гострим психотичним розладом (первинна госпіталізація в рамках цього дослідження); середній вік — $38,7 \pm 2,9$ років, середній стаж алкоголізації — $9,4 \pm 0,9$ років. Хворі були обстежені в динаміці при повторній госпіталізації через 5 років: середній вік — $43,7 \pm 2,9$ років, середній стаж алкоголізації — $14,4 \pm 0,9$ років. Вивчена психопатологічна типологія гострих психотичних розладів, залежність перебігу гострих психотичних розладів від тимчасових характеристик алкогольної залежності, наявних соматичних захворювань та ураження нервової системи. Вивчено особливості перебігу алкогольної залежності після перенесеного гострого психотичного розладу.

Вивчена клініко-психопатологічна структура гострих психотичних розладів у хворих з алкогольною залежністю в стані відміни алкоголю.

Проведено зіставлення клініко-динамічних закономірностей алкогольної залежності і психопатологічних порушень у структурі алкогольного психозу. Вивчено вплив постійного і тимчасового факторів на клінічну картину і патопластику стану відміни алкоголю з делірієм. Доведено, що при повторних госпіталізаціях металкольні психози здебільшого повторюють клінічну картину первинного клінічного епізоду. Про це свідчить те, що в групі хворих із психотичним станом внаслідок вживання алкоголю (F10.5 згідно з МКХ-10) в подальшому в 95 % випадків діагностовано теж гострий психотичний розлад. В групі хворих зі станом відміни алкоголю з делірієм в подальшому в 93 % випадків діагностовано стан відміни алкоголю з делірієм.

Ключові слова: стан відміни алкоголю, гострий психотичний розлад, деліріозний синдром

Целью исследования было изучение клинической типологии острых психотических расстройств у больных с алкогольной зависимостью и клинических вариантов состояния отмены алкоголя с делирием, госпитализированных в специализированный стационар.

Под наблюдением находились 560 мужчин, зависимых от алкоголя, в состоянии отмены с острым психотическим расстройством (первичная госпитализация в рамках этого исследования); средний возраст — $38,7 \pm 2,9$ года, средний стаж алкоголизации — $9,4 \pm 0,9$ года. Больные были обследованы в динамике при повторной госпитализации через 5 лет: средний возраст — $43,7 \pm 2,9$ года, средний стаж алкоголизации — $14,4 \pm 0,9$ года. Изучена психопатологическая типология острых психотических расстройств, зависимость течения острых психотических расстройств от временных характеристик алкогольной зависимости, наличия соматических заболеваний и поражения нервной системы. Изучены особенности протекания алкогольной зависимости после перенесенного острого психотического расстройства.

Изучена клинко-психопатологическая структура острых психотических расстройств у больных с алкогольной зависимостью в состоянии отмены алкоголя.

Проведено сопоставление клинко-динамических закономерностей алкогольной зависимости и психопатологических нарушений в структуре алкогольного психоза. Изучено влияние постоянного и временного факторов на клиническую картину и патопластику состояния отмены алкоголя с делирием. Доказано, что при повторных госпитализациях металкольные психозы в большинстве случаев повторяют клиническую картину первичного клинического эпизода. Об этом свидетельствует то, что в группе больных с психотическим состоянием вследствие употребления алкоголя (F10.5 согласно МКБ-10) в дальнейшем в 95 % случаев тоже диагностировано острое психотическое расстройство. В группе больных с состоянием отмены алкоголя с делирием в дальнейшем в 93 % случаев диагностировано состояние отмены алкоголя с делирием.

Ключевые слова: состояние отмены алкоголя, острое психотическое расстройство, делириозный синдром

The aim of the study was to examine the variety of acute psychotic disorders in patients with alcohol dependence and clinical variants of alcohol withdrawal with delirium, hospitalized in a specialized hospital.

Under observation were 560 men addicted to alcohol, in a state of withdrawal with acute psychotic disorder (primary hospitalization in this study); average age — 38.7 ± 2.9 years, average experience of alcoholism — 9.4 ± 0.9 years. Patients were examined in the dynamics of re-hospitalization after 5 years, the average age — 43.7 ± 2.9 years, the average experience of alcoholism — 14.4 ± 0.9 years. The psychopathological typology of acute psychotic disorders, the dependence of the course of acute psychotic disorders on the characteristics of the temporal characteristics of alcohol dependence, the presence of somatic diseases and lesions of the nervous system were studied. Peculiarities of alcohol dependence after acute psychotic disorder have been studied.

The clinical and psychopathological structure of acute psychotic disorders in patients with alcohol dependence in the state of alcohol withdrawal was studied.

A comparison of clinical and dynamic patterns of alcohol dependence and psychopathological disorders in the structure of alcoholic psychosis were done. The influence of permanent and temporary factors on the clinical picture and pathoplasty of alcohol withdrawal with delirium has been studied. It is proved that in re-hospitalizations metal-alcoholic psychoses in most cases repeat the clinical picture of the primary clinical episode. This is evidenced by the fact that in the group of patients with psychotic conditions due to alcohol use (F10.5 according to ICD-10) in the subsequent 95 % of cases were diagnosed and diagnosed with acute psychotic disorders. In the group of patients with withdrawal from alcohol with delirium in the future in 93 % of cases were diagnosed with withdrawal from alcohol with delirium.

Key words: state of alcohol withdrawal, acute psychotic disorder, delirium syndrome

Сьогодні є певна парадигма встановлення первинного діагнозу «алкогольний делірій», або стан відміни алкоголю з делірієм при гострому психотичному стані у хворих з залежністю від алкоголю. Це зумовлено тим, що гострі психози у хворих із залежністю від алкоголю здебільшого виявляються деліріозним синдромом. Тепер значно рідше діагностують гострий алкогольний галюциноз, гострий алкогольний параноїд в стані відміни алкоголю [1, 2]. Нині доведено поліморфізм алкогольної залежності, що зумовлює особливості перебігу алкогольної залежності, швидкість формування психоорганічного синдрому, схильність до розвитку гострих психотичних станів, їх певних клінічних форм [3, 4]. Факторами поліморфізму алкогольної залежності є генетичні фактори, наявність соматичних хвороб, органічне ураження головного мозку особи, що зловживає алкоголем, кількість та якість споживаного алкоголю, деякі соціальні чинники (особливості харчування, наявність стресів тощо) [5—11]. У наркологічній практиці ці психози відповідно до МКХ-10 трактують як стан відміни алкоголю з делірієм — F10.4. Водночас основними причинами делірію є тяжкі соматичні стани (іноді пов'язані з похилим віком), інтоксикації, стани відміни психоактивних речовин (зокрема і алкоголю). Загальна хворобливість осіб з залежністю від алкоголю набагато вища, ніж середня хворобливість в популяції. Велику кількість різних захворювань і патологічних станів прямо або опосередковано пов'язують з надмірним вживанням алкоголю, які самі собою можуть бути етіологічним чинником делірію. У спеціалізовані відділення для лікування делірію, пов'язаного зі станом відміни, доставляють пацієнтів, у яких причиною делірію є невідкладні неврологічні і важкі соматичні захворювання. Безумовно, в цих випадках психічні порушення — симптоматичні і належать до рубрики F05 МКХ-10. Несвоєчасне встановлення етіологічного чинника делірію у хворих із залежністю від алкоголю призводить до летального результату.

У хворих із залежністю від алкоголю буває недооцінка ризику виникнення психозу при лікуванні соматичних і неврологічних захворювань. Своєчасне призначення седативних препаратів, спрямоване на припинення диссомнічних порушень, психомоторного збудження, стану відміни алкоголю загалом дає змогу попередити розвиток психозу. Часто виключити провідний чинник в етіології делірію неможливо, коли у хворого є і стан відміни алкоголю, і важке соматичне захворювання, яке може супроводжуватися деліріозним або аментивним синдромами. Такі психози трактують як делірії змішаної етіології (рубрика F05.8 за МКХ-10). Важкі соматичні захворювання можуть початися (або значно загостритися) у хворих з алкогольним делірієм. У цих випадках вони є фактором смертності або подальших психотичних порушень у цих хворих.

Допомогу таким хворим треба надавати в соматичних стаціонарах відповідного профілю. Терапевтичні і діагностичні проблеми потребують не тільки

розробки нових методів лікування та діагностики, а й впровадження нових організаційних форм [12].

Метою дослідження було вивчення різноманіття гострих психотичних розладів у хворих з алкогольною залежністю та клінічних варіантів стану відміни алкоголю з делірієм, госпіталізованих в спеціалізований стаціонар. Методи дослідження: клінічний, (психопатологічний та ретельне вивчення неврологічного та соматичного станів), електрофізіологічний (електроенцефалографія, реоенцефалографія), методи нейровізуалізації (комп'ютерна томографія, ядерно-магнітна резонансна томографія головного мозку).

Особливістю дизайну дослідження було спостереження за хворими протягом 5—9 років та порівняльне вивчення клінічної картини психотичного розладу під час повторної госпіталізації з діагнозом стан відміни алкоголю з делірієм. *Критерії включення:* Гострий психотичний розлад на момент госпіталізації до психіатричного закладу у хворого з алкогольною залежністю та діагностований стан відміни алкоголю з делірієм. Первинний діагноз «Стан відміни алкоголю з делірієм».

На першому етапі обстежено 565 чоловіків, залежних від алкоголю, в стані відміни з гострим психотичним розладом (первинна госпіталізація в рамках цього дослідження); середній вік — $38,7 \pm 2,9$ років, середній стаж алкоголізації — $9,4 \pm 0,9$ років.

Хворих госпіталізували з діагнозом «стан відміни алкоголю з делірієм». У всіх хворих початок психотичних розладів був пов'язаний зі станом відміни алкоголю. Абортивний перебіг спостерігався у 42 % (82) хворих. До цього варіанту перебігу можна зачислити варіанти перебігу психозу з тривалістю менше доби. Для них були характерні порушення сну з жажливими сновидіннями, короткочасна сплутаність у вечірній час, парейдолії, короткочасні поодинокі зорові, тактильні галюцинації, що істотно не впливали на поведінку хворого. Для них не було характерним значне психомоторне збудження. Оудження наставало критично після тривалого медикаментозного сну. Варіант перебігу алкогольного делірію з клінічною картиною, яка близька до класичної, відзначався в 12,5 % (25) хворих. У цій групі спостерігалось виражене психомоторне збудження, від ефективності його припинення залежав прогноз захворювання. У разі неефективності лікування відбувалися затяжні психози 12 % (24). Для цієї групи характерні найбільш виражені порушення свідомості (в низці випадків діагностовано аментивний синдром). У деяких випадках був онейроїдний синдром, який свідчив про тяжкий перебіг психозу. У хворих звучувався спектр психопатологічних розладів і наростала тяжкість соматоневрологічних порушень. В деяких випадках психічний стан можна було характеризувати як кататонічний синдром. Галюцинаторна форма відзначалася у 39 % (78) — у клінічній картині переважали галюцинаторні переживання — зорові, слухові, тактильні. Здебільшого про їхню наявність лікар дізнавався від самих хворих. Соматоневрологічні порушення, що характерні для стану відміни, були найменш виражені. Афект

страху зазвичай був більш значний при слухових галюцинаціях. Параноїдна форма спостерігалася у 5,5 % (11) хворих. У деяких хворих відзначалася ендормна клінічна картина з синдромом Кандінського — Клерамбо. При повторних психотичних розладах у хворих загалом повторювався паттерн психопатологічної структури першого в житті перенесеного металкогольного психозу, водночас тяжкість психозу не збільшувалася.

Отже, різноманіття симптоматики при стані відміни алкоголю з делірієм створює певні труднощі для розмежування алкогольного делірію, алкогольного галюцинозу, алкогольного параноїду. У низці випадків у хворих на алкогольну залежність спостерігаються металкогольні психози зі складною психопатологічною картиною, що не вкладається в рамки зазначених вище. Треба відзначити, що трактування психічних порушень як делірію істотно розрізняється не тільки у лікарів різних спеціальностей, а й у лікарів-психіатрів. Діагностувати деліріозне затьмарення свідомості в низці випадків проблематично у зв'язку з мерехтінням симптоматики та випадінням з поля зору лікаря хворого у вечірній час. Критерій порушеної свідомості як основи для діагностики делірію (дезорієнтація, дезорганізація мислення, порушення уваги тощо) — складний в інтерпретації в зв'язку з тим, що при будь-якій психотичній симптоматичі так чи інакше є порушення свідомості в широкому сенсі. При тривалому безсонні, яке часто передуює розвитку психозу, після короткочасного спонтанного або медикаментозного сну дезорієнтація має ознаки сплутаності, що пов'язана з просоночним станом. На наш погляд, ключовими критеріями віднесення алкогольного психозу до стану відміни алкоголю з делірієм повинні бути: зв'язок психотичного стану зі станом відміни алкоголю, швидка редукція всій психотичної симптоматики після припинення соматовегетативних проявів стану відміни алкоголю і нормалізації загального стану хворого. Різноманітні за психопатологічною структурою психотичні стани (відмінні від класичного варіанта), в зв'язку з переважанням їх в загальній кількості, слід трактувати як клінічні варіанти стану відміни алкоголю з делірієм, а не атипові варіанти алкогольного делірію.

Схематично розподіл хворих за нозологічними формами на I етапі дослідження (2001—2007 рр.) наведено на рис. 1.

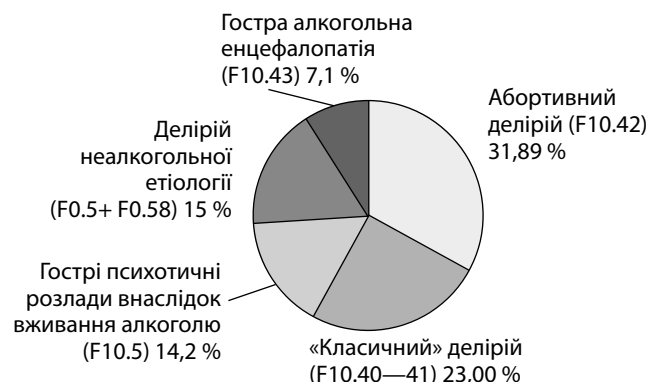


Рис. 1. Етап I — первинна госпіталізація в рамках дослідження

Схематично розподіл хворих за нозологічними формами на II етапі дослідження (2008—2014 рр.) наведено на рис. 2 — 480 чоловіків, залежних від алкоголю, в стані відміни з гострим психотичним розладом (повторна госпіталізація в рамках цього дослідження); середній вік — $(42,4 \pm 3,9)$ років, середній стаж алкоголізації — $(15,4 \pm 1,4)$ роки.

Хворі при повторній госпіталізації (на другому етапі дослідження) мали первинний діагноз «стан відміни алкоголю з делірієм». У всіх хворих початок психотичних розладів був пов'язаний зі станом відміни алкоголю. Загальні характеристики клінічних форм гострого психотичного розладу не відрізнялися від таких на першому етапі дослідження. Загалом кількість досліджених зменшилася, що було пов'язано з летальністю (45 хворих), зміною місця проживання (20 хворих), дев'ять хворих стали абстинентами та не вживали алкогольні напої, у 11 хворих в подальшому не спостерігалися гострі психотичні розлади, незважаючи на вживання алкоголю і далі.

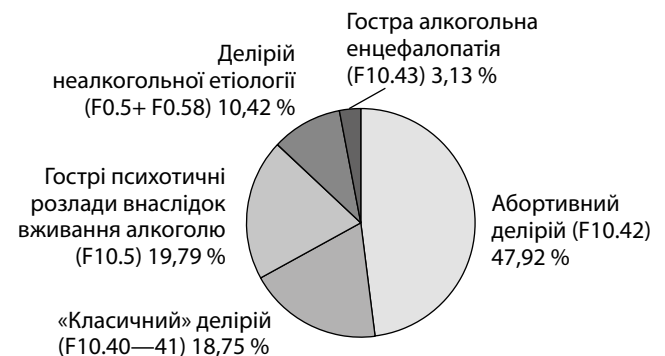


Рис. 2. Етап II — повторна госпіталізація в рамках дослідження

В процесі клініко-статистичного аналізу багаторічних даних щодо невідкладної госпіталізації хворих на алкогольну залежність з гострими психотичними розладами встановлено, що певна частина зазначених розладів (10—16 % випадків) зумовлена причинами, що не стосуються безпосередньо вживання алкоголю (черепно-мозкові травми, інфекційні захворювання головного мозку тощо), водночас внесок, який роблять ці пацієнти з неалкогольними психотичними розладами на смертність, достовірно ($p < 0,001$) перевищує їхню відносну частку в загальному потоці госпіталізованих.

Виявлено, що діагностичний період у хворих в гострому психотичному стані з церебральною патологією (F05 згідно з МКХ-10) має становити близько однієї доби. Що зумовлено, по-перше, загрозою життю хворих у разі затримки надання спеціалізованої допомоги, по-друге, зміною клінічної картини у зв'язку з початком седативної терапії, яка маскує симптоми, що є важливими для діагностики. При підозрі на вказану патологію доцільно у цей термін проводити додатково до клінічного огляду діагностичні процедури, найчастіше — люмбальну пункцію, та застосовувати методи нейровізуалізації. Надання допомоги хворим з деліріями змішаної етіології (F05.8 згідно з МКХ-10) може бути

більшим за обсягом в зв'язку з потребою проведення додаткових лабораторних, рентгенологічних методів обстеження для встановлення захворювань, що є причиною деліріозного стану. Така «затримка» здебільшого не є критичної, оскільки умови спеціалізованого Центру невідкладної психіатрії дають змогу надавати в цей діагностичний період адекватну медичну допомогу. При тяжкому стані відміни алкоголю з делірієм по типу гострої алкогольної енцефалопатії (F10.43 згідно з МКХ-10) достовірно частіше $p < 0,01$ ніж при іншому перебігу стану відміни алкоголю з делірієм (F10.4 згідно з МКХ-10) спостерігаються симптоми, що є критеріями диференціальної діагностики металкогольних психозів хворих в гострому психотичному стані з церебральною патологією (F05 за МКХ-10). Під час вивчення перебігу тяжких станів відміни алкоголю з делірієм по типу гострої алкогольної енцефалопатії (ГАЕ), було встановлено, що достовірні ($p < 0,0001$) маркери-предиктори ГАЕ у хворих в стані відміни алкоголю розрізняються між собою за критерієм часу, оскільки дають змогу прогнозувати формування цього патологічного стану: за кілька місяців (спадковість, запійний паттерн алкоголізації; за 2 тижні (вживання алкоголю у кількості понад 15 стандартних доз на добу, середня частота приймання спиртних напоїв — понад 4 рази на добу); за 1 тиждень (середня тривалість сну ≤ 4 години на добу, середня частота прийняття їжі ≤ 2 рази на добу тощо); під час госпіталізації (тривалість періоду утримання від вживання алкоголю понад 2 доби на момент госпіталізації).

Найбільш достовірними ($p < 0,0001$) та інформативними маркерами-предикторами ГАЕ були: тривалість періоду утримання від вживання алкоголю понад 2 доби (ДК = 12,67; МІ = 3,7); середня тривалість сну ≤ 4 годин на добу протягом тижня перед госпіталізацією (ДК = 11,9; МІ = 2,88) та зникнення спроможності алкоголю усувати симптоми синдрому відміни (ДК = 10,08; МІ = 2,33), де ДК — діагностичні коефіцієнти, МІ — міри інформативності.

В процесі дослідження спостерігалася менша частота тяжкого стану відміни алкоголю з делірієм по типу гострої алкогольної енцефалопатії зі збільшенням віку хворого (старше 45 років), зі стажем алкогольної залежності понад 15 років, водночас спостерігається почастищення ГАЕ з підгострим початком ще в запійному стані.

Встановлено, що з вірогідністю $p < 0,05$ у групі досліджених з металкогольними психозами та психозами, що були зумовлені невживанням алкоголю, інформативними маркерами-предикторами були вогнищеві симптоми (ДК = 6,5), менінгізм (ДК = 5,4), оглушення (ДК = 6,5), незалежність соматоневрологічних симптомів від споживання алкоголю перед госпіталізацією (ДК = 4,0).

При повторних госпіталізаціях металкогольні психози здебільшого повторюють клінічну картину первинного клінічного епізоду. Про це свідчить те, що в групі хворих із психотичним станом внаслідок вживання алкоголю (F10.5 за МКХ-10) в подальшому

в 95 % випадків теж діагностовано гострий психотичний розлад. В групі хворих зі станом відміни алкоголю з делірієм в подальшому в 93 % випадків діагностовано стан відміни алкоголю з делірієм. Водночас тяжкість клінічної картини достовірно залежала від тяжкості алкогольної залежності: за даними шкал, зокрема загальна тяжкість синдрому залежності від алкоголю серед пацієнтів зі станом відміни алкоголю з абортівним делірієм становила $(33,93 \pm 1,19)$ балів проти $(38,08 \pm 1,32)$ балів серед пацієнтів з «класичним» станом відміни алкоголю (розбіжності статистично достовірні, $p < 0,05$).

Результати проведеного дослідження дали змогу дійти таких висновків.

Серед хворих, яких госпіталізували до спеціалізованого психіатричного стаціонару з діагнозом стан відміни алкоголю з делірієм, переважала відносна частка хворих з соматоневрологічною патологією, що зумовила деліріозний синдром (F05 за МКХ-10). В деяких випадках деліріозний розлад був зумовлений як станом відміни, так і тяжким соматичним захворюванням (F05 згідно з МКХ-10).

Тяжкість гострого психотичного розладу в стані відміни алкоголю переважно залежала від ситуаційних факторів: кількість днів сильного пияцтва до психотичного розладу, режим харчування, якість і кількість випитого алкоголю, наявність гострих соматичних захворювань. Це зумовлює різноманітність перебігу стану відміни алкоголю з делірієм від абортивного до тяжкого стану відміни алкоголю з делірієм по типу гострої алкогольної енцефалопатії. Суттєвим фактором, що впливав на тяжкість перебігу, була медична допомога та термін її надання.

Було виявлено, що при повторних госпіталізаціях металкогольні психози здебільшого повторюють клінічну картину первинного клінічного епізоду. Про це свідчить те, що в групі хворих із психотичним станом внаслідок вживання алкоголю (F10.5 згідно з МКХ-10) в подальшому в 95 % випадків теж діагностовано гострий психотичний розлад. В групі хворих зі станом відміни алкоголю з делірієм в подальшому в 93 % випадків діагностовано стан відміни алкоголю з делірієм.

Список літератури

1. Гофман А. Г. Алкогольные психозы: клиника, классификация / А. Г. Гофман, М. А. Орлова, А. С. Меликсетян // Социальная и клиническая психиатрия. 2010. № 1. С. 5—12.
2. Морозов Г. В. Алкоголизм. Москва : Медицина, 1983. 432 с.
3. Проблема коморбидности и современные формы алкогольной болезни (клинико-патогенетический аспект) / [Т. В. Чернобровкина, А. Ф. Артемчук, И. К. Сосин, И. А. Никифоров] // Наркология. 2006. № 12. С. 47—74.
4. Diagnosis of Chronic Alcoholism — Classificatory Problems / O. M. Lesch, J. Kefer, S. Lentner [et al.] // Psychopathology. 1990. Vol. 23(2): 88—96. DOI: 10.1159/000284644.
5. Bienvenu O. J. Psychiatric 'diseases' versus behavioral disorders and degree of genetic influence / O. J. Bienvenu, D. S. Davydow, K. S. Kendler // Psychol. Med. 2011. Jan. 41(1). P. 33—40. DOI: 10.1017/S003329171000084X.

6. Genetic heterogeneity and the classification of alcoholism / Cloninger C. R., Sigvardsson S., Gilligan S. B. [et al.] // Adv. Alcohol Subst. Abuse. 1988. Vol. 7 (3—4). P. 3—16. DOI: 10.1300/J251v07n03_02.

7. Кибитов А. О. Генетические факторы риска развития острых алкогольных психозов и судорожных припадков / А. О. Кибитов, С. А. Шувалов // Вопросы наркологии. 2012. № 2. С. 107.

8. Двирский А. А. О роли генетических факторов в проявлении алкогольного делирия // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 1999. Т. 99, № 10. С. 48—50.

9. Lesch, O. M. Towards a standardisation for the methodology in treatment research of alcohol abuse and alcoholism // Clinical Neuropharmacology. 1992. Vol. 15, Suppl 1 Pt A. P. 307—308. DOI: 10.1097/00002826-199201001-00159.

10. Шувалов С. А. Суточная толерантность к алкоголю у больных алкоголизмом как фактор риска возникновения острых алкогольных психозов и судорожных припадков / С. А. Шувалов, А. О. Кибитов // Неврологический вестник. 2013. Т. XLV, № 1. С. 67—76. DOI: 10.17816/nb13792.

11. Альтшулер В. Б. Объём потребляемого алкоголя как одна из базовых характеристик больных алкоголизмом: психофизиологические и психопатологические корреляции / В. Б. Альтшулер, А. И. Корольков, С. Л. Кравченко // Вопросы наркологии. 2011. № 4. С. 3—10.

12. Мішиєв В. Д., Сосін І. К., Овчаренко О. А., Ершова О. А. Наркологія: актуальні питання. Львів : Медицина світу, 2010. 280 с.

References

1. Gofman A. G., Orlova M. A., Meliksetyan A. C. Alkogolnyie psihozyi: klinika, klassifikatsiya. Sotsialnaya i klinicheskaya psihiatriya. 2010. No. 1. S. 5—12.

2. Morozov G. V. Alkogolizm. Moskva : Meditsina, 1983. 432 s.

3. Chernobrovkina T. V., Artemchuk A. F., Sosin I. K., Nikiforov I. A. Problema komorbidnosti i sovremennyye formy al-kogolnoy bolezni (kliniko-patogeneticheskiy aspekt). Narkologiya. 2006. No. 12. S. 47—74.

4. Lesch O. M., Kefer J., Lentner S. et al. Diagnosis of Chronic Alcoholism — Classificatory Problems. Psychopathology. 1990. Vol. 23(2): 88—96. DOI: 10.1159/000284644.

5. Bienvenu O. J., Davydow D. S., Kendler K. S. Psychiatric 'diseases' versus behavioral disorders and degree of genetic influence. Psychol. Med. 2011. Jan. 41(1). P. 33—40. DOI: 10.1017/S003329171000084X.

6. Cloninger C. R., Sigvardsson S., Gilligan S. B. et al. Genetic heterogeneity and the classification of alcoholism. Adv. Alcohol Subst. Abuse. 1988. Vol. 7 (3—4). P. 3—16. DOI: 10.1300/J251v07n03_02.

7. Kibitov A. O., Shuvalov S. A. Geneticheskie faktoryi riska razvitiya ostryyh alkogolnyih psihozov i sudorozhnyih pripadkov. Voprosy narkologii. 2012. No. 2. S. 107.

8. Dvirskiy A. A. O roli geneticheskikh faktorov v proyavlenii alkogolnogo deliriya. Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S. S. Kor-sakova. 1999. T. 99, No. 10. S. 48—50.

9. Lesch, O. M. Towards a standardisation for the methodology in treatment research of alcohol abuse and alcoholism. Clinical Neuropharmacology. 1992. Vol. 15, Suppl 1 Pt A. P. 307—308. DOI: 10.1097/00002826-199201001-00159.

10. Shuvalov S. A., Kibitov A. O. Sutochnaya tolerantnost k alkogolyu u bolnyih alkogolizmom kak faktor riska voznikno-veniya ostryyh alkogolnyih psihozov i sudorozhnyih pripadkov. Nevrologicheskii vestnik. 2013. T. XLV, No. 1. S. 67—76. DOI: 10.17816/nb13792.

11. Altshuler V. B., Korolkov A. I., Kravchenko S. L. Ob'em potrebyaemogo alkogolya kak odna iz bazovyih harakteristik bolnyih alkogolizmom: psihofiziologicheskoe i psihopato-logicheskoe korrelyatsii. Voprosy narkologii. 2011. No. 4. S. 3—10.

12. Mishyiev V. D., Sosin I. K., Ovcharenko O. A., Yershova O. A. Narkolohiia: aktualni pytannia. Lviv : Medytyna svitu, 2010. 280 s.

Надійшла до редакції 12.01.2022

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 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

LINSKIY Igor, Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of the State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" ("INPN of the NAMS of Ukraine" SI), 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 Valeriy, MD, PhD, Leading Researcher of the Department of Emergency Psychiatry and Narcology of the "INPN of the NAMS of Ukraine" SI, Kharkiv, Ukraine

В. С. Підкоритов, О. І. Серікова, О. В. Скринник, О. С. Серікова, Н. А. Байбарак
СТРУКТУРА РЕМІСІЙ БІПОЛЯРНОГО АФЕКТИВНОГО РОЗЛАДУ У ОСІБ, ЯКІ ПРОЖИВАЮТЬ
В УМОВАХ ПОСТІЙНОГО СТРЕСОВОГО ВПЛИВУ ТА МАЮТЬ СУЇЦИДАЛЬНІ ДУМКИ

В. С. Подкорытов, О. И. Серикова, О. В. Скрынник, О. С. Серикова, Н. А. Байбарак
Структура ремиссий биполярного аффективного расстройства у лиц, проживающих
в условиях постоянного стрессового влияния и имеющих суицидальные мысли

V. S. Pidkorytov, O. I. Syerikova, O. V. Skrynnyk, O. S. Serikova, N. A. Baibarak
Structure of remissions of bipolar affective disorder in persons living
in conditions of constant stress influence and having a property

У статті наведений аналіз особливостей ремісій у 40 пацієнтів з біполярним афективним розладом (БАР) з суїцидальною поведінкою, які перебували під впливом емоційно значущого стресу. Середня тривалість ремісії у досліджених хворих становила $(6,53 \pm 3,82)$ місяців. Основна кількість пацієнтів — 67,50 % (27 хворих) перебували в частковій ремісії — період значного поліпшення стану, який більше не відповідав синдромальним критеріям епізоду БАР за МКХ-10, але зберігалися мінімальні залишкові симптоми. Серед останніх виокремлено синдром транзиторної тривоги (48,15 % випадків), синдром легкої астеничної недостатності у 9 хворих (33,33 % випадків), хронічний субдепресивний синдром (18,52 % пацієнтів). Повна клінічна ремісія, коли немає проявів захворювання як на синдромальному так і симптоматичному рівні, була у 10 випадках (25,00 %). Повна функціональна ремісія спостерігалася у 3 пацієнтів (7,50 %). Вона означала, що не тільки немає будь-яких клінічних проявів захворювання, а й сталося повне повернення до попереднього соціального життя. Також було виявлено такі прогностичні ознаки суїцидальної поведінки при БАР у пацієнтів, які зазнали впливу значущого стресового впливу: тривалість попередньої ремісії менше як 6 місяців (ДК = 11,36; МІ = 3,32); часткова ремісія (ДК = 6,1; МІ = 1,32) та синдром транзиторної тривоги в структурі ремісії (ДК = 12,02; МІ = 3,88). В подальшому виявлені вище чинники треба брати до уваги при прогнозі суїцидального ризику у пацієнтів з БАР.

