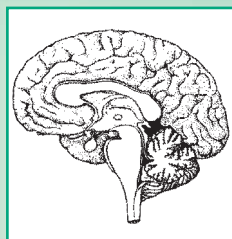


ISSN 2079-0325

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



Український ВІСНИК ПСИХОНЕВРОЛОГІЇ

Ukrains'kyi VISNYK PSYKHONEVROLOHII



- **Том 27, випуск 3 (100), 2019**
- **Volume 27, issue 3 (100), 2019**

DOI: <https://doi.org/10.36927/2079-0325-V27-is3-2019>

Український Вісник Психоневрології UKRAINS'KYI VISNYK PSYKHONEVROLOGII

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"

Головний редактор ВОЛОШИН П. В.

Chief Editor VOLOSHYN P. V.

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ:

Бітенський В. С. (м. Одеса, УКРАЇНА),
Аймедов К. В. (Одеса, УКРАЇНА),
Волошина Н. П. (м. Харків, УКРАЇНА),
Головченко Ю. І. (м. Київ, УКРАЇНА),
Григорова І. А. (м. Харків, УКРАЇНА),
Дзяк Л. А. (м. Дніпро, УКРАЇНА),
Зозуля І. С. (м. Київ, УКРАЇНА),
Карабань І. М. (м. Київ, УКРАЇНА),
Кожина Г. М. (м. Харків, УКРАЇНА),
Козьявкін В. І. (м. Львів, УКРАЇНА),
Лінський І. В. (м. Харків, УКРАЇНА),
Марута Н. О. (м. Харків, УКРАЇНА) (*заступник
головного редактора*),
Михайлов Б. В. (м. Харків, УКРАЇНА),
Мінко О. І. (м. Харків, УКРАЇНА),
Мищенко Т. С. (м. Харків, УКРАЇНА),
Напрєєнко О. К. (м. Київ, УКРАЇНА),
Підкоритов В. С. (м. Харків, УКРАЇНА),
Табачников С. І. (м. Київ, УКРАЇНА),
Танцура Л. М. (м. Харків, УКРАЇНА),
Чабан О. С. (м. Київ, УКРАЇНА),
Чугунов В. В. (Запоріжжя, УКРАЇНА),
Шестопалова Л. Ф. (м. Харків, УКРАЇНА),
Явдак І. О. (м. Харків, УКРАЇНА),
(*відповідальний секретар*).

РЕДАКЦІЙНА РАДА:

Берштейн Н. (м. Тель Авів, ІЗРАЇЛЬ),
Брайнін М. (м. Відень, АВСТРІЯ),
Головач К. М. (м. Київ, УКРАЇНА),
Дубенко А. Є. (м. Харків, УКРАЇНА),
Євтушенко С. К. (м. Харків, УКРАЇНА),
Зукер Р. (Енн Арбор, США),
Коростій В. І. (м. Харків, УКРАЇНА),
Ліхачьов С. О. (м. Мінськ, БІЛОРУСЬ),
Май М. (м. Неаполь, ІТАЛІЯ),
Маркова М. В. (м. Харків, УКРАЇНА),
Мартинюк В. Ю. (м. Київ, УКРАЇНА),
Мищенко В. М. (м. Харків, УКРАЇНА),
Морозов П. В. (м. Москва, РОСІЯ),
Пашковський В. М. (м. Чернівці, УКРАЇНА),
Пшук Н. Г. (м. Вінниця, УКРАЇНА),
Ревенко О. А. (м. Київ, УКРАЇНА),
Сон А. С. (м. Одеса, УКРАЇНА),
Сосін І. К. (м. Харків, УКРАЇНА),
Хабрат Б. (Варшава, ПОЛЬЩА),
Христовулу Дж. (м. Афіни, ГРЕЦІЯ),
Шоповалов В. В. (м. Харків, УКРАЇНА),
Юр'єва Л. М. (м. Дніпро, УКРАЇНА).

EDITORIAL STAFF:

Bitenskiy V. S. (Odesa, UKRAINE)
Aymedov C. V. (Odesa, UKRAINE)
Voloshyna N. P. (Kharkiv, UKRAINE)
Golovchenko Yu. I. (Kyiv, UKRAINE)
Grygorova I. A. (Kharkiv, UKRAINE)
Dziak L. A. (Dnipro, UKRAINE)
Zozulia I. S. (Kyiv, UKRAINE)
Karaban' I. M. (Kyiv, UKRAINE)
Kozhyina G. M. (Kharkiv, UKRAINE)
Kozyavkin V. I. (Lviv, UKRAINE)
Linskiy I. V. (Kharkiv, UKRAINE)
Maruta N. O. (Kharkiv, UKRAINE) (*deputy
chief editor*)
Mykhailov B. V. (Kharkiv, UKRAINE)
Minko O. I. (Kharkiv, UKRAINE)
Mishchenko T. S. (Kharkiv, UKRAINE)
Napryeyenko O. K. (Kyiv, UKRAINE)
Pidkorytov V. S. (Kharkiv, UKRAINE)
Tabachnikov S. I. (Kharkiv, UKRAINE)
Tantsura L. M. (Kharkiv, UKRAINE)
Chaban O. S. (Kyiv, UKRAINE)
Chugunov V. V. (Zaporizhzhia, UKRAINE)
Shestopalova L. F. (Kharkiv, UKRAINE)
Yavdak I. O. (Kharkiv, UKRAINE) (*executive
secretary*).

EDITORIAL BOARD:

Berstein N. (Tel Aviv, ISRAEL)
Brainin M. (Vienna, AUSTRIA)
Golovach K. M. (Kyiv, UKRAINE)
Dubenko A. Ye. (Kharkiv, UKRAINE)
Yevtushenko S. K. (Kharkiv, UKRAINE)
Zucker R. (Ann Arbor, MI, USA)
Korostii V. I. (Kharkiv, UKRAINE)
Lichachov S. A. (Minsk, BELARUS)
May M. (Naples, ITALY)
Markova M. V. (Kharkiv, UKRAINE)
Martyniuk V. Yu. (Kyiv, UKRAINE)
Mishchenko V. M. (Kharkiv, UKRAINE)
Morozov P. V. (Moscow, RUSSIA)
Pashkovs'kyi V. M. (Chernivtsi, UKRAINE)
Pshuk N. G. (Vinnitsia, UKRAINE)
Revenok O. A. (Kyiv, UKRAINE)
Son A. S. (Odesa, UKRAINE)
Sosin I. K. (Kharkov, UKRAINE)
Habrat B. (Warsaw, POLAND)
Christodoulou G. (Athens, GREECE)
Shapovalov V. V. (Kharkiv, UKRAINE)
Yurieva L. M. (Dnipro, UKRAINE).

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

Заснований у вересні 1993 р.
Founded in September, 1993

Періодичність — щокварталу

The journal is published quarterly

Журнал внесений до переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук за галузями медичних (наказ МОН України від 06 березня 2015 р. № 261) та фармацевтичних (постанова ВАК України від 06 жовтня 2010 р. № 3-05/6) наук.

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

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

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

**Том 27, випуск 3 (100)
Харків, 2019**



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

Свідectво про державну реєстрацію
КВ № 16345-4817ПР від 10.02.2010 р.
Certificate for state registration of print mass media
KV № 16345-4817PR, dated 10 Feb, 2010

Рекомендовано до друку Вченою Радою ДУ «Інститут
неврології, психіатрії та наркології НАМН України»
(протокол № 7 від 30.07.2019 р.)

Approved for publication by the Academic Council of SI "Institute of neurology, psychiatry and narcology of the NAMS of Ukraine" (protocol no. 7 dated 30 July, 2019)

РЕЦЕНЗЕНТИ З ПИТАНЬ НЕВРОЛОГІЇ:

Волошина Н. П. (м. Харків, Україна), Головченко Ю. І. (м. Київ, Україна), Григорова І. А. (м. Харків, Україна), Дзяк Л. А. (м. Дніпро, Україна), Дубенко Є. Г. (м. Харків, Україна), Зозуля І. С. (м. Київ, Україна), Міщенко Т. С. (м. Харків, Україна).

РЕЦЕНЗЕНТИ З ПИТАНЬ ПСИХІАТРІЇ:

Кожина Г. М. (м. Харків, Україна), Колядко С. П. (м. Харків, Україна), Михайлов Б. В. (м. Харків, Україна), Напрєєнко О. К. (м. Київ, Україна), Підкоритов В. С. (м. Харків, Україна), Чабан О. С. (м. Київ, Україна), Юр'єва Л. М. (м. Дніпро, Україна).

РЕЦЕНЗЕНТИ З ПИТАНЬ НАРКОЛОГІЇ:

Бітенський В. С. (м. Одеса, Україна), Ігнатов М. Ю. (м. Харків, Україна), Лінський І. В. (м. Харків, Україна), Мінко О. І. (м. Харків, Україна), Павлов В. О. (м. Дніпро, Україна), Сосін І. К. (м. Харків, Україна), Чугунов В. В. (Запоріжжя, Україна).

РЕЦЕНЗЕНТИ З ПИТАНЬ МЕДИЧНОЇ ПСИХОЛОГІЇ:

Коростій В. І. (м. Харків, Україна), Маркова М. В. (м. Харків, Україна), Пшук Н. Г. (м. Вінниця, Україна), Шестопалова Л. Ф. (м. Харків, 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 враховувати 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 та ключові слова. Обсяг резюме не повинен бути меншим, ніж 10 рядків, або 700—1000 знаків (відповідно до «Рекомендацій по підготовці анотації публікації», розміщених на сайті журналу). У тексті статті посилання на літературні джерела наводяться в квадратних дужках і нумеруються в порядку їх згадування.

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

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); e-mail; ID ORCID у форматі: <https://orcid.org/XXXX-XXXX-XXXX-XXXX>; 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 (на фотопапері чи у цифровому форматі з роздільною здатністю не менш ніж 240 dpi), рисунки та графіки — чіткими, тонові рисунки — у форматі *.tif, 240—300 dpi, без компресії.