Ключові слова: біполярний афективний розлад, ремісія, суїцид, стрес

В статье представлен анализ особенностей ремиссий у 40 пациентов с биполярным аффективным расстройством (БАР) с суицидальным поведением, которые находились под влиянием эмоционально значимого стресса. Средняя продолжительность ремиссии у исследованных больных составила $(6,53 \pm 3,82)$ месяцев. Основное количество пациентов — 67,50 % (27 больных) находились в частичной ремиссии — период значительного улучшения состояния, которое больше не соответствовало синдромальным критериям эпизода БАР по МК-10, но сохранялись минимальные остаточные симптомы. Среди последних выделен синдром транзиторной тревоги (48,15 % случаев), синдром легкой астенической недостаточности у 9 больных (33,33 % случаев), хронический субдепрессивный синдром (18,52 % пациентов). Полная клиническая ремиссия, когда отсутствовали проявления заболевания как на синдромальном, так и симптоматическом уровне, имела место в 10 случаях (25,00 %). Полная функциональная ремиссия наблюдалась у 3 пациентов (7,50 %). Она означала не только отсутствие каких-либо клинических проявлений заболевания, но и полное возвращение к предыдущей социальной жизни. Также были выявлены следующие прогностические признаки суицидального поведения при БАР у пациентов, подвергшихся влиянию значительного стрессового воздействия: продолжительность предыдущей ремиссии менее 6 месяцев (ДК = 11,36; МІ = 3,32); частичная ремиссия (ДК = 6,1; МІ = 1,32) и синдром транзиторной тревоги в структуре ремиссии (ДК = 12,02; МІ = 3,88). В дальнейшем выявленные выше факторы необходимо учитывать при прогнозе суицидального риска у пациентов с БАР.

Ключевые слова: биполярное аффективное расстройство, ремиссия, суицид, стресс

The article presents an analysis of remission in 40 patients with bipolar affective disorder (BAD) with suicidal behavior who were under the emotionally significant stress influence. The mean duration of remission in the studied patients was (6.53 ± 3.82) months. The main number of patients 67.50 % (27 patients) were in partial remission — a period of significant improvement, which no longer met the syndromic criteria of the BAD episode on ICD-10 but remained minimal residual symptoms. Among the latter, the syndrome of transient anxiety was identified (48.15 % of cases), the syndrome of mild asthenic insufficiency occurred in 9 patients (33.33 % of cases), chronic subdepressive syndrome (18.52 % of patients). Complete clinical remission, when there are no manifestations of the disease at both syndromic and symptomatic levels, occurred in 10 cases (25.00 %). Complete functional remission was observed in 3 patients (7.50 %). It meant not only the absence of any clinical manifestations of the disease but also a complete return to the previous social life. The following prognostic signs of suicidal behavior in biologically active patients were also identified in patients exposed to significant stress: duration of previous remission less than 6 months (DC = 11.36; MI = 3.32); partial remission (DC = 6.1; MI = 1.32) and transient anxiety syndrome in the remission structure (DC = 12.02; MI = 3.88). In the future, the above factors should be taken into account when predicting suicide risk in patients with BAD.

Keywords: bipolar affective disorder, remission, suicide, stress

Частота суїцидів є одним з найважливіших індикаторів громадського психічного здоров'я, соціального благополуччя і якості життя людей. Показник суїцидальної активності є об'єктивним критерієм психічного здоров'я нації. У людей, які хворіють на депресивний чи біполярний афективний розлади (БАР), ризик самогубства збільшується у 20 разів порівняно з загальною популяцією [1].

У низці робіт проведений аналіз різних чинників, що впливають на суїцидонебезпечність розладів настрою. Зокрема, кілька авторів вказують, що до підвищеного ризику вчинення суїциду у хворих на афективні розлади може призвести наявна у структурі епізоду виражена тривога, суїцидальна поведінка та агресія [2, 3]. Але мало робіт присвячено особливостям ремісії, що корелюють із підвищеним ризиком суїциду.

Все вище зазначене й зумовило мету дослідження — вивчення сучасних особливостей структури ремісій та впливу стресу на суїцидальну поведінку у хворих на біполярний афективний розлад.

Дослідження здійснене в рамках науково-дослідної роботи «Вивчити особливості суїцидальної поведінки при уніполярних депресивних та біполярних афективних розладах у осіб, які проживають в умовах постійного стресового впливу» (Шифр НАМН.СП.7П.21), що виконується у відділі клінічної, соціальної та дитячої психіатрії ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України» з січня 2021 року.

Обстеження учасників дослідження проводили за умов добровільної письмової інформованої згоди та із виконанням міжнародних норм біоетики. Встановлення діагнозу за Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду (МКХ-10) та базове лікування проводили за критеріями діагностики та лікування психічних розладів і відповідно до клінічних протоколів надання психіатричної допомоги дорослому населенню України.

Критерієм включення до дослідження був встановлений згідно з клінічними критеріями МКХ-10 діагноз біполярний афективний розлад, F31. До обстеження не залучали осіб з вираженою супутньою соматичною і неврологічною патологією. Також критеріями виключення були наявна залежність від психоактивних речовин, вік до 18 років.

Процедура клінічного обстеження включала аналіз психічного стану, суб'єктивних і об'єктивних анамнестичних відомостей, медичної документації (історії хвороби, архівні історії хвороби, виписки з історій хвороби, амбулаторні картки).

З досліджених хворих було відібрано 30 пацієнтів з БАР з суїцидальною поведінкою, які перебували під впливом емоційно значущого стресу (звільнення з роботи, смерть або хвороба близьких та інші). Серед них було 18 жінок та 12 чоловіків (1,5 : 1). Середній вік пацієнтів — $(36,48 \pm 1,86)$ років.

Для вирішення завдання використано клініко-психопатологічний метод дослідження з аналітичним вивченням доступної медичної документації, метод катamnестичного обстеження, психометричний (шкала депресії Гамільтона — HAMD). Статистичне оброблення даних проводили за допомогою методів визначення достовірності відмінностей. Для виявлення прогностичних ознак використовували неоднорідну послідовну процедуру Вальда. Розрахунки статистичних показників проводили за допомогою Excel для Windows. Якість та структуру ремісій вивчали в процесі ознайомлення з медичною документацією та катamnестичного обстеження.

Середня тривалість ремісії у досліджених хворих становила $(6,53 \pm 3,82)$ місяців. Виокремлені декілька ступенів ремісії — часткова, повна клінічна та повна функціональна ремісія різної тривалості (табл. 1).

Дві третини пацієнтів 67,50 % (27 хворих) перебували в частковій ремісії середньою тривалістю $(6,54 \pm 2,11)$ місяців. Повна клінічна ремісія тривалістю $(7,78 \pm 0,87)$ місяців спостерігалась у 25,00 % (10 хворих), повна функціональна ремісія тривалістю $(1,26 \pm 0,99)$ місяців — у 3 хворих (7,50 %).

Таблиця 1. Тривалість ремісії у досліджених пацієнтів з БАР

Ремісія	Тривалість ремісії, місяці	Кількість пацієнтів (n = 40)	
		абс.	%
часткова	$6,54 \pm 2,11$	27	67,50
повна клінічна	$7,78 \pm 0,87$	10	25,00
повна функціональна	$5,26 \pm 0,99$	3	7,50

Часткову ремісію визначали як період значного поліпшення стану, який більше не відповідав синдромальним критеріям епізоду БАР за МКХ-10, але зберігалися мінімальні залишкові симптоми. Тобто за HAMD було 9 балів та більше (середній показник $(10,65 \pm 0,95)$ балів). Середня тривалість ремісії становила $(2,77 \pm 1,26)$ місяців. В стані часткової ремісії у пацієнтів практично не виникала потреба звернення по допомогу до лікарів. Слабка вираженість розладів не призводила до різких змін в поведінці. Виокремлено такі субклінічні синдроми, що спостерігалися у обстежених пацієнтів в стані часткової ремісії — синдром легкої астенічної недостатності, хронічний субдепресивний синдром та синдром транзиторної тривоги.

Синдром транзиторної тривоги, що спостерігався у 48,15 % (13 хворих), характеризувався періодичною короткочасною тривогою, що виникала на тлі соматогенної або психогенної, які, проте, не відображалися в змісті переживань. Тривожний афект із самого початку мав гетерогенний, пароксизмальний характер, але не досягав ступеня паніки і міг проявлятися нав'язливими побоюваннями. Іноді він супроводжувався моторним неспокоєм, що перемежовувався з різкою фізичною слабкістю. В інших випадках — носив маску очікування чогось неприємного, з раптовими пробудженнями серед ночі. Іноді були прояви неспосидючості, постійного прагнення до руху («якесь нетерпіння», «кудись поспішаю», «не можу залишатися на місці») з відчуттям внутрішнього напруження («весь організм стиснутий як пружина»).

Синдром легкої астенічної недостатності спостерігався у 9 хворих (33,33 %). У клінічній картині переважали душевна слабкість, плаксивість. Пацієнти скаржилися на млявість, незначну загальмованість. У деяких випадках спостерігалися іпохондричні побоювання, які не отримували подальшого розвитку, однак додавали дискомфорту. Найчастіше синдром легкої астенічної недостатності спостерігався після депресивної фази (у 9 пацієнтів). У двох випадках він проявлявся після змішаного та подвійного епізодів.

П'ять пацієнтів (18,52 %) мали в ремісії хронічний субдепресивний синдром. Депресивний характер цього стану виявлявся в ослабленій здатності радіти, в схильності до песимізму. Хворі провадили і далі свою звичну діяльність (фізичну й розумову), але при цьому вони докладали особливих зусиль, все робили «через силу». Більшість з них не могли протягом тривалого часу бути зосередженими на якійсь роботі, їм важко було починати робити щось нове. Хронічний субдепресивний синдром супроводжувався легкими та незначними соматовегетативними порушеннями (неспокійний сон, відчуття дискомфорту в усьому тілі), зміни самопочуття у вигляді своєрідного зниження загального тону. Коли

були будь-які тілесні сенсації (важкість у кінцівках, дискомфорт у шлунку м'язовий біль, головний біль, важкість у шлунку), увага хворих була прикута саме до зони дискомфорту. Зазвичай сон та апетит були нормальними. Але в деяких випадках спостерігалися мало помітні труднощі під час засинання, пацієнти прокидалися вранці засмученими та невиспаними. Якщо немає відчуття туги або тривоги, цей стан зачисляють до субсиндромальних розладів. Хронічний субдепресивний синдром спостерігався у хворих, що перенесли депресивний, змішаний або подвійний епізод.

Повна клінічна ремісія, тобто період повного клінічного одужання, коли немає проявів захворювання як на синдромальному, так і симптоматичному рівні, була у 10 випадках (25,00 %). Вона відповідала стану еутимії та спостерігалася як після лікування на фоні підтримувальної терапії, так і була спонтанною. Але пацієнти з повною клінічною ремісією, незважаючи на те, що немає ознак депресивної, маніакальної або змішаної симптоматики, не поверталися до нормального соціального життя, що було до загострення або початку хвороби. Тобто, вони не починали працювати, не відновлювали свої соціальні зв'язки, повноцінно не залучалися у сімейне життя.

Повна функціональна ремісія спостерігалася у 3 пацієнтів (7,50 %). Вона означала, що не тільки не було жодних клінічних проявів захворювання, а й сталося повне повернення до попереднього соціального життя. Пацієнти цілком залучалися у життя своєї родини, поверталися на роботу, відновлювали всі соціальні стосунки і, навіть, прагнули до підвищення власного професійного та соціального рівня. Цей стан цілком відповідав поняттю «інтермісія».

Усі дані, отримані в процесі виконання дослідження, оброблені за допомогою неоднорідної послідовної процедури Вальда (табл. 2). Під час аналізу виявлено такі прогностичні ознаки формування суїцидальної поведінки при БАР: тривалість попередньої ремісії менше як 6 місяців (ДК = 11,36; МІ = 3,32); часткова ремісія (ДК = 6,1; МІ = 1,32) та синдром транзиторної тривоги (ДК = 12,02; МІ = 3,88).

Таблиця 2. Прогностичні ознаки суїцидальної поведінки у пацієнтів з БАР

Ознака	ДК*	МІ**
Попередня ремісія тривалістю менше ніж 6 місяців	11,36	3,32
Синдром транзиторної тривоги в частковій ремісії	12,02	3,88
Часткова ремісія	6,1	1,32

Примітка. ДК — діагностичний коефіцієнт; МІ — міра інформативності

Середня тривалість ремісії у досліджених пацієнтів з БАР становила (6,59 ± 2,16) місяців. Найчастіше спостерігалась часткова ремісія (67,5 % спостережень, 27 хворих), яку визначали як період значного поліпшення стану, який більше не відповідав синдромальним критеріям епізоду БАР за МКХ-10, але зберігалися мінімальні залишкові симптоми, представлені синдромом транзиторної тривоги (48,15 % спостережень — 13 хворих), синдромом легкої астеничної недостатності (9 хворих —

33,33 % спостережень), хронічним субдепресивним синдромом (5 пацієнтів — 18,52 % спостережень).

Виявлено такі прогностичні ознаки суїцидальної поведінки при БАР у пацієнтів, які зазнали впливу значущих стресових чинників: тривалість попередньої ремісії менше як 6 місяців; часткова ремісія та синдром транзиторної тривоги в структурі ремісії. В подальшому виявлені вище чинники треба брати до уваги при прогнозі суїцидального ризику та виборі тактики лікування у пацієнтів з БАР.

Список літератури

1. Suicide worldwide in 2019: global health estimates. Geneva: World Health Organization; 2021. 29 p. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240026643>.
2. Романів, О. П. Суїцид: сучасні підходи до профілактики / О. П. Романів, О. О. Хаустова // Ліки України. 2013. № 1. С. 89—94. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/likukr_2013_1_17.
3. Хаустова, О. О. Самогубства та побутова смертність в Україні / О. О. Хаустова // Український вісник психоневрології. 2013. Т. 21, вип. 4 (77). С. 12—18.

References

1. Suicide worldwide in 2019: global health estimates. Geneva: World Health Organization; 2021. 29 p. URL: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240026643>.
2. Romaniv, O. P., Khaustova O. O. Suitsyd: suchasni pidkhody do profilaktyky. Liky Ukrainy. 2013. No. 1. S. 89—94. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/likukr_2013_1_17.
3. Khaustova, O. O. Samohubstva ta pobutova smertnist v Ukraini. Ukrainskyi visnyk psykhonevrolohii. 2013. T. 21, vyp. 4 (77). S. 12—18.

Надійшла до редакції 20.01.2022

Відомості про авторів:

ПІДКОРИТОВ Валерій Семенович, доктор медичних наук, професор, науковий керівник відділу*; e-mail: pid-vs@ukr.net

СЕРІКОВА Ольга Іванівна, кандидат медичних наук, провідний науковий співробітник відділу*; e-mail: olserikova@yahoo.com

СЕРІКОВА Ольга Сергіївна, науковий співробітник відділу*; e-mail: olga.s.serikova@gmail.com

СКРИННИК Ольга Вячеславівна, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу*; e-mail: olskrynnik@yahoo.com

БАЙБАРАК Наталя Анатоліївна, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу*; e-mail: baybarakn@gmail.com

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

Information about the authors:

PIDKORYTOV Valerii, Doctor of Medical Science, Professor, Head of the Department**; e-mail: pid-vs@ukr.net

SYERIKOVA Olga I., MD, PhD, Leading Researcher of the Department**; e-mail: olserikova@yahoo.com

SKRYNNYK Olga, MD, PhD, Senior Researcher of the Department**; e-mail: olskrynnik@yahoo.com

SERIKOVA Olga S., MD, Senior Researcher of the Department**; e-mail: olga.s.serikova@gmail.com

BAIBARAK Natalia, MD, PhD, Senior Researcher of the Department**; e-mail: baybarakn@gmail.com

** — Department of clinical, social and child psychiatry of the State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Science of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

*В. В. Соколік, В. В. Гейко, О. Г. Берченко***НЕЙРОСТЕРОЇДНІ КОРЕЛЯТИ ЕМОЦІЙНОЇ ПОВЕДІНКИ ПРИ АЛКОГОЛЬНОЇ ЗАЛЕЖНОСТІ***В. В. Соколик, В. В. Гейко, А. Г. Берченко***Нейростероидные корреляты эмоционального поведения при алкогольной зависимости***V. V. Sokolik, V. V. Geiko, O. G. Berchenko***Neurosteroid correlates of emotional behavior in alcohol dependence**

Мета дослідження — визначення нейростероїдних корелятів емоційної поведінки тварин за умов алкогольної залежності.

Етологічне тестування дало змогу визначити у загальному пулі тварин шурів з базисним різним типом емоційної поведінки: зооцентричним, доміантним або субмісивним та просліджити їх зміну під впливом тривалої (30 діб) алкоголізації 15 % розчином етанолу.

Встановили, що тестостерон гіпоталамусу, прогестерон гіпокампу і дигідроєпіандростерон мигдалини асоціюються з базовою емоційною поведінкою тварин. Хронічна алкоголізація зумовлювала зменшення концентрації статевих стероїдів (тестостерон і естрадіол), дигідроєпіандростерону і кортизолу в гіпоталамусі та збільшення в ньому вмісту прогестерону; зменшення рівня всіх досліджуваних нейростероїдів в гіпокампі, тоді як в мигдалині ці показники збільшувались (за винятком дигідроєпіандростерону). Показали, що базова емоційна поведінка шурів, які вибирали воду в двохпляшковому тесті, суттєво відрізнялась від шурів, що віддавали перевагу розчину етанолу: передусім це стосувалося тварин з доміантною і субмісивною поведінкою, рівень тестостерону гіпоталамусу у яких істотно збільшувався під впливом алкоголізації, на відміну від зооцентричних шурів. Індивідуальна доза спожитого етанолу у тварин, які вибирали воду в двохпляшковому тесті, була майже удвічі меншою за індивідуальну дозу у шурів, які віддавали перевагу розчину етанолу, що асоціювалось з рівнем кортизолу у гіпокампі та гіпоталамусі головного мозку тварин після 30-добової алкоголізації. Отже, тривале споживання алкоголю зумовило залучення пулу нейрогормонів (прогестерону, дигідроєпіандростерону, естрадіолу і кортизолу гіпоталамусу; тестостерону гіпокампу та прогестерону, дигідроєпіандростерону і кортизолу мигдалини) до регуляції емоційної поведінки. До того ж певний вплив мали і нейроактивні стероїди периферійного кровообігу, як-от статеві гормони тестостерон і естрадіол, та прогестерон.

Ключові слова: нейростероїди, зоосоціальна поведінка, алкогольна залежність

Цель исследования — определение нейростероидных коррелятов эмоционального поведения животных в условиях алкогольной зависимости.

Этологическое тестирование позволило определить в общем пуле животных крыс с базисным разным типом эмоционального поведения: зооцентрическим, доминантным или субмиссивным и проследить их изменение под влиянием длительной (30 суток) алкоголизации 15 % раствором этанола.

Установили, что тестостерон гипоталамуса, прогестерон гиппокампа и дигидроэпиандростерон миндалины ассоциируются с базовым эмоциональным поведением животных. Хроническая алкоголизация обуславливала уменьшение концентрации половых стероидов (тестостерон и эстрадиол), дигидроэпиандростерона и кортизола в гипоталамусе и увеличение в нем содержания прогестерона; уменьшение уровня всех исследуемых нейростероидов в гиппокампе, тогда как в миндалине эти показатели увеличивались (за исключением дигидроэпиандростерона). Показали, что базовое эмоциональное поведение крыс, выбиравших воду в двухбутылочном тесте, существенно отличалось от крыс, предпочитавших раствор этанола: прежде всего это имело отношение к животным с доминирующим и субмиссивным поведением, уровень тестостерона гипоталамуса у которых существенно возрастал, в отличие от зооцентрических крыс. Индивидуальная доза потребленного этанола у животных, выбиравших воду в двухбутылочном тесте, почти в два раза была меньше индивидуальной дозы у крыс, предпочитавших раствор этанола, что ассоциировалось с уровнем кортизола в гиппокампе и гипоталамусе головного мозга животных после 30-суточной алкоголизации. Следовательно, длительное потребление алкоголя обусловило подключение пула нейрогормонов (прогестерона, дигидроэпиандростерона, эстрадиола и кортизола гипоталамуса; тестостерона гиппокампа и прогестерона, дигидроэпиандростерона и кортизола миндалины) к регуляции эмоционального поведения. К тому же определенное влияние имели и нейроактивные стероиды периферического кровообращения, такие как половые гормоны тестостерон и эстрадиол и прогестерон.

Ключевые слова: нейростероиды, зоосоциальное поведение, алкогольная зависимость

The aim of the study was to determine neurosteroid correlates of emotional behavior of animals under conditions of alcohol dependence.

Ethological testing made it possible to identify rats with basic different types of emotional behavior in the general pool of animals: zoocentric, dominant or submissive and to track their change under the influence of prolonged (30 days) alcoholization with 15 % ethanol solution.

It was found that hypothalamic testosterone, hippocampal progesterone and amygdala dehydroepiandrosterone are associated with the basic emotional behavior of animals. Chronic alcoholism caused a decrease in the concentration of sex steroids (testosterone and estradiol), dehydroepiandrosterone and cortisol in the hypothalamus and an increase in the content of progesterone in it; a decrease in the level of all studied neurosteroids in the hippocampus, while in the amygdala these indicators increased (with the exception of dehydroepiandrosterone). It was shown that the basic emotional behavior of rats that chose water in the two-bottle test was significantly different from that of rats that preferred ethanol solution: first of all, this was related to animals with dominant and submissive behavior, in which the level of testosterone in the hypothalamus increased significantly, in contrast to zoocentric rats. The individual dose of ethanol consumed in animals that chose water in the two-bottle test was almost two times less than the individual dose in rats that preferred ethanol solution, which was associated with cortisol levels in the hippocampus and hypothalamus of the brain of animals after 30 days alcoholization. Consequently, long-term alcohol consumption led to the involvement of a pool of neurohormones (hypothalamic progesterone, dehydroepiandrosterone, estradiol, and cortisol; hippocampal testosterone and amygdala progesterone, dehydroepiandrosterone, and cortisol) to regulate emotional behavior. In addition, neuroactive steroids of the peripheral circulation, such as the sex hormones testosterone and estradiol and progesterone, also had a certain effect.

Keywords: neurosteroids, zoosocial behavior, alcohol dependence

Дослідження ефектів стероїдів пройшло довгий шлях з моменту першого визначення їх спільних рецепторних механізмів з етанолом. Ці загальні рецепторні механізми (наприклад, рецептори ГАМК_A, NMDA та ін.) опосередковують нейротрансмісію у нейронних шляхах, регулюючи збудження та гальмування в багатьох відділах головного мозку [1]. Відомо, що нейроактивні стероїди синтезуються в периферичних органах (яєчка, яєчники, наднирники, легені та печінка), але можуть проникати через гематоенцефалічний бар'єр і метаболізуватися в мозку. Крім того, нейростероїди утворюються в головному мозку *de novo* з холестерину або стероїдних попередників [2]. Вивчення розподілу ензимів, які регулюють біосинтез нейростероїдів в мозку миші, показало, що 5 α -редуктаза типу I (5 α -R_I) і 3 α -гідроксистероїд дегідрогеназа (3 α -HSD) експресуються в основних вихідних глутаматергічних пірамідних, ГАМКергічних ретикулоталамічних, стріатних і Пуркінє нейронах кори, гіпокампу, нюхових цибулин, таламусу та мигдалин. Однак 5 α -R_I і 3 α -HSD не були виявлені в кортикальних і гіпокампальних ГАМКергічних інтернейронах [3]. Стероїдогенез дає змогу модулювати збудливу та гальмівну нейротрансмісію, пов'язану з ендокринною активністю, яка може бути важливим регулятором чутливості до стимулів навколишнього середовища.

З'являється все більше доказів того, що нейростероїди відіграють важливу роль як ендогенні модулятори нейронних функцій і поведінкових процесів, і що зміни концентрації нейростероїдів можуть сприяти патофізіології нейрональних розладів [2]. Зокрема, у гризунів зниження ендогенної концентрації ГАМК мозку швидко знижує її ефективність у викликанні гальмівних постсинаптичних потенціалів, опосередкованих ГАМК-рецепторами. Цей ефект пов'язаний з тривожною поведінкою та підвищеною агресивністю [5]. Показано пригнічуючий вплив дигідроепіандростерону (ДГЕА) на агресивну поведінку кастрованих мишей-самців щодо самок, які лактують, який корелював зі зниженням концентрації сульфату прегненолону в мозку цих тварин [6] що, у свою чергу, може спричиняти підвищення ендогенного ГАМКергічного тону [7].

До середини 90-х років минулого століття було показано, що нейростероїди та фізіологічні стани, які змінюють циркулюючі нейроактивні стероїди, можуть впливати на чутливість до етанолу [8]. Здатність нейроактивних стероїдів модулювати чутливість до етанолу через ГАМК_A-рецептори була розглянута на симпозіумі про взаємодію між стресом і етанолом [9—11]. На додаток до потенційно спільного рецепторного механізму, основна ідея цих публікацій полягала в тому, що етанол збільшує вивільнення нейроактивних стероїдів. Один з механізмів включає стимуляцію вісі гіпоталамус-гіпофіз-наднирники (HPA), яка призводить до вивільнення адренокортикотропного гормону (АКТГ) з гіпофізу в кровообіг. Потім АКТГ може стимулювати експресію протеїну StAR і мітохондріального ензиму CYP11A1 (P450_{scc})

через інший інформаційний шлях, який включає циклічний аденозинмонофосфат (сАМФ). В результаті АКТГ сприяє виробленню прегненолону з холестерину в корі надниркових залоз [12]. Прегненолон може метаболізуватися до всіх інших нейроактивних стероїдів, якщо є стероїдні ензими. Гідроксистероїд дегідрогеназа (ключовий ензим стероїдогенезу) потребує нікотинамідаденіндинуклеотидфосфату (NADPH) або нікотинамідаденіндинуклеотиду (NADH) як кофакторів [13]. Оскільки метаболізм етанолу також потребує цих кофакторів, стероїдогенез може бути змінений додаванням високих доз етанолу, оскільки потрібні кофактори вичерпуються [14]. Кілька досліджень показали, що гостра етанольна інтоксикація збільшує рівень циркулюючих нейроактивних стероїдів [15—16] завдяки активації вивільнення гіпофізом АКТГ у поєднанні з вазопресином та кортикотропін-рилізінг-гормоном [17]. Адреналектомія значною мірою виключає нейростероїди, які індукуються етанолом [18], що вказує на те, що АКТГ стимулює надниркову продукцію нейростероїдів. У щурів активація вісі HPA і синтез протеїну StAR *de novo* відбуваються з порогової дози етанолу 1,5 г/кг маси щура та призводить до збільшення ГАМКергічних нейроактивних стероїдів у плазмі та корі головного мозку [19]. Гостра етанольна інтоксикація також стимулює *de novo* стероїдогенез в головному мозку в основних збудливих нейронах і гліальних клітинах [20]. Хронічне вживання та подальша відмова від етанолу змінювали експресію генів специфічних субодиниць ГАМК_A-рецепторів у культивованих нейронах щурів, і ці зміни були пов'язані зі зміною функції цих рецепторів та їх фармакологічної чутливості до нейростероїдів [21]. Було показано, що споживання етанолу не нормалізує нейростероїди гіпокампу [22] або неокортексу головного мозку [23], які були пригнічені хронічним стресом соціальної ізоляції. Отже, усі наведені вище дослідження створили передумову докладного вивчення ендогенних механізмів взаємодії нейростероїдів і етанолу та їх впливу на зоосоціальну поведінку тварин.

Метою цього дослідження було визначення нейростероїдних корелятів емоційної поведінки тварин за умов алкогольної залежності.

Дослідження *in vivo* було виконане на білих нелінійних щурах-самцях віварію ДУ «ІНПН НАМН України» 8—10 місячного віку вагою 300 ± 10 г.

Експериментальні протоколи були проведені відповідно до Загальних етичних принципів експериментів з тваринами (Київ, 2011), Європейської конвенції захисту хребетних тварин, які використовують в експериментах та інших наукових намірах (Strasbourg, 1986), міжнародно визнаних принципів використання та догляду за лабораторними тваринами.

Етологічне тестування характеру зоосоціальних взаємин в ситуації конкурентної взаємодії здійснювали в камері розміром 40 см × 70 см × 50 см протягом 15 хв при мінімізації додаткових подразників, що забезпечували проведенням експериментів

у приміщенні звичного утримання у добовий період помірної емоційної активності (від 12-ї до 14-ї год), на свіжій підстилці за умов звичайних звукових та зорових стимулів. Таким способом тестували випадкові пари тварин, які попередньо (не менше як 5 діб) перебували в індивідуальних клітках з метою зняття ефекту соціальних взаємодій [24, 25]. Враховували прояви «дружелюбного» характеру: прагнення спілкуватися, об'єднуватися, взаємодіяти (зооцентричний тип), а також наявні діаметрально протилежні тенденції — до домінування, майже до маніфестації агресивних дій, або щодо розвитку підлеглої (субмісивної) поведінки.

Пул експериментальних тварин було розподілено до двох груп: контроль ($n = 6$) — інтактні щури та модель алкогольної залежності *A/c* ($n = 10$) — щури з хронічним споживанням алкоголю. Алкоголізація тварин 15 % розчином етанолу тривала 30 діб за умов вільного доступу з 9-ї до 16-ї години. Індивідуальну дозу (ІД) спожитого етанолу (г/кг маси щура) розраховували виходячи з показників об'єму і щільності C_2H_5OH , а також маси тіла (МТ) тварини за формулою $ІД = 0,117 V_{C_2H_5OH} / МТ \cdot 1000$. ІД етанолу для тварин з моделлю *A/c* становила в середньому $0,70 \pm 0,28$ г/кг. Після тривалої алкоголізації щурів розміщували в ізольованих клітках для визначення індивідуального рівня вживання етанолу, а також тестування надання переваги етанолу або воді у двохпляшковому тесті.

Тварин декапітували. Кров збирали і отримували сироватку за допомогою 15 хв центрифугування при 3 тис. об/хв. На холоді виокремлювали гіпоталамус, гіпокамп і мигдалини з головного мозку, які зважували на торсійних вагах та заморожували при $-80^\circ C$. Тканини досліджуваних відділів головного мозку гомогенізували з розрахунку 50—100 мг нервової тканини у 0,5 мл 0,1 N HCl та екстрагували стероїдні сполуки 1,5 мл етилацетату при постійному струшуванні протягом 15 хвилин. Зразки знову заморожували при $-80^\circ C$ та виокремлювали рідку органічну фазу, яку випаровували у водному термостаті при $56^\circ C$ до сухого залишку. Відновлення осаду проводили 200 мкл гарячого бідилянту ($56^\circ C$) при 5 хв розмішуванні, струшуванні ($20^\circ C$) — 10 хв, охолодженні ($4^\circ C$) — 15 хв та заморожуванні при $-80^\circ C$.

Аліквоти екстрактів зазначених відділів головного мозку і сироватка крові щурів були використані для визначення методом імуноферментного аналізу (ІФА) вмісту нейростероїдів (тестостерон, естрадіол, прогестерон, ДГЕА і кортизол) відповідно до інструкцій тест-систем (Гранум, Україна) та DHEA ELISA (LDN, Німеччина). Абсорбцію зразків зчитували мікропланшетним аналізатором GBG Stat FAX 2100 (USA) при 450 нм з корекцією довжини хвилі при 630 нм. Дані ІФА (нмоль/л) для окремих відділів головного мозку тварин перераховували на вагу навески (г вологої тканини) — пмоль/г або виражали у відсотках (%) від відповідних показників контролю.

Отримані результати обробляли статистично, середні величини (M) і стандартні відхилення (m)

обчислювали. Статистичний аналіз відмінностей проводили з використанням t -тесту Стюдента, величину $p \leq 0,05$ вважали значущою. За допомогою кореляційного аналізу визначали асоціацію між вмістом нейростероїдів і емоційним станом тварин до і після хронічної алкоголізації за коефіцієнтом кореляції Спірмена (ρ).

Беручи до уваги належність лабораторних щурів до стадних тварин зі слабо вираженою соціальною ієрархією, в роботі досліджували індивідуальний характер зоосоціальних стосунків в ситуації конкурентної взаємодії, що включала з'ясування та встановлення рангових взаємин. Залежно від емоційного статусу і поведінки дослідних тварин було поділено на три підгрупи (зооцентрична поведінка, домінантна (агресивна) поведінка і субмісивна поведінка) та виокремлено провідний нейростероїд відповідного відділу головного мозку щурів, який з цим асоціюється (рис. 1). Кореляційний аналіз теж підтвердив, що саме тестостерон гіпоталамусу ($\rho = 0,54$), прогестерон гіпокампу ($\rho = 0,66$) і ДГЕА мигдалини ($\rho = -0,51$) асоціюються з емоційною поведінкою тварин у трьох підгрупах.

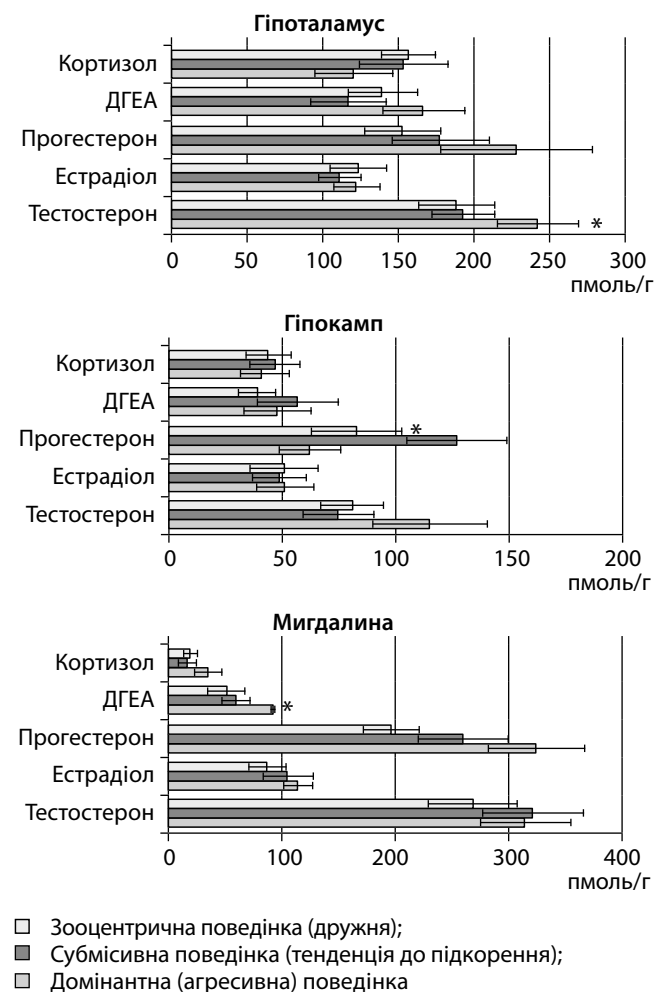


Рис. 1. Нейростероїдний статус дослідних тварин залежно від різновиду емоційної поведінки

* — $p \leq 0,05$ порівняно з обома іншими різновидами емоційної поведінки

Відомо, що агресивна поведінка може виконувати важливі адаптивні функції у соціальних видів тварин. Однак, якщо вона перевищує норму захисної реакції, вона може стати дезадаптивною. Однією з нейрохімічних систем, які найбільш послідовно пов'язані з ескалацією агресії, є ГАМКергічна система в поєднанні з іншими амінами та пептидами. Хоча пряма стимуляція ГАМК-рецепторів загалом пригнічує агресію, низка досліджень показала, що позитивні алостеричні модулятори ГАМК-рецепторів можуть спричиняти посилення агресивної поведінки. Наприклад, алкоголь, бензодіазепіни та ряд нейростероїдів є позитивними модуляторами рецептора ГАМК_A, і всі вони можуть спричиняти підвищений рівень агресивної поведінки. Ці ефекти залежать від дози, і більш високі дози цих сполук зазвичай змінюють емоційний стан від посилення агресивної поведінки до седативних і антиагресивних. Крім того, ці модулятори взаємодіють один з одним і можуть мати адитивний вплив на рецептор ГАМК_A і на поведінку, включно з агресією [26].

В таблиці та на рисунку 2 наведені результати впливу щоденного вживання 15 % розчину етанолу щурами протягом 30 діб на рівень нейростероїдів як у сироватці крові, так і в досліджуваних відділах головного мозку (гіпоталамус, гіпокамп і мигдалини).

Вплив хронічної алкоголізації на сироватковий рівень нейростероїдів у щурів-самців

Показник	Група	
	Контроль (n = 6)	Модель АІс-залежності (n = 10)
Тестостерон	31,40 ± 12,21	27,47 ± 8,40
Естрадіол	0,59 ± 0,13	0,28 ± 0,06 ¹⁾
Прогестерон	0,73 ± 0,06	0,75 ± 0,07
Кортизол	8,69 ± 2,51	10,67 ± 3,66

Примітки: ¹⁾ — $p \leq 0,05$ порівняно з контролем. Показники подані як ($M \pm m$) нмоль/л, де M — середня арифметична, m — стандартна похибка середньої арифметичної

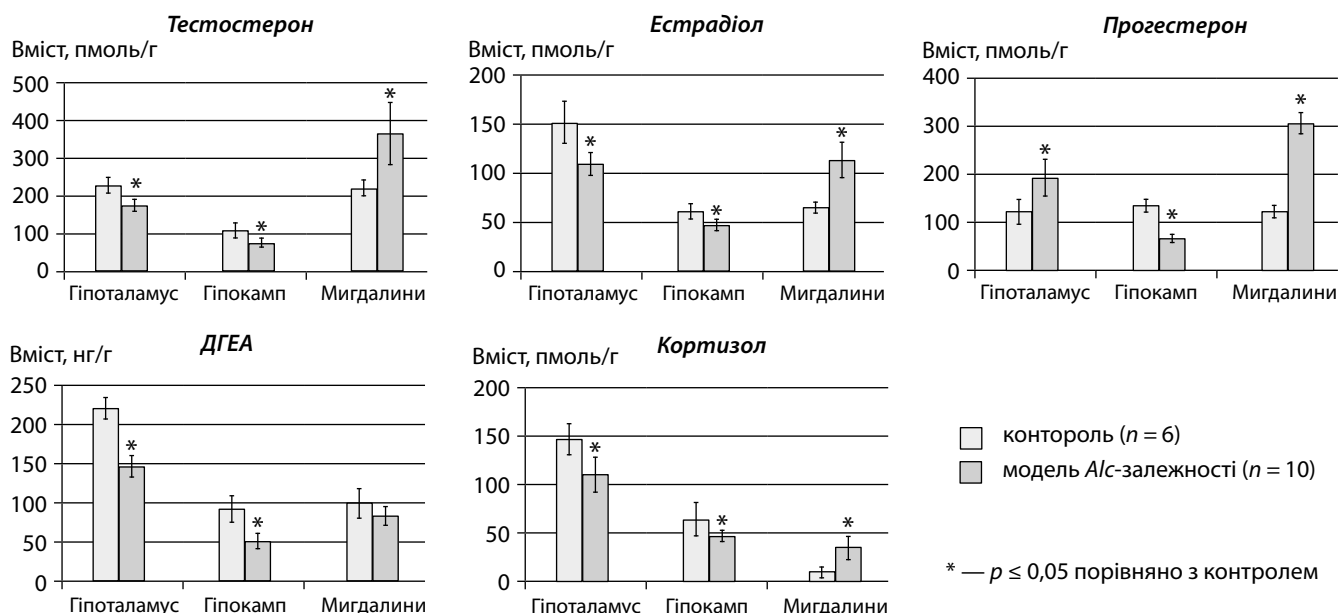


Рис. 2. Ефект тривалої алкоголізації на вміст нейростероїдів у гіпоталамусі, гіпокампі і мигдалинні головного мозку щурів-самців

Встановлено, що периферичні концентрації досліджуваних речовин, за винятком естрадіолу, вміст якого знизився удвічі, не зазнали змін в результаті добровільного місячного споживання щурами алкоголю, чого не можна зауважити щодо їх рівня у головному мозку. Зокрема, у гіпоталамусі виявлено зменшення концентрації статевих стероїдів (тестостерон і естрадіол) та ДГЕА і кортизолу, але збільшення вмісту прогестерону в групі модель АІс-залежності, порівняно з групою контролю. В гіпокампі спостерігалось зменшення рівня всіх досліджуваних нейростероїдів, тоді як в мигдалинні ці показники збільшились (за винятком ДГЕА).

Загальна картина встановлених змін щодо контрольних показників (прийнятих за 100 %) наведена на рисунку 3.

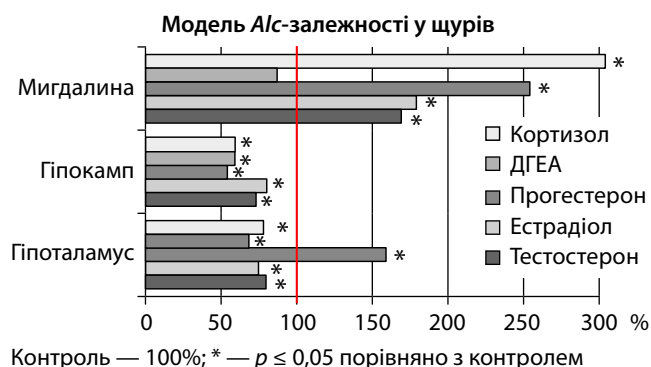
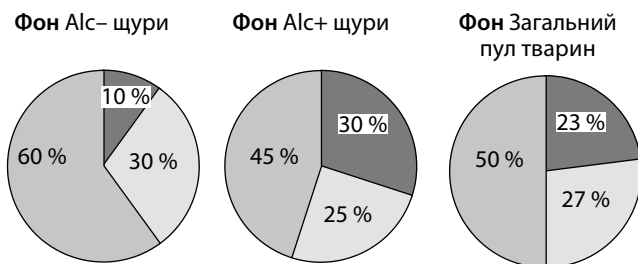


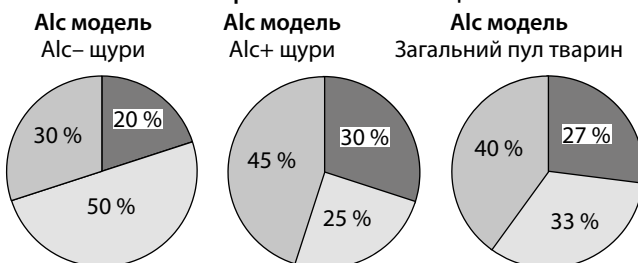
Рис. 3. Динаміка змін у відносних одиницях (% від показників контролю) концентрації нейростероїдів у гіпоталамусі, гіпокампі і мигдалинні головного мозку щурів-самців за хронічної дії етанолу

У цьому дослідженні виявлено, що не всі щури віддають перевагу алкоголю при добровільному виборі між водою і 15 % розчином етанолу. Третина досліджених щурів (*Alc-*) вибирала воду в двохпляшковому тесті. Водночас їх емоційний стан і поведінка суттєво відрізнялися від щурів (*Alc+*), які віддавали перевагу алкоголю (рис. 4), та були асоційовані з вмістом тестостерону у гіпоталамусі цих тварин. Цікаво, що у тварин з зооцентричною поведінкою вибір води або розчину етанолу аж ніяк не впливав на концентрацію тестостерону в гіпоталамусі: *Alc-* (183 ± 24) пмоль/г проти *Alc+* (189 ± 27) пмоль/г. А от у тварин з агресивною або субмісивною поведінкою встановлено істотне переважання рівня тестостерону гіпоталамусу у щурів, які віддавали перевагу алкоголю, порівняно з тими, що вибирали воду: *Alc-* (198 ± 22) пмоль/г проти *Alc+* (252 ± 32) пмоль/г та *Alc-* (172 ± 16) пмоль/г проти *Alc+* (218 ± 21) пмоль/г, відповідно. Більш того, індивідуальна доза спожитого етанолу у *Alc-* тварин майже удвічі була меншою за ІД у *Alc+* щурів, що асоціювалося з рівнем кортизолу у гіпокампі та гіпоталамусі головного мозку тварин. Найцікавіше, що саме на щурів *Alc-* (вибирали H_2O) алкоголізація вплинула радикальніше, порівняно з *Alc+* тваринами (див. рис. 4). А саме — серед них збільшилася удвічі відносна частка тварин, які під впливом хронічної алкоголізації набули домінантної (агресивної) поведінки, та також збільшилася в 1,7 раза відносна частка тварин, які за тих же умов набули субмісивної поведінки. У тварин, які вибирали алкоголь, споживання останнього не спричиняло істотних змін в емоційній поведінці тварин.

Вихідний розподіл тварин за емоційним станом і поведінкою



Розподіл тварин за емоційним станом і поведінкою у % після хронічної алкоголізації



- Зооцентрична поведінка (дружня)
- Домінантна (агресивна) поведінка
- Субмісивна поведінка (тенденція до підкорення)

Рис. 4. Вплив хронічної алкоголізації на емоційний стан і поведінку щурів залежно від їх вибору між водою (*Alc-*) і 15 % етанолом (*Alc+*) та у загальній вибірці тварин

У деяких дослідженнях показано, що вживання алкоголю суттєво посилює агресивну спрямованість приблизно у 30 % самців мишей і щурів, тоді як її рівень у решти 70 % або не змінювався, або зменшувався щодо загального рівня після введення помірної дози алкоголю [27—29]. Ця індивідуальна варіація є порівнянною зі станом людини, бо відмінності в схильності до ескалації агресії, спричиненої алкоголем, можуть виникнути через функціональні та складові відмінності ГАМК_A-рецепторів [30].

Отже, нам вдалося виокремити і охарактеризувати саме цю третину загальної вибірки тварин, у яких підсилювалась агресія під впливом алкоголю: це *Alc-* щури, які вибирали воду в двохпляшковому тесті.

На рисунку 4 також наведено розподіл щурів за емоційним станом до і після алкоголізації у загальній вибірці тварин, а спрямованість таких змін під впливом алкоголю ілюструє рисунок 5.

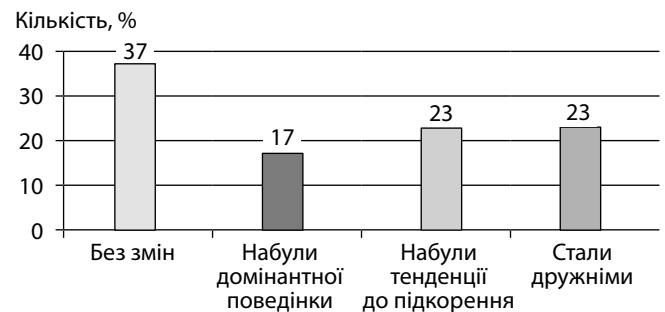


Рис. 5. Вплив хронічної алкоголізації на емоційний стан і поведінку в загальній вибірці тварин

В одному з досліджень теж було показано, що щури, які віддають перевагу алкоголю, мали більший вихідний рівень тестостерону порівняно з щурами, які уникали алкоголю [31], що не узгоджується з ідеєю про те, що тестостерон захищає самців гризунів від вживання алкоголю.

Кілька досліджень перевірили гіпотезу, що тестостерон причинно пов'язаний із вживанням етанолу, і вони дали суперечливі висновки. По-перше, серед кастрованих самців щурів ті, кого лікували тестостероном, швидше набули більшої переваги до етанолу, ніж ті, хто отримували естрадіол, прогестерон або плацебо [33]. З другого боку, кастровані самці щурів продемонстрували більше споживання етанолу (2,2 г/кг маси щура за 2 години) порівняно з інтактними щурами (1,4 г/кг маси щура за 2 години), яке в середньому зменшилося через заміну тестостерону (1,75 г/кг маси щура за 2 години) [33].

В нашому дослідженні встановлено, що сироваткові рівні тестостерону ($r = -0,63$), естрадіолу ($r = 0,49$) і прогестерону ($r = 0,57$) асоціюються з емоційним статусом щурів з хронічною алкоголізацією.

Узагальнюючи отримані результати, ми згенерували схему провідних нейростероїдів відповідних відділів головного мозку, які асоційовані з динамікою емоційної поведінки тварин під впливом хронічного споживання 15 % розчину етанолу (рис. 6).

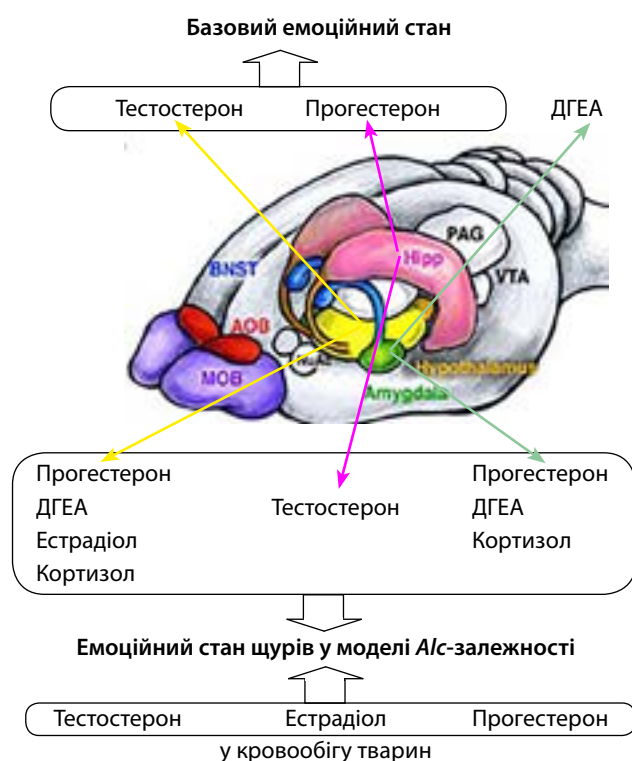


Рис. 6. Схема провідних нейростероїдів відповідних відділів головного мозку, які асоційовані з динамікою емоційної поведінки тварин під впливом хронічного споживання 15 % розчину етанолу

І, якщо емоційний стан інтактних тварин зумовлюють переважно три нейростероїди: тестостерон гіпоталамусу, прогестерон гіпокампі і ДГЕА мигдалини, то тривале споживання алкоголю спричиняє залучення цілого пулу інших гормонів, а саме: прогестерону, ДГЕА, естрадіолу і кортизолу гіпоталамусу; тестостерону гіпокампі та прогестерону, ДГЕА і кортизолу мигдалини. До того ж, свій вплив виявляють нейроактивні стероїди периферійного кровообігу, як-от статеві гормони — тестостерон і естрадіол, та прогестерон.

Отже, визначена асоціація нейростероїдів з емоційною поведінкою у тварин за умов алкогольної залежності є передумовою для дослідження порушень нейростероїдних механізмів регуляції емоційного стану під впливом етанолу та їх корекції.

Список літератури

1. Helms C. M. Neurosteroid influences on sensitivity to ethanol / C. M. Helms, D. J. Rossi, K. A. Grant // *Frontiers in endocrinology*. 2012. 3. 10. DOI: 10.3389/fendo.2012.00010.
2. Baulieu E. E. Neurosteroids: a novel function of the brain // *Psychoneuroendocrinology*. 1998. 23(8). 963—987. DOI: 10.1016/S0306-4530(98)00071-7.
3. Characterization of brain neurons that express enzymes mediating neurosteroid biosynthesis / Agís-Balboa R. C., Pinna G., Zhubi A. [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006. 103(39). 14602—14607. DOI: 10.1073/pnas.0606544103.
4. Neurosteroid biosynthesis regulates sexually dimorphic fear and aggressive behavior in mice / Pinna G., Agís-Balboa R. C., Pibiri F. [et al.] // *Neurochem Res*. 2008. 33(10). 1990—2007. DOI: 10.1007/s11064-008-9718-5.

5. Barbaccia M. L. Neurosteroidogenesis: relevance to neurosteroid actions in brain and modulation by psychotropic drugs // *Crit Rev Neurobiol*. 2004. 16(1-2). 67—74. DOI: 10.1615/critrevneurobiol.v16.i12.70.

6. Neurosteroids in the mouse brain: behavioral and pharmacological effects of a 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase inhibitor / Young J., Corpécho C., Perché F. [et al.] // *Steroids*. 1996. 61(3). 144—149. DOI: 10.1016/0039-128X(95)00220-k.

7. Akwa Y. Neurostéroïdes: aspects comportementaux et implications physiologiques [Neurosteroids: behavioral aspects and physiological implications] / Y. Akwa, E. E. Baulieu // *J Soc Biol*. 1999. 193(3). 293—298. PMID: 10542960.

8. Grant K. A., Azarov A., Shively C. A., Purdy R. H. Discriminative stimulus effects of ethanol and 3 alpha-hydroxy-5 alpha-pregnan-20-one in relation to menstrual cycle phase in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*) // *Psychopharmacology (Berl)*. 1997. 130(1). 59—68. DOI: 10.1007/s002130050211.

9. Stress, ethanol, and neuroactive steroids / Biggio G., Concas A., Follesa P. [et al.] // *Pharmacol Ther*. 2007. 116(1). 140—171. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2007.04.005.

10. Morrow A. L., Porcu P., Boyd K. N., Grant K. A. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis modulation of GABAergic neuroactive steroids influences ethanol sensitivity and drinking behavior // *Dialogues Clin Neurosci*. 2006. 8(4). 463—477. DOI: 10.31887/DCNS.2006.8.4/amorrow.

11. The role of neuroactive steroids in ethanol/stress interactions: proceedings of symposium VII at the Volterra conference on alcohol and stress, May 2008 / Morrow A. L., Biggio G., Serra M. [et al.] // *Alcohol*. 2009. 43(7). 521—530. DOI: 10.1016/j.alcohol.2009.04.002.

12. LaVoie H. A. Transcriptional regulation of steroidogenic genes: STARD1, CYP11A1 and HSD3B / H. A. LaVoie, S. R. King // *Exp Biol Med (Maywood)*. 2009. 234(8). 880—907. DOI: 10.3181/0903-MR-97.

13. Krause J. E. Subcellular location of hypothalamic progesterone metabolizing enzymes and evidence for distinct NADH- and NADPH-linked 3 alpha-hydroxysteroid oxidoreductase activities / J. E. Krause, H. J. Karavolas // *J Steroid Biochem*. 1980. 13(3). 271—280. DOI: 10.1016/0022-4731(80)90005-9.

14. Crabb D. W., Matsumoto M., Chang D., You M. Overview of the role of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase and their variants in the genesis of alcohol-related pathology // *Proc Nutr Soc*. 2004. 63(1). 49—63. DOI: 10.1079/pns2003327.

15. Neuroactive steroid 3alpha-hydroxy-5alpha-pregnan-20-one modulates electrophysiological and behavioral actions of ethanol / VanDoren M. J., Matthews D. B., Janis G. C. [et al.] // *J Neurosci*. 2000. 20(5). 1982—1989. DOI: https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-05-01982.2000.

16. Differential effects of ethanol on serum GABAergic 3alpha,5alpha/3alpha,5beta neuroactive steroids in mice, rats, cynomolgus monkeys, and humans / Porcu P., O'Buckley T. K., Alward S. E. [et al.] // *Alcohol Clin Exp Res*. 2010. 34(3). 432—442. DOI: 10.1111/j.1530-0277.2009.01123.x.

17. Lee S., Selvage D., Hansen K., Rivier C. Site of action of acute alcohol administration in stimulating the rat hypothalamic-pituitary-adrenal axis: comparison between the effect of systemic and intracerebroventricular injection of this drug on pituitary and hypothalamic responses // *Endocrinology*. 2004. 145(10). 4470—4479. DOI: 10.1210/en.2004-0110.

18. Failure of gamma-hydroxybutyric acid both to increase neuroactive steroid concentrations in adrenalectomized-orchietomized rats and to induce tolerance to its steroido-

genic effect in intact animals / Porcu P., Sogliano C., Ibba C. [et al.] // *Brain Res.* 2004. 1012(1-2). 160—168. DOI: 10.1016/j.brainres.2004.03.059.

19. Ethanol induction of steroidogenesis in rat adrenal and brain is dependent upon pituitary ACTH release and de novo adrenal StAR synthesis / Boyd K. N., Kumar S., O'Buckley T. K. [et al.] // *J Neurochem.* 2010. 112(3). 784—796. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2009.06509.x.

20. The sticky issue of neurosteroids and GABA(A) receptors / Chisari M., Eisenman L. N., Covey D. F. [et al.] // *Trends Neurosci.* 2010. 33(7). 299—306. DOI: 10.1016/j.tins.2010.03.005.

21. Neurosteroids, GABAA receptors, and ethanol dependence / Follesa P., Biggio F., Talani G. [et al.] // *Psychopharmacology (Berl.)*. 2006. 186(3). 267—280. DOI: 10.1007/s00213-005-0126-0.

22. Voluntary ethanol consumption induced by social isolation reverses the increase of $\alpha(4)/\delta$ GABA(A) receptor gene expression and function in the hippocampus of C57BL/6J mice / Sanna E., Talani G., Obili N. [et al.] // *Front Neurosci.* 2011. 5. 15. DOI: 10.3389/fnins.2011.00015.

23. Effects of voluntary ethanol consumption on emotional state and stress responsiveness in socially isolated rats / Pisu M. G., Mostallino M. C., Dore R. [et al.] // *Eur Neuropsychopharmacol.* 2011. 21(5). 414—425. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2010.07.006.

24. Гейко В. В. Моделирование зоосоциальных фобий: влияние наследственной отягощенности и условий постнатального развития / В. В. Гейко, М. С. Гейко // *Психическое здоровье.* 2009. № 5 (36). С. 47—50.

25. Гейко В. В. Некоторые нейроиммуноэндокринные корреляты спонтанной агрессивности у крыс / В. В. Гейко, С. Н. Абашева // *Наркология.* 2006. № 1. С. 53—55.