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

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

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

16. Редакція залишає за собою право скорочення та видалення 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

ЗМІСТ

МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ ТА СУЧАСНІ ПРИНЦИПИ ТЕРАПІЇ НЕВРОЛОГІЧНИХ РОЗЛАДІВ

Козьолкін О. А., Медведкова С. О., Лісова О. А. (Запоріжжя)

Ефективність комплексного лікування з застосуванням мануальної терапії у хворих вертебральними торакалгіями 5

Нікішкова І. М., Кутіков Д. О., Волошин-Гапонов І. К. (Харків)

Моніторинг адекватності/ефективності патогенетичної терапії у пацієнтів з хворобою Вільсона — Коновалова за допомогою комп'ютеризованого тестування моторики рук 12

Петюніна О. В., Копиця М. П., Скринник О. В. (Харків)
Роль однонуклеотидного поліморфізму Val66Met гена BDNF у формуванні кінцевих точок після інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST 19

Прокопів М. М. (Київ)

Оцінка функціональних наслідків вертебробазиларних інфарктів залежно від ураженої інтракраніальної судинної території задньої циркуляції..... 26

Фломін Ю. В. (Київ)

Прогностичні чинники відсутності істотного поліпшення функціонального стану і збереження великої потреби у сторонній допомозі серед пацієнтів з церебральним інсультом, які перебували на лікуванні в Інтегрованому інсультному блоці.....34

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ПСИХІЧНИХ ТА НАРКОЛОГІЧНИХ РОЗЛАДІВ

Будьонний П. В. (Лисичанськ)

Клініко-психопатологічні особливості суїцидальної поведінки осіб, які хворіють на шизофренію і проживають в зоні проведення операції Об'єднаних сил 42

Денисенко М. М. (Харків)

Характеристика функціональних зв'язків різних варіантів аддикцій 47

Харитонов В. І. (Київ)

Аналіз емоційного стану хворих на епілепсію з депресіями в інтеріктальному періоді 53

Хоміцький М. Є. (Запоріжжя)

Структура і типи реагування на хворобу та показники адаптивності/дезадаптивності при ендогенних психозах з епізодичним перебігом в контексті постманіфестних патоперсоналогічних трансформацій 57

Шевченко-Бітенський К. В. (Одеса)

Соціальне функціонування пацієнтів з галюцинаторно-параноїдними розладами при змішаних деменціях тяжкого ступеня вираженості 61

Шевчук М. В., Циганенко О. О., Тараненко О. В.,

Крижевський В. В., Маньковський Б. М. (Київ)
Фактори ризику виникнення депресії у пацієнтів з сахарним діабетом 2 типу 65

НА ДОПОМОГУ ПРАКТИЧНОМУ ЛІКАРЮ

Сухоруков В. В., Забродіна Л. П., Бовт Ю. В. (Харків)

Клінічний випадок: інсомнія у хворого на синдром Дауна у поєднанні з симптоматичною епілепсією 69

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ НЕВРОЛОГІЧНИХ І ПСИХІЧНИХ РОЗЛАДІВ У ДІТЕЙ (Матеріали Науково-практичної конференції «Сучасні підходи до діагностики та лікування захворювань нервової системи у дітей», 19–20 вересня, м. Харків

Літовченко Т. А., Сухоносорова О. Ю., Сорочан О. П.,

Сальникова В. В., Гекова М. В. (Харків)
Зіставлення клінічних, електроенцефалографічних та томографічних даних у дітей, хворих на епілепсію з контрольованими та неконтрольованими нападами..... 72

CONTENTS

MECHANISMS OF FORMATION AND MODERN PRINCIPLES OF TREATMENT OF NEUROLOGICAL DISORDERS

Kozolkin O. A., Medvedkova S. O., Lisova O. A. (Zaporizhzhia)

Efficiency of complex treatment of the patients with vertebral thoracalgia using the manual therapies 5

Nikishkova I. M., Kutikov D. O., Voloshyn-Gaponov I. K. (Kharkiv)

Monitoring of adequacy/efficacy of pathogenetic therapy in patients with Wilson's disease by means of computerized testing of hand motor activity 12

Petyunina O. V., Kopytsya M. P., Skrynnyk O. V. (Kharkiv)
The role of single nucleotide polymorphism Val66Met in BDNF gene in the formation of end points after ST segment elevation myocardial infarction 19

Prokopiv M. M. (Kyiv)

Evaluation of functional outcomes of vertebrobasilar infarction depending on the affected intracranial vascular territory of the posterior circulation..... 26

Flomin Yu. V. (Kyiv)

Prognostic indicators of the lack of a great functional improvement and sustained disability among in-patients with cerebral stroke who were managed in a Comprehensive Stroke Unit.....34

DIAGNOSTICS AND THERAPY OF MENTAL AND NARCOLOGICAL DISORDERS

Budonnyi P. V. (Lysychansk)

Clinical and psychopathological peculiarities of suicidal behavior of people who are ill with schizophrenia living in the zone of the Joint Force Operation 42

Denysenko M. M. (Kharkiv)

Characteristics of functional communications various addiction options 47

Kharytonov V. I. (Kyiv)

Analysis of the emotional state of patients with epilepsy and depression in interictal period 53

Khomitskyi M. Ye. (Zaporizhzhia)

Structure and types of response to disease and indexes of adaptability/maladaptation in endogenous psychoses with episodic course in the context of pathopersonalological transformations in post-manifestation period..... 57

Shevchenko-Bitensky K. V. (Odesa)

Social functioning of patients with hallucinator-paranoid disorders in mixed dementia of heavy direction of expression 61

Shevchuk M. V., Tsyhanenko O. O., Taranenko O. V.,

Kryzhevskiy V. V., Mankovskiy B. M. (Kyiv)
The risk factors of depression in patients with type 2 Diabetes Mellitus 65

HELP TO PRACTICAL PHYSICIAN

Sukhorukov V. V., Zabrodina L. P., Bovt Yu. V. (Kharkiv)

Clinical case: insomnia in a patient with down syndrome with symptomatic epilepsy 69

DIAGNOSTICS AND THERAPY OF NEUROLOGICAL AND MENTAL DISORDERS IN CHILDREN (The Scientific and Practical Conference proceedings "Modern Approaches to the Diagnosis and Treatment of Nervous System Diseases in Children", September 19–20, Kharkiv

Litovchenko T. A., Sukhonosova O. Yu., Sorochan O. P.,

Salnikova V. V., Gekova M. V. (Kharkiv)
Comparison of clinical, electroencephalographic and tomographic data in children with epilepsy with controlled and uncontrolled seizures 72

Лук'янцева О. Ю., Привалова Н. М. (Харків)
Аналіз значущих чинників формування неврозоподібного енурезу у дітей..... 76

Мар'єнко Л. Б., Кунта О. В., Мар'єнко К. М. (Львів)
Проблема менеджменту медичної допомоги пацієнтам з епілепсією при переході з дитячого/підліткового до дорослого віку..... 80

Михайлова Э. А., Матковская Т. Н., Мителев Д. А. (Харьков)
Особенности течения депрессивных расстройств у детей и подростков с неврологическими расстройствами..... 84

Петренко В. М. (Харків)
Особенности сполучнотканного обміну у дітей із закритою черепно-мозковою травмою..... 88

Таницура Л. М., Пилипець О. Ю., Таницура Є. О., Третьяков Д. В. (Харків)
Можливості оптимізації підходів до лікування резистентних епілепсій у дітей з використанням даних фармакогенетичного дослідження..... 92

Шатилло А. В., Федоренко А. В. (Харьков)
Анализ оказания медицинской помощи больным мышечной дистрофией Дюшенна, динамика за семь лет..... 97

Тези доповідей Науково-практичної конференції «СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ», 19–20 вересня, м. Харків

Завязкина Н. В., Муzychuk Г. О. (Київ)
Психологічна діагностика дітей з епілептичними нападами, які виникли внаслідок порушення функцій прищитоподібних залоз..... 101

Пилипець О. Ю. (Харків)
Особенности співвідношень макро- та мікроелементів у дітей з епілепсіями..... 101

Померанцева Т. І., Скоробогатова О. В. (Київ)
Характеристика клініко-нейропсихологічного поліморфізму дітей з затримкою психомовного розвитку..... 102

Стеценко Т. І., Іванова Т. П., Савченко О. І., Федущка Г. М. (Київ)
Випадок аутоімунного енцефаліту з ураженням мозочка, асоційований з антитілами до глутаматдекарбоксилази (анти-GAD65) у дитини..... 102

Стеценко Т. І. (Київ)
Випадок фокальної лобної епілепсії у дитини трьох місяців з мутацією гену NRPL3..... 103

Таницура Е. А. (Харьков)
Метаболизм антиэпилептических препаратов, ассоциированный с генетическим полиморфизмом..... 103

Третьяков Д. В. (Харків)
Роль етіологічних та спадково-зумовлених чинників у виникненні епілепсій у дітей..... 104

Lukyantseva O. Y., Pryvalova N. N. (Kharkiv)
Analysis of significant factors of forming neurosis-like enuresis in children..... 76

Maryenko L. B., Kunta O. V., Marienko K. M. (Lviv)
The problem of medical care management for patients with epilepsy during the transition from childhood/adolescence to adulthood..... 80

Mykhailova E. A., Matkovska T. M., Mitelyov D. A. (Kharkiv)
Features of the course of depressive disorders in children and adolescents with neurological disorders..... 84

Petrenko V. M. (Kharkiv)
Specific features of connective tissue metabolism of children with closed craniocerebral injury..... 88

Tantsura L. M., Pylypets O. Yu., Tantsura Ye. O., Tretiakov D. V. (Kharkiv)
Possibilities of optimizing approaches to the treatment of resistant epilepsy in children using pharmacogenetic studies data..... 92

Shatillo A. V., Fedorenko H. V. (Kharkiv)
Analysis of medical aid in patients with Duchenne muscular dystrophy, seven years' dynamics..... 97

Abstracts of Scientific and practical Conference "MODERN APPROACHES TO THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF DISEASES OF THE NERVOUS SYSTEM IN CHILDREN", September 19–20, Kharkiv

Zaviazkina N. V., Muzychuk G. O. (Kyiv)
Psychological diagnosis of children with epileptic seizures that have occurred as a result of dysfunction of the parathyroid glands..... 101

Pylypets O. Yu. (Kharkiv)
Features of macro- and microelement ratios in children with epilepsy..... 101

Pomerantseva T. I., Skorobogatova O. V. (Kyiv)
Characteristics of clinical neuropsychological polymorphism in children with delayed psycho-language development..... 102

Stetsenko T. I., Ivanova T. P., Savchenko O. I., Fedushka G. M. (Kyiv)
A case of cerebral autoimmune encephalitis associated with antibodies to glutamate decarboxylase (anti-GAD65) in a child..... 102

Stetsenko T. I. (Kyiv)
Case of focal frontal epilepsy in a 3-month-old baby with NRPL3 gene mutation..... 103

Tantsura Ye. O. (Kharkiv)
Metabolism of anti-epileptic drugs associated with genetic polymorphism..... 103

Tretiakov D. V. (Kharkiv)
The role of etiologic and hereditary factors in the occurrence of epilepsy in children..... 104

УДК 615.825:616.833.42-009.7-085.036.8

О. А. Козьолкін, С. О. Медведкова, О. А. Лісова
ЕФЕКТИВНІСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ З ЗАСТОСУВАННЯМ МАНУАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ
У ХВОРИХ НА ВЕРТЕБРАЛЬНІ ТОРАКАЛГІЇ

А. А. Козелкин, С. А. Медведкова, О. А. Лисовая
Эффективность комплексного лечения с применением мануальной терапии
у больных вертебральными торакалгиями

О. А. Kozolkin, S. O. Medvedkova, O. A. Lisova
Efficiency of complex treatment of the patients with vertebral thoracalgia using the manual therapies

Мета: підвищити ефективність комплексного лікування хворих на вертебральні торакалгії (ВТ) за допомогою диференційованого застосування мануальної терапії та кінезотерапії залежно від характеру неврологічних проявів.