26. Miczek K. A. Neurosteroids, GABAA receptors, and escalated aggressive behavior / Miczek K. A., Francisco E. M., DeBold J. F. // *Hormones and behavior.* 2003. 44. 242—257. DOI: 10.1016/j.yhbeh.2003.04.002.

27. Alcohol and "bursts" of aggressive behavior: ethological analysis of individual differences in rats / Miczek K. A., Weerts E. M., Tornatzky W. [et al.] // *Psychopharmacology.* 1992. 107. 551—563. DOI: 10.1007/BF02245270.

28. Miczek K. A., Barros H. M., Sakoda L., Weerts E. M. Alcohol and heightened aggression in individual mice // *Alcohol Clin Exp Res.* 1998. 22. 1698—1705. DOI: 10.1111/j.1530-0277.1998.tb03968.x.

29. Van Erp A. M. M. Increased aggression after ethanol self-administration in male resident rats / A. M. M. Van Erp, K. A. Miczek // *Psychopharmacology.* 1997. 131(3). 287—295. DOI: 10.1007/s002130050295.

30. Takahashi A. Neurogenetics of aggressive behavior: studies in rodents / A. Takahashi, K. A. Miczek // *Curr Top Behav Neurosci.* 2014. 17. 3—44. DOI: 10.1007/7854_2013_263.

31. Apter S. J. The effect of alcohol on testosterone concentrations in alcohol-preferring and non-preferring rat lines / S. J. Apter, C. J. Eriksson // *Alcohol Clin Exp Res.* 2003. 27(7). 1190—1193. DOI: 10.1097/01.alc.0000075832.83254.81.

32. Lakoza G. N. The role of testosterone in the development of experimental alcoholism / G. N. Lakoza, N. K. Barkov // *Bull Narc.* 1980. 32(2). 41—48. PMID: 6907025.

33. Vetter-O'Hagen C. S. Evidence for suppressant effects of testosterone on sex-typical ethanol intake in male Sprague-Dawley rats / C. S. Vetter-O'Hagen, K. W. Sanders, L. P. Spear // *Behav Brain Res.* 2011. 224(2). 403—407. DOI: 10.1016/j.bbr.2011.06.020.

References

1. Helms C. M., Rossi D. J., Grant K. A. Neurosteroid influences on sensitivity to ethanol. *Frontiers in endocrinology.* 2012. 3. 10. DOI: 10.3389/fendo.2012.00010.

2. Baulieu E. E. Neurosteroids: a novel function of the brain. *Psychoneuroendocrinology.* 1998. 23(8). 963—987. DOI: 10.1016/s0306-4530(98)00071-7.

3. Agís-Balboa R. C., Pinna G., Zhubi A., Maloku E., Veldic M., Costa E., Guidotti A. Characterization of brain neurons that express enzymes mediating neurosteroid biosynthesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006. 103(39). 14602—14607. DOI: 10.1073/pnas.0606544103.

4. Pinna G., Agís-Balboa R. C., Pibiri F., Nelson M., Guidotti A., Costa E. Neurosteroid biosynthesis regulates sexually dimorphic fear and aggressive behavior in mice. *Neurochem Res.* 2008. 33(10). 1990—2007. DOI: 10.1007/s11064-008-9718-5.

5. Barbaccia M. L. Neurosteroidogenesis: relevance to neurosteroid actions in brain and modulation by psychotropic drugs. *Crit Rev Neurobiol.* 2004. 16(1—2). 67—74. DOI: 10.1615/critrevneurobiol.v16.i2.70.

6. Young J., Corpéchet C., Perché F., Eychenne B., Haug M., Baulieu E. E., Robel P. Neurosteroids in the mouse brain: behavioral and pharmacological effects of a 3 beta-hydroxysteroid dehydrogenase inhibitor. *Steroids.* 1996. 61(3). 144—149. DOI: 10.1016/0039-128x(95)00220-k.

7. Akwa Y., Baulieu E. E. Neurostéroïdes: aspects comportementaux et implications physiologiques [Neurosteroids: behavioral aspects and physiological implications]. *J Soc Biol.* 1999. 193(3). 293—298. PMID: 10542960.

8. Grant K. A., Azarov A., Shively C. A., Purdy R. H. Discriminative stimulus effects of ethanol and 3 alpha-hydroxy-5 alpha-pregnan-20-one in relation to menstrual cycle phase in cynomolgus monkeys (*Macaca fascicularis*). *Psychopharmacology (Berl.)*. 1997. 130(1). 59—68. DOI: 10.1007/s002130050211.

9. Biggio G., Concas A., Follesa P., Sanna E., Serra M. Stress, ethanol, and neuroactive steroids. *Pharmacol Ther.* 2007. 116(1). 140—171. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2007.04.005.

10. Morrow A. L., Porcu P., Boyd K. N., Grant K. A. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis modulation of GABAergic neuroactive steroids influences ethanol sensitivity and drinking behavior. *Dialogues Clin Neurosci.* 2006. 8(4). 463—477. DOI: 10.31887/DCNS.2006.8.4.amorrow

11. Morrow A. L., Biggio G., Serra M., Becker H. C., Lopez M. F., Porcu P., Alward S. E., O'Buckley T. K. The role of neuroactive steroids in ethanol/stress interactions: proceedings of symposium VII at the Volterra conference on alcohol and stress, May 2008. *Alcohol.* 2009. 43(7). 521—530. DOI: 10.1016/j.alcohol.2009.04.002.

12. LaVoie H. A., King S. R. Transcriptional regulation of steroidogenic genes: STARD1, CYP11A1 and HSD3B. *Exp Biol Med (Maywood).* 2009. 234(8). 880—907. DOI: 10.3181/0903-MR-97.

13. Krause J. E., Karavolas H. J. Subcellular location of hypothalamic progesterone metabolizing enzymes and evidence for distinct NADH- and NADPH-linked 3 alpha-hydroxysteroid oxidoreductase activities. *J Steroid Biochem.* 1980. 13(3). 271—280. DOI: 10.1016/0022-4731(80)90005-9.

14. Crabb D. W., Matsumoto M., Chang D., You M. Overview of the role of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase and their variants in the genesis of alcohol-related pathology. *Proc Nutr Soc.* 2004. 63(1). 49—63. DOI: 10.1079/pns2003327.

15. VanDoren M. J., Matthews D. B., Janis G. C., Grobin A. C., Devaud L. L., Morrow A. L. Neuroactive steroid 3alpha-hydroxy-5alpha-pregnan-20-one modulates electrophysiological and

behavioral actions of ethanol. *J Neurosci*. 2000. 20(5). 1982—1989. DOI: <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-05-01982.2000>.

16. Porcu P., O'Buckley T. K., Alward S. E., Song S. C., Grant K. A., de Wit H. Differential effects of ethanol on serum GABAergic 3 α ,5 α /3 α ,5 β neuroactive steroids in mice, rats, cynomolgus monkeys, and humans. *Alcohol Clin Exp Res*. 2010. 34(3). 432—442. DOI:10.1111/j.1530-0277.2009.01123.x.

17. Lee S., Selvage D., Hansen K., Rivier C. Site of action of acute alcohol administration in stimulating the rat hypothalamic-pituitary-adrenal axis: comparison between the effect of systemic and intracerebroventricular injection of this drug on pituitary and hypothalamic responses. *Endocrinology*. 2004. 145(10). 4470—4479. DOI: 10.1210/en.2004-0110.

18. Porcu P., Sogliano C., Ibba C., Piredda M., Tocco S., Marra C., Purdy R. H., Biggio G., Concas A. Failure of gamma-hydroxybutyric acid both to increase neuroactive steroid concentrations in adrenalectomized-orchietomized rats and to induce tolerance to its steroidogenic effect in intact animals. *Brain Res*. 2004. 1012(1-2). 160—168. DOI: 10.1016/j.brainres.2004.03.059.

19. Boyd K. N., Kumar S., O'Buckley T. K., Porcu P., Morrow A. L. Ethanol induction of steroidogenesis in rat adrenal and brain is dependent upon pituitary ACTH release and de novo adrenal StAR synthesis. *J Neurochem*. 2010. 112(3). 784—796. DOI:10.1111/j.1471-4159.2009.06509.x.

20. Chisari M., Eisenman L. N., Covey D. F., Mennerick S., Zorumski C. F. The sticky issue of neurosteroids and GABA(A) receptors. *Trends Neurosci*. 2010. 33(7). 299—306. DOI: 10.1016/j.tins.2010.03.005.

21. Follesa P., Biggio F., Talani G., Murru L., Serra M., Sanna E., Biggio G. Neurosteroids, GABA receptors, and ethanol dependence. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006. 186(3). 267—280. DOI: 10.1007/s00213-005-0126-0.

22. Sanna E., Talani G., Obili N., Mascia M. P., Mostallino M. C., Secci P. P., Pisu M. G., Biggio F., Utzeri C., Olla P., Biggio G., Follesa P. Voluntary ethanol consumption induced by social isolation reverses the increase of $\alpha(4)/\delta$ GABA(A) receptor gene expression and function in the hippocampus of C57BL/6J mice. *Front Neurosci*. 2011. 5. 15. DOI: 10.3389/fnins.2011.00015.

23. Pisu M. G., Mostallino M. C., Dore R., Maciocco E., Secci P. P., Serra M. Effects of voluntary ethanol consumption on emotional state and stress responsiveness in socially isolated rats. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2011. 21(5). 414—425. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2010.07.006.

24. Geyko V. V., Geyko M. S. Modelirovanie zoosotsialnykh fobiy: vliyaniye nasledstvennoy otyagoschennosti i usloviy post-natalnogo razvitiya. *Psichicheskoe zdorove*. 2009. No. 5 (36). 47—50.

25. Geyko V. V., Abasheva S. N. Nekotoryye neyroimmunoendokrinnyye korrelyaty spontannoy agressivnosti u kryis. *Narkologiya*. 2006. 1. 53—55.

26. Miczek K. A., Francisco E. M., DeBold J. F. Neurosteroids, GABA receptors, and escalated aggressive behavior. *Hormones and behavior*. 2003. 44. 242—257. DOI:10.1016/j.yhbeh.2003.04.002.

27. Miczek K. A., Weerts E. M., Tornatzky W., DeBold J. F., Vatne T. M. Alcohol and "bursts" of aggressive behavior: ethological analysis of individual differences in rats. *Psychopharmacology*. 1992. 107. 551—563. DOI: 10.1007/BF02245270.

28. Miczek K. A., Barros H. M., Sakoda L., Weerts E. M. Alcohol and heightened aggression in individual mice. *Alcohol Clin Exp Res*. 1998. 22. 1698—1705. DOI: 10.1111/j.1530-0277.1998.tb03968.x.

29. Van Erp A. M. M., Miczek K. A. Increased aggression after ethanol self-administration in male resident rats. *Psychopharmacology*. 1997. 131(3). 287—295. DOI: 10.1007/s002130050295.

30. Takahashi A., Miczek K. A. Neurogenetics of aggressive behavior: studies in rodents. *Curr Top Behav Neurosci*. 2014. 17. 3—44. DOI: 10.1007/7854_2013_263.

31. Apter S. J., Eriksson C. J. The effect of alcohol on testosterone concentrations in alcohol-preferring and non-preferring rat lines. *Alcohol Clin Exp Res*. 2003. 27(7). 1190—1193. DOI: 10.1097/01.alc.0000075832.83254.81.

32. Lakoza G. N., Barkov N. K. The role of testosterone in the development of experimental alcoholism. *Bull Narc*. 1980. 32(2). 41—48. Pmid:6907025.

33. Vetter-O'Hagen C. S., Sanders K. W., Spear L. P. Evidence for suppressant effects of testosterone on sex-typical ethanol intake in male Sprague-Dawley rats. *Behav Brain Res*. 2011. 224(2). 403—407. DOI: 10.1016/j.bbr.2011.06.020.

Надійшла до редакції 14.01.2022

Відомості про авторів:

СОКОЛІК Вікторія Василівна, кандидат біологічних наук, провідний науковий співробітник лабораторії*, e-mail: v.sokolik67@gmail.com

БЕРЧЕНКО Ольга Григорівна, доктор біологічних наук, професор, завідувачка лабораторії*, e-mail: berchenko.olga@ukr.net

ГЕЙКО Валентина Василівна, кандидат біологічних наук, провідний науковий співробітник лабораторії*, e-mail: vvgeico@gmail.com

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

Information about the authors:

SOKOLIK Victoria, PhD of Biological Sciences, Leading Researcher of the Laboratory**, e-mail: v.sokolik67@gmail.com

BERCHENKO Olga, Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Laboratory**, e-mail: berchenko.olga@ukr.net

HEYKO Valentyna, PhD of Biological Sciences, Leading Researcher of the Laboratory**, e-mail: vvgeico@gmail.com

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

В. Н. Кузьмінов, Т. В. Ткаченко, Р. В. Лакинський

ВПЛИВ ЗЛОВЖИВАННЯ АЛКОГОЛЕМ НА ВИНИКНЕННЯ РОЗЛАДІВ АДАПТАЦІЇ В СІМ'ЯХ ПИТУЩИХ ОСІБ (огляд наукової літератури)

В. Н. Кузьминов, Т. В. Ткаченко, Р. В. Лакинский

**Влияние злоупотребления алкоголем на возникновение расстройств адаптации в семьях пьющих лиц
(обзор научной литературы)**

V. N. Kuzminov, T. V. Tkachenko, R. V. Lakynskyi

**Influence of alcohol abuse on formation of adaptation disorders in alcoholic's family members
(scientific literature review)**

Проведено аналіз та узагальнення даних літератури щодо несприятливого впливу питущих осіб на формування розладів адаптації у членів їхніх сімей з позицій системного підходу до їх поширеності, клінічної структури, феноменології та факторів ризику виникнення. Зловживання алкоголем завдає шкоди функціонуванню сім'ї загалом та окремим членам сім'ї, що призводить до формування розладів адаптації, основними клінічними проявами яких є астено-невротичні та тривожно-депресивні симптомокомплекси. Факторами виникнення розладів адаптації, що пов'язані зі зловживанням алкоголем членами близького оточення, є незадовільні дисгармонічні та конфліктні взаємини в сім'ї, які не забезпечують потреби членів родини та призводять надалі до внутрішньоособистісних конфліктів та психічної дезадаптації.

Ключові слова: зловживання алкоголем, шкода для інших, розлади адаптації, дистрес у сімейних відносинах

Проведен аналіз і обобщение данных литературы касательно неблагоприятного влияния пьющих лиц на формирование расстройств адаптации у членов их семей с позиций системного подхода к их распространенности, клинической структуре, феноменологии и факторам риска возникновения. Злоупотребление алкоголем отрицательно влияет на функционирование семьи в целом и отдельных членов семьи, что приводит к формированию расстройств адаптации, основными клиническими проявлениями которых являются астено-невротические и тревожно-депрессивные симптомокомплексы. Факторами возникновения расстройств адаптации, связанными со злоупотреблением алкоголем членами близкого окружения, являются неудовлетворительные дисгармонические и конфликтные отношения в семье, которые не обеспечивают потребности членов семьи и приводят к внутриличностным конфликтам и психической дезадаптации.

Ключевые слова: злоупотребление алкоголем, вред для других, расстройства адаптации, дистресс в семейных отношениях

Analysis and summarizing of scientific information about adverse influence that alcoholics have over formation of adaptation disorders of their family members was conducted. The analysis was based on systematic approach to the spreading of such disorders, their clinical structure, phenomenology, and risk factors. Alcohol abuse affects both family as a whole and each family member personally and so leads to formation of adaptation disorders. Their main clinical sets of symptoms are asthenoneurotic and anxiety-depressive. Factors of adaptation disorder formation that linked to alcohol abuse by family members are conflictive and disharmonious relations within family which do not satisfy needs of family members and lead to conflicts and mental disadaptation.

Keywords: alcohol consumption, harm to others, adjustment disorders, distress in family relationships

За даними ВООЗ, алкоголь є найбільш широко вживаною психоактивною речовиною серед населення як України, так і багатьох країн світу. Однією з найгостріших та актуальних медико-психологічних та соціально-економічних проблем сучасного суспільства є поширення вживання алкоголю [1]. Згідно із статистичними даними, Україна входить до п'ятірки найбільш «питущих» націй. За останніх років кількість українців, які зловживають алкоголем, значно зросла, переважно через поширення алкогольної залежності серед підлітків та молоді [2—6]. За рівнем споживання алкоголю на душу населення — з показниками, які за різними даними, є в діапазоні від 11 до 13,9 літрів на рік [7—9]. Як наслідок — це відображається на психічному здоров'ї нації та насамперед мікросоціального оточення питущих осіб. Підґрунтям для цього слід вважати негативний вплив на працездатність та виникнення розладів, пов'язаних із вживанням алкоголю, з іншими розладами, пов'язаними з вживанням психоактивних речовин, та з психічними захворюваннями,

включно з депресією, тривожністю, психозом та розладами адаптації [9—11].

Це збільшує ризик сімейних проблем і негативних наслідків як для батьків, так і для дітей через збільшення соціальної інвалідності та тягаря захворювань. Саме тому питання розвитку розладів адаптації внаслідок вживання алкоголю є одним з найактуальніших в сфері охорони здоров'я як в світовому масштабі, так і в Україні.

Мета роботи — проведення аналізу та узагальнення даних літератури щодо несприятливого впливу питущих осіб на формування розладів адаптації у членів їхніх сімей з позицій системного підходу до їх поширеності, клінічної структури, феноменології та факторів ризику виникнення.

Методи досліджування: бібліосемантичний, порівняльний та системного підходу.

Розлади адаптації та тривожні розлади є найбільш поширеними коморбідними станами у пацієнтів зі зловживанням алкоголем [12—14].

Клінічно оформлені порушення адаптації виокремлені в МКХ-10 в окремий діагностичний кластер:

F43.2 — Розлади адаптації. Відповідно до МКХ-10, «розлади адаптації» — це стани суб'єктивного дистресу та емоційного розладу, які зазвичай перешкоджають соціальному функціонуванню та продуктивності і виникають у період адаптації до значних життєвих змін або стресової життєвої події. Стресовий фактор може стосуватися індивідуума чи його мікросоціального оточення [15].

У психіатричній практиці найчастіше спостерігаються такі клінічні форми розладів адаптації: короточасні (тривалістю до місяця) та пролонговані депресивні реакції; тривожно-депресивні реакції; з переважанням порушення поведінки (агресивний або дисоціальний), також змішаний розлад емоцій і поведінки.

За результатами досліджень невротичних розладів на різних стадіях формування алкогольної залежності у осіб молодого віку було показано, що розлади адаптації (F43.2) становлять приблизно 30 % від усіх психічних та поведінкових розладів. Основними клінічними проявами яких є астено-невротичні та тривожно-депресивні симптомокомплекси. Розлади адаптації виявлялися переважно у вигляді тривоги, психічної стомлюваності, порушень сну, песимістичного бачення майбутнього, почуття нездатності планувати або далі залишатися в цій ситуації, а також деяким ступенем зниження концентрації уваги, серцебиттям, пітливістю, нестійкістю настрою, зниженням апетиту, страхом самотності, дратівливості, емоційним напруженням, тремором у тілі [16].

Відомо, що вживання алкоголю є одним із головних факторів погіршення стану психічного здоров'я. Є сильний зв'язок між функціонуванням сім'ї та результатами вживання алкоголю. Алкоголізм розглядають як сімейну хворобу, оскільки він відіграє певну роль у житті кожного члена сім'ї.

Розлади адаптації та тривожні розлади в сім'ях, в яких зловживають алкоголем, завдають шкоди окремим членам сім'ї та функціонуванню сім'ї загалом, а поведінка членів сім'ї може посилити проблемне вживання алкоголю. І навпаки, сім'я відіграє ключову роль у відновленні після заподіяних вживанням алкоголем психічних розладів. Наприклад, досліджування заручених різностатевих пар показали, що вживання алкоголю чоловіком до шлюбу є сильним предиктором того, що дружина починає випивати в перший рік після укладання шлюбу, що вживання алкоголю партнеркою впливає на зловживання алкоголем партнера-чоловіка в наступному році, що в свою чергу призводить до дистресу у сімейних стосунках [17—19].

Лонгitudні дослідження продемонстрували взаємний зв'язок між розладами адаптації, пов'язаними із вживанням алкоголю та якістю інтимних стосунків. Результати досліджень показали міцний зв'язок між вживанням алкоголю та вчинення насильства з боку інтимного партнера [20]. Пари, в яких принаймні один партнер зловживає алкоголем, мають високі показники насильства з боку інтимного партнера, незалежно від статі партнера, який зловживає, та під час епізодів міжособистісного насильства поширено вживання алкоголю [21]. Найчастіше міжособистісне насильство є двоспрямованим у цих парах.

Результати досліджень в Україні та інших країнах світу показують, що розлади адаптації у дітей з сімей,

що зловживають алкоголем, проявляються у вигляді проблем з засинанням, нічних страхів, через які нічний сон часто переривається. Помічено, що розлад сну — це реакція на часті сімейні скандали. Неврози у дітей можуть виявлятися і у вигляді нервових посмикувань (тиків) окремих м'язів або плечового поясу дитини. Відомо, що заїкання може виникнути у дитини після важких сцен (сварки, бійки та інше) між батьками. Після сильного переляку у дітей з таких сімей спостерігався енурез. Ці страждання діти важко переживають, соромляться, прагнуть приховати від однолітків, особливо, коли їх недуга виявляється в дитячому колективі. Все це глибоко травмує психіку дитини. Діти батьків, що зловживають алкоголем, вимушені пристосовуватися до умов постійного емоційного стресу [22—24].

Шляхами такої адаптації є:

— імітування моделі поведінки дорослих (наприклад, у вираженні почуттів);

— прийняття певних ролей задля привернення уваги з боку дорослих (герой сім'ї, козел відпущення та ін.).

Поведінкові реакції, до яких вдається дитина вдома, поширюються на всі інші сфери його життєдіяльності, що призводить до проблем у спілкуванні з людьми, що його оточують. Зазвичай такі типи реакцій мають девіантний характер, до того ж ступінь вираження девіації залежить від віку, рис характеру тощо.

Однією з форм порушення поведінки у дітей при сімейному алкоголізмі є імітаційна поведінка. Діти частіше наслідують поведінці батьків та вихователів. У дітей з сімей алкоголіків через їхню загальну невротизацію, підвищену сугестивність, емоційно-вольову нестійкість є підвищена схильність до виникнення соціально негативних форм імітаційного поведінки.

Вони легко наслідують певні форми асоціальної поведінки, як-от лихослів'я, хуліганські вчинки, дрібні крадіжки, бродяжництво, а також куріння, вживання алкоголю і наркотиків, патологічну сексуальну поведінку. Виразеність і стійкість порушення поведінки залежать насамперед від довкілля дитини, ставлення до нього дорослих, що оточують. Відхилення у поведінці прямо залежать від віку дитини, загального стану здоров'я, індивідуальних особливостей особистості. Велику роль у появі відхилень у розвитку особистості у таких дітей відіграють конфліктні переживання, що виникають під впливом несприятливої обстановки вдома. Внутрішній конфлікт є результатом зіткнення у свідомості дитини протилежних, афективно забарвлених стосунків між близькими людьми.

При сімейному алкоголізмі подібні переживання виникають дуже часто. Це може бути подвійне ставлення до питушого батька чи матері, або поєднання образи і любові до батьків у дітей, які виховуються в дитячих будинках та інтернатах. Конфліктні переживання призводять до різних форм неправильної поведінки у дітей, насамперед до реакцій протесту. Такі реакції найчастіше виникають при алкоголізмі одного з батьків. Дитина стає грубою, неслухняною, збудливою, агресивною до однолітків. Поступово нарастають і посилюються конфлікти з однолітками та дорослими. Одночасно з активними реакціями протесту можуть відзначатися пасивні реакції, коли дитина йде з дому чи з школи. Дитина відчуває страх перед поверненням додому, поступо-

во починає уникати спілкування з однолітками, стає замкнутою. У дитини виникають невротичні розлади. Найсерйозніший прояв пасивного протесту — спроби самогубства. В основі цих спроб лежить гіперболізоване відчуття образи, бажання помститися кривдникам, налякати їх (що є наслідком внутрішньосімейних конфліктів).

Виявлена залежність ступеня спотворення розладів адаптації у дітей від ступеня розвитку у матері алкоголізму. Г. І. Шуригін встановив, що якщо діти народилися в період появи у жінки початкових ознак алкоголізму, то грубих порушень у їхньому розвитку не виявлялося. Однак діти були збудливі, швидко стомлювалися, розмовляли уві сні, прокидалися від кошмарів. У підлітковому віці ставали грубими, виявляли різні реакції протесту, відмовлялися від навчання. Жоден з них не здобув вищої освіти. Ставши дорослими, відрізнялися нерішучістю, обтяжувалися почуттям власної неповноцінності. Діти, народжені після розвитку у матері вираженого алкоголізму, мали серйозні порушення центральної нервової системи. Вони відрізнялися дратівливістю, злостивістю, брехливістю, іноді бували агресивними. Деякі виявляли підвищену плаксивість. Наведені дані переконливо показують роль оточення у попередженні порушень поведінки та патології розвитку розладів адаптації у дітей та підлітків батьків, які страждають на алкоголізм.

Отже, аналітичний огляд даних літератури дає привід до висновку, що зловживання алкоголем завдає шкоди функціонуванню сім'ї загалом та окремих членам сім'ї, що призводить до формування розладів адаптації, основними клінічними проявами яких є астенно-невротичні та тривожно-депресивні симптомокомплекси. Факторами виникнення розладів адаптації, пов'язаних з зловживанням алкоголем членами близького оточення, є незадовільні дисгармонічні та конфліктні взаємини в сім'ї, що не забезпечують потреби партнера або дитини та призводять надалі до внутрішньоособистісного конфлікту та психічної дезадаптації.

Список літератури

1. Грузєва Т. С. Стратегічні напрями боротьби з небезпечним та шкідливим вживанням алкоголю в документах Всесвітньої організації охорони здоров'я / Т. С. Грузєва, В. Б. Замкевич // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2019. № 3. С. 124—133. DOI: <https://doi.org/10.11603/1681-2786.2019.3.10603>.
2. Звіт щодо наркотичної та алкогольної ситуації в Україні за 2019 рік / ДУ «Центр психічного здоров'я і моніторингу наркотиків та алкоголю МОЗ України». Київ, 2020. URL: <https://smhmda.org.ua/wp-content/uploads/2020/12/Zvit-shhodo-narkotyktiv-ta-alkogolyu-za-2020-rik.pdf>.
3. Маркозова Л. М. Аналіз динаміки поширеності та захворюваності на розлади психіки і поведінки внаслідок уживання психоактивних речовин в Україні за період 1990—2014 років / Л. М. Маркозова, І. В. Лінський, О. В. Бараненко // Психіатрія, неврологія та медична психологія. 2017. Т. 4, № 1. С. 52—58.
4. Маркозова Л. М. Динаміка взаємозв'язків між захворюваністю та поширеністю залежності від алкоголю та інших психоактивних речовин в Україні за 1999—2013 рр. / Л. М. Маркозова, І. В. Лінський, О. В. Бараненко // Психіатрія, неврологія та медична психологія. 2015. Т. 2, № 1. С. 75—78.
5. Addictive Behavior Among Young People in Ukraine: A Pilot Study / I. V. Linkskiy, A. I. Minko, A. Ph. Artemchuk [et al.] // Substance Use & Misuse. 2012 Aug; 47(10): 1151—8. DOI: [10.3109/10826084.2012.683926](https://doi.org/10.3109/10826084.2012.683926).
6. Тазуркаев, У. И. Проблема алкоголизма среди подросткового поколения / У. И. Тазуркаев // Молодой ученый. 2015. № 17. С. 488—491. URL: <https://moluch.ru/archive/97/21702/>.
7. Салдєнь В. І. Діагностика, психотерапія та психопрофілактика в комплексному лікуванні соматичних хворих з психічними і поведінковими порушеннями, які вживають алкоголь зі шкідливими наслідками / В. І. Салдєнь // Український вісник психоневрології. 2020. Т. 28, вип. 4 (105). С. 40—45. DOI: <https://doi.org/10.36927/2079-0325-V28-is4-2020-7>.
8. Factors associated with alcohol use disorder: the role of depression, anxiety, stress, alexithymia and work fatigue — a population study in Lebanon / S. Obeid, M. Akel, C. Haddad [et al.] // BMC Public Health. 2020. Vol. 20, issue 6. P. 1—11. DOI: [10.1186/s12889-020-8345-1](https://doi.org/10.1186/s12889-020-8345-1).
9. Психотерапевтическая и психопрофилактическая помощь соматическим пациентам, которые употребляют психоактивные вещества, в практике семейной медицины / С. И. Табачников, В. Д. Мишиев, Е. Н. Харченко [и др.] // Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. 2020. Т. 11, № 1. С. 199—205. DOI: [10.34883/PI.2020.11.1.019](https://doi.org/10.34883/PI.2020.11.1.019).
10. Burns, L., & Teesson, M. The prevalence and correlates of comorbidity between DSM-IV alcohol use disorders and anxiety disorders. In: Anxiety disorder research / C. M. Velotis (Ed.). New York, NY: Nova Science Publishers, 2005. P. 293—311.
11. Hall, W. Understanding comorbidity between substance use, anxiety and affective disorders: Broadening the research base / W. Hall, L. Degenhardt, M. Teesson // Addictive Behaviors. 2009. 34 (6-7), 526—530. DOI: [10.1016/j.addbeh.2009.03.010](https://doi.org/10.1016/j.addbeh.2009.03.010).
12. Потапов, О. В. Клиническая характеристика пациентов с расстройствами адаптации макросоциального генеза / О. В. Потапов // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. 2011. № 6. С. 27—32.
13. Alcohol Craving and Consumption in Borderline Personality Disorder: When, Where, and with Whom / S. P. Lane, R. W. Carpenter, K. J. Sher [et al.] // Clin. Psychol. Science. 2016. Vol. 4 (5). P. 775—792. DOI: [10.1177/2167702615616132](https://doi.org/10.1177/2167702615616132).
14. Spear, L. P. Effects of adolescent alcohol consumption on the brain and behavior / L. P. Spear // Nature Reviews Neuroscience. 2018. Vol. 19. P. 197—214. DOI: [10.1038/nrn.2018.10](https://doi.org/10.1038/nrn.2018.10).
15. Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. Клинические описания и указания по диагностике / ВОЗ ; пер. на рус. яз. под ред. Ю. Л. Нуллера, С. Ю. Циркина. СПб. : Адис, 1994. 303 с.
16. Салдєнь В. І. Рання діагностика і психокорекція психічних та поведінкових порушень у хворих первинної ланки, які вживають алкоголь зі шкідливими наслідками // Архів психіатрії. 2019. Т. 25, № 1 (96). С. 30—33. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/apsuh_2019_25_1_7.
17. Leonard K. E. Peer and partner drinking and the transition to marriage: A longitudinal examination of selection and influence processes / K. E. Leonard, P. Mudar // Psychol Addict Behav. 2003; 17(2): 115—125. DOI: [10.1037/0893-164x.17.2.115](https://doi.org/10.1037/0893-164x.17.2.115).
18. Relationships on the rocks: A meta-analysis of romantic partner effects on alcohol use / L. Muiyingo, M. M. Smith, S. B. Sherry [et al.] // Psychol Addict Behav. 2020; 34(6): 629—640. DOI: [10.1037/adb0000578](https://doi.org/10.1037/adb0000578).
19. Whisman M. A. Marital distress and DSM-IV psychiatric disorders in a population-based national survey / M. A. Whisman // J. Abnorm Psychol. 2007; 116(3): 638—643. DOI: [10.1037/0021-843x.116.3.638](https://doi.org/10.1037/0021-843x.116.3.638).
20. Intimate partner violence and specific substance use disorders: Findings from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions / [Smith P. H., Homish G. G., Leonard K. E.] // Psychol. Addict Behav. 2012; 26 (2): 236—245. DOI: [10.1037/a0024855](https://doi.org/10.1037/a0024855). DOI: <https://doi.org/10.1037/a0024855>.
21. Exploring bidirectional couple violence in a clinical sample of female alcoholics / [Drapkin M. L., McCrady B. S., Swingle J., Epstein E. E.] // J. Stud Alcohol. 2005; 66(2): 213—219. DOI: [10.15288/jsa.2005.66.213](https://doi.org/10.15288/jsa.2005.66.213).