Під нашим спостереженням перебували 507 хворих на вертебральні торакалгії. З них 368 пацієнтів (72,6 %) увійшли в основну групу, де проводили комплексне лікування із застосуванням мануальної терапії (МТ) та кінезотерапії, серед них чоловіків було 128 (34,8 %), жінок — 240 (65,2 %). Групу порівняння становили 139 хворих (27,4 %), яким проводили аналогічне лікування, але без МТ і кінезотерапії, з них чоловіків було 51 (36,7 %), жінок — 88 (63,3 %). Групи хворих на ВТ були зіставні за тривалістю захворювання, строками екзацербачії, ступенем вираженості болю й обмеженням вертебродинаміки.

Усім хворим на етапі діагностики проводили детальне вертеброневрологічне обстеження за спеціально розробленим протоколом і комп'ютерну томографію хребта. Статистичний аналіз проводили з використанням методів описової статистики.

Внаслідок лікування хворих основної групи, де застосовували МТ в комплексному лікуванні, із значним поліпшенням виписано 261 пацієнт (70,9 %), з поліпшенням — 75 осіб (20,4 %), з незначним поліпшенням — 29 (7,9 %) і лише 3 хворих (0,8 %) на торакалгії з вегетативно-вісцеральними проявами вписано без поліпшення. Середній ліжко-день становив $13,8 \pm 1,9$. У групі порівняння результати лікування виявилися гіршими: зокрема, із значним поліпшенням виписано 56 хворих (40,3 %), з поліпшенням — 29 осіб (20,9 %), з незначним поліпшенням — 18 (12,9 %) і без поліпшення — 36 хворих (25,9 %). Середній ліжко-день був $19,9 \pm 1,9$.

Застосування МТ в комплексі лікування хворих на ВТ сприяло підвищенню ефективності, кращому відновленню хворих і скороченню строків перебування у відділенні. Результати комплексного лікування із застосуванням МТ та кінезотерапії були краще у хворих на ВТ з м'язово-тонічними проявами.

Ключові слова: вертебральні торакалгії, мануальна терапія

Цель: повысить эффективность комплексного лечения больных вертебральными торакалгиями (ВТ) путем дифференцированного применения мануальной терапии и кинезотерапии в зависимости от характера неврологических проявлений.

Под нашим наблюдением находились 507 больных вертебральными торакалгиями, из них 368 пациентов (72,6 %) вошли в основную группу, где проводили комплексное лечение с применением мануальной терапии (МТ) и кинезотерапии. Среди них мужчин было 128 (34,8 %), женщин — 240 (65,2 %). Группу сравнения составили 139 больных (27,4 %), которым проводили аналогичное лечение, но без МТ и кинезотерапии, из них мужчин было 51 (36,7 %), женщин — 88 (63,3 %). Группы больных ВТ были сопоставимы по длительности заболевания, срокам эскалации, степени выраженности боли и ограничению вертебродинамики.

Всем больным на этапе диагностики проводили детальное вертеброневрологическое обследование по специально разработанному протоколу и компьютерную томографию позвоночника. Статистический анализ проводили с использованием методов описательной статистики.

В результате лечения больных основной группы, где применяли МТ в комплексном лечении, со значительным улучшением выписаны 261 пациент (70,9 %), с улучшением — 75 человек (20,4 %), с незначительным улучшением — 29 (7,9 %) и всего 3 больных (0,8 %) торакалгиями с вегетативно-висцеральными проявлениями выписаны без улучшения. Средний койко-день составил $13,8 \pm 1,9$. В группе сравнения результаты лечения оказались хуже: так, со значительным улучшением выписано 56 больных (40,3 %), с улучшением — 29 человек (20,9 %), с незначительным улучшением — 18 (12,9 %) и без улучшения — 36 больных (25,9 %). Средний койко-день был $19,9 \pm 1,9$.

Применение МТ в комплексе лечения больных ВТ способствовало повышению эффективности, лучшему восстановлению больных и сокращению сроков пребывания в отделении. Результаты комплексного лечения с применением МТ и кинезотерапии были лучше у больных ВТ с мышечно-тоническими проявлениями.

Ключевые слова: вертебральные торакалгии, мануальная терапия

Objective: to increase the effectiveness of complex treatment of patients with vertebral thoracalgia (VT) through the differential use of manual therapy and kinesiotherapy, depending on the character of neurological signs.

We observed 507 patients with VT. Among them, 368 patients (72.6 %) were included in the main group, where complex treatment was carried out using manual therapy (MT) and kinesiotherapy. There were 128 men (34.8 %), 240 women (65.2 %). The comparison group consisted of 139 patients (27.4 %) who received similar treatment, but without MT and kinesiotherapy. There were 51 men (36.7 %), women — 88 (63.3 %). Groups of patients with VT were comparable in terms of the duration of the disease, the timing of exacerbation, the severity of pain and the limitation of vertebrodynamics.

At the diagnostic phase, all patients were given a detailed vertebral neurological examination according to a specially developed protocol and computed tomography of the spine. Statistical analysis was performed using descriptive statistics methods.

As a result of treatment the patients in the main group, where MT was used in complex treatment, 261 patients (70.9 %) were discharged, 75 patients (20.4 %) — with improvement, 29 (7.9 %) — with slight improvement, and only 3 patients (0.8 %) with thoracalgia with autonomic-visceral signs were discharged without improvement. The average bed-day was 13.8 ± 1.9 . In the comparison group, the results of treatment were worse: for example, 56 patients (40.3 %) were discharged with a significant improvement, 29 people (20.9 %) — with improvement, with a slight improvement 18 (12.9 %) and 36 patients without improvement (25.9 %). The average duration of in-hospital stay was 19.9 ± 1.9 .

The use of MT in the complex treatment of patients with VT contributed to increased efficiency, better recovery of patients and reduced length of stay in the department. The results of complex treatment with the using of MT and kinesiotherapy were better in patients who had VT with muscular-tonic signs.

Keywords: vertebral thoracalgia, manual therapy

Однією з актуальних проблем сучасної неврології є діагностика і лікування вертебральних больових синдромів, зумовлених дегенеративно-дистрофічною патологією хребта [1—3]. Ці захворювання уражають переважно осіб молодого віку, спричиняючи тривалу непрацездатність, а іноді й призводять до інвалідності хворих, завдаючи суспільству величезних економічних збитків [4—6].

Біль у спині може бути зумовлена як вертебральними (зв'язки, м'язи, міжхребцевий диск, суглоби хребців тощо) чинниками, так і екстравертебральними (м'язи, вісцеральні органи, суглоби) [5—10].

Аналіз медичної літератури свідчить про те, що здебільшого у працях, які присвячені цієї проблемі, розглядають питання діагностики та лікування шийних і поперекових вертебральних синдромів, і лише у поодиноких описують своєрідність і особливості лікування вертебральних грудних синдромів [4, 5, 8, 9, 11].

В цей час є актуальним пошук нових, більш ефективних методів і способів лікування вертебральних захворювань як з медичного, так і з соціально-економічного погляду [12—15].

Мета дослідження: підвищити ефективність комплексного лікування хворих на вертебральні торакалгії (ВТ) за допомогою диференційованого застосування мануальної терапії та кінезотерапії залежно від характеру неврологічних проявів.

Під нашим спостереженням перебували 507 хворих на вертебральні торакалгії. З них 368 пацієнтів (72,6 %) увійшли в основну групу, де проводили комплексне лікування із застосуванням мануальної терапії (МТ) та активної кінезотерапії. Серед них чоловіків було 128 (34,8 %), жінок — 240 (65,2 %).

Переважають жінки зумовлено, мабуть тим, що серед спостережуваного нами контингенту хворих переважно були особи, які виконують розумову і легку фізичну працю — 231 особа (62,8 %). Специфіка їхньої трудової діяльності була зумовлена тривалим перебуванням в одноманітній позі, стереотипними рухами і тривалими статичними навантаженнями на хребетний стовп і м'язовий корсет.

Ми спостерігали хворих у віці від 18 до 60 років. Розподіл їх за віком наведено в таблиці 1.

Таблиця 1. Розподіл хворих на вертебральні торакалгії основної групи за віком

Вік, років	Кількість хворих (n = 368)	% ± m
18—25	26	7,1 ± 1,1
26—36	47	12,8 ± 1,5
36—45	117	31,8 ± 2,5
46—55	114	31,0 ± 2,4
56—60	64	17,4 ± 1,6

Як видно з таблиці 1, захворювання частіше страждали особи працездатного віку — від 26 до 55 років (75,5 %) і рідше — особи молодшого віку від 18 до 25 років (7,1 %) і старші 55 років (17,4 %). При цьому найбільший відсоток захворюваності припадає на вік від 36 до 55 років — 62,8 %.

Більша частина хворих тривало страждали болем в ділянці хребта і грудної клітки і тривалість захворювання у них була у діапазоні від 3 тижнів до 20 років.

Причому захворіли більше ніж п'ять років тому 219 осіб (59,5 %); від двох років до п'яти — 96 осіб (26,1 %) і менше двох років — всього лише 53 людини (14,4 %) (табл. 2).

Таблиця 2. Тривалість захворювання у хворих на вертебральні торакалгії

Тривалість захворювання	Кількість хворих (n = 368)	% ± m
Кілька місяців	17	4,6 ± 0,6
до 2-х років	36	9,8 ± 1,4
от 2 до 5 років	96	26,1 ± 2,2
от 5 до 10 років	127	34,5 ± 2,6
понад 10 років	92	25,0 ± 2,2

Аналізуючи професійну діяльність хворих, ми встановили, що серед них були переважно особи, які виконували розумову і легку фізичну працю — 267 осіб (72,6 %), це були інженери, лікарі, бухгалтери, вчителі та ін. Важку фізичну працю виконували 101 особа (27,4 %). Серед них переважали водії, зварювальники, різьбярі, слюсарі, механізатори, тваринники.

Крім того ми вивчали специфіку трудової діяльності пацієнтів і виявили, що у 171 хворого (46,5 %) праця була пов'язана з тривалими одноманітними позами, у 63 (17,1 %) — з тривалим статичним напруженням, у 64 (17,4 %) — зі стереотипними рухами і у 74 осіб (20,1 %) ці фактори поєднувалися.

Велике значення ми надавали виявленню та аналізу провокаційних чинників, серед яких на першому місці опинилося фізичне перенавантаження — 166 осіб (45,1 %) і поєднання фізичного перенавантаження з переохолодженням — у 139 хворих (37,8 %). Набагато рідше провокаційними факторами були різкий форсований рух — у 22 осіб (6,0 %), переохолодження — у 12 (3,3 %), стресова ситуація — тільки у 2 хворих (0,5 %). І не були виявлені такі фактори у 27 хворих (7,3 %).

Так само залежно від характеру клінічних проявів рефлекторні синдроми поділялися на торакалгії з м'язово-тонічними, нейродистрофічними і вегетативно-вісцеральними проявами [16]. Як видно з розподілу хворих основної групи за характером клінічних проявів (табл. 3), більша частка хворих були з нейродистрофічними проявами — 147 осіб (40,0 %). Це багато в чому пояснюється давністю виникнення захворювання і строками його екзацерації, а також віком пацієнтів.

Таблиця 3. Характеристика хворих на вертебральні торакалгії основної групи

Основна група	Кількість спостережень (n = 368)	% ± m
Хворі на ВТ з м'язово-тонічними проявами	116	31,5 ± 1,5
Хворі на ВТ з нейродистрофічними проявами	147	40,0 ± 1,8
Хворі на ВТ з вегетативно-вісцеральними проявами	105	28,5 ± 1,6

Відомо, що для формування нейродистрофічних змін у певних м'язах і остеофіброзних структурах грудної клітини та хребта потрібний тривалий час вертеброневрологічних проявів. Крім того, багато

авторів наголошують, що нейродистрофічні синдроми зазвичай є результатом м'язово-тонічних форм ВТ [2, 4, 6]. М'язово-тонічні прояви спостерігалися у 116 осіб (31,5 %), переважно в осіб молодшого віку та з нетривалими строками захворювання. Майже у третини хворих — 105 осіб (28,5 %) були ВТ з вегетативно-вісцеральними проявами.

Як видно з наведених даних (табл. 4), хворі на ВТ групи порівняння за характером клінічних проявів були зіставні з пацієнтами основної групи. Так само як і в основній групі, частіше спостерігалися нейродистрофічні форми захворювання — у 53 осіб (38,1 %), м'язово-тонічні прояви виявлялися у 45 хворих (32,4 %), вегетативно-вісцеральні — в 29,5 % випадків (41 хворий).

Таблиця 4. Характеристика хворих на вертебральні торакалгії групи порівняння

Ознаки	Кількість хворих (n = 139)	% ± m
Хворі ВТ з м'язово-тонічними проявами	45	32,4 ± 1,7
Хворі ВТ з нейродистрофічними проявами	53	38,1 ± 1,9
Хворі ВТ з вегетативно-вісцеральними проявами	41	29,5 ± 1,7
Тривалість захворювання, років:		
до 2-х	41	29,5 ± 1,7
від 2-х до 5	37	26,6 ± 1,5
від 5 до 10	41	29,5 ± 1,7
понад 10	20	14,4 ± 1,3
Строки екзацерації:		
до 2-х тижнів	6	4,3 ± 1,2
до 1-го місяця	29	20,9 ± 1,6
до 2-х місяців	46	33,1 ± 1,8
більше ніж 2 місяці	58	41,7 ± 1,9
Стать:		
чоловіки	51	36,7 ± 1,3
жінки	88	63,3 ± 2,1
Вік, років:		
18—25	2	1,4 ± 1,1
26—35	11	7,9 ± 1,2
36—45	32	23,0 ± 1,4
46—55	59	42,4 ± 1,9
56—60	35	25,2 ± 1,6
Провокаційні фактори:		
фізичне перенавантаження	82	60,0 ± 2,1
переохолодження	44	31,7 ± 1,7
різкий рух	4	2,9 ± 1,1
стресова ситуація	4	2,9 ± 1,1
травма	2	1,4 ± 0,9
без причини	3	2,2 ± 1,2

За клінічними ознаками хворі основної групи і групи порівняння істотно не відрізнялися. Середня величина гіпертонусу у хворих на ВТ з м'язово-тонічними проявами групи порівняння становила $2,1 \pm 0,7$, так само як і в основній групі, виявилася вищою, ніж при інших формах захворювання (нейродистрофічні прояви — $1,6 \pm 0,5$; вегетативно-вісцеральні — $1,8 \pm 0,5$).

Усім хворим проводили комп'ютерну томографію хребта.

Статистичне оброблення матеріалів проводили в програмі Statistica 13.0 (StatSoft Inc., USA, serial number JPZ804138230ARCN10-J). Вірогідність відмінності показників визначали за методикою Стьюдента.

Групи хворих на ВТ були зіставні за строками екзацерації, тривалості захворювання, вертеброневрологічними показниками.

Усі 507 хворих перебували на стаціонарному етапі загострення при хронічно рецидивуючому перебігу ВТ і проходили лікування в спеціалізованому вертеброневрологічному відділенні.

Під час вирішення питання диференційованого використання різних методів в лікувальних комплексах треба враховувати конкретні неврологічні прояви дегенеративно-дистрофічної патології грудного відділу хребта (м'язово-тонічні, нейродистрофічні, вегетативно-вісцеральні синдроми); тривалість і стадію захворювання; вік пацієнта; наявність супутньої вісцеральної патології; провідний патогенетичний фактор; ступінь вираженості клінічних проявів ВТ.

Конкретизація лікувальних комплексів проявлялася не тільки в комбінації методів і засобів, але і в певній послідовності їх використання і кратності.

У 122 хворих (33,2 %), що страждали торакалгіями з м'язово-тонічними проявами, був отриманий хороший терапевтичний ефект при такій послідовності лікувальних заходів: терморелаксація м'язів → масаж (сегментарний, лінійний) → МТ (в повному обсязі, разом з маніпуляціями) → тракції («сухі» або підводні) → відпочинок 2 години → фізіобальнеопроцедури → МТ → аутомобілізації, аутопостізометрична релаксація м'язів (ауто-ПІРМ).

Метод терморелаксації проводили в спеціально обладнаній сауні — терморелаксаційній камері з кімнатою для проведення МТ.

Ми запропонували метод сегментарної терморелаксації для хворих з ВТ. Для цього терморелаксаційна камера була обладнана спеціальним висувним столом, на якого укладали хворого і подавали в камеру через шлюзове вікно, до певного сегментарного рівня. Перевагами сегментарної терморелаксації є можливість дозованого впливу на кістково-м'язовий апарат; обмеження теплового впливу на весь організм пацієнта; зменшення ступеня ризику виникнення небажаних ускладнень. Температура в камері була $90—100^{\circ}\text{C}$, час — 3—5—10 хвилин. Під впливом сухого жару наставала релаксація м'язів, і при витягуванні хворого з терморелаксаційної камери тут же, на столі проводили маніпуляцію на рівні блокованого грудного хребцево-рухового сегменту (ХРС). Застосування терморелаксації дозволяло скоротити час на проведення підготовчих дій (масажу, мобілізації) для подальшого маніпуляційного деблокування ХРС. Терморелаксацію проводили двічі на тиждень, в інші дні лікування починали з загальних видів масажу і глибокого масажу з м'язовою тракцією, а також вакуум-масажу.

Техніки МТ використовували диференційовано, залежно від вираженості больового синдрому (при III ступені больового синдрому маніпуляційний вплив обмежували) [2, 16]. При м'язово-тонічних проявах ВТ віддавали перевагу технікам м'язової мобілізації і ПІРМ.

Ми запропонували також методику пасивної, позної аутомобілізації з метою релаксації м'язів спини у хворих на ВТ з гіперкіфозом грудного відділу хребта. Хворий укладався на сферичний стіл спиною на 20 хвилин. Поступово грудний відділ хребта приймав екстензорне положення, наставала релаксація довгих м'язів спини і зменшувалася біль. Такий метод розвантаження м'язів спини можна використовувати і з профілактичною метою, особливо пацієнтам,

у яких праця пов'язана з тривалими позними навантаженнями.

Тракційну терапію проводили всім хворим з м'язово-тонічними проявами. Перевагу віддавали підводним видам тракцій — 102 хворим (87,9 %), з них з використанням додаткових вантажів за розробленою нами методикою — у 57 (49,1 %) і тракція масою власного тіла — у 45 (38,8 %). Апаратну тракцію грудного відділу хребта застосовували у 14 пацієнтів (12,1 %). У хворих з вираженим гіпертонусом підводні тракції поєднували з гідромасажем.

З фізіотерапевтичних методів частіше використовували синусоїдальні модульовані діадинамічні струми, магнітолазерну терапію.

Ми запропонували методику поєднання магнітолазерної терапії з м'язовими мобілізаціями у хворих на ВТ з м'язово-тонічними проявами. Спочатку використовували лазерне випромінювання з частотою проходження імпульсів 1500 Гц, потужність — максимальна напруженість постійного магнітного поля (ПМП) — 20—50 мТл, час експозиції опромінювання — 10 хвилин, з них 256 с — паравертебрально на больові точки, 6 хвилин — на больові м'язові зони — лабільна методика. Потім застосовували техніки м'язової мобілізації вільних від блокування напрямках, 5—7 разів в одному напрямку в поєднанні з дихальною хвилею, в ритмічному режимі. Проліковано 63 хворих з хорошим ефектом.

Бальнеотерапію застосовували 112 хворим (96,5 %), переважно радонові, нафталанові та скипидарні ванни.

Грязелікування у вигляді грязьових аплікацій і гальваногрязів використовували у 16,4 % хворих.

Озокеритотерапію проведено 35 хворим (30,1 %) з м'язово-тонічними проявами, на зони напружених м'язів.

Голкорексфлексотерапію і електроголкотерапію проводили 52 хворим (44,8 %). Використовували гальміну і збудливу методику, залежно від стану м'язів. Застосовували, переважно, біологічно активні точки (БАТ) для зниження м'язового гіпертонусу і зменшення болю. Всі хворі з м'язово-тонічними проявами щодня використовували індивідуальні техніки аутомобілізації і ауто-ПІРМ.

Комплексне лікування 147 хворим (40,0 %) на ВТ з нейродистрофічними проявами проводили за такою схемою: релаксаційний масаж (або сегментарна терморелаксація) — глибокі види масажу з точковою дією на вузли міогелозу і нейроостеофіброзу — лазеротерапія на БАТ або вогнища м'язових ущільнень (або голкотерапія) — МТ (мобілізації з ПІРМ) — підводне вертикальне витягування — 2 години відпочинку — фізіо- та бальнеотерапія — аутомобілізації, ауто-ПІРМ.