22. Беспалько В. В. Характерні особливості підлітків, що зловживають психоактивними речовинами / В. В. Беспалько // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2002. № 1. С. 86—89.

23. Mc Crady B. S. The Role of the Family in Alcohol Use Disorder Recovery for Adults / B. S. Mc Crady, J. C. Flanagan // Alcohol Res. 2021; 41(1): 06. DOI: 10.35946/arcr.v41.1.06.

24. Grekin E. R. Parental alcohol use disorders and child delinquency: The mediating effects of executive functioning and chronic family stress. / E. R. Grekin, P. A. Brennan, C. Hammen // Journal of Studies on Alcohol. 2005; 66 (1): 14—22. DOI: 10.15288/jsa.2005.66.14.

References

1. Hruziova T. S., Zamkevych V. B. Stratehichni napriamy borotby z nebezpechnym ta shkidlyvym vzhivanniam alkoholiu v dokumentakh Vsesvitnoi orhanizatsii okhorony zdorovia. Visnyk sotsialnoi hihieny ta orhanizatsii okhorony zdorovia Ukrainy. 2019. No. 3. S. 124—133. DOI: <https://doi.org/10.11603/1681-2786.2019.3.10603>.

2. Zvit shchodo narkotychnoi ta alkoholnoi sytuatsii v Ukraini za 2019 rik / DU «Tsentr psikhichnoho zdorovia i monitorynhu narkotyktiv ta alkoholiu MOZ Ukrainy». Kyiv, 2020. URL: <https://cmhmda.org.ua/wp-content/uploads/2020/12/Zvit-shchodo-narkotyktiv-ta-alkogolyu-za-2020-rik.pdf>.

3. Markozova L. M., Linskyi I. V., Baranenko O. V. Analiz dynamiky poshyrenosti ta zakhvoriuvanosti na rozlady psykhyky i povedinky vnaslidok uzhyvannia psykhoaktyvnykh rehovyn v Ukraini za period 1990—2014 rokiv. Psykhatriia, nevrolohiia ta medychna psykholohiia. 2017. T. 4, No. 1. S. 52—58.

4. Markozova L. M., Linskyi I. V., Baranenko O. V. Dynamika vzaïmozv'язkiv mizh zakhvoriuvanistiu ta poshyrenistiu zalezhnosti vid alkoholiu ta inshykh psykhoaktyvnykh rehovyn v Ukraini za 1999—2013 rr. Psykhatriia, nevrolohiia ta medychna psykholohiia. 2015. T. 2, No. 1. S. 75—78.

5. Linkskiy I. V., Minko A. I., Artemchuk A. Ph. et al. Addictive Behavior Among Young People in Ukraine: A Pilot Study. Substance Use & Misuse. 2012 Aug; 47(10): 1151—8. DOI: 10.3109/10826084.2012.683926.

6. Tazurkaev, U. I. Problema alkogolizma sredi podrastayushchego pokoleniya. Molodoy ucheniy. 2015. No. 17. S. 488—491. URL: <https://moluch.ru/archive/97/21702/>.

7. Salden V. I. Diahnostyka, psykhoterapiia ta psykhoprofilaktyka v kompleksnomu likuvanni somatychnykh khvorykh z psykichnymi i povedinkovymi porushenniamy, yaki vzhivaiut alkohol zi shkidlyvymy naslidkamy. Ukrainskiy visnyk psykhonevrolohi. 2020. T. 28, vyp. 4 (105). S. 40—45. DOI: <https://doi.org/10.36927/2079-0325-V28-is4-2020-7>.

8. Obeid S., Akel M., Haddad C. et al. Factors associated with alcohol use disorder: the role of depression, anxiety, stress, alexithymia and work fatigue — a population study in Lebanon. BMC Public Health. 2020. Vol. 20, issue 6. P. 1—11. DOI: 10.1186/s12889-020-8345-1.

9. S. I. Tabachnikov, V. D. Mishiev, E. N. Harchenko i dr. Psihoterapevticheskaya i psihoprofilakticheskaya pomoshch somaticheskimi patsientami, kotoryie upotrebyayut psikoaktivnyye veschestva, v praktike semeynoy meditsiny. Psihiatriya, psihoterapiya i klinicheskaya psihologiya. 2020. T. 11, No. 1. S. 199—205. DOI: 10.34883/PI.2020.11.1.019.

10. Burns, L., & Teesson, M. The prevalence and correlates of comorbidity between DSM-IV alcohol use disorders and anxiety disorders. In: Anxiety disorder research / C. M. Velotis (Ed.). New York, NY: Nova Science Publishers, 2005. P. 293—311.

11. Hall, W., Degenhardt L., Teesson M. Understanding comorbidity between substance use, anxiety and affective disorders: Broadening the research base. Addictive Behaviors. 2009. 34 (6—7), 526—530. DOI: 10.1016/j.addbeh.2009.03.010.

12. Potapov, O. V. Klinicheskaya harakteristika patsientov s rasstroystvami adaptatsii makrosotsialnogo geneza. Sibirskiy vestnik psihiatrii i narkologii. 2011. No. 6. S. 27—32.

13. Lane S. P., Carpenter R. W., Sher K. J. et al. Alcohol Craving and Consumption in Borderline Personality Disorder: When, Where, and with Whom. Clin. Psychol. Science. 2016. Vol. 4 (5). P. 775—792. DOI: 10.1177/2167702615616132.

14. Spear, L. P. Effects of adolescent alcohol consumption on the brain and behavior. Nature Reviews Neuroscience. 2018. Vol. 19. P. 197—214. DOI: 10.1038/nrn.2018.10.

15. Mezhdunarodnaya klassifikatsiya bolezney (10-y peresmotr). Klassifikatsiya psichicheskikh i povedencheskikh rasstroystv. Klinicheskoe opisaniya i ukazaniya po diagnostike / VOZ ; per. na rus. yaz. pod red. Yu. L. Nullera, S. Yu. Tsirkina. SPb. : Adis, 1994. 303 s.

16. Salden V. I. Rannia diahnostyka i psykhoaktyvnykh psykhiichnykh ta povedinkovykh porushen u khvorykh pervynnoi lanky, yaki vzhivaiut alkohol zi shkidlyvymy naslidkamy. Arkhiv psykhiatrii. 2019. T. 25, No. 1 (96). S. 30—33. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/apsuh_2019_25_1_7.

17. Leonard K. E. Peer and partner drinking and the transition to marriage: A longitudinal examination of selection and influence processes / K. E. Leonard, P. Mudar. Psychol Addict Behav. 2003; 17(2): 115—125. DOI: 10.1037/0893-164x.17.2.115.

18. Muiyingo L., Smith M. M., Sherry S. B. et al. Relationships on the rocks: A meta-analysis of romantic partner effects on alcohol use. Psychol Addict Behav. 2020; 34(6): 629—640. DOI: 10.1037/adb0000578.

19. Whisman M. A. Marital distress and DSM-IV psychiatric disorders in a population-based national survey. J. Abnorm Psychol. 2007; 116(3): 638—643. DOI: 10.1037/0021-843x.116.3.638.

20. Smith P. H., Homish G. G., Leonard K. E. Intimate partner violence and specific substance use disorders: Findings from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. Psychol. Addict Behav. 2012; 26 (2): 236—245. DOI: 10.1037/a0024855. DOI: <https://doi.org/10.1037/a0024855>.

21. Drapkin M. L., McCrady B. S., Swingle J., Epstein E. E. Exploring bidirectional couple violence in a clinical sample of female alcoholics. J. Stud Alcohol. 2005; 66(2): 213—219. DOI: 10.15288/jsa.2005.66.213.

22. Bepalko V. V. Kharakterni osoblyvosti pidlitkiv, shcho zlovzhivaiut psykhoaktyvnymy rehovynamy. Visnyk sotsialnoi hihieny ta orhanizatsii okhorony zdorovia Ukrainy. 2002. No. 1. S. 86—89.

23. Mc Crady B. S., Flanagan J. C. The Role of the Family in Alcohol Use Disorder Recovery for Adults. Alcohol Res. 2021; 41(1): 06. DOI: 10.35946/arcr.v41.1.06.

24. Grekin E. R., Brennan P. A., Hammen C. Parental alcohol use disorders and child delinquency: The mediating effects of executive functioning and chronic family stress. Journal of Studies on Alcohol. 2005; 66 (1): 14—22. DOI: 10.15288/jsa.2005.66.14.

Надійшла до редакції 24.01.2022

Відомості про авторів:

КУЗЬМІНОВ Валерій Никифорович, кандидат медичних наук, провідний науковий співробітник відділу*; e-mail: kuvani@ukr.net

ТКАЧЕНКО Тетяна Володимирівна, кандидат психологічних наук, провідний науковий співробітник відділу*; e-mail: tvtkachenko@ukr.net

ЛАКІНСЬКИЙ Роман Вікторович, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу*; e-mail: rlakinskiy@ukr.net

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

Information about the authors:

KUZMINOV Valerii, MD, PhD, Leading Researcher of the Department*; e-mail: kuvani@ukr.net

TKACHENKO Tetiana, PhD of Psychological Sciences, Leading Researcher of the Department*; e-mail: tvtkachenko@ukr.net

LAKYNSKYI Roman, MD, PhD, Senior Researchers of the Department*; e-mail: rlakinskiy@ukr.net

** — Department of 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

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ НЕВРОЛОГІЇ, ПСИХІАТРІЇ ТА НАРКОЛОГІЇ
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

**ПРОТОКОЛ
ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА БІЧНИЙ АМІОТРОФІЧНИЙ СКЛЕРОЗ
ВВЕДЕННЯМ КЛІТИН СТРОМИ КІСТКОВОГО МОЗКУ
В УМОВАХ ДУ «ІНСТИТУТ НЕВРОЛОГІЇ, ПСИХІАТРІЇ ТА НАРКОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ»**

Діагноз: бічний аміотрофічний склероз (БАС).

Код за МКХ 10: G12.2.

Категорія пацієнтів: хворі на БАС.

Протокол призначений для лікарів, які лікують хворих на БАС.

Мета протоколу: створення алгоритму терапії БАС методом введення клітин строми кісткового мозку (КСКМ), уповільнення прогресування захворювання.

Розробники:

- Волошина Наталія Петрівна** — завідувач відділу аутоімунних і дегенеративних захворювань нервової системи ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України» (ДУ «ІНПН НАМН України»), доктор медичних наук, професор
- Василовський Віталій Вадимович** — завідувач відділення аутоімунних та дегенеративних захворювань нервової системи ДУ «ІНПН НАМН України», доктор медичних наук
- Черненко Максим Євгенович** — старший науковий співробітник відділу аутоімунних і дегенеративних захворювань нервової системи ДУ «ІНПН НАМН України», доктор медичних наук

1. Загальна частина

Бічний аміотрофічний склероз належить до системних нейродегенеративних захворювань, характеризується прогресуванням загибелі центральних та периферичних рухових (моторних) нейронів та призводить до розвитку паралічу та смерті від дихальної недостатності через 2—5 років після появи перших симптомів хвороби [1—4]. Захворюваність у розвинених країнах становить 2—5 на 100 тис. осіб на рік, водночас відзначено тенденцію до її зростання в усіх вікових групах. Кількість хворих на БАС у світі становить 60—70 тис. [4]. До захворювання схильні всі соціальні групи суспільства і представники всіх рас. Епідеміологічні дослідження щодо частоти виникнення цього захворювання у регіонах в Україні не проводили і немає статистики щодо БАС. Найімовірніше це пов'язано з тим, що в Україні немає центрів, де могли б проходити курс спеціалізованого лікування пацієнти з таким фатальним нейродегенеративним захворюванням. Проте, як і в розвинених країнах, наголошується на тенденції до збільшення загальної кількості хворих та зростання захворюваності в усіх вікових групах, включно з особами молодого віку [1, 2, 5]. У такої категорії хворих процес перебігає значно агресивніше, ніж у хворих зрілого віку. Є думка, що спорадичний БАС найчастіше реєструється у людей з високим інтелектуальним та професійним потенціалом, а також у спортсменів з атлетичною статуєю, які практично серйозно не хворіли протягом свого життя. Чоловіки хворіють дещо частіше, ніж жінки, у співвідношенні 1,6 : 1 [2, 5].

БАС є гетерогенним багатофакторним захворюванням, у патогенезі якого взаємодіють різні фактори:

генетичні, ексайтотоксичність, оксидативний стрес, нейрозапалення, мітохондріальна дисфункція, утворення білкових агрегатів, порушення процесів аутофагії, аксонального транспорту та посттранскрипційної модифікації рибонуклеїнової кислоти [6—15].

2. Теоретичне обґрунтування методу та світовий досвід

Клітини строми кісткового мозку (КСКМ) є негематопоеетичними стромальними клітинами, які містяться переважно у речовині кісткового мозку, а також у жировій та інших тканинах. Їхня класична роль — підтримувати кровотворення та продукування клітин мезодермального походження. Дослідження показали, що КСКМ мають імуномодулюючу і нейротрофічну дію [16—21, 41]. У доклінічних дослідженнях було показано, що внутрішньовенне та інтратекальне введення КСКМ пригнічує експериментальний аутоімунний енцефаломієліт і підтримує ремієлінізацію після травми хребта, ішемії мозку або індукованої демієлінізації [22—31]. Деякі невеликі, переважно відкриті, клінічні випробування повідомили ознаки сприятливих ефектів лікування КСКМ при інсульті, мультисистемній атрофії, розсіяному склерозі (РС) та БАС [30—38]. У дослідженні, фаза II, метою якого було оцінити здійсненність, безпеку та імунологічні ефекти інтратекального та внутрішньовенного введення аутологічних мезенхімальних стовбурових клітин (також званих мезенхімальними стромальними клітинами) у пацієнтів з РС та БАС, комбіноване інтратекальне та внутрішньовенне введення використовували для потенціювання терапевтичного ефекту завдяки надходженню КСКМ до центральної

нервової системи як через спинномозкову рідину, так і велике коло кровообігу. Введені КСКМ, які були мічені суперпарамагнітним ферум оксидом, можна було візуалізувати за допомогою магнітно-резонансної томографії у потиличних рогах шлуночків, мозкових оболонках, субарахноїдальному просторі та спинному мозку, що вказує на можливу міграцію введених КСКМ у ці ділянки. Результати дослідження підтвердили, що трансплантація мезенхімальних стовбурових клітин у хворих на РС і БАС є клінічно здійсненою і відносно безпечною процедурою, що спричиняє негайний імунomodуючий та стійкі клінічні позитивні ефекти [32]. Було доведено, що інтратекальне введення — більш ефективне, ніж внутрішньовенне. Максимальний позитивний ефект зберігався протягом 1—3 місяців після введення [32, 37—40]. Світові дослідження показали, що інтратекальне та внутрішньовенне введення КСКМ у хворих на БАС та РС були безпечними та мали позитивний клінічний ефект [32, 42—45].

3. Критерії включення в програму терапії КСКМ

1. Встановлений діагноз БАС (Ель-Ескоріальські критерії, 2015).
2. Вік пацієнтів — від 18 до 65 років.
3. Інвалідизація за шкалою ALSFRS-R ≤ 32 балів.
4. Негативний результат тестування на ВІЛ-інфекцію, віруси гепатиту В, С.
5. Підписання інформованої згоди на участь в програмі терапії КСКМ.

4. Критерії виключення

1. Пацієнти, які не підпадають під Ель-Ескоріальські критерії 2015.
2. Інвалідизація за шкалою ALSFRS-R > 32 балів.
3. Пацієнти, які страждають на серйозну серцеву, дихальну, ниркову або печінкову недостатність або інші захворювання, які будуть заважати брати участь в програмі терапії КСКМ.
4. Пацієнти з активними інфекціями.
5. Пацієнти з когнітивним зниженням, які не здатні зрозуміти та підписати інформовану згоду, та пацієнти, які не можуть фізично підписати інформовану згоду.
6. Вагітність та годування грудьми.

5. Методика терапії КСКМ

Спосіб використання методики складається з декількох етапів:

1) Забір у пацієнта кістково-губчатого трансплантата здійснюють в умовах операційної, з дотриманням усіх правил асептики та антисептики та умов збереження біоматеріалу, у вигляді операції відкритої біопсії клубової кістки, операцію проводять під місцевою анестезією (лідокан, новокаїн) з застосуванням заспокійливих засобів. До проведення забору всі пацієнти мають бути обстежені на ВІЛ-інфекцію, віруси гепатиту В та С.

2) Біотехнологічне виокремлення та розмноження клітин строми кісткового мозку людини виконують в умовах лабораторії ТОВ «Біоцел».

3) Трансплантація КСКМ, індукованих у нервові клітини, в умовах операційної (маніпуляційної) за допомогою ендолюмбального введення. Під час першого введення пацієнт отримує 1×10^6 млн клітин на кілограм маси тіла, інтратекально (через стандартну люмбальну пункцію). Наступні введення планують з інтервалами 6 місяців. Кількість введень залежить від переносимості/ефективності лікування, в середньому два на рік [30, 32].

6. Оцінка ефективності лікування

1. Динаміка клініко-неврологічного стану пацієнта.
2. Прогресування інвалідизації за шкалою ALSFRS-R.
3. Оцінка рівня легких ланцюгів нейрофіламентів у крові та лікворі.

7. Очікувані небажані явища

Згідно з даними світових досліджень, серйозних небажаних явищ під час проведення терапії КСКМ не спостерігалось. Усі небажані явища були пов'язані з інтратекальним або комбінованим введенням КСКМ, мали транзиторний характер та зникали протягом 1—7 днів.

Серед потенційних небажаних явищ можна очікувати:

1. Запальні захворювання оболонок і мозкових структур, періостити, остеомієліти, абсцеси, які можуть виникнути у разі неправильного виконання хірургічних маніпуляцій, при порушенні правил асептики та антисептики;
2. Постпункційний головний біль, біль у спині у місці введення;
3. Підвищення температури тіла до субфебрильних величин.

8. Очікувані результати

Перспективною сильною стороною цієї методики є застосування терапії КСКМ при БАС. У результаті проведення курсу терапії очікується стабілізація патологічного процесу, можливий регрес інвалідизації (за шкалою ALSFRS-R).

Список використаної літератури

1. Волошина Н. П. Бічний аміотрофічний склероз : науково-методичне видання / Н. П. Волошина, О. В. Єгоркіна, І. К. Гапонов, О. В. Горбунов. Київ : Європа прінт, 2010. 32 с.
2. Егоркіна О. В. Боковой амиотрофический склероз: основные современные направления в лечении / О. В. Егоркіна, Н. П. Волошина, В. В. Гапонов // Міжнародний неврологічний журнал. 2008. № 6(22). С. 95—103.
3. Боковой амиотрофический склероз : руководство для врачей / под ред. И. А. Завалишина. Москва : Евразия+, 2007. 447 с.
4. Волошина Н. П. Дискуссионные вопросы терапии бокового амиотрофического склероза / Н. П. Волошина, О. В. Егоркіна // Журнал НейроNews. 2009. № 6 (17). С. 15—17; № 7(18). 2009. С. 21—25 (продолжение).
5. Majoor-Krakauer D. Genetic epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis / D. Majoor-Krakauer, P. J. Willems, A. Hofman //

Clin. Genet. 2003. 63 (2). P. 83—101. DOI: 10.1046/j.0009-9163.2002.00001.x.

6. Молекулярные механизмы развития болезни двигательного нейрона / С. А. Скворцова, С. А. Лимборская, К. В. Соколов, Г. Н. Левицкий // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2005. Т. 102. № 4. С. 68—76.

7. Al-Chalabi A. The epidemiology of ALS: a conspiracy of genes, environment and time / A. Al-Chalabi, O. Hardiman // Nat Rev Neurol. 2013. 9(11). P. 617—628. DOI: 10.1038/nrneurol.2013.203.

8. Васенина Е. Е. Окислительный стресс в патогенезе нейродегенеративных заболеваний: возможности терапии / Е. Е. Васенина О. С. Левин // Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2013. № 3(4). С. 39—46.

9. Excitotoxicity in ALS: Overstimulation, or overreaction? / A. E. King, A. Woodhouse, M. T. Kirkcaldie, J. C. Vickers // Exp Neurol. 2016. 275. Pt 1. P. 162—71. DOI: 10.1016/j.expneurol.2015.09.019.

10. Bräuer S. Prion-like properties of disease-relevant proteins in amyotrophic lateral sclerosis / S. Bräuer, V. Zimyanin, A. Hermann // J Neural Transm (Vienna). 2018. 125(4). P. 591—613. DOI: 10.1007/s00702-018-1851-y.

11. Ramesh N. Autophagy dysregulation in ALS: When protein aggregates get out of hand / N. Ramesh, U. B. Pandey // Front Mol Neurosci. 2017. 10. P. 263. DOI: 10.3389/fnmol.2017.00263.

12. Protective and toxic neuroinflammation in amyotrophic lateral sclerosis / K. G. Hooten, D. R. Beers, W. Zhao [et al.] // Appel Neurotherapeutics. 2015. 12(2). P. 364—375. DOI: 10.1007/s13311-014-0329-3.

13. Ugras S. E. RNA-binding proteins in amyotrophic lateral sclerosis and neurodegeneration / S. E. Ugras, J. Shorter // Neurol Res Int. 2012: 432780. DOI: 10.1155/2012/432780.

14. De Vos K. J. Neurobiology of axonal transport defects in motor neuron diseases: Opportunities for translational research? / K. J. De Vos, M. Hafezparast // Neurobiol Dis. 2017. 105. P. 283—299. DOI: 10.1016/j.nbd.2017.02.004.

15. Smith E. F. The role of mitochondria in amyotrophic lateral sclerosis / E. F. Smith, P. J. Shaw, K. J. De // Vos Neurosci Lett. 2017 Jun 30. DOI: 10.1016/j.neulet.2017.06.052.

16. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells / M. F. Pittenger, A. M. Mackay, S. C. Beck [et al.] // Science. 1999. 284. P. 143—147. DOI: 10.1126/science.284.5411.143.

17. Human mesenchymal stem cells express neural genes, suggesting a neural predisposition / N. R. Blondheim, Y. S. Levy, T. Ben-Zur [et al.] // Stem Cells Dev. 2006. 15. P. 141—164. DOI: 10.1089/scd.2006.15.141.

18. Kassis I. Bone marrow mesenchymal stem cells: agents of immunomodulation and neuroprotection / I. Kassis, A. Vankin-Dembinsky, D. Karussis // Curr Stem Cell Res Ther. 2011. 6. P. 63—68. DOI: 10.2174/157488811794480762.

19. Uccelli A. Mesenchymal stem cells: a new strategy for immunosuppression? / A. Uccelli, V. Pistoia, L. Moretta // Trends Immunol. 2007. 28. P. 219—226. DOI: 10.1016/j.it.2007.03.001.

20. Ben-Hur T. Immunomodulation by neural stem cells / T. Ben-Hur // J Neurol Sci. 2008. 265. P. 102—104. DOI: 10.1016/j.jns.2007.05.007.

21. Nauta A. J. Immunomodulatory properties of mesenchymal stromal cells / A. J. Nauta, W. E. Fibbe // Blood. 2007. 110. P. 3499—3506. DOI: 10.1182/blood-2007-02-069716.

22. Neuroprotection and immunomodulation with mesenchymal stem cells in chronic experimental autoimmune encephalomyelitis / I. Kassis, N. Grigoriadis, B. Gowda-Kurkalli [et al.] // Arch Neurol. 2008. 65. P. 753—761. DOI: 10.1001/archneur.65.6.753.

23. Mesenchymal stem cells ameliorate experimental autoimmune encephalomyelitis inducing T-cell anergy / E. Zappia,

S. Casazza, E. Pedemonte [et al.] // Blood. 2005. 106. P. 1755—1761. DOI: 10.1182/blood-2005-04-1496.

24. Uccelli A. Mesenchymal stem cells in health and disease / A. Uccelli, L. Moretta, V. Pistoia // Nat Rev Immunol. 2008. 8. P. 726—736. DOI: 10.1038/nri2395.

25. Clinical and pathological effects of intrathecal injection of mesenchymal stem cell-derived neural progenitors in an experimental model of multiple sclerosis / V. K. Harris, Q. J. Yan, T. Vyshkina [et al.] // J Neurol Sci. 2012. 313. P. 167—177. DOI: 10.1016/j.jns.2011.08.036.

26. Mesenchymal stem cells for the treatment of multiple sclerosis and other neurological diseases / A. Uccelli, A. Laroni, M. S. Freedman // Lancet Neurol. 2011. 10. P. 649—656. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70121-1.

27. Injection of adult neurospheres induces recovery in a chronic model of multiple sclerosis / S. Pluchino, A. Quattrini, E. Brambilla [et al.] // Nature. 2003. 422: 688—94. DOI: 10.1038/nature01552.

28. Human neural stem cells ameliorate autoimmune encephalomyelitis in non-human primates / S. Pluchino, E. Blezer, S. Amadio [et al.] // Ann Neurol. 2009. 66. P. 343—354. DOI: 10.1002/ana.21745.

29. Transplanted multipotential neural precursor cells migrate into the inflamed white matter in response to experimental autoimmune encephalomyelitis / T. Ben-Hur, O. Einstein, R. Mizrahi-Kol [et al.] // Glia. 2003. 41. P. 73—80. DOI: 10.1002/glia.10159.

30. Karussis D. Clinical experience with stem cells and other cell therapies in neurological diseases / D. Karussis, P. Petrou, I. Kassis // J Neurol Sci. 2013. 324. P. 1—9. DOI: 10.1016/j.jns.2012.09.031.

31. Therapeutic benefit of intracerebral transplantation of bone marrow stromal cells after cerebral ischemia in rats / J. Chen, Y. Li, L. Wang [et al.] // J Neurol Sci. 2001. 189. P. 49—57. DOI: 10.1016/S0022-510X(01)00557-3.

32. Safety and immunological effects of mesenchymal stem cell transplantation in patients with multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis / D. Karussis, C. Karageorgiou, A. Vankin-Dembinsky [et al.] // Arch Neurol. 2010. 67. P. 1187—1194. DOI: 10.1001/archneurol.2010.248.

33. A randomized trial of mesenchymal stem cells in multiple system atrophy / P. H. Lee, J. E. Lee, H. S. Kim [et al.] // Ann Neurol. 2012. 72. P. 32—40. DOI: 10.1002/ana.23612.

34. Safety and clinical effects of mesenchymal stem cells secreting neurotrophic factor transplantation in patients with amyotrophic lateral sclerosis: results of phase 1/2 and 2a clinical trials / P. Petrou, Y. Gothelf, Z. Argov [et al.] // JAMA Neurol. 2016. 73. P. 337—344. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.4321.

35. NurOwn, phase 2, randomized, clinical trial in patients with ALS: safety, clinical, biomarker results / J. D. Berry, M. E. Cudkovic, A. J. Windebank [et al.] Neurology. 2019. 93. P. 2294—2305. DOI: 10.1212/WNL.00000000000008620.