Особливістю мануальних впливів у хворих з нейродистрофічними проявами було усунення тригерних зон (вузли нейро- і міоостеофіброзу), які були осередками екстравертебральної патологічної імпульсації. З цієї метою використовували точковий масаж м'язових ущільнень. Крім того застосовували методику введення в зону вузла міогелозу 1,0 мл гідрокортизон-новокаїнової суміші з подальшим точковим масажем вузла протягом 20 хвилин. Проліковано 48 хворих (32,6 %) з хорошими результатами.

З великим успіхом застосовували м'язові мобілізації з ПІРМ. Ізометричне напруження м'язів, а потім їх розслаблення приводили до зменшення вузлів міогелозу, а потім і повного їх зникнення. Попередньо проводили

мануально-м'язове тестування для виявлення локалізації вузлів міогелозу і визначення їх консистенції. Важливе значення мав правильний підбір технік ПІРМ для цілеспрямованого впливу на м'язові структури з нейродистрофічними змінами. У першій половині дня техніки мобілізації і ПІРМ хворим проводили лікарі, а в другій половині пацієнти самостійно виконували аутомобілізації та ауто-ПІРМ.

Лазеротерапію проводили з використанням мало-потужної гелій-неонової установки ЛГ-75, з довжиною хвилі 632,8 нм. Вибір точок впливу у кожного конкретного хворого визначався локалізацією спонтанного болю і топографією зон максимальної пальпаторної болючості, виявлених при мануально-м'язовому тестуванні нейродистрофічно змінених м'язів грудної клітки. Сумарний час впливу не перевищував 3—4 хвилин.

Ми запропонували методику комплексного магнітолазерного і мануального лікування хворих на ВТ з нейродистрофічними проявами. З цієї метою на уражені м'язові поля впливали за допомогою апарату «Узор» (інфрачервоний лазер з довжиною хвилі 0,89 мкм, напруженістю постійного магнітного поля 25—60 мТл). Застосовували лазерне випромінювання частотою 80 Гц, потужністю ПМП 40—50 мТл, експозиція на поле — 256 с. Курс — 10—12 процедур. Потім використовували техніки МТ (мобілізації, ПІРМ) на уражені м'язові групи. Проліковано 67 хворих (45,6 %) з хорошим ефектом.

Підводне вертикальне витягування грудного відділу хребта проводили власною масою тіла 69 хворим (46,9 %) і з використанням додаткових вантажів — у 48 (32,6 %). Тракційне лікування застосовували щодня, в басейні з теплою водою і попереднім гідромасажем. Наш досвід показав, що застосування «сухих» тракцій у цієї категорії хворих може спричинити посилення болю і спазмування м'язів, тому надавали пріоритет підводним тракціям.

При нейродистрофічних проявах ВТ хороший ефект спостерігався від застосування фонофорезу суспензії гідрокортизону безпосередньо на зони нейро- і міофіброзу, а також на шийно-грудний відділ хребта. Інтенсивність паравертебрального впливу становила 0,2 Вт/см², а на нейродистрофічні локуси — 0,4 Вт/см², використовували імпульсний режим — 4 мс. Як контактну речовину використовували суспензію гідрокортизону 5 г (склад суспензії: чистого гідрокортизону — 125 мг; вазеліну і ланоліну — 25 г). Процедуру проводили через день, в чергуванні з лазеротерапією. Тривалість одного сеансу становила 6—12 хвилин.

Бальнеотерапію проводили 140 хворим (95,2 %). Переважно використовували азотні, сірководневі і радонові ванни.

Озокеритотерапію (аплікації озокериту на вузли міогелозу) проведено 43 хворим (29,25 %). Гальваногрязі використовували у 21 пацієнта (14,3 %).

З успіхом у 44 хворих (29,9 %) застосовували гідрокортизон-новокаїнові блокади в зони нейродистрофічного ураження м'язів.

Голкорексфлексотерапію, електроголкотерапію, лазерний вплив на БАТ було проведено 98 хворим (66,6 %). Переважно в рецептуру точок підбирали БАТ, які локалізовані в безпосередній близькості з нейродистрофічними вогнищами, а також сегментарні і позамеридіанні точки.

Принциповим для лікування 105 хворих на ВТ з вегетативно-вісцеральними проявами було виокремлення

двох груп: вертеброгенних тораковісцералгій і комбінованих вертебровісцеральних торакалгій (хворі з поєднаною вертебральною і вісцеральною патологією). Деякою мірою виконати це завдання допомогли розроблені нами диференціально-діагностичні критерії. Один з них передбачав діагностичне використання технік МТ.

Ми запропонували застосовувати техніку деректної маніпуляції на середньогрудному ХРС (ThIV — ThVI) у хворих з синдромом вертебральної псевдокардіалгії. Для цього проводили пряму маніпуляцію (хрестоподібним способом в дорзовентральному напрямку) для деблокування середньогрудного ХРС. Зникнення болю в ділянці серця свідчило про його вертебральний генез, і тест вважали позитивним.

Крім того хворих цієї групи консультували лікарі терапевтичного профілю, та їм, за потребою, проводили додаткові дослідження для виявлення вісцеральної патології та призначали відповідну терапію.

Хворим з вертебральними тораковісцералгіями (35 осіб — 33,3 %) проводили лікування за такою схемою: релаксаційний масаж (точковий, сегментарний, загальний) або терморелаксація → мобілізаційні та маніпуляційні техніки МТ → підводне витягування грудного відділу хребта → відпочинок 2 години, після чого проводили фізіобальнеолікування → рефлексотерапія.

У хворих з комбінованими вертебровісцеральними торакалгіями (70 осіб — 66,7 %) застосовували легкі, поверхневі техніки масажу → м'язові мобілізації і ПІРМ → фізіотерапевтичне лікування → голкорексфлексотерапію.

Щоб уникнути ускладнень з боку внутрішніх органів, пацієнтам цієї групи не застосовували маніпуляційні техніки МТ, тракційні методи лікування, а також вибірково використовували методи фізіобальнеолікування. Обов'язково умовою було комплексне лікування спільно з лікарями терапевтичного профілю.

Пацієнтам цієї групи проводили медикаментозну терапію: препарати, що впливають на дегенеративно-дистрофічну патологію хребта (хондропротектори, вітаміни, біостимулятори тощо); для усунення вогнищ патологічної імпульсації з сегментарних вегетативних утворень і вегетативно-іритативних порушень застосовували гангліоблокатори, симпатолітики, а також різноманітні новокаїнові і гідрокортизон-новокаїнові блокади; крім того використовували засоби, що поліпшують трофіку і функціональний стан уражених внутрішніх органів (насамперед це різні метаболічні препарати).

У хворих з вираженим больовим синдромом використовували нестероїдні протизапальні препарати, а також невеликі дози транквілізаторів і антидепресантів.

Під час лікування хворих з кардіальними проявами використовували і метаболічні засоби (рибоксин, кокарбоксілаза, АТФ, панангін тощо).

Бальнеотерапію проводили вибірково, з використанням йодо-бромних, перлиних і сульфідних ванн.

З хорошим ефектом у 96 хворих (91,4 %) застосовували методи рефлексотерапії: корпоральної голкотерапії, аурикулотерапії, вплив голчастим молоточком. Використовували різні поєднання БАТ: спінальних, сегментарних і точок спільної дії.

Особливістю мануальних впливів у цієї групи хворих було те, що їм диференційовано застосовували техніки МТ не тільки на блоковані ХРС (частіше сегментарно пов'язані з ураженими внутрішніми органами), а й на «ключові зони» — атланта-окципітальне зчленування (сегмент C0 — C1) і шийно-грудний перехід (сегмент CVII — ThI), які безпосередньо впливають на функцію всього шийного і грудного відділів хребта.

Техніки аутомобілізації і ауто-ПІРМ підбирали для цих хворих індивідуально, з урахуванням вертеброневрологічних і вісцеральних проявів, а також загального стану організму.

Результати проведеного лікування у хворих на ВТ були різними, тому ми виокремили кілька варіантів динаміки.

Значне поліпшення — характеризувалося повним усуненням усіх вертеброневрологічних проявів грудного відділу хребта: зникненням больового синдрому, деблокуванням ХРС і додаткових зчленувань, а також повним відновленням вертебродинаміки.

Поліпшення — спостерігалось зменшення больового синдрому до слабко вираженого (1 ступінь) і незначне обмеження вертебродинаміки.

Незначне поліпшення визначалося при невеликому зменшенні больового синдрому, при цьому блокування ХРС, додаткових зчленувань і обмеження рухів в грудному відділі хребта залишалися досить вираженими.

Без поліпшення — результат, при якому у хворих не було позитивної динаміки вертеброневрологічних проявів на тлі проведеної терапії.

Слід зазначити, що погіршення стану хворих під впливом комплексного лікування не спостерігалось.

Результати лікування хворих на ВТ основної групи (табл. 5) свідчать, що успішніше лікувалися хворі з м'язово-тонічними проявами. Середня тривалість їх лікування становила $12,7 \pm 1,4$ днів, і зі значним поліпшенням виписано 107 осіб (92,2 %), а з поліпшенням — 5 (4,3 %) осіб. Отже, була відновлена працездатність у 112 осіб (96,5 %).

За результатами лікування хворих групи порівняння (табл. 6) видно, що кращі результати були у пацієнтів з ВТ з м'язово-тонічними проявами. Зі значним поліпшенням виписано 28 хворих (62,2 %), з поліпшенням — 8 (17,8 %), з незначним поліпшенням — 5 пацієнтів (11,1 %) і без поліпшення — 4 людини (8,9 %). Середні строки лікування становили $18,2 \pm 1,6$ днів.

Таблиця 5. Результати лікування хворих на вертебральні торакалгії основної групи

Клінічні групи	Кількість спостережень	Результати лікування				Середній строк лікування, днів
		значне поліпшення	поліпшення	незначне поліпшення	без поліпшення	
Хворі на ВТ з м'язово-тонічними проявами	116	107	5	4	—	$12,7 \pm 1,4$
Хворі на ВТ з нейродистрофічними проявами	147	88	40	19	—	$14,1 \pm 1,4$
Хворі на ВТ з вегетативно-вісцеральними проявами	105	66	30	6	3	$14,4 \pm 2,1$
Усього	368	261	75	29	3	$13,8 \pm 1,9$

Таблиця 6. Результати лікування хворих на вертебральні торакалгії групи порівняння

Клінічні групи	Кількість спостережень	Результати лікування				Середній строк лікування, днів
		значне поліпшення	поліпшення	незначне поліпшення	без поліпшення	
Хворі на ВТ з м'язово-тонічними проявами	45	28	8	5	4	18,2 ± 1,6
Хворі на ВТ з нейродистрофічними проявами	53	17	9	8	19	19,7 ± 2,1
Хворі на ВТ з вегетативно-вісцеральними проявами	41	11	12	5	13	20,8 ± 2,1
Усього	139	56	29	18	36	19,9 ± 1,8

Дещо гіршими виявилися результати лікування у хворих з нейродистрофічними і вегетативно-вісцеральними проявами. Зі значним поліпшенням в цих групах були виписані відповідно 17 осіб (32,1 %) і 11 осіб (26,8 %), з поліпшенням — 9 (17,0 %) і 12 (29,3 %), незначне поліпшення спостерігалось у 8 (15,1 %) і 5 (12,2 %), без поліпшення було виписано 19 хворих (35,9 %) і 13 хворих (31,7 %). Середній ліжко-день був відповідно 19,7 ± 2,1 і 20,8 ± 2,1 днів.

Щоб з'ясувати ефективність комплексного лікування із застосуванням МТ, ми провели порівняльний аналіз результатів лікування хворих на ВТ основної групи і групи порівняння (табл. 7). Отримані дані свідчать, що результати лікування хворих групи порівняння

вірогідно гірші, ніж результати, отримані при лікуванні пацієнтів з використанням МТ.

Середня тривалість лікування хворих групи порівняння становила 19,9 ± 1,9 днів а в основній групі — 13,8 ± 1,9 ($p < 0,05$). Зі значним поліпшенням виписано 56 хворих (40,3 %) групи порівняння і 261 пацієнт (70,9 %) основної групи, з поліпшенням відповідно 29 осіб (20,9 %) і 75 осіб (20,4 %), з незначним поліпшенням — 18 (12,9 %) і 29 (7,9 %) і без поліпшення — 36 хворих (25,9 %) і 3 хворих (0,8 %). Усі ці показники ефективності лікування вірогідно ($p < 0,05$) відрізнялися і за окремими клінічними групами. Вони виявилися набагато кращими при комплексному лікуванні у разі використання МТ.

Таблиця 7. Результати лікування хворих на вертебральні торакалгії основної групи та групи порівняння

Клінічні групи	Кількість спостережень	Результати лікування				Середній строк лікування, днів
		значне поліпшення	поліпшення	незначне поліпшення	без поліпшення	
Хворі на ВТ з м'язово-тонічними проявами	$\frac{116}{45}$	$\frac{107 (92,2 \%) }{28 (62,2 \%)}$	$\frac{5 (4,3 \%) }{8 (17,8 \%)}$	$\frac{4 (3,5 \%) }{5 (11,1 \%)}$	$\frac{—}{4 (8,9 \%)}$	$\frac{12,7 \pm 1,4}{18,2 \pm 1,6}$
Хворі на ВТ з нейродистрофічними проявами	$\frac{147}{53}$	$\frac{88 (59,9 \%) }{17 (32,1 \%)}$	$\frac{40 (27,2 \%) }{9 (17,0 \%)}$	$\frac{19 (12,9 \%) }{8 (15,1 \%)}$	$\frac{—}{19 (35,9 \%)}$	$\frac{14,1 \pm 1,4}{19,7 \pm 2,1}$
Хворі на ВТ з вегетативно-вісцеральними проявами	$\frac{105}{41}$	$\frac{66 (62,9 \%) }{11 (26,8 \%)}$	$\frac{30 (28,5 \%) }{12 (29,3 \%)}$	$\frac{6 (5,7 \%) }{5 (12,2 \%)}$	$\frac{3 (2,8 \%) }{13 (31,7 \%)}$	$\frac{14,4 \pm 2,1}{20,8 \pm 2,1}$
Загалом	$\frac{368}{139}$	$\frac{261 (70,9 \%) }{56 (40,3 \%)}$	$\frac{75 (20,4 \%) }{29 (20,9 \%)}$	$\frac{29 (7,9 \%) }{18 (12,9 \%)}$	$\frac{3 (0,8 \%) }{36 (25,9 \%)}$	$\frac{13,8 \pm 1,9}{19,9 \pm 1,9}$

Примітка: в чисельнику наведені дані основної групи, в знаменнику — групи порівняння

Отже, проведене нами дослідження дозволило виявити клінічні особливості вертебральних торакалгій залежно від характеру проявів, які треба враховувати під час проведення комплексних лікувально-реабілітаційних заходів, з диференційованим застосуванням МТ та кінезотерапії.

Додавання в реабілітаційні комплекси мануальної терапії та кінезотерапії з диференційованим застосуванням залежно від неврологічних проявів рефлекторних вертебральних торакалгій сприяло значному поліпшенню стану хворих і підвищенню ефективності лікування.

Мануальну терапію та кінезотерапію треба застосовувати суворо за показаннями з урахуванням характеру неврологічних проявів вертебральних торакалгій і вираженості вертеброневрологічних порушень.

Кращі результати комплексного лікування із застосуванням МТ та кінезотерапії спостерігалися у хворих на вертебральні торакалгії з м'язово-тонічними проявами.

Список літератури

1. Болевые синдромы в неврологической практике / под ред. проф. В. Л. Голубева. 3-е изд. перераб. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2010. 336 с.
2. Веселовский В. П., Михайлов М. Н., Самитов М. Ш. Диагностика синдромов остеохондроза позвоночника. Казань : Изд-во Казанского университета, 1990. 290 с.
3. Епифанов В. А., Епифанов А. В. Реабилитация в неврологии. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. 416 с.
4. Козелкин А. А., Медведкова С. А., Лисовая О. А. Диагностика и лечение вертеброгенных болевых синдромов. Запорожье, 2008. 123 с.
5. Орос М. М., Грабар В. В. Біль у ділянці серця: погляд невролога // Междунар. неврол. журн. 2017. № 7. С. 77—81.
6. Попелянский Я. Ю. Ортопедическая неврология (Вертеброневрология) : рук-во для врачей. 5 изд., доп. и перераб. М. : МЕДпресс-информ, 2011. 672 с.
7. Оценка некардиогенной боли в груди / [В. И. Дорофеев, Д. Н. Монашенко, Д. А. Свиридо, А. А. Савельев] // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. 2017. № 3. С. 12—23.

8. Лікування вертебрального больового синдрому при остеохондрозі шийно-грудного відділу хребта в жінок із клімактеричними розладами / [В. В. Поворознюк, Т. В. Орлик, О. Т. Дудко, Н. В. Григор'єва] // Проблеми остеології. 2003. Т. 6, № 4. С. 4—10.

9. Тюшина М. В., Малаховский В. В. Лечение кардиалгий, обусловленных психоvegetативными и соматическими нарушениями, методами рефлексотерапии // Вестник новых медицинских технологий. 2016. № 2. С. 104—113.

10. The effectiveness of noninvasive interventions for musculoskeletal thoracic spine and chest wall pain: a systematic review by the Ontario Protocol for Traffic Injury Management (OPTIMA) collaboration / D. Southerst, A. A. Marchand, P. Côté [et al.] // J Manipulative Physiol Ther. 2015. 38 (7). P. 521—31. DOI: 10.1016/j.jmpt.2015.06.001.

11. Roldan C. J., Huh B. K. Iliocostalis Thoracis-Lumborum Myofascial Pain: Reviewing a Subgroup of a Prospective, Randomized, Blinded Trial. A Challenging Diagnosis with Clinical Implications // Pain Physician. 2016. 19 (6). P. 363—72. PMID: 27454266.

12. ЛФК на нестабильной опоре и гидрокинезотерапия в реабилитации пациентов с болями в спине / Е. В. Филатова, О. А. Булах, Е. В. Полковникова [и др.] // Research'n Practical Medicine Journal. 2017. № 4. С. 58—66.

13. Ярошевский А. А., Морозова О. Г. Скелетно-мышечная боль в области грудной клетки // Семейный доктор. 2015. № 2. С. 28—36.

14. Treatment efficacy for non-cardiovascular chest pain: a systematic review and meta-analysis / Burgstaller J. M., Jenni B. F., Steurer J. [et al.] // PLoS One. 2014 Aug 11; 9 (8): e104722. DOI: 10.1371/journal.pone.0104722.

15. The effect of sitting posture on the loads at cervico-thoracic and lumbosacral joints / Kwon Y., Kim J. W.2, Heo J. H.

[et al.] // Technol Health Care. 2018. 26 (S1). P. 409—418. DOI: 10.3233/THC-174717.

16. Антонов И. П. Классификация и формулировка диагноза заболеваний периферической нервной системы // Журнал невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 1985. Т. 85, № 4. С. 481—487.

Надійшла до редакції 17.06.2019 р.

КОЗЬОЛКІН Олександр Анатолійович, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри нервових хвороб*; e-mail: o.kozyolkin@gmail.com

МЕДВЕДКОВА Світлана Олександрівна, доктор медичних наук, доцент кафедри сімейної медицини, терапії, кардіології та неврології факультету післядипломної освіти*; e-mail: s.medvedkova@gmail.com

ЛІСОВА О. О., кандидат медичних наук, асистент кафедри загальної практики — сімейної медицини та внутрішніх хвороб*
* Запорізького державного медичного університету, м. Запоріжжя, Україна

KOZYOLKIN Olexandr, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Nervous Diseases*, e-mail: o.kozyolkin@gmail.com

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

LISOVA O., MD, PhD, Assistant of the Department of General Practice — Family Medicine and Internal Diseases*

* of Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine

І. М. Нікішкова, Д. О. Кутіков, І. К. Волошин-Гапонов
МОНІТОРИНГ АДЕКВАТНОСТІ/ЕФЕКТИВНОСТІ ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ
У ПАЦІЄНТІВ З ХВОРОБОЮ ВІЛЬСОНА — КОНОВАЛОВА ЗА ДОПОМОГОЮ
КОМП'ЮТЕРИЗОВАНОГО ТЕСТУВАННЯ МОТОРИКИ РУК

І. Н. Нікішкова, Д. А. Кутіков, І. К. Волошин-Гапонов
Мониторинг адекватности/эффективности патогенетической терапии у пациентов
с болезнью Вильсона — Коновалова с помощью компьютеризированного тестирования моторики рук

І. М. Nikishkova, D. O. Kutikov, I. K. Voloshyn-Gaponov
Monitoring of adequacy/efficacy of pathogenetic therapy in patients with Wilson's disease
by means of computerized testing of hand motor activity

Пацієнти з хворобою Вільсона — Коновалова (ХВК) потребують пожиттєвої патогенетичної терапії (ПГТ) для запобігання прогресуванню, зокрема, нейродегенеративних процесів. Однак фармакологічне керування рівновагою міді є дуже складним завданням через можливість різкого погіршення неврологічного статусу хворого, потенційні побічні ефекти ліків, неадекватність схеми ПГТ та порушення або відмову деяких пацієнтів від ПГТ. Необхідність ефективного методу моніторингу адекватності ПГТ і прихильності до неї пацієнтів при ХВК спонукала нас до створення додатку Motus Test Set (набір моторних тестів) для планшетного персонального комп'ютера (ПК) з сенсорним екраном для тестування моторної активності рук, оскільки серед неврологічних проявів ХВК найбільш поширеними та чутливими до терапії є тремор та гіперкінези. Motus Test Set складається з 4-х типів завдань (малювання кубу, малювання траєкторії у лабіринтах, невідривне слідування за об'єктом, що рухається, «піаніно»), що виконують за допомогою пальців.