36. Immunomodulation and neuroprotection with mesenchymal bone marrow stem cells (MSCs): a proposed treatment for multiple sclerosis and other neuroimmunological/neurodegenerative diseases / D. Karussis, I. Kassis, B. G. Kurkalli, S. Slavin // J Neurol Sci. 2008. 265. P. 131—135. DOI: 10.1016/j.jns.2007.05.005.

37. Transplantation of spinal cord-derived neural stem cells for ALS: analysis of phase 1 and 2 trials / J. D. Glass, V. S. Hertzberg, N. M. Boulis [et al.] // Neurology. 2016. 87. P. 392—400. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002889.

38. Волошина Н. П., Василовский В. В., Микулинский Ю. Е., Щегельская Е. А. Аутотерапия клетками стромы костного мозга (КСКМ), индуцированными в нервные, больных с хроническими заболеваниями ЦНС (рассеянный склероз,

болезнь Паркинсона) // Український нейрохірургічний журнал. 2003. № 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/autoterapiya-kletkami-stromy-kostnogo-mozga-indutsirovannyimi-v-nervnye-bolnyh-s-hronicheskimi-zabolevaniyami-tsns-rasseyannyi-sklerozy>.

39. Mesenchymal stem cells are short-lived and do not migrate beyond the lungs after intravenous infusion / E. Eggenhofer, V. Benseler, A. Kroemer [et al.] // *Front Immunol*. 2012. 3. P. 297. DOI: 10.3389/fimmu.2012.00297.

40. Волошина Н. П., Василовський В. В., Мікулинський Ю. Ю., Щегельська О. А. / Патент UA 68711 А. «Спосіб лікування хворих на розсіяний склероз» від 02.10.2003. Київ. Укрпатент.

41. Волошина Н.П. Этические вопросы в лечении больных рассеянным склерозом (аутотерапия стромальными клетками костного мозга, индуцированными в нервные) / Н. П. Волошина, В. В. Василовский // *Культура народов Причерноморья*. 2004. № 56. Т. 2. С. 185—186.

42. Karussis D. The potential use of stem cells in multiple sclerosis: an overview of the preclinical experience / D. Karussis, I. Kassis // *Clin Neurol Neurosurg*. 2008. 110. P. 889—896. DOI: 10.1016/j.clineuro.2008.02.008.

43. Adipose-derived mesenchymal stem cells (AdMSC) for the treatment of secondary-progressive multiple sclerosis: a triple blinded, placebo controlled, randomized phase I/II safety and feasibility study / O. Fernandez, G. Izquierdo, V. Fernandez [et al.] // *PLoS ONE*. 2018. 13: e0195891. DOI: 10.1371/journal.pone.0195891.

44. Randomized placebo-controlled phase II trial of autologous mesenchymal stem cells in multiple sclerosis / S. Lulufri, M. Sepulveda, Y. Blanco [et al.] // *PLoS ONE*. 2014. 9: e113936. DOI: 10.1371/journal.pone.0113936.

45. Safety and Clinical Effects of Mesenchymal Stem Cells Secreting Neurotrophic Factor Transplantation in Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis: Results of Phase 1/2 and 2a Clinical Trials / P. Petrou, Y. Gothelf Z. Argov [et al.] // *JAMA Neurol*. 2016 Mar. 73(3). P. 337—344. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.4321.

References

1. Voloshyna N. P., Yehorkina O. V., Haponov I. K., Horbunov O. V. Bichnyi amiotrofichnyi skleroz : naukovo-metodychne vydannia. Kyiv : Yevropa print, 2010. 32 s.

2. Egorkina O. V., Voloshina N. P., Gaponov I. K. Bokovoy amiotroficheskij skleroz: osnovnyie sovremennyye napravleniya v lechenii. Mizhnarodniy nevrologichnij zhurnal. 2008. No. 6(22). S. 95—103. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/7569>.

3. Bokovoy amiotroficheskij skleroz : rukovodstvo dlya vrachey / pod red. I. A. Zavalishina. Moskva : Evraziya, 2007. 447 s.

4. Voloshina N. P., Egorkina O. V. Diskussionnyie voprosy terapii bokovogo amiotroficheskogo. Zhurnal NeyroNews. 2009. No. 6 (17). S. 15—17; No. 7(18). 2009. S. 21—25 (prodolzhenie).

5. Majoor-Krakauer D., Willems P. J., Hofman A. Genetic epidemiology of amyotrophic lateral. Clin. Genet. 2003. 63 (2). P. 83—101. DOI: 10.1046/j.0009-9163.2002.00001.x.

6. Skvortsova C. A., Limborskaya S. A., Sokolov K. B., Levitskiy G. H. Molekulyarnyye mehanizmy razvitiya bolezni dvigatel'nogo neyrona. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. C. C. Korsakova. 2005. T. 102. No. 4. C. 68—76.

7. Al-Chalabi A., Hardiman O. The epidemiology of ALS: a conspiracy of genes, environment and time. Nat Rev Neurol. 2013. 9(11). P. 617—628. DOI: 10.1038/nrneurol.2013.203.

8. Vasenina E. E., Levin O. S. Okislitel'nyy stress v patogeneze neyrodegenerativnykh zabolevaniy: vozmozhnosti. Sovremennaya terapiya v psikiatrii i nevrologii. 2013. No. 3(4). S. 39—46.

9. A. E. King, Woodhouse A., Kirkcaldie M. T., Vickers J. C. Excitotoxicity in ALS: Overstimulation, or overreaction? Exp Neurol. 2016. 275. Pt 1. P. 162—71. DOI: 10.1016/j.expneurol.2015.09.019.

10. Bräuer S., Zimyanin V., Hermann A. Prion-like properties of disease-relevant proteins in amyotrophic lateral sclerosis. J Neural Transm (Vienna). 2018. 125(4). P. 591—613. DOI: 10.1007/s00702-018-1851-y.

11. Ramesh N., Pandey U. B. Autophagy dysregulation in ALS: When protein aggregates get out of hand. Front Mol Neurosci. 2017. 10. P. 263. DOI: 10.3389/fnmol.2017.00263.

12. Hooten, K.G., Beers, D.R., Zhao, W. et al. Protective and toxic neuroinflammation in amyotrophic lateral sclerosis. Appl Neurotherapeutics. 2015. 12(2). P. 364—375. DOI: 10.1007/s13311-014-0329-3.

13. Ugras S. E., Shorter J. RNA-binding proteins in amyotrophic lateral sclerosis and neurodegeneration. Neurol Res Int. 2012: 432780. DOI: 10.1155/2012/432780.

14. De Vos K. J., Hafezparast M. Neurobiology of axonal transport defects in motor neuron diseases: Opportunities for translational research? Neurobiol Dis. 2017. 105. P. 283—299. DOI: 10.1016/j.nbd.2017.02.004.

15. Smith E. F., Shaw P. J., De K. J. The role of mitochondria in amyotrophic lateral sclerosis. Vos Neurosci Lett. 2017 Jun 30. DOI: 10.1016/j.neulet.2017.06.052.

16. Pittenger M. F., Mackay A. M., Beck S. C. et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. Science. 1999. 284. P. 143—147. DOI: 10.1126/science.284.5411.143.

17. Blondheim NR, Levy YS, Ben-Zur T, Burshtein A, Chertlow T, Kan I, Barzilai R, Bahat-Stromza M, Barhum Y, Bulvik S, Melamed E, Offen D. Human mesenchymal stem cells express neural genes, suggesting a neural predisposition. Stem Cells Dev. 2006. 15. P. 141—164. DOI: 10.1089/scd.2006.15.141.

18. Kassis I., Vaknin-Dembinsky A., Karussis D. Bone marrow mesenchymal stem cells: agents of immunomodulation and neuroprotection. Curr Stem Cell Res Ther. 2011. 6. P. 63—68. DOI: 10.2174/157488811794480762.

19. Uccelli A., Pistoia V., Moretta L. Mesenchymal stem cells: a new strategy for immunosuppression? Trends Immunol. 2007. 28. P. 219—226. DOI: 10.1016/j.it.2007.03.001.

20. Ben-Hur T. Immunomodulation by neural stem cells. J Neurol Sci. 2008. 265. P. 102—104. DOI: 10.1016/j.jns.2007.05.007.

21. Nauta A. J., Fibbe W. E. Immunomodulatory properties of mesenchymal stromal cells. Blood. 2007. 110. P. 3499—3506. DOI: 10.1182/blood-2007-02-069716.

22. Kassis I., Grigoriadis N., Gowda-Kurkalli B. et al. Neuroprotection and immunomodulation with mesenchymal stem cells in chronic experimental autoimmune encephalomyelitis. Arch Neurol. 2008. 65. P. 753—761. DOI: 10.1001/archneur.65.6.753.

23. Zappia E., Casazza S., Pedemonte E. et al. Mesenchymal stem cells ameliorate experimental autoimmune encephalomyelitis inducing T-cell anergy. Blood. 2005. 106. P. 1755—1761. DOI: 10.1182/blood-2005-04-1496.

24. Uccelli A., Moretta L., Pistoia V. Mesenchymal stem cells in health and disease. Nat Rev Immunol. 2008. 8. P. 726—736. DOI: 10.1038/nri2395.

25. Harris V. K., Yan Q. J., Vyshkina T. et al. Clinical and pathological effects of intrathecal injection of mesenchymal stem cell-derived neural progenitors in an experimental model of multiple sclerosis. J Neurol Sci. 2012. 313. P. 167—177. DOI: 10.1016/j.jns.2011.08.036.

26. Uccelli A., Laroni A., Freedman M. S. Mesenchymal stem cells for the treatment of multiple sclerosis and other neurological diseases. Lancet Neurol. 2011. 10. P. 649—656. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70121-1.

27. Pluchino S., Quattrini A., Brambilla E. et al. Injection of adult neurospheres induces recovery in a chronic model

of multiple sclerosis. *Nature*. 2003. 422: 688—94. DOI: 10.1038/nature01552.

28. Pluchino S, Gritti A, Blezer E, Amadio S, Brambilla E, Borsellino G, Cossetti C, Del Carro U, Comi G, 't Hart B, Vescovi A, Martino G. Human neural stem cells ameliorate autoimmune encephalomyelitis in non-human primates. *Ann Neurol*. 2009. 66. P. 343—354. DOI: 10.1002/ana.21745.

29. Ben-Hur T., Einstein O., Mizrahi-Kol R. et al. Transplanted multipotential neural precursor cells migrate into the inflamed white matter in response to experimental autoimmune encephalomyelitis. *Glia*. 2003. 41. P. 73—80. DOI: 10.1002/glia.10159.

30. Karussis D., Petrou P., Kassir I. Clinical experience with stem cells and other cell therapies in neurological diseases. *J Neurol Sci*. 2013. 324. P. 1—9. DOI: 10.1016/j.jns.2012.09.031.

31. J. Chen, Y. Li, L. Wang et al. Therapeutic benefit of intracerebral transplantation of bone marrow stromal cells after cerebral ischemia in rats. *J Neurol Sci*. 2001. 189. P. 49—57. DOI: 10.1016/S0022-510X(01)00557-3.

32. D. Karussis, C. Karageorgiou, A. Vaknin-Dembinsky et al. Safety and immunological effects of mesenchymal stem cell transplantation in patients with multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol*. 2010. 67. P. 1187—1194. DOI: 10.1001/archneurol.2010.248.

33. P. H. Lee, J. E. Lee, H. S. Kim et al. A randomized trial of mesenchymal stem cells in multiple system atrophy. *Ann Neurol*. 2012. 72. P. 32—40. DOI: 10.1002/ana.23612.

34. P. Petrou, Y. Gothelf, Z. Argov et al. Safety and clinical effects of mesenchymal stem cells secreting neurotrophic factor transplantation in patients with amyotrophic lateral sclerosis: results of phase 1/2 and 2a clinical trials. *JAMA Neurol*. 2016. 73. P. 337—344. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.4321.

35. J. D. Berry, M. E. Cudkovic, A. J. Windebank et al. NurOwn, phase 2, randomized, clinical trial in patients with ALS: safety, clinical, biomarker results. *Neurology*. 2019. 93. P. 2294—2305. DOI: 10.1212/WNL.0000000000008620.

36. D. Karussis, I. Kassir, B. G. Kurkalli, S. Slavin, Immunomodulation and neuroprotection with mesenchymal bone marrow stem cells (MSCs): a proposed treatment for multiple sclerosis and other neuroimmunological/neurodegenerative diseases. *J Neurol Sci*. 2008. 265. P. 131—135. DOI: 10.1016/j.jns.2007.05.005.

37. J. D. Glass, V. S. Hertzberg, N. M. Boulis et al. Transplantation of spinal cord-derived neural stem cells for ALS: analysis

of phase 1 and 2 trials. *Neurology*. 2016. 87. P. 392—400. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002889.

38. Voloshina N. P., Vasilovskiy V. V., Mikulinskiy Yu. E., Schegelskaya E. A. Autoterapiya kletkami stromy kostnogo mozga (KSKM), indutsirovannymi v nervnyie, bolnyih s hronicheskimi zabollevaniyami TsNS (rasseyannyiy skleroz, bolezni Parkinsona). *Ukrainskyi neirokhirurhichnyi zhurnal*. 2003. No. 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/autoterapiya-kletkami-stromy-kostnogo-mozga-indutsirovannymi-v-nervnyie-bolnyih-s-hronicheskimi-zabollevaniyami-tsns-rasseyannyi-skleroz>.

39. E. Eggenhofer, V. Benseler, A. Kroemer et al. Mesenchymal stem cells are short-lived and do not migrate beyond the lungs after intravenous infusion. *Front Immunol*. 2012. 3. P. 297. DOI: 10.3389/fimmu.2012.00297.

40. Voloshyna N. P., Vasylovskiy V. V., Mikulynskiy Yu. Yu., Shchegelska O. A. / Patent UA 68711 A. «Sposib likuvannia khvorykh na rozsiiani skleroz» vid 02.10.2003. Kyiv. Ukrpatent.

41. Voloshina N.P., Vasilovskiy V. V. Eticheskie voprosy v lechenii bolnyih rasseyannym sklerozom (autoterapiya stromalnymi kletkami kostnogo mozga, indutsirovannymi v nervnyie). *Kultura narodov Prichernomorya*. 2004. No. 56. T. 2. S. 185—186.

42. Karussis D., Kassir I. The potential use of stem cells in multiple sclerosis: an overview of the preclinical experience. *Clin Neurol Neurosurg*. 2008. 110. P. 889—896. DOI: 10.1016/j.clineuro.2008.02.008.

43. O. Fernandez, G. Izquierdo, V. Fernandez et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells (AdMSC) for the treatment of secondary-progressive multiple sclerosis: a triple blinded, placebo controlled, randomized phase I/II safety and feasibility study. *PLoS ONE*. 2018. 13: e0195891. DOI: 10.1371/journal.pone.0195891.

44. S. Llufrui, M. Sepulveda, Y. Blanco et al. Randomized placebo-controlled phase II trial of autologous mesenchymal stem cells in multiple sclerosis. *PLoS ONE*. 2014. 9: e113936. DOI: 10.1371/journal.pone.0113936.

45. P. Petrou, Y. Gothelf, Z. Argov et al. Safety and Clinical Effects of Mesenchymal Stem Cells Secreting Neurotrophic Factor Transplantation in Patients With Amyotrophic Lateral Sclerosis: Results of Phase 1/2 and 2a Clinical Trials. *JAMA Neurol*. 2016 Mar. 73(3). P. 337—344. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.4321.

Надійшла до редакції 30.12.2021

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ НЕВРОЛОГІЇ, ПСИХІАТРІЇ ТА НАРКОЛОГІЇ
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

**ПРОТОКОЛ
ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА СПЕКТР ОПТИКОМІЄЛІТ-АСОЦІЙОВАНИХ РОЗЛАДІВ
ВВЕДЕННЯМ КЛІТИН СТРОМИ КІСТКОВОГО МОЗКУ В УМОВАХ
ДУ «ІНСТИТУТ НЕВРОЛОГІЇ, ПСИХІАТРІЇ ТА НАРКОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ»**

Діагноз: Захворювання зі спектра оптикомієліт-асоційованих розладів (neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD).

Код за МКХ 10: G36.0

Категорія пацієнтів: хворі на оптикомієліт-асоційовані розлади.

Протокол призначений для лікарів, які лікують пацієнтів з NMOSD.

Мета протоколу: створення алгоритму терапії NMOSD методом введення клітин строми кісткового мозку, уповільнення прогресування захворювання, зменшення інвалідизації хворих на NMOSD.

Розробники:

Волошина Наталія Петрівна — завідувач відділу аутоімунних і дегенеративних захворювань нервової системи ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України» (ДУ «ІНПН НАМН України»), доктор медичних наук, професор

Василовський Віталій Вадимович — завідувач відділення аутоімунних та дегенеративних захворювань нервової системи ДУ «ІНПН НАМН України», доктор медичних наук

Черненко Максим Євгенович — старший науковий співробітник відділу аутоімунних і дегенеративних захворювань нервової системи ДУ «ІНПН НАМН України», доктор медичних наук

1. Загальна частина

Нейрооптикомієліт (NMOSD), або хвороба Девіка, — це аутоімунне захворювання, яке переважно характеризується розвитком невритів зорового нерва та поперечного мієліту [1—5].

Погляди на місце цього захворювання в класифікації нервових хвороб — суперечливі. Частина вчених дотримувалася думки, згідно з якою хвороба Девіка є особливим видом розсіяного склерозу (РС) зі специфічною локалізацією вогнищ ураження білої речовини, інша — однією з форм гострого розсіяного енцефаломієліту, а деякі клініцисти та вчені вважали NMOSD окремою нозологічною одиницею у системі нервових хвороб. Однак після того, як було виявлено, що у 50 % пацієнтів є антитіла до аквапорину-4 (АП4), або АП4-IgG, погляди на місце цієї патології у класифікації кардинально змінилися [6].

Вивчення захворюваності та поширеності NMOSD є складним завданням через те, що протягом багатьох років NMOSD вважали формою РС, а «зорові» та «спінальні» прояви — частиною картини РС, та багато пацієнтів з проявами NMOSD, навіть без проявів осередкового ураження мозку за даними нейровізуалізації, проходили лікування як пацієнти з РС [2—5, 8, 9]. Деякі препарати, що використовують в терапії РС — інтерферони- β , фінголімод, наталіумаб, у разі призначення пацієнтам з нейрооптикомієлітом і NMOSD можуть призводити до погіршення стану. Тому правильна постановка діагнозу є дуже важливою при виборі терапії.

Єдиним препаратом для лікування NMOSD на сьогодні є Сатраліумаб — гуманізоване моноклональне антитіло та єдина схвалена терапія, націлена на рецептор інтерлейкіну-6, що призводить

до пригнічення його активності. Але, FDA схвалено застосування сатраліумабу тільки для пацієнтів із підтвердженими антитілами до аквапорину-4.

Випадки захворювання на NMOSD зареєстровані в усьому світі, проте спостерігається вища його поширеність у країнах Азії. Є лише кілька популяційних досліджень, присвячених поширеності та захворюваності на NMOSD, проведених у деяких країнах Європи, Південної Америки та Азії. Зокрема, згідно з дослідженням, проведеним 2011 року у Данії, захворюваність на NMOSD становила 0,4 на 100 тис. населення, а поширеність — 4,4 на 100 тис. Дослідження в інших країнах виявили такі показники поширеності: 0,5 на 100 тис. — у Кубинській Республіці, 1,0 на 100 тис. — у Мексиці, 1,4—2,8 на 100 тис. — у США [1, 10]. Середня поширеність захворювання становить 0,3—4,4 особи на 100 тис. населення. Середній вік початку захворювання — вищий порівняно з РС і становить 35—45 років [3]. Вік дебюту варіює, зі зниженням захворюваності після 50 років. Жінки хворіють набагато частіше (85 % випадків), ніж чоловіки. Співвідношення захворюваності жінок та чоловіків становить 2,5 : 1 [8]. Досить часто нейрооптикомієліт (50—70 %) поєднується з іншими аутоімунними захворюваннями — синдромом Шегрена, системним червоним вовчаком, аутоімунним тиреоїдитом та ін.

Сьогодні з урахуванням патоморфологічних змін нервової тканини при NMOSD це захворювання відносять до групи астроцитопатій з вторинною демієлінізацією, на противагу РС, який вважають первинним демієлінізуючим захворюванням. На ґрунті численних досліджень запропоновано патогенетичну модель, ключову роль у якій відводять АП4-IgG. Зокрема, в одному з досліджень ученим вдалося

індукувати типове для NMOSD ураження нервової системи у мишей за допомогою введення імуноглобуліну із сироватки крові серопозитивного за АП4-IgG пацієнта у головний мозок тварин [7, 11]. Через тиждень після введення в нервову тканину мишей спостерігалися характерні для NMOSD патогістологічні знахідки. Значимість АП4-IgG у патогенезі захворювання підтверджена також у дослідженнях за участю людей. Наприклад, у двох із них було показано, що пацієнти з вищим рівнем титру АП4-IgG мають більший об'єм ураження спинного мозку (за даними магнітно-резонансної томографії) та більшу активність хвороби порівняно з пацієнтами з нижчим рівнем титру цих антитіл [12, 13]. Також виявлено, що пацієнти з високим рівнем титру цього імуноглобуліну мають підвищений ризик розвитку повної втрати зору та утворення великих вогнищ ураження головного мозку (за даними радіологічного дослідження) [13]. З огляду на дані цих та інших досліджень, сьогодні розглядається схема патогенезу NMOSD, згідно з якою АП4-IgG, який циркулює в плазмі крові, проникає через пошкоджений гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) і зв'язується з іонними каналами, розташованими на відростках астроцитів, що спричиняє певні процеси: комплемент-опосередковане ушкодження, лейкоцитарну інфільтрацію, що призводить до некрозу астроцитів [11, 13]. Це, у свою чергу, веде до вторинного пошкодження та смерті олігодендроцитів і, як наслідок, вторинної демієлінізації, що в врешті-решт призводить до некрозу нейронів, тобто до нейродегенерації [12, 13].

2. Теоретичне обґрунтування методу та світовий досвід

Клітини строми кісткового мозку (КСКМ) є негематопоетичними стромальними клітинами, які містяться переважно у речовині кісткового мозку, а також у жировій та інших тканинах. Їхня класична роль — підтримувати кровотворення та продукування клітин мезодермального походження. Дослідження показали, що КСКМ мають імуномодулюючу і нейротрофічну дію [14—19]. У доклінічних дослідженнях було показано, що внутрішньовенне та інтратекальне введення КСКМ пригнічує експериментальний аутоімунний енцефаломієліт і підтримує ремієлінізацію після травми хребта, ішемії мозку або індукованої демієлінізації [20]. Деякі невеликі, переважно відкриті, клінічні випробування повідомили ознаки сприятливих ефектів лікування КСКМ при інсульті, мультисистемній атрофії, РС та бічному аміотрофічному склерозі [21—34]. У дослідженні, що ґрунтувалося на даних, отриманих під час досліджування експериментального аутоімунного енцефаломієліту, комбіноване інтратекальне та внутрішньовенне введення використовували для потенціювання терапевтичного ефекту завдяки надходженню КСКМ до центральної нервової системи як через спинномозкову рідину, так і велике коло кровообігу. Введені КСКМ, які були мічені суперпарамагнітним ферум оксидом, можна було візуалізувати за допомогою магнітно-ре-

зонансної томографії у потиличних рогах шлуночків, мозкових оболонках, субарахноїдальному просторі та спинному мозку, що вказує на можливу міграцію введених КСКМ у ці ділянки [32]. Під час проведення подвійного сліпого дослідження фази II, де вивчали ефективність трансплантації КСКМ при прогресуючому РС, показано, що аутологічна інтратекальна трансплантація КСКМ була безпечною і спричиняла стійкі клінічні позитивні ефекти. Було виявлено, що інтратекальне введення є більш ефективним, ніж внутрішньовенне. Максимальний позитивний ефект зберігався протягом 1—3 місяців після введення [33—40]. Світові дослідження показали, що інтратекальне та внутрішньовенне введення КСКМ у хворих на РС було безпечним та мало позитивний клінічний ефект [31—39, 41—44].

3. Критерії включення в програму терапії КСКМ

1. Встановлений діагноз NMOSD відповідно до міжнародних діагностичних консенсусних критеріїв COAP 2015 р. [2].

2. Вік пацієнтів — від 18 до 65 років.

3. Інвалідизація за розширеною шкалою оцінки ступеня інвалідизації (Expanded Disability Status Scale — EDSS) від 3,5 до 7,5 балів.

4. Немає ефекту від попереднього лікування або неможливість проведення терапії.

5. Немає ВІЛ-інфекції, вірусів гепатиту В, С.

6. Підписання інформованої згоди на участь в програмі терапії КСКМ.

4. Критерії виключення

1. Пацієнти, які не підпадають під міжнародні діагностичні консенсусні критерії COAP 2015 р.

2. Інвалідизація за EDSS < 3,5 та > 7,5 балів.

3. Пацієнти, які страждають на серйозну серцеву, ниркову або печінкову недостатність або інші захворювання, які будуть заважати брати участь у програмі терапії КСКМ.

4. Пацієнти з активними інфекціями.

5. Пацієнти з когнітивним зниженням, які не здатні зрозуміти та підписати інформовану згоду, та пацієнти, які не можуть фізично підписати інформовану згоду.

6. Вагітність та годування грудьми.

5. Методика терапії КСКМ

Спосіб використання методики складається з декількох етапів:

1) Забір у пацієнта кістково-губчатого трансплантата здійснюють в умовах операційної, з дотриманням всіх правил асептики та антисептики та умов збереження біоматеріалу, у вигляді операції відкритої біопсії клубової кістки, операцію проводять під місцевою анестезією (лідокан, новокаїн) з застосуванням заспокійливих засобів. До проведення забору всі пацієнти мають бути обстежені на ВІЛ-інфекцію, гепатити В та С.

2) Біотехнологічне виокремлення та розмноження клітин строми кісткового мозку людини виконують в умовах лабораторії ТОВ «Біоцел».

3) Трансплантація КСКМ, індукованих у нервові клітини, в умовах операційної (маніпуляційної) за допомогою ендолюмбального введення. Під час першого введення пацієнт отримує 1×10^6 млн клітин на кілограм маси тіла, інтратекально (через стандартну люмбальну пункцію). Наступні введення планують з інтервалами 6 місяців. Кількість введення залежить від переносимості/ефективності лікування, в середньому два на рік [27, 43].

6. Оцінка ефективності лікування

1. Динаміка клініко-неврологічного стану пацієнта.
2. Кількість загострень NMSOD з урахуванням тривалості і важкості та часу до першого загострення.
3. Прогресування інвалідизації за шкалою EDSS.
4. Функціональна оцінка за шкалою функціональних систем (Functional system, FS) (Kurtzke J. F., 1983).
5. Кількість, поширеність і активність вогнищ на магнітно-резонансної томографії; вираженість атрофічних змін.
6. Оцінка рівня легких ланцюгів нейрофіламентів у крові та лікворі.

7. Очікувані небажані явища

Згідно з даними світових досліджень, серйозних небажаних явищ під час проведення терапії КСКМ не спостерігалось. Усі небажані явища були пов'язані з інтратекальним або комбінованим введенням КСКМ, мали транзиторний характер та зникали протягом 1—7 днів.

Серед потенційних небажаних явищ можна очікувати:

1. Запальні захворювання оболонок і мозкових структур, періостити, остеомієліти, абсцеси, які можуть виникнути у разі неправильного виконання хірургічних маніпуляцій, при порушенні правил асептики та антисептики;
2. Постпункційний головний біль, біль у спині у місці введення;
3. Підвищення температури тіла до субфебрильних величин.

8. Очікувані результати

Перспективною сильною стороною цієї методики є застосування терапії КСКМ при захворюваннях зі спектра оптикомієліт-асоційованих розладів за умов неефективності або неможливості застосування препаратів обох ланок терапії.

У результаті проведення курсу терапії очікується стабілізація патологічного процесу, зменшення кількості загострень, регрес неврологічної симптоматики (за шкалою EDSS), а також стабілізація МР-томографічної картини захворювання.

Список використаної літератури

1. Modi G. Demyelinating disorder of the central nervous system occurring in black South Africans // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2001. Vol. 7. No. 4. P. 500—505.
2. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders / D. M. Wingerchuk, B. Banwell, J. Bennett [et al.] // *Neurology*. 2015. 85(2). P. 177—189. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001729.

3. Заболевания спектра оптиконевромиелита: Обзор современных данных и собственные клинические наблюдения / В. А. Яворская, А. В. Гребенюк, Ю. В. Северин, В. М. Кривчун / *Georgian Medical News*. 2019. № 6 (291). С. 74—81. URL: https://cdn.website-editor.net/480918712df344a77508d4cd7815ab/files/uploaded/V291_N6_June_2019.pdf.

4. Wingerchuk D. M. The spectrum of neuromyelitis optica // *The Lancet Neurology*. 2007. Vol. 6, no. 9. P. 805—815.

5. Jarius S. The history of neuromyelitis optica / S. Jarius, B. Wildemann // *Journal of neuroinflammation* 2013. Vol. 10, no. 1. P. 797.

6. Lennon V. A. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis // *The Lancet*. 2004. Vol. 364, no. 9451. P. 2106—2112.

7. Lennon V. A. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel // *Journal of Experimental Medicine*. 2005. Vol. 202, no. 4. P. 473—477.

8. Wingerchuk D. M. Neuromyelitis optica (Devic's syndrome) / D. M. Wingerchuk, B. G. Weinshenker // *Handbook of clinical neurology*. Elsevier. 2014. Vol. 122. P. 581—599.

9. Drori T. Diagnosis and classification of neuromyelitis optica (Devic's syndrome) / T. Drori, J. Chapman // *Autoimmunity reviews*. 2014. Vol. 13, 4—5. P. 531—533.