Оцінювання моторики рук за допомогою Motus Test Set на початку та наприкінці госпіталізації було проведено 30 пацієнтам з різними схемами ПГТ. Використання Motus Test Set у більшості пацієнтів (86,67 %) не спричинило жодних проблем та не впливало на їхній психофізичний стан. Комп'ютеризоване тестування виявило розбіжності між хворими з різними схемами ПГТ, як за хронометричними показниками, так і за якістю малювання. Найкращу якість малюнків продемонстрували пацієнти з монотерапією Цинктералом, найгірше малювали пацієнти з дозою Купренілу 1500—2250 мг на добу та половиною хворих з порушенням ПГТ. Після зниження дозування/заміщення Купренілу у хворих збільшився час контакту з екраном, зменшився час малювання кубу майже на 60 %, значущо покращилася якість графічних зображень. У пацієнтів, що повернулися до ПГТ, збільшився час контакту з екраном ПК під час виконання завдань з лабіринтами, покращилася якість намальованих траєкторій, відновився алгоритм малювання кубу. Отже, Motus Test Set є зручним інструментом оцінювання адекватності/ефективності ПГТ та прихильності до неї пацієнтів з ХВК.

Ключові слова: хвороба Вільсона — Коновалова, комп'ютеризоване тестування, патогенетична терапія, оцінка адекватності/ефективності

Пациенты с болезнью Вильсона — Коновалова (БВК) нуждаются в пожизненной патогенетической терапии (ПГТ) для предотвращения прогрессирования, в частности, нейродегенеративных процессов. Однако фармакологическое управление равновесием меди является очень сложной задачей из-за возможности резкого ухудшения неврологического статуса больного, потенциальных побочных эффектов препаратов, неадекватности схемы ПГТ и нарушения или отказа некоторых пациентов от ПГТ. Необходимость эффективного метода мониторинга адекватности ПГ и приверженности к ней пациентов с БВК привела нас к созданию приложения Motus Test Set (набора моторных тестов) для планшетного персонального компьютера (ПК) с сенсорным экраном для тестирования моторной активности рук, поскольку среди неврологических проявлений БВК наиболее распространенными и чувствительными к терапии являются тремор и гиперкинезы. Motus Test Set состоит из 4-х типов заданий (рисование куба, рисование траектории в лабиринтах, неотрывное следование за движущимся объектом, «пианино»), выполняемых при помощи пальцев.

Оценка моторики рук при помощи Motus Test Set в начале и в конце госпитализации была проведена 30 пациентам с разными схемами ПГТ. Использование Motus Test Set у большинства пациентов (86,67 %) не вызывало никаких проблем и не влияло на психофизическое состояние. Компьютеризированное тестирование выявило различия между больными с разными схемами ПГТ, как по хронометрическим показателям, так и по качеству рисования. Самое лучшее качество рисунков продемонстрировали пациенты с монотерапией Цинктералом, хуже всех рисовали пациенты с дозой Купренила 1500—2250 мг в сутки и половина пациентов с нарушением ПГТ. После снижения дозировки/замещения Купренила у больных увеличилось время контакта с экраном, уменьшилось время рисования куба практически на 60 %, значительно улучшилось качество графических изображений. У пациентов, вернувшихся к ПГТ, увеличилось время контакта с экраном ПК при выполнении заданий с лабиринтами, улучшилось качество траекторий, восстановился алгоритм рисования куба. Таким образом, Motus Test Set является удобным инструментом оценки адекватности/эффективности ПГТ и приверженности к ней пациентов с БВК.

Ключевые слова: болезнь Вильсона — Коновалова, компьютеризированное тестирование, патогенетическая терапия, оценка адекватности/эффективности

Patients with Wilson's disease (WD) need lifelong pathogenetic therapy (PGT) to prevent progress of neurodegenerative processes in particular. However, a pharmacological management of copper balance is very difficult task because there are the possibility of worsening dramatically of a patient's neurological status, the potential side effects of drugs, inadequacy of the PGT scheme, and the PGT regime violation or refusal of some patients. The necessity of effective method for assessment of the adequacy of PGT and monitoring of compliance of patients has led us to create the application Motus Test Set for a Tablet PC with a touch screen. Motus Test Set is aimed for testing of motor actions of the hands, since among the WD neurological manifestations, tremor and hyperkinesia are the most common and sensitive to therapy. Motus Test Set consists of four kinds of tasks (drawing of the cube and tracts in labyrinths, a continuous following a moving object, "piano") which are performed by fingers.

Hand motor activity was assessed by means of Motus Test Set at the beginning and at the end of hospitalization in 30 WD patients with different PGTs. The usage of the Motus Test Set in most patients (86.67 %) did not cause any problem, as well as did not affect their psychosomatic conditions. The computerized testing has defined differences between patients with various PGT schemes, both on chronometric indices and quality of drawing. The best quality of drawings was demonstrated by patients with Zincetral monotherapy. The patients with the Cuprenyl dose of 1500 to 2250 mg per day and half of the patients with PGT regime violation had the worst drawing. In patients after a lowering dosage/replacement of Cuprenyl, the time of contact with the screen increased, the drawing time of the cube was reduced by almost 60 %, the quality of graphic images improved significantly. In patients, who returned to PGT, the time of contact with the PC screen in labyrinths tasks significantly increased, the quality of the tracts drawn was improved, the algorithm of a cube drawing was restored. Therefore, the Motus Test Set is a useful tool to assess the PGT adequacy / efficacy and the compliance of WD patients.

Key words: Wilson's disease, computerized testing, pathogenetic therapy, assessment of adequacy/efficacy

Пацієнти, що страждають на хворобу Вільсона — Коновалова (ХВК) — рідкісну, аутосомно-рецесивну патологію, спричинену порушенням метаболізму міді через мутацію гену *ATP7B*, — потребують пожиттєвої патогенетичної терапії (ПГТ), основним завданням якої є запобігання прогресуванню, зокрема, нейродегенеративних процесів [1—6]. «Золотим стандартом» терапії при ХВК є хелатування надмірної міді [1—5], але фармакологічне керування рівновагою міді є дуже складним завданням, оскільки початок терапії [2, 5—8], а особливо тривала незмінна терапія [1, 5, 10] та/або терапія великими дозами Пеніциламіну [9—12] часто супроводжуються неочікуваним неврологічним «зсувом», а також побічними ефектами препаратів-хелаторів. Однак у разі ХВК є не тільки проблема підбору ліків і схем ПГТ, також складним питанням є усвідомлення пацієнтом неминучості пожиттєвої ПГТ і медичного супроводу. За нашими спостереженнями, протягом 10 років в середньому третина хворих систематично порушує або самовільно припиняє приймання препаратів-хелаторів та не дотримується призначеної дієти. Все вищенаведене зумовлює актуальність розроблення ефективного та чутливого методу моніторингу адекватності ПГТ і прихильності до неї пацієнтів з ХВК. Серед неврологічних проявів ХВК найбільш поширеними та найбільш чутливими до терапії є тремор та гіперкінези [4, 7, 11], але глобальні шкали з широкими «кроками» ранжування порушень за ступенем тяжкості не дозволяють зареєструвати невеликі зміни у моторному функціонуванні пацієнтів з ХВК, за якими можна було б у короткі строки оцінити адекватність/ефективність терапії. Окрім того, обмеження фізичних можливостей, зокрема мовлення та письма, багато утруднює тестування цих хворих у режимі «папір — олівець», але розв'язати цю проблему можливо за допомогою тестування на персональному комп'ютері (ПК) з тач-режимом. Безумовно, тестування за допомогою ПК з сенсорним екраном має свої особливості, оскільки принцип роботи проекційно-ємнісного сенсорного дисплею ґрунтується на утворенні тілом людини і екраном біоконденсатора, який складається з діелектрика (шкірні покриви, переважно епідерміс і сітчастий шар дерми), зовнішнього струмопровідного контуру (екран, вкритий резистивним сплавом-напівпровідником, і гідроліпідна мантия епідермісу людини), внутрішнього струмопровідного контуру (кров мікроциркуляторного русла і не зв'язана гідратуючими сполуками вода підшкірної жирової клітковини) [13]. Тому при певних патологічних станах контакт між екраном ПК і пальцем може не виникати або бути нестабільним: внаслідок порушення утворення гідроліпідної мантиї (склеродермія та інші аутоімунні ураження сальних залоз пальців рук), збільшення ефективної товщини діелектричного шару (гіперкератоз пальців рук, іхтіоз, оmozоління, грибові ураження шкіри пальців), слабку струмопровідність внутрішнього контуру через гематологічні проблеми (зниження поверхневого заряду, зниження зарядженості або вмісту альбумінів крові) або через дисциркуляторні порушення (вегетативна дисрегуляція, патології судинної стінки). Але, з другого боку, тач-режим, окрім звичайних якісних та кількісних показників тестування на ПК, дозволяє виявити додатково інші, не пов'язані з моторикою порушення, які впливають на сприйняття торкань дисплеєм.

Практично усі наявні додатки з комп'ютеризованого тестування є графічно-текстовими, спрямованими на оцінювання психометричних показників [14—18]

і тому не фіксують характеристики канвасних подій, яка є необхідною для оцінювання параметрів малювання на сенсорному екрані. По-друге, жодний з наявних додатків через їхню спрямованість фіксувати кожне торкання не придатний для тестування осіб з тремором, а частина додатків через спрямованість оцінювати ефективність (кількість дій у встановлений час) для осіб з низьким контролем рухів буде нервовувати хворих ще більше, ніж режим «папір — олівець».

Для можливості тестування моторної активності рук при ХВК ми створили для планшетного ПК з сенсорним екраном з OS Google Android 5.0.1 (та вище) додаток Motus Test Set (набір моторних тестів) як компонент раніше розробленої нами «Кросплатформової екосистеми програмних компонентів "Prototypus Operationis Testificationis pro Morbi Anime et Nervi Universalis" (POTesMANU)» (свідоцтво про реєстрацію авторського права № 78399) [19]. Цей додаток дозволяє швидко і точно визначити та порівняти з попередніми результатами кількісні та якісні показники малювання, алгоритм послідовності дій під час малювання (рис. 1А, 1Б) та виконання інших вправ з оцінювання моторики рук.