10. Asgari N. A population-based study of neuromyelitis optica in Caucasians // *Neurology*. 2011. Vol. 76, no. 18. P. 1589—1595.

11. Saadoun S. Intra-cerebral injection of neuromyelitis optica immunoglobulin G and human complement produces neuromyelitis optica lesions in mice // *Brain*. 2010. Vol. 133, Issue 2. P. 349—361. DOI: <https://doi.org/10.1093/brain/awp309>.

12. Antibody to aquaporin-4 in the long-term course of neuromyelitis optica / S. Jarius, F. Aboul-Enein, P. Waters [et al.] // *Brain*. 2008. Vol. 131 (11). P. 3072—3080. DOI: 10.1093/brain/awn240.

13. Anti-aquaporin-4 antibody is involved in the pathogenesis of NMO: a study on antibody titre / T. Takahashi, K. Fujihara, I. Nakashima [et al.] // *Brain*. 2007. Vol. 130 (5). P. 1235—1243. DOI: 10.1093/brain/awm062.

14. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells / M. F. Pittenger, A. M. Mackay, S. C. Beck [et al.] // *Science*. 1999. 284(5411). P. 143—147. DOI: 10.1126/science.284.5411.143.

15. Human mesenchymal stem cells express neural genes, suggesting a neural predisposition / N. R. Blondheim, Y. S. Levy, T. A. Ben-Zur [et al.] // *Stem Cells Development*. 2006. Vol. 15, No. 2 P. 141—164. DOI: 10.1089/scd.2006.15.141.

16. Kassis I. Bone marrow mesenchymal stem cells: agents of immunomodulation and neuroprotection / I. Kassis, A. Vaknin-Dembinsky, D. Karussis // *Curr Stem Cell Res Ther*. 2011. 6 (1). P. 63—68. DOI: 10.2174/157488811794480762.

17. Uccelli A. Mesenchymal stem cells: a new strategy for immunosuppression? / A. Uccelli, V. Pistoia, L. Moretta // *Trends Immunol*. 2007. 28 (5). P. 219—226. DOI: 10.1016/j.it.2007.03.001.

18. Ben-Hur T. Immunomodulation by neural stem cells // *J Neurol Sci*. 2008. 265 (1—2). P. 102—104. DOI: 10.1016/j.jns.2007.05.007.

19. Nauta A. J. Immunomodulatory properties of mesenchymal stromal cells / A. J. Nauta, W. E. Fibbe // *Blood*. 2007. 110 (10). P. 3499—3506. DOI: 10.1182/blood-2007-02-069716.

20. Neuroprotection and immunomodulation with mesenchymal stem cells in chronic experimental autoimmune encephalomyelitis / I. Kassis, N. Grigoriadis, B. Gowda-Kurkalli [et al.] // *Arch Neurol*. 2008. 65 (6). P. 753—761. DOI: 10.1001/archneur.65.6.753.

21. Mesenchymal stem cells ameliorate experimental autoimmune encephalomyelitis inducing T-cell anergy / E. Zappia, S. Casazza, E. Pedemonte [et al.] // *Blood*. 2005. Vol. 106, Issue 5. P. 1755—1761. DOI: 10.1182/blood-2005-04-1496.

22. Uccelli A. Mesenchymal stem cells in health and disease / A. Uccelli, L. Moretta, V. Pistoia // *Nat Rev Immunol*. 2008. No. 8. P. 726—736. DOI: 10.1038/nri2395.

23. Clinical and pathological effects of intrathecal injection of mesenchymal stem cell-derived neural progenitors in an experimental model of multiple sclerosis / V. K. Harris, Q. J. Yan, T. Vyshkina [et al.] // *J Neurol Sci.* 2012. 313 (1-2). 167—177. DOI: 10.1016/j.jns.2011.08.036.
24. Injection of adult neurospheres induces recovery in a chronic model of multiple sclerosis / Pluchino S., Quattrini A., Brambilla E. [et al.] // *Nature.* 2003. 422: 688—94. DOI: 10.1038/nature01552.
25. Human neural stem cells ameliorate autoimmune encephalomyelitis in non-human primates / Pluchino S., Gritti A., Blezer E. [et al.] // *Ann Neurol.* 2009. 66: 343—54. DOI: 10.1002/ana.21745.
26. Transplanted multipotential neural precursor cells migrate into the inflamed white matter in response to experimental autoimmune encephalomyelitis / T. Ben-Hur, O. Einstein, R. Mizrahi-Kol [et al.] // *Glia.* 2003. No. 41. P. 73—80. DOI: 10.1002/glia.10159.
27. Karussis D. Clinical experience with stem cells and other cell therapies in neurological diseases / D. Karussis, P. Petrou, I. Kassir // *J Neurol Sci.* 2013. 324 (1-2). P. 1—9. DOI: 10.1016/j.jns.2012.09.031.
28. Therapeutic benefit of intracerebral transplantation of bone marrow stromal cells after cerebral ischemia in rats / J. Chen, Y. Li, L. Wang [et al.] // *J Neurol Sci.* 2001. 189 (1-2). P. 49—57. DOI: 10.1016/S0022-510X(01)00557-3.
29. Safety and immunological effects of mesenchymal stem cell transplantation in patients with multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis / D. Karussis, C. Karageorgiou, A. Vaknin-Dembinsky [et al.] // *Arch Neurol.* 2010. No. 67 (10). P. 1187—1194. DOI: 10.1001/archneurol.2010.248.
30. A randomized trial of mesenchymal stem cells in multiple system atrophy / P. H. Lee, J. E. Lee, H. S. Kim [et al.] // *Ann Neurol.* 2012. Vol. 72, Issue 1. P. 32—40. DOI: 10.1002/ana.23612.
31. Safety and clinical effects of mesenchymal stem cells secreting neurotrophic factor transplantation in patients with amyotrophic lateral sclerosis: results of phase 1/2 and 2a clinical trials / P. Petrou, Y. Gothelf, Z. Argov [et al.] // *JAMA Neurol.* 2016. 73 (3). P. 337—344. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.4321.
32. Immunomodulation and neuroprotection with mesenchymal bone marrow stem cells (MSCs): a proposed treatment for multiple sclerosis and other neuroimmunological/neurodegenerative diseases / D. Karussis, I. Kassir, B. G. Kurkalli, S. Slavin // *J Neurol Sci.* 2008. Vol. 265, Issues 1—2. P. 131—135. DOI: 10.1016/j.jns.2007.05.005.
33. NurOwn, phase 2, randomized, clinical trial in patients with ALS: safety, clinical, biomarker results / Berry J. D., Cudkowicz M. E., Windebank A. J. [et al.] // *Neurology.* 2019. 93 (24): e2294—e2305. DOI: 10.1212/WNL.00000000000008620.
34. Transplantation of spinal cord-derived neural stem cells for ALS: analysis of phase 1 and 2 trials / J. D. Glass, V. S. Hertzberg, N. M. Boulis [et al.] // *Neurology.* 2016. 87 (4). P. 392—400. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002889.
35. Phase I trial of intrathecal mesenchymal stem cell-derived neural progenitors in progressive multiple sclerosis / V. K. Harris, J. Stark, T. Vyshkina [et al.] // *EBioMedicine.* 2018. No. 29. P. 23—30. DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.02.002.
36. Autologous mesenchymal stem cells for the treatment of secondary progressive multiple sclerosis: an open-label phase 2a proof-of-concept study / P. M. Connick, C. Crawley, D. J. Webber [et al.] // *Lancet Neurol.* 2012. Vol. 11, Issue 2. P. 150—156. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70305-2.
37. Adipose-derived mesenchymal stem cells (AdMSC) for the treatment of secondary-progressive multiple sclerosis: a triple blinded, placebo controlled, randomized phase I/II safety and feasibility study / O. Fernandez, G. Izquierdo, V. Fernandez [et al.] // *PLoS ONE.* 2018. 13 (5): e0195891. DOI: 10.1371/journal.pone.0195891.
38. Randomized placebo-controlled phase II trial of autologous mesenchymal stem cells in multiple sclerosis / S. Llufrui, M. Sepulveda, Y. Blanco [et al.] // *PLoS ONE.* 2014. 9 (12): e113936. DOI: 10.1371/journal.pone.0113936.
39. Human placenta-derived cells (PDA-001) for the treatment of adults with multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled, multiple-dose study / F. D. Lublin, J. D. Bowen, J. Huddlestone [et al.] // *Mult Scler Relat Disord.* 2014. Vol. 3, Issue 6. P. 696—704. DOI: 10.1016/j.msard.2014.08.002.
40. Beneficial effects of autologous mesenchymal stem cell transplantation in active progressive multiple sclerosis / P. Petrou, I. Kassir, N. Levin [et al.] // *Brain.* 2020. 143 (12). P. 3574—3588. DOI: 10.1093/brain/awaa333.
41. Волошина Н. П., Василовский В. В., Микулинский Ю. Е., Щегельская Е. А. Аутотерапия клетками стромы костного мозга (КСКМ), индуцированными в нервные, больных с хроническими заболеваниями ЦНС (рассеянный склероз, болезнь Паркинсона) // *Український нейрохірургічний журнал.* 2003. № 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/autoterapiya-kletkami-stromy-kostnogo-mozga-indutsirovannymi-v-nervnye-bolnyh-s-hronicheskimi-zabolevaniyami-tsns-rasseyanyny-skleroz>.
42. Mesenchymal stem cells are short-lived and do not migrate beyond the lungs after intravenous infusion / E. Eggenhofer, V. Benseler, A. Kroemer [et al.] // *Front Immunol.* 2012. Vol. 3: 297. DOI: 10.3389/fimmu.2012.00297.
43. Волошина Н. П., Василовский В. В., Микулинский Ю. Ю., Щегельська О. А. Патент UA 68711 А. «Спосіб лікування хворих на розсіяний склероз» від 02.10.2003. Київ. Укрпатент.
44. Волошина Н. П. Этические вопросы в лечении больных рассеянным склерозом (аутотерапия стромальными клетками костного мозга, индуцированными в нервные) / Н. П. Волошина, В. В. Василовский // *Культура народов Причерноморья.* 2004. № 56. Т. 2. P. 185—186.

References

1. Modi G. Demyelinating disorder of the central nervous system occurring in black South Africans. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry.* 2001. Vol. 7. No. 4. P. 500—505.
2. D. M. Wingerchuk, B. Banwell, J. Bennett et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology.* 2015. 85(2). P. 177—189. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001729.
3. Yavorskaya V. A., Grebenyuk A. V., Severin Yu. V., Krivchun V. M. Zaboлевaniya spektra optikonevromielita: Obzor sovremennykh danniy i sobstvennyye klinicheskie nablyudeniya. *Georgian Medical News.* 2019. No. 6 (291). S. 74—81. URL: https://cdn.website-editor.net/480918712df344a4a77508d4cd7815ab/files/uploaded/V291_N6_June_2019.pdf.
4. Wingerchuk D. M. The spectrum of neuromyelitis optica. *The Lancet Neurology.* 2007. Vol. 6, no. 9. P. 805—815.
5. Jarius S., Wildemann B. The history of neuromyelitis optica. *Journal of neuroinflammation* 2013. Vol. 10, no. 1. P. 797.
6. Lennon V. A. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *The Lancet.* 2004. Vol. 364, no. 9451. P. 2106—2112.
7. Lennon V. A. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *Journal of Experimental Medicine.* 2005. Vol. 202, no. 4. P. 473—477.
8. Wingerchuk D. M., Weinshenker B. G. Neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Handbook of clinical neurology.* Elsevier. 2014. Vol. 122. P. 581—599.
9. Drori T., Chapman J. Diagnosis and classification of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Autoimmunity reviews.* 2014. Vol. 13, 4—5. P. 531—533.
10. Asgari N. A population-based study of neuromyelitis optica in Caucasians. *Neurology.* 2011. Vol. 76, no. 18. P. 1589—1595.
11. Saadoun S. Intra-cerebral injection of neuromyelitis optica immunoglobulin G and human complement produces

- neuromyelitis optica lesions in mice. *Brain*. 2010. Vol. 133, Issue 2. P. 349—361. DOI: <https://doi.org/10.1093/brain/awp309>.
12. S. Jarius, F. Aboul-Enein, P. Waters et al. Antibody to aquaporin-4 in the long-term course of neuromyelitis optica. *Brain*. 2008. Vol. 131 (11). P. 3072—3080. DOI: [10.1093/brain/awn240](https://doi.org/10.1093/brain/awn240).
13. T. Takahashi, K. Fujihara, I. Nakashima et al. Anti-aquaporin-4 antibody is involved in the pathogenesis of NMO: a study on antibody titre. *Brain*. 2007. Vol. 130 (5). P. 1235—1243. DOI: [10.1093/brain/awm062](https://doi.org/10.1093/brain/awm062).
14. M. F. Pittenger, A. M. Mackay, S. C. Beck et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science*. 1999. 284(5411). P. 143—147. DOI: [10.1126/science.284.5411.143](https://doi.org/10.1126/science.284.5411.143).
15. N. R. Blondheim, Y. S. Levy, T. A. Ben-Zur et al. Human mesenchymal stem cells express neural genes, suggesting a neural predisposition. *Stem Cells Development*. 2006. Vol. 15, No. 2. P. 141—164. DOI: [10.1089/scd.2006.15.141](https://doi.org/10.1089/scd.2006.15.141).
16. Kassis I., Vaknin-Dembinsky A., Karussis D. Bone marrow mesenchymal stem cells: agents of immunomodulation and neuroprotection. *Curr Stem Cell Res Ther*. 2011. 6 (1). P. 63—68. DOI: [10.2174/157488811794480762](https://doi.org/10.2174/157488811794480762).
17. Uccelli A., Pistoia V., Moretta L. Mesenchymal stem cells: a new strategy for immunosuppression? *Trends Immunol*. 2007. 28 (5). P. 219—226. DOI: [10.1016/j.it.2007.03.001](https://doi.org/10.1016/j.it.2007.03.001).
18. Ben-Hur T. Immunomodulation by neural stem cells. *J Neurol Sci*. 2008. 265 (1—2). P. 102—104. DOI: [10.1016/j.jns.2007.05.007](https://doi.org/10.1016/j.jns.2007.05.007).
19. Nauta A. J., Fibbe W. E. Immunomodulatory properties of mesenchymal stromal cells. *Blood*. 2007. 110 (10). P. 3499—3506. DOI: [10.1182/blood-2007-02-069716](https://doi.org/10.1182/blood-2007-02-069716).
20. I. Kassis, N. Grigoriadis, B. Gowda-Kurkalli et al. Neuroprotection and immunomodulation with mesenchymal stem cells in chronic experimental autoimmune encephalomyelitis. *Arch Neurol*. 2008. 65 (6). P. 753—761. DOI: [10.1001/archneur.65.6.753](https://doi.org/10.1001/archneur.65.6.753).
21. E. Zappia, S. Casazza, E. Pedemonte et al. Mesenchymal stem cells ameliorate experimental autoimmune encephalomyelitis inducing T-cell anergy. *Blood*. 2005. Vol. 106, Issue 5. P. 1755—1761. DOI: [10.1182/blood-2005-04-1496](https://doi.org/10.1182/blood-2005-04-1496).
22. Uccelli A., Moretta L., Pistoia V. Mesenchymal stem cells in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2008. No. 8. P. 726—736. DOI: [10.1038/nri2395](https://doi.org/10.1038/nri2395).
23. V. K. Harris, Q. J. Yan, T. Vyshkina et al. Clinical and pathological effects of intrathecal injection of mesenchymal stem cell-derived neural progenitors in an experimental model of multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2012. 313 (1—2). P. 167—177. DOI: [10.1016/j.jns.2011.08.036](https://doi.org/10.1016/j.jns.2011.08.036).
24. Pluchino S., Quattrini A., Brambilla E. et al. Injection of adult neurospheres induces recovery in a chronic model of multiple sclerosis. *Nature*. 2003. 422: 688—94. DOI: [10.1038/nature01552](https://doi.org/10.1038/nature01552).
25. Pluchino S., Gritti A., Blezer E. et al. Human neural stem cells ameliorate autoimmune encephalomyelitis in non-human primates. *Ann Neurol*. 2009. 66: 343—54. DOI: [10.1002/ana.21745](https://doi.org/10.1002/ana.21745).
26. T. Ben-Hur, O. Einstein, R. Mizrachi-Kol et al. Transplanted multipotential neural precursor cells migrate into the inflamed white matter in response to experimental autoimmune encephalomyelitis. *Glia*. 2003. No. 41. P. 73—80. DOI: [10.1002/glia.10159](https://doi.org/10.1002/glia.10159).
27. Karussis D., Petrou P., Kassis I. Clinical experience with stem cells and other cell therapies in neurological diseases. *J Neurol Sci*. 2013. 324 (1—2). P. 1—9. DOI: [10.1016/j.jns.2012.09.031](https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.09.031).
28. J. Chen, Y. Li, L. Wang et al. Therapeutic benefit of intracerebral transplantation of bone marrow stromal cells after cerebral ischemia in rats. *J Neurol Sci*. 2001. 189 (1—2). P. 49—57. DOI: [10.1016/s0022-510x\(01\)00557-3](https://doi.org/10.1016/s0022-510x(01)00557-3).
29. D. Karussis, C. Karageorgiou, A. Vaknin-Dembinsky et al. Safety and immunological effects of mesenchymal stem cell transplantation in patients with multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol*. 2010. No. 67 (10). P. 1187—1194. DOI: [10.1001/archneurol.2010.248](https://doi.org/10.1001/archneurol.2010.248).
30. P. H. Lee, J. E. Lee, H. S. Kim et al. A randomized trial of mesenchymal stem cells in multiple system atrophy. *Ann Neurol*. 2012. Vol. 72, Issue 1. P. 32—40. DOI: [10.1002/ana.23612](https://doi.org/10.1002/ana.23612).
31. P. Petrou, Y. Gothelf, Z. Argov et al. Safety and clinical effects of mesenchymal stem cells secreting neurotrophic factor transplantation in patients with amyotrophic lateral sclerosis: results of phase 1/2 and 2a clinical trials. *JAMA Neurol*. 2016. 73 (3). P. 337—344. DOI: [10.1001/jamaneurol.2015.4321](https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.4321).
32. D. Karussis, I. Kassis, B. G. Kurkalli, S. Slavin, Immunomodulation and neuroprotection with mesenchymal bone marrow stem cells (MSCs): a proposed treatment for multiple sclerosis and other neuroimmunological/neurodegenerative diseases. *J Neurol Sci*. 2008. Vol. 265, Issues 1—2. P. 131—135. DOI: [10.1016/j.jns.2007.05.005](https://doi.org/10.1016/j.jns.2007.05.005).
33. Berry J. D., Cudkowicz M. E., Windebank A. J et al. NuRow, phase 2, randomized, clinical trial in patients with ALS: safety, clinical, biomarker results. *Neurology*. 2019. 93 (24): e2294—e2305. DOI: [10.1212/WNL.00000000000008620](https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000008620).
34. J. D. Glass, V. S. Hertzberg, N. M. Boulis et al. Transplantation of spinal cord-derived neural stem cells for ALS: analysis of phase 1 and 2 trials. *Neurology*. 2016. 87 (4). P. 392—400. DOI: [10.1212/WNL.00000000000002889](https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000002889).
35. V. K. Harris, J. Stark, T. Vyshkina et al. Phase I trial of intrathecal mesenchymal stem cell-derived neural progenitors in progressive multiple sclerosis. *EBioMedicine*. 2018. No. 29. P. 23—30. DOI: [10.1016/j.ebiom.2018.02.002](https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2018.02.002).
36. P. M. Connick, C. Crawley, D. J. Webber et al. Autologous mesenchymal stem cells for the treatment of secondary progressive multiple sclerosis: an open-label phase 2a proof-of-concept study. *Lancet Neurol*. 2012. Vol. 11, Issue 2. P. 150—156. DOI: [10.1016/S1474-4422\(11\)70305-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(11)70305-2).
37. O. Fernandez, G. Izquierdo, V. Fernandez et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells (AdMSC) for the treatment of secondary-progressive multiple sclerosis: a triple blinded, placebo controlled, randomized phase I/II safety and feasibility study. *PLoS ONE*. 2018. 13 (5): e0195891. DOI: [10.1371/journal.pone.0195891](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195891).
38. S. Llufrí, M. Sepúlveda, Y. Blanco et al. Randomized placebo-controlled phase II trial of autologous mesenchymal stem cells in multiple sclerosis. *PLoS ONE*. 2014. 9 (12): e113936. DOI: [10.1371/journal.pone.0113936](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113936).
39. F. D. Lublin, J. D. Bowen, J. Huddleston et al. Human placenta-derived cells (PDA-001) for the treatment of adults with multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled, multiple-dose study. *Mult Scler Relat Disord*. 2014. Vol. 3, Issue 6. P. 696—704. DOI: [10.1016/j.msard.2014.08.002](https://doi.org/10.1016/j.msard.2014.08.002).
40. P. Petrou, I. Kassis, N. Levin et al. Beneficial effects of autologous mesenchymal stem cell transplantation in active progressive multiple sclerosis. *Brain*. 2020. 143 (12). P. 3574—3588. DOI: [10.1093/brain/awaa333](https://doi.org/10.1093/brain/awaa333).
41. Voloshina N. P., Vasilovskiy V. V., Mikulinskiy Yu. E., Schegelskaya E. A. Autoterapiya kletkami stromy kostnogo mozga (KSKM), indutsirovannyimi v nervnyie, bolnyh s hronicheskimi zaboлевaniyami TsNS (rasseyannyiy skleroz, bolezni Parkinsona). *Ukrainskyi neirokhirurhichnyi zhurnal*. 2003. No. 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/autoterapiya-kletkami-stromy-kostnogo-mozga-indutsirovannyimi-v-nervnye-bolnyh-s-hronicheskimi-zaboлевaniyami-tsns-rasseyannyiy-skleroz>.
42. E. Eggenhofer, V. Benseler, A. Kroemer et al. Mesenchymal stem cells are short-lived and do not migrate beyond the lungs after intravenous infusion. *Front Immunol*. 2012. Vol. 3: 297. DOI: [10.3389/fimmu.2012.00297](https://doi.org/10.3389/fimmu.2012.00297).
43. Voloshyna N. P., Vasylovskiy V. V., Mikulynskiy Yu. Yu., Shchhehelska O. A. Patent UA 68711 A. «Sposib likuvannia khvorykh na rozsiiani skleroz» vid 02.10.2003. Kyiv. Ukrpatent.
44. Voloshina N. P., Vasilovskiy V. V. Eticheskije voprosy v lechenii bolnyh rasseyannyim sklerozom (autoterapiya stromalnymi kletkami kostnogo mozga, indutsirovannyimi v nervnyie). *Kultura narodov Prichernomorya*. 2004. No. 56. T. 2. R. 185—186.

Надійшла до редакції 30.12.2021

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА «ІНСТИТУТ НЕВРОЛОГІЇ, ПСИХІАТРІЇ ТА НАРКОЛОГІЇ
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

**ПРОТОКОЛ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РОЗСІЯНИЙ СКЛЕРОЗ
ВВЕДЕННЯМ КЛІТИН СТРОМИ КІСТКОВОГО МОЗКУ (КСКМ) В УМОВАХ
ДУ «ІНСТИТУТ НЕВРОЛОГІЇ, ПСИХІАТРІЇ ТА НАРКОЛОГІЇ НАМН УКРАЇНИ»**

Діагноз: розсіяний склероз (РС).

Код за МКХ 10: G35.0.

Категорія пацієнтів: хворі на РС.

Протокол призначений для лікарів, які лікують пацієнтів з РС.

Мета протоколу: створення алгоритму терапії РС методом введення клітин строми кісткового мозку (КСКМ), уповільнення запалення, прогресування захворювання, зменшення інвалідизації хворих на РС.

Розробники:

Волошина Наталія Петрівна — завідувач відділу аутоімунних і дегенеративних захворювань нервової системи ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України» (ДУ «ІНПН НАМН України»), доктор медичних наук, професор

Василовський Віталій Вадимович — завідувач відділення аутоімунних та дегенеративних захворювань нервової системи ДУ «ІНПН НАМН України», доктор медичних наук

Черненко Максим Євгенович — старший науковий співробітник відділу аутоімунних і дегенеративних захворювань нервової системи ДУ «ІНПН НАМН України», доктор медичних наук

1. Загальна частина

Розсіяний склероз — це запальне, демієлінізуюче та одночасно дегенеративне захворювання, яке характеризується значною поширеністю, частим ураженням осіб молодого працездатного віку, хронічним, прогресуючим перебігом, тимчасовою та стійкою втратою працездатності, зниженням якості життя, що зумовлює велику медико-соціальну значущість проблеми. Частота виникнення РС варіює і в середньому досягає 8—10 нових випадків на 100 тис. населення. У світі налічується понад 2,5 млн хворих на РС, у Європі — понад 700 тис. осіб. У різних країнах поширеність РС є неоднорідною та становить від 50 до 300 пацієнтів на 100 тис. населення. Україна увійшла в зону високого ризику захворюваності на РС. Поширеність РС в Україні 2017 року досягла 49,16 на 100 тис. населення. Кількість хворих на РС в Україні (на 01.01.2018 р.) дорівнює 20 934, з них 16 368 — працездатного віку. Щороку кількість нових випадків РС становить понад 1000. Через те, що немає єдиного Всеукраїнського реєстру, а також з огляду на несвоєчасну діагностику РС, кількість хворих на сьогодні може бути набагато більшою [1].

У більшості пацієнтів, у яких хвороба починається з ремітуюче-рецидивуючого (РРРС), в подальшому (35—50 %) трансформується у вторинно-прогресуючий (ВПРС). У 10—15 % пацієнтів спостерігається первинно-прогресуючий (ППРС), при якому відбувається прогресування захворювання з самого початку без виникнення ремісій та загострень. Значущою невіршеною проблемою сучасної неврології є лікування саме прогресуючого РС, при якому поступово, а у деяких випадках — дуже швидко, накопичується незворотний неврологічний дефіцит, що призводить до стійкої інвалідизації хворого.

Прогресування визначається як мінімальне збільшення за шкалою EDSS (Expanded Disability Status Scale) на 1,0 від вихідного (від 0 до 5,0 балів) або на 0,5 від вихідного бала, який був більше ніж 5,5 балів [2].

З метою лікування пацієнтів з ВПРС традиційно призначають препарати так званої базисної терапії: інтерферон бета-1α, 44 мкг (12 млн МО) підшкірно (п/ш) три рази на тиждень або інтерферон бета-1β 0,25 (8 млн МО) п/ш через день [3].

Проте останнім часом доведено, що для лікування ВПРС більш доцільним є призначення одразу препаратів високоефективної ланки у вигляді так званої індукційної схеми терапії. Зареєстрованими в Україні препаратами для лікування ВПРС є окреліумаб та мітоксантрон. Окреліумаб призначають за схемою: 300 мг внутрішньовенно (в/в) крапельно, через два тижні введення у дозі 300 мг повторюють, потім призначають 600 мг в/в крапельно кожні півроку. Мітоксантрон призначають у дозі 12 мг/м² і вводять кожні 3 місяці. Загальна кумулятивна доза препарату є індивідуальною, але у середньому дорівнює 100—120 мг [3, 4].

У хворих з ППРС єдиним препаратом з доведеною ефективністю є окреліумаб. Проте навіть призначення високоефективної ланки хворобо-модифікуючої терапії далеко не завжди зупиняє накопичення неврологічного дефіциту, а лише уповільнює розвиток неминучої інвалідизації хворого [3, 5].

2. Теоретичне обґрунтування методу та світовий досвід

Клітини строми кісткового мозку (КСКМ) є негематопоетичними стромальними клітинами, які містяться переважно у речовині кісткового мозку, а також у жировій та інших тканинах. Їхня класична

роль — підтримувати кровотворення та продукування клітин мезодермального походження. Дослідження показали, що КСКМ мають імуномодулюючу і нейротрофічну дію [6—11]. У доклінічних дослідженнях показано, що внутрішньовенне та інтратекальне введення КСКМ пригнічує експериментальний аутоімунний енцефаломієліт і підтримує ремієлінізацію після травми хребта, ішемії мозку або індукованої демієлінізації [12—20]. Деякі невеликі, переважно відкриті, клінічні випробування повідомили ознаки сприятливих ефектів лікування КСКМ при інсульті, мультисистемній атрофії, РС та бічному аміотрофічному склерозі [20—28]. В дослідженні, що ґрунтувалося на даних, отриманих під час досліджування експериментального аутоімунного енцефаломієліту, комбіноване інтратекальне та внутрішньовенне введення використовували для потенціювання терапевтичного ефекту завдяки надходженню КСКМ до центральної нервової системи як через спинномозкову рідину, так і велике коло кровообігу. Введені КСКМ, які були мічені суперпарамагнітним ферум оксидом, можна було візуалізувати за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ) у потиличних рогах шлуночків, мозкових оболонках, субарахноїдальному просторі та спинному мозку, що вказує на можливість міграцію введених КСКМ у ці ділянки [29—33]. Під час проведення подвійного сліпого дослідження фази II вивчали ефективність трансплантації КСКМ при прогресуючому РС. Доведено, що аутологічна інтратекальна трансплантація КСКМ була безпечною і спричиняла стійкі клінічні позитивні ефекти. Виявлено, що інтратекальне введення — більш ефективне, ніж внутрішньовенне. Максимальний позитивний ефект зберігався протягом 1—3 місяців після введення [34—36]. Світові дослідження показали, що інтратекальне та внутрішньовенне введення КСКМ у хворих на РС було безпечним та мало позитивний клінічний ефект [37—47].

Критерії включення в програму терапії КСКМ

1. Встановлений діагноз РРРС, ВПРС, ППРС за критеріями McDonald (2017 р.).
2. Вік пацієнтів — від 18 до 65 років.
3. Інвалідизація за розширеною шкалою оцінки ступеню інвалідизації (Expanded Disability Status Scale, EDSS) — від 3,5 до 7,5 балів.
4. Немає ефекту від попереднього лікування або неможливість проведення як базисної, так і високоефективної терапії.
5. Немає ВІЛ-інфекції, вірусів гепатиту В, С.
6. Підписання інформованої згоди на участь в програмі терапії КСКМ.

4. Критерії виключення

1. Пацієнти, які не підпадають під критерії McDonald (2017 р.).
2. Інвалідизація за EDSS < 3,5 та > 7,5 балів.
3. Пацієнти, які страждають на серйозну серцеву, ниркову або печінкову недостатність або іншими

захворюваннями, які будуть заважати узяти участь у програмі терапії КСКМ.

4. Пацієнти з активними інфекціями.

5. Пацієнти з когнітивним зниженням, які не здатні зрозуміти та підписати інформовану згоду, та пацієнти, які не можуть фізично підписати інформовану згоду.

6. Вагітність та годування грудьми.

5. Методика терапії КСКМ

Спосіб використання методики складається з декількох етапів:

1) Забір у пацієнта кістково-губчатого трансплантата здійснюють в умовах операційної, з дотриманням усіх правил асептики та антисептики та умов збереження біоматеріалу, у вигляді операції відкритої біопсії клубової кістки, операцію проводять під місцевою анестезією (лідокан, новокаїн) з застосуванням заспокійливих засобів. До проведення забору всі пацієнти мають бути обстежені на ВІЛ-інфекцію, віруси гепатиту В та С.

2) Біотехнологічне виокремлення та розмноження клітин строми кісткового мозку людини виконують в умовах лабораторії ТОВ «Біоцел».

3) Трансплантація КСКМ, індукованих у нервові клітини, в умовах операційної (маніпуляційної) за допомогою ендолумбального введення. Під час першого введення пацієнт отримує 1×10^6 млн клітин на кілограм маси тіла, інтратекально (через стандартну лумбальну пункцію). Наступні введення планують з інтервалами 6 місяців. Кількість введень залежить від переносимості / ефективності лікування, в середньому два на рік [20, 38].

6. Оцінка ефективності лікування

1. Динаміка клініко-неврологічного стану пацієнта.
2. Кількість загострень РС з урахуванням тривалості і важкості та часу до першого загострення.
3. Прогресування інвалідизації за шкалою EDSS.
4. Функціональна оцінка за шкалою функціональних систем (Functional system, FS) (Kurtzke J. F., 1983).
5. Кількість, поширеність і активність вогнищ на МРТ; вираженість атрофічних змін.
6. Оцінка рівня легких ланцюгів нейрофіламентів у крові та лікворі.

7. Очікувані небажані явища

Згідно з даними світових досліджень, серйозних небажаних явищ під час проведення терапії КСКМ не спостерігалось. Усі небажані явища були пов'язані з інтратекальним або комбінованим введенням КСКМ, мали транзиторний характер та зникали протягом 1—7 днів.

Серед потенційних небажаних явищ можна очікувати:

1. Запальні захворювання оболонок і мозкових структур, періостити, остеомієліти, абсцеси, які можуть виникнути у разі неправильного виконання хірургічних маніпуляцій, при порушенні правил асептики та антисептики;

2. Постпункційний головний біль, біль у спині у місці введення;
3. Підвищення температури тіла до субфебрильних величин.

8. Очікувані результати

Перспективною сильною стороною цієї методики є застосування терапії КСКМ при прогресуючому перебігу РС за умов неефективності або неможливості застосовування препаратів обох ланок терапії.

У результаті проведення курсу терапії очікується стабілізація патологічного процесу, зменшення кількості загострень, регрес неврологічної симптоматики (за шкалою EDSS), а також стабілізація МР-томографічної картини захворювання.

Список використаної літератури

1. Розсіяний склероз в Україні: персоналізована стратегія лікування / Т. М. Муратова, Т. І. Негрич, Н. П. Волошина [та ін.] // Здоров'я України. 2020. № 2. С. 14—16. URL: <https://health-ua.com/multimedia/5/0/2/7/4/1593093235.pdf>.
2. Disease Progression in Multiple Sclerosis: A Literature Review Exploring Patient Perspectives / E. G. Celius, H. Thompson, M. Pontaga [et al.] // Patient Prefer Adherence. 2021. Vol. 15. P. 15—27. DOI: 10.2147/PPA.S268829.
3. ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis / X. Montalban, R. Gold, A. J. Thompson [et al.] // Mult. Scler. 2018. No. 24(2). P. 96—120. DOI: 10.1177/1352458517751049.
4. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial / H. P. Hartung, R. Gonsette, N. Konig [et al.] // Lancet. 2002. No. 360 (9350). P. 2018—2025. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)12023-X.
5. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis / X. Montalban, S. L. Hauser, L. Kappos [et al.] // N Engl J Med. 2017. No. 376 (3). P. 209—210. DOI: 10.1056/NEJMoa1606468.
6. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells / M. F. Pittenger, A. M. Mackay, S. C. Beck [et al.] // Science. 1999. Vol. 284. P. 143—147. DOI: 10.1126/science.284.5411.143.
7. Human mesenchymal stem cells express neural genes, suggesting a neural predisposition / N. R. Blondheim, Y. S. Levy, T. Ben-Zur [et al.] // Stem Cells Dev. 2006. Vol. 15, no. 2. P. 141—164. DOI: 10.1089/scd.2006.15.141.
8. Kassis I. Bone marrow mesenchymal stem cells: agents of immunomodulation and neuroprotection / I. Kassis, A. Vaknin-Dembinsky, D. Karussis // Curr Stem Cell Res Ther. 2011. Vol. 6, Issue 1. P. 63—68. DOI: 10.2174/157488811794480762.
9. Uccelli A. Mesenchymal stem cells: a new strategy for immunosuppression? / A. Uccelli, V. Pistoia, L. Moretta // Trends Immunol. 2007. Vol. 28, Issue 5. P. 219—226. DOI: 10.1016/j.it.2007.03.001.
10. Ben-Hur T. Immunomodulation by neural stem cells / T. Ben-Hur // J Neurol Sci. 2008. No. 265 (1—2). P. 102—104. DOI: 10.1016/j.jns.2007.05.007.
11. Nauta A. J. Immunomodulatory properties of mesenchymal stromal cells / A. J. Nauta, W. E. Fibbe // Blood. 2007. No. 110 (10). P. 3499—3506. DOI: 10.1182/blood-2007-02-069716.
12. Neuroprotection and immunomodulation with mesenchymal stem cells in chronic experimental autoimmune encephalomyelitis / I. Kassis, N. Grigoriadis, B. Gowda-Kurkalli [et al.] // Arch Neurol. 2008. No. 65 (6). P. 753—761. DOI: 10.1001/archneur.65.6.753.
13. Mesenchymal stem cells ameliorate experimental autoimmune encephalomyelitis inducing T-cell anergy / E. Zappia, S. Casazza, E. Pedemonte [et al.] // Blood. 2005. Vol. 106, Issue 5. P. 1755—1761. DOI: 10.1182/blood-2005-04-1496.
14. Uccelli A. Mesenchymal stem cells in health and disease / A. Uccelli, L. Moretta, V. Pistoia // Nat Rev Immunol. 2008. No. 8 (9). P. 726—736. DOI: 10.1038/nri2395.
15. Clinical and pathological effects of intrathecal injection of mesenchymal stem cell-derived neural progenitors in an experimental model of multiple sclerosis / V. K. Harris, Q. J. Yan, T. Vyshkina [et al.] // J Neurol Sci. 2012. No. 313 (1-2). P. 167—177. DOI: 10.1016/j.jns.2011.08.036.
16. Uccelli A. Mesenchymal stem cells for the treatment of multiple sclerosis and other neurological diseases / A. Uccelli, A. Laroni, M. S. Freedman // Lancet Neurol. 2011. No. 10 (7). P. 649—656. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70121-1.
17. Injection of adult neurospheres induces recovery in a chronic model of multiple sclerosis / S. Pluchino, A. Quattrini, E. Brambilla [et al.] // Nature. 2003. 422: 688—94. DOI: 10.1038/nature01552.
18. Human neural stem cells ameliorate autoimmune encephalomyelitis in non-human primates / S. Pluchino, E. Blezer, S. Amadio [et al.] // Ann Neurol. 2009. No. 66 (3). P. 343—354. DOI: 10.1002/ana.21745.
19. Transplanted multipotential neural precursor cells migrate into the inflamed white matter in response to experimental autoimmune encephalomyelitis / T. Ben-Hur, O. Einstein, R. Mizrahi-Kol [et al.] // Glia. 2003. Vol. 41, Issue 1. P. 73—80. DOI: 10.1002/glia.10159.
20. Karussis D. Clinical experience with stem cells and other cell therapies in neurological diseases / D. Karussis, P. Petrou, I. Kassis // J Neurol Sci. 2013. Vol. 324. P. 1—9. DOI: 10.1016/j.jns.2012.09.031.
21. Therapeutic benefit of intracerebral transplantation of bone marrow stromal cells after cerebral ischemia in rats / J. Chen, Y. Li, L. Wang, M. Lu [et al.] // J Neurol Sci. 2001. Vol. 189. P. 49—57. DOI: 10.1016/S0022-510X(01)00557-3.
22. Safety and immunological effects of mesenchymal stem cell transplantation in patients with multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis / D. Karussis, C. Karageorgiou, A. Vaknin-Dembinsky [et al.] // Arch Neurol. 2010. 67 (10). P. 1187—1194. DOI: 10.1001/archneurol.2010.248.
23. A randomized trial of mesenchymal stem cells in multiple system atrophy / P. H. Lee, J. E. Lee, H. S. Kim [et al.] // Ann Neurol. 2012. 72 (1). P. 32—40. DOI: 10.1002/ana.23612.
24. Safety and clinical effects of mesenchymal stem cells secreting neurotrophic factor transplantation in patients with amyotrophic lateral sclerosis: results of phase 1/2 and 2a clinical trials / P. Petrou, Y. Gothelf, Z. Argov [et al.] // JAMA Neurol. 2016. 73 (3). P. 337—344. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.4321.
25. NurOwn, phase 2, randomized, clinical trial in patients with ALS: safety, clinical, biomarker results / J. D. Berry, M. E. Cudkovic, A. J. Windebank [et al.] // Neurology. 2019. 93 (24). P. 2294—2305. DOI: 10.1212/WNL.00000000000008620.
26. Immunomodulation and neuroprotection with mesenchymal bone marrow stem cells (MSCs): a proposed treatment for multiple sclerosis and other neuroimmunological/neurodegenerative diseases / [D. Karussis, I. Kassis, B. G. Kurkalli, S. Slavin] // J Neurol Sci. 2008. Vol. 265, Issues 1—2. P. 131—135. DOI: 10.1016/j.jns.2007.05.005.
27. Transplantation of spinal cord-derived neural stem cells for ALS: analysis of phase 1 and 2 trials / J. D. Glass, V. S. Hertzberg, N. M. Boulis [et al.] // Neurology. 2016. 87 (4). P. 392—400. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002889.
28. Волошина Н. П., Василовский В. В., Микулинский Ю. Е., Щегельская Е. А. Аутотерапия клетками стромы костного

мозга (КСКМ), індуктованими в нервные, больных с хроническими заболеваниями ЦНС (рассеянный склероз, болезнь Паркинсона) // Український нейрохірургічний журнал. 2003. № 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/autoterapiya-kletkami-stromy-kostnogo-mozga-indutsirovannymi-v-nervnye-bolnyh-s-hronicheskimi-zabolevaniyami-tsns-rasseyannyi-skleroz>.

29. Phase I trial of intrathecal mesenchymal stem cell-derived neural progenitors in progressive multiple sclerosis / V. K. Harris, J. Stark, T. Vyshkina [et al.] // EBioMedicine. 2018. No. 29. P. 23—30. DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.02.002.

30. Mesenchymal stem cells are short-lived and do not migrate beyond the lungs after intravenous infusion / E. Eggenhofer, V. Benseler, A. Kroemer [et al.] // Front Immunol. 2012. No. 3. P. 297. DOI: 10.3389/fimmu.2012.00297.

31. Волошина Н. П., Василювський В. В., Мікулинський Ю. Ю., Щегельська О. А. «Спосіб лікування хворих на розсіяний склероз» від 02.10.2003. Київ. Укрпатент. Патент UA 68711 A.

32. Волошина Н. П. Этические вопросы в лечении больных рассеянным склерозом (аутотерапия стромальными клетками костного мозга, индуцированными в нервные) / Н. П. Волошина, В. В. Василювський // Культура народов Причерноморья. 2004. № 56. Т. 2. P. 185—186.

33. Karussis D. The potential use of stem cells in multiple sclerosis: an overview of the preclinical experience / D. Karussis, I. Kassir // Clin Neurol Neurosurg. 2008. No. 110 (9). P. 889—896. DOI: 10.1016/j.clineuro.2008.02.008.

34. Autologous mesenchymal stem cells for the treatment of secondary progressive multiple sclerosis: an open-label phase 2a proof-of-concept study / P. M. Connick, C. Crawley, D. J. Webber [et al.] // Lancet Neurol. 2012. No. 11 (2). P. 150—156. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70305-2.

35. Adipose-derived mesenchymal stem cells (AdMSC) for the treatment of secondary-progressive multiple sclerosis: a triple blinded, placebo controlled, randomized phase I/II safety and feasibility study / O. Fernandez, G. Izquierdo, V. Fernandez [et al.] // PLoS ONE. 2018. No. 13 (5): e0195891. DOI: 10.1371/journal.pone.0195891.

36. Randomized placebo-controlled phase II trial of autologous mesenchymal stem cells in multiple sclerosis / S. Lufriu, M. Sepulveda, Y. Blanco [et al.] // PLoS ONE. 2014. No. 9 (12): e113936. DOI: 10.1371/journal.pone.0113936.

37. Human placenta-derived cells (PDA-001) for the treatment of adults with multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled, multiple-dose study / F. D. Lublin, J. D. Bowen, J. Huddlestone [et al.] // Mult Scler Relat Disord. 2014. Vol. 3, Issue 6. P. 696—704. DOI: 10.1016/j.msard.2014.08.002.

38. Beneficial effects of autologous mesenchymal stem cell transplantation in active progressive multiple sclerosis / P. Petrou, I. Kassir, N. Levin [et al.] // Brain. 2020. No. 143 (12). P. 3574—3588. DOI: 10.1093/brain/awaa333.

39. Inflammatory cortical demyelination in early multiple sclerosis / C. F. Lucchinetti, B. F. Popescu, R. F. Bunyan [et al.] // J Med. 2011. No. 365 (23). P. 2188—2197. DOI: 10.1056/NEJMoa1100648.

40. Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology / R. Magliozzi, O. Howell, A. Vora [et al.] // Brain. 2007. No. 130 (Pt. 4). P. 1089—1104. DOI: 10.1093/brain/awm038.

41. Reich D. S. Multiple sclerosis / D. S. Reich, C. F. Lucchinetti, and P. A. Calabresi // J Med. 2018. No. 378 (2). P. 169—180. DOI: 10.1056/NEJMra1401483.

42. The molecular basis for remyelination failure in multiple sclerosis / J. Gruchot, V. Weyers, P. Göttele [et al.] // Cells. 2019. No. 8 (8). P. 825. DOI: 10.3390/cells8080825.

43. Karussis D. Immunotherapy of multiple sclerosis: the state of the art // BioDrugs. 2013. No. 27 (2). P. 113—148. DOI: 10.1007/s40259-013-0011-z.

44. The therapeutic potential of mesenchymal stem cell transplantation as a treatment for multiple sclerosis: consensus report of the International MSCT Study Group / M. S. Freedman, A. Bar-Or, H. L. Atkins [et al.] // Mult Scler. 2010. No. 16 (4). P. 503—510. DOI: 10.1177/1352458509359727.

45. International Conference on Cell-Based Therapies for Multiple Sclerosis. Cell-based therapeutic strategies for multiple sclerosis / N. J. Scolding, M. Pasquini, S. C. Reingold, J. A. Cohen // Brain. 2017. Vol. 140, Issue 11. P. 2776—2796. DOI: 10.1093/brain/awx154.

46. Pluchino S. The therapeutic plasticity of neural stem/precursor cells in multiple sclerosis / S. Pluchino, G. Martino // J Neurol Sci. 2008. No. 265 (1-2). P. 105—110. DOI: 10.1016/j.jns.2007.07.020.

47. Clinical feasibility of umbilical cord tissue-derived mesenchymal stem cells in the treatment of multiple sclerosis / N. H. Riordan, I. Morales, G. Fernandez [et al.] // J Transl Med. 2018. No. 16 (1). P. 57. DOI: 10.1186/s12967-018-1433-7.

References

1. Muratova T. M., Nehrych T. I., Voloshyna N. P. та ін. Розсіяний склероз в Україні: персоналізована стратегія лікування. Здоров'я України. 2020. No. 2. S. 14—16. URL: <https://health-ua.com/multimedia/5/0/2/7/4/1593093235.pdf>.

2. E. G. Celius, H. Thompson, M. Pontaga [et al.] Disease Progression in Multiple Sclerosis: A Literature Review Exploring Patient Perspectives. Patient Prefer Adherence. 2021. Vol. 15. P. 15—27. DOI: 10.2147/PPA.S268829.

3. X. Montalban, R. Gold, A. J. Thompson et al.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. Mult. Scler. 2018. No. 24(2). P. 96—120. DOI: 10.1177/1352458517751049.

4. H. P. Hartung, R. Gonsette, N. König et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. Lancet. 2002. No. 360 (9350). P. 2018—2025. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)12023-X.

5. X. Montalban, S. L. Hauser, L. Kappos et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. N Engl J Med. 2017. No. 376 (3). P. 209—210. DOI: 10.1056/NEJMoa1606468.

6. M. F. Pittenger, A. M. Mackay, S. C. Beck et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. Science. 1999. Vol. 284. P. 143—147. DOI: 10.1126/science.284.5411.143.

7. N. R. Blondheim, Y. S. Levy, T. Ben-Zur et al. Human mesenchymal stem cells express neural genes, suggesting a neural predisposition. Stem Cells Dev. 2006. Vol. 15, no. 2. P. 141—164. DOI: 10.1089/scd.2006.15.141.

8. Kassir I., Vaknin-Dembinsky A., Karussis D. Bone marrow mesenchymal stem cells: agents of immunomodulation and neuroprotection. Curr Stem Cell Res Ther. 2011. Vol. 6, Issue 1. P. 63—68. DOI: 10.2174/157488811794480762.

9. Uccelli A., Pistoia V., Moretta L. Mesenchymal stem cells: a new strategy for immunosuppression? Trends Immunol. 2007. Vol. 28, Issue 5. P. 219—226. DOI: 10.1016/j.it.2007.03.001.

10. Ben-Hur T. Immunomodulation by neural stem cells. J Neurol Sci. 2008. No. 265 (1-2). P. 102—104. DOI: 10.1016/j.jns.2007.05.007.

11. Nauta A. J., Fibbe W. E. Immunomodulatory properties of mesenchymal stromal cells. Blood. 2007. No. 110 (10). P. 3499—3506. DOI: 10.1182/blood-2007-02-069716.

12. I. Kassir, N. Grigoriadis, B. Gowda-Kurkalli et al. Neuroprotection and immunomodulation with mesenchymal stem

cells in chronic experimental autoimmune encephalomyelitis. *Arch Neurol*. 2008. No. 65 (6). P. 753—761. DOI: 10.1001/archneur.65.6.753.

13. E. Zappia, S. Casazza, E. Pedemonte et al. Mesenchymal stem cells ameliorate experimental autoimmune encephalomyelitis inducing T-cell anergy. *Blood*. 2005. Vol. 106, Issue 5. P. 1755—1761. DOI: 10.1182/blood-2005-04-1496.

14. Uccelli A., Moretta L., Pistoia V. Mesenchymal stem cells in health and disease. *Nat Rev Immunol*. 2008. No. 8 (9). P. 726—736. DOI: 10.1038/nri2395.

15. V. K. Harris, Q. J. Yan, T. Vyshkina et al. Clinical and pathological effects of intrathecal injection of mesenchymal stem cell-derived neural progenitors in an experimental model of multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2012. No. 313 (1-2). P. 167—177. DOI: 10.1016/j.jns.2011.08.036.

16. Antonio Uccelli, Alice Laroni, Mark S Freedman, Mesenchymal stem cells for the treatment of multiple sclerosis and other neurological diseases. *Lancet Neurol*. 2011. No. 10 (7). P. 649—656. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70121-1.

17. S. Pluchino, A. Quattrini, E. Brambilla et al. Injection of adult neurospheres induces recovery in a chronic model of multiple sclerosis. *Nature*. 2003. 422: 688—94. DOI: 10.1038/nature01552.

18. S. Pluchino, E. Blezer, S. Amadio et al. Human neural stem cells ameliorate autoimmune encephalomyelitis in non-human primates. *Ann Neurol*. 2009. No. 66 (3). P. 343—354. DOI: 10.1002/ana.21745.

19. T. Ben-Hur, O. Einstein, R. Mizrahi-Kol et al. Transplanted multipotential neural precursor cells migrate into the inflamed white matter in response to experimental autoimmune encephalomyelitis. *Glia*. 2003. Vol. 41, Issue 1. P. 73—80. DOI: 10.1002/glia.10159.

20. Dimitrios Karussis, Panayiota Petrou, Ibrahim Kassis, Clinical experience with stem cells and other cell therapies in neurological diseases. *J Neurol Sci*. 2013. Vol. 324. P. 1—9. DOI: 10.1016/j.jns.2012.09.031.

21. J. Chen, Y. Li, L. Wang, M. Lu et al. Therapeutic benefit of intracerebral transplantation of bone marrow stromal cells after cerebral ischemia in rats. *J Neurol Sci*. 2001. Vol. 189. P. 49—57. DOI: 10.1016/S0022-510X(01)00557-3.22.

D. Karussis, C. Karageorgiou, A. Vaknin-Dembinsky et al. Safety and immunological effects of mesenchymal stem cell transplantation in patients with multiple sclerosis and amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol*. 2010. 67 (10). P. 1187—1194. DOI: 10.1001/archneur.2010.248.

23. P. H. Lee, J. E. Lee, H. S. Kim et al. A randomized trial of mesenchymal stem cells in multiple system atrophy. *Ann Neurol*. 2012. 72 (1). P. 32—40. DOI: 10.1002/ana.23612.

24. P. Petrou, Y. Gothelf, Z. Argov et al. Safety and clinical effects of mesenchymal stem cells secreting neurotrophic factor transplantation in patients with amyotrophic lateral sclerosis: results of phase 1/2 and 2a clinical trials. *JAMA Neurol*. 2016. 73 (3). P. 337—344. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.4321.

25. J. D. Berry, M. E. Cudkowicz, A. J. Windebank et al. NurOwn, phase 2, randomized, clinical trial in patients with ALS: safety, clinical, biomarker results. *Neurology*. 2019. 93 (24). P. 2294—2305. DOI: 10.1212/WNL.0000000000008620.

26. D. Karussis, I. Kassis, B. G. Kurkalli, S. Slavin, Immunomodulation and neuroprotection with mesenchymal bone marrow stem cells (MSCs): a proposed treatment for multiple sclerosis and other neuroimmunological/neurodegenerative diseases. *J Neurol Sci*. 2008. Vol. 265, Issues 1—2. 265. P. 131—135. DOI: 10.1016/j.jns.2007.05.005.

27. J. D. Glass, V. S. Hertzberg, N. M. Boulis et al. Transplantation of spinal cord-derived neural stem cells for ALS: analysis

of phase 1 and 2 trials. *Neurology*. 2016. 87 (4). P. 392—400. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002889.

28. Voloshina N. P., Vasilovskiy V. V., Mikulinskiy Yu. E., Schegelskaya E. A. Autoterapiya kletkami stromy kostnogo mozga (KSKM), indutsirovannymi v nervnyie, bolnyh s hronicheskimi zaboilevaniyami TsNS (rasseyannyi skleroz, bolezni Parkinsona). *Ukrainskyi neirokhirurhichnyi zhurnal*. 2003. No. 3. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/autoterapiya-kletkami-stromy-kostnogo-mozga-indutsirovannymi-v-nervnye-bolnyh-s-hronicheskimi-zaboilevaniyami-tsns-rasseyannyi-skleroz>.

29. V. K. Harris, J. Stark, T. Vyshkina et al. Phase I trial of intrathecal mesenchymal stem cell-derived neural progenitors in progressive multiple sclerosis. *EBioMedicine*. 2018. No. 29. P. 23—30. DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.02.002.

30. E. Eggenhofer, V. Benseler, A. Kroemer et al. Mesenchymal stem cells are short-lived and do not migrate beyond the lungs after intravenous infusion. *Front Immunol*. 2012. No. 3. P. 297. DOI: 10.3389/fimmu.2012.00297.

31. Voloshina N. P., Vasilovskiy V. V., Mikulinskiy Yu. Yu., Shchegelska O. A. «Sposib likuvannia khvorykh na rozsiiani skleroz» vid 02.10.2003. Kyiv. Ukrpatent. patent UA 68711 A.

32. Voloshina N. P., Vasilovskiy V. V. Eticheskoe voprosy v lechenii bolnyh rasseyannym sklerozom (autoterapiya stromalnymi kletkami kostnogo mozga, indutsirovannymi v nervnyie). *Kultura narodov Prichernomorya*. 2004. No. 56. T. 2. S. 185—186.

33. Karussis D., Kassis I. The potential use of stem cells in multiple sclerosis: an overview of the preclinical experience. *Clin Neurol Neurosurg*. 2008. No. 110 (9). P. 889—896. DOI: 10.1016/j.clineuro.2008.02.008.

34. P. M. Connick, C. Crawley, D. J. Webber et al. Autologous mesenchymal stem cells for the treatment of secondary progressive multiple sclerosis: an open-label phase 2a proof-of-concept study. *Lancet Neurol*. 2012. No. 11 (2). P. 150—156. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70305-2.

35. O. Fernandez, G. Izquierdo, V. Fernandez et al. Adipose-derived mesenchymal stem cells (AdMSC) for the treatment of secondary-progressive multiple sclerosis: a triple blinded, placebo controlled, randomized phase I/II safety and feasibility study. *PLoS ONE*. 2018. No. 13 (5): e0195891. DOI: 10.1371/journal.pone.0195891.

36. S. Llufrui, M. Sepulveda, Y. Blanco et al. Randomized placebo-controlled phase II trial of autologous mesenchymal stem cells in multiple sclerosis. *PLoS ONE*. 2014. No. 9 (12): e113936. DOI: 10.1371/journal.pone.0113936.

37. F. D. Lublin, J. D. Bowen, J. Huddlestone et al. Human placenta-derived cells (PDA-001) for the treatment of adults with multiple sclerosis: a randomized, placebo-controlled, multiple-dose study. *Mult Scler Relat Disord*. 2014. Vol. 3, Issue 6. P. 696—704. DOI: 10.1016/j.msard.2014.08.002.

38. P. Petrou, I. Kassis, N. Levin et al. Beneficial effects of autologous mesenchymal stem cell transplantation in active progressive multiple sclerosis. *Brain*. 2020. No. 143 (12). P. 3574—3588. DOI: 10.1093/brain/awaa333.

39. C. F. Lucchinetti, B. F. Popescu, R. F. Bunyan et al. Inflammatory cortical demyelination in early multiple sclerosis. *J Med*. 2011. No. 365 (23). P. 2188—2197. DOI: 10.1056/NEJMoa1100648.

40. R. Magliozzi, O. Howell, A. Vora et al. Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology. *Brain*. 2007. No. 130 (Pt. 4). P. 1089—1104. DOI: 10.1093/brain/awm038.

41. Reich D. S., Lucchinetti C. F., and Calabresi P. A. Multiple sclerosis. *J Med*. 2018. No. 378 (2). P. 169—180. DOI: 10.1056/NEJMra1401483.

42. J. Gruchot, V. Weyers, P. Gottle et al. The molecular basis for remyelination failure in multiple sclerosis. *Cells*. 2019. No. 8 (8). P. 825. DOI: 10.3390/cells8080825.

43. Karussis D. Immunotherapy of multiple sclerosis: the state of the art. *BioDrugs*. 2013. No. 27 (2). P. 113—148. DOI: 10.1007/s40259-013-0011-z.

44. M. S. Freedman, A. Bar-Or, H. L. Atkins et al. The therapeutic potential of mesenchymal stem cell transplantation as a treatment for multiple sclerosis: consensus report of the International MSCT Study Group. *Mult Scler*. 2010. No. 16 (4). P. 503—510. DOI: 10.1177/1352458509359727.

45. N. J. Scolding, M. Pasquini, S. C. Reingold, J. A. Cohen, International Conference on Cell-Based Therapies for Multiple

Sclerosis. Cell-based therapeutic strategies for multiple sclerosis. *Brain*. 2017. Vol. 140, Issue 11. P. 2776—2796. DOI: 10.1093/brain/awx154.

46. S. Pluchino, G. Martino, The therapeutic plasticity of neural stem/precursor cells in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2008. No. 265 (1—2). P. 105—110. DOI: 10.1016/j.jns.2007.07.020.

47. N. H. Riordan, I. Morales, G. Fernandez et al. Clinical feasibility of umbilical cord tissue-derived mesenchymal stem cells in the treatment of multiple sclerosis. *J Transl Med*. 2018. No. 16 (1). P. 57. DOI: 10.1186/s12967-018-1433-7.

Надійшла до редакції 30.12.2021