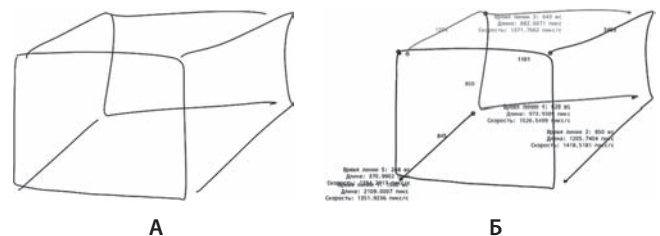


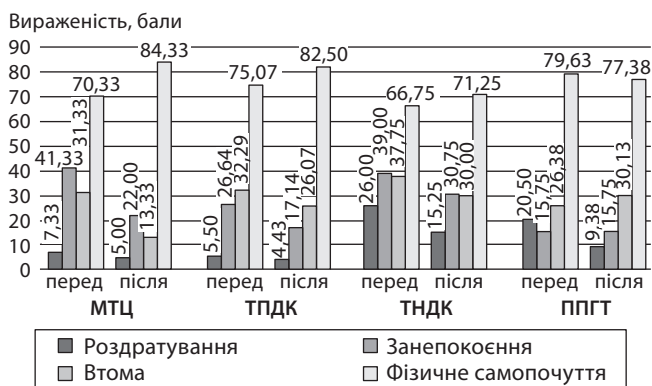
Рис. 1. Параметри оцінювання малювання кубу (час, алгоритм дій)

Складається Motus Test Set з 4-х типів завдань: малювання кубу, малювання траєкторії у лабіринтах (неритмічний та ритмічний круговий, ритмічний кутовий та неритмічний кутовий), невідривне слідування за об'єктом, що рухається (повільно-плавне, швидко-різке), «піаніно» (вимикання кольорової плями швидким торканням тим пальцем, під яким вона засвітилася). Окрім того, до додатку введено оцінювання тяжкості проходження тесту і самооцінювання фізичного і психоемоційного стану (фізичне самопочуття, втома, занепокоєння, роздратування) за шкалою від 0 до 100 балів, ці шкали з'являються на початку тестування та після його закінчення. Пацієнти мають виконувати завдання тесту за допомогою пальця, водночас з цим кінцевий результат тестування є захищеним від помилкового обліку повторних натискань, що спостерігаються внаслідок тремору, завдяки автоматичному фіксуванню лише одного первинного торкання до екрану планшета.

Оцінювання стану моторики рук за допомогою Motus Test Set було проведено 30 пацієнтам (зокрема 11 жінкам) у віці від 24 до 56 років (середній вік — $33,21 \pm 1,42$ роки). Усі пацієнти протягом двох тижнів перебували у відділенні нейроінфекцій і розсіяного склерозу ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України» для проходження планової госпіталізації з проведенням курсу симптоматичної/підтримувальної терапії або для корекції патогенетичної терапії. За схемою ПГТ пацієнтів було поділено на 4 групи: 3 хворих з монотерапією Цинктералом (МТЦ), 15 пацієнтів з терапією протокольними дозами Купренілу (до 1250 мг на добу) (ТПДК), 4 пацієнти, які звернулися до Інституту через різке погіршення стану, тривалий час

мали призначення надвисоких доз Купренілу (1500—2250 мг на добу) (ТНДК), 8 пацієнтів з порушеннями патогенетичної терапії (ППГТ) внаслідок відмови від ліків ПГТ та з систематичним порушенням дієти. Пацієнти цих груп вірогідно ($p < 0,05$) відрізнялися між собою за балом Unified Wilson's Disease Rating Scale (UWDRS): $7,33 \pm 2,91$ vs. $16,58 \pm 2,58$ vs. $32,50 \pm 2,36$ vs. $23,57 \pm 1,43$, відповідно. Тестування за допомогою Motus Test Set проводили пацієнтам двічі: у перший день госпіталізації до початку терапії або корекції схеми ПГТ та наприкінці госпіталізації. Для уточнення ефективності скорегованої або відновленої ПГТ через 6 місяців було проведено порівняльне тестування за Motus Test Set. Результати усіх тестувань пацієнтів порівнювали за кількісними і якісними показниками. Для кількісних величин оброблення було виконано методом середнього арифметичного, стандартних відхилень, одно- та двоспрямованих розподілів t -критерію Стьюдента.

Аналіз отриманих даних продемонстрував, що у більшій частині пацієнтів (86,67 %) не виникало жодних проблем з тестуванням з Motus Test Set: середній бал складності виконання завдань (за шкалою від 0 до 100 балів) становив $10,28 \pm 4,62$ бали. Пацієнти з ТНДК, які мали найбільш тяжкі моторні порушення, зазнали найбільш трудностей під час тестування ($24,10 \pm 10,68$ балів). Пацієнти з ТПДК оцінили складність виконання завдань Motus Test Set у $7,71 \pm 6,46$ балів, хворі з ППГТ — у $10,88 \pm 5,94$ бали. Найменший показник складності тестування вказали пацієнти з МТЦ ($0,67 \pm 0,67$ балів). Порівняння самооцінки фізичного та емоційного стану хворих на початку та наприкінці Motus Test Set виявило, що комп'ютеризоване тестування не призвело до погіршення самопочуття або збільшення втоми, занепокоєння, роздратування. Навпаки, легкість виконання та ігровий характер Motus Test Set позитивно вплинули на емоційний стан більшої частини пацієнтів, знизили рівень занепокоєння, роздратування, відчуття втоми (рис. 2). У пацієнтів з ППГТ виконання Motus Test Set слабо вплинуло на фізичне самопочуття та втому, хоча рівень роздратування зменшився удвічі. Отже, виконання пацієнтами з ХВК комп'ютеризованих моторних тестів на планшетному ПК з сенсорним екраном дозволило виключити вплив негативних емоцій на результати тестування, яке у режимі «папір — олівець» спричиняло труднощі та незручності у цієї когорти пацієнтів.



МТЦ — монотерапія Цинктералом; ТПДК — терапія протокольними дозами Купренілу; ТНДК — терапія надвисокими дозами Купренілу; ППГТ — порушення патогенетичної терапії

Рис. 2. Вплив тестування на фізичний та емоційний стан за оцінкою хворих перед та після виконання завдань Motus Test Set

Комп'ютеризоване тестування виявило розбіжності між хворими з різними схемами ПГТ за хронометричними показниками Motus Test Set (табл. 1—3). Пацієнти з МТЦ і ППГТ вірогідно не відрізнялися між собою за часом малювання кубу, у пацієнтів з ТНДК це завдання забрало вдвічі більше часу, ніж у хворих з ТПДК і ППГТ ($p < 0,05$) та утричі більше ніж у хворих з МТЦ ($p < 0,05$). Виконання тесту «піаніно» робочою рукою очікувано було швидшим, ніж неробочою, в усіх пацієнтів, окрім хворих з ППГТ, у яких через поганий контроль робочої руки швидкість моторної реакції була у 1,5 раза нижчою, ніж у хворих з МТЦ і ТПДК.

Таблиця 1. Час малювання кубу, виконання тесту «піаніно» пацієнтами з різною ПГТ

Групи	Кількість пацієнтів	Малювання кубу, с	Час реакції натискання у тесті «піаніно», с	
			Робоча рука	Неробоча рука
МТЦ	3	$32,74 \pm 5,33$	$2,30 \pm 1,14$	$2,29 \pm 0,58$
ТПДК	15	$52,00 \pm 10,97^1$	$2,30 \pm 0,31$	$2,44 \pm 0,47$
ТНДК	4	$104,09 \pm 30,58^{1,2}$	$3,08 \pm 0,70^{1,2}$	$3,79 \pm 0,56^{1,2}$
ППГТ	8	$41,68 \pm 7,17^3$	$3,97 \pm 1,26$	$3,30 \pm 0,75$

Примітка: ¹ — відмінність від МТЦ; ² — відмінність від ТПДК; ³ — відмінність від ТНДК при $p < 0,05$

Пацієнти з МТЦ також мали кращий загальний час виконання завдань «прокладання» шляху у лабіринтах ($p < 0,01$), пацієнти з ТПДК у середньому на 30 % були повільнішими ($p < 0,01$) (див. табл. 2). У хворих з обох цих груп 20—25 % від загального часу виконання завдань з лабіринтами був відсутнім контакт з екраном. Пацієнти з ТНДК у виконанні завдань з лабіринтами були найповільнішими ($p < 0,05$). На їхній загальний час вплинула не тільки швидкість малювання, але і більша кількість відривів від екрану, помилкових рухів та тривала відсутність контакту з екраном (від 30 до 50 %). Пацієнти з ППГТ за швидкістю малювання траєкторій у лабіринтах не відрізнялися від пацієнтів з МТЦ, але вони довше виконували завдання через часте порушення контактів з екраном ПК, за відсотком яких (від 35 до 52 %) ці хворі були подібні до пацієнтів з ТНДК. Так само у пацієнтів з ТНДК і ППГТ під час виконання завдань слідування за об'єктом відсутність контакту з екраном ПК була у рази тривалішою, ніж у хворих з МТЦ і ТПДК ($p < 0,05$) (див. табл. 3). В усіх хворих періодичне або тривале несприйняття дисплею торкань було пов'язаним зі слабкою струмопровідністю внутрішнього контуру через гематологічні зміни, спричинені ураженням печінки, та/або через дисциркуляторні порушення, зокрема внаслідок уражень судинної стінки.

Найкращу якість малювання кубу та шляху у лабіринтах Motus Test Set продемонстрували пацієнти з МТЦ, найгірші малюнки мали пацієнти з ТНДК та половина хворих з ППГТ (рис. 3, 4). Для хворих з ТНДК найскладнішим було малювання кубу та шляху у неритмічному кутовому лабіринті через тремор та проблему своєчасного зупинення рухів. У ритмічному кутовому лабіринті остання проблема розв'язувалася саме завдяки можливості гармонізувати швидкість рухів, але сам малюнок очікувано набував вигляд ритмічного кругового (див. рис. 4).

Таблиця 2. Показники малювання траєкторії у лабіринтах пацієнтами з різною схемою ПГТ

Групи	Неритмічний круговий лабіринт		Ритмічний кутовий лабіринт		Неритмічний кутовий лабіринт	
	Загальний час, с	Час малювання, с	Загальний час, с	Час малювання, с	Загальний час, с	Час малювання, с
МТЦ	26,14 ± 2,55	17,92 ± 3,25	19,63 ± 0,52	14,82 ± 0,99	25,68 ± 2,59	20,04 ± 1,95
ТПДК	41,67 ± 3,84 ^{1,2}	31,80 ± 3,24 ^{1,3}	27,98 ± 1,95 ^{1,2}	21,40 ± 1,74	37,27 ± 3,03 ²	30,41 ± 2,66 ¹
ТНДК	75,37 ± 17,24 ^{1,3}	40,61 ± 17,79 ³	47,23 ± 12,09 ¹	20,11 ± 10,03	81,99 ± 27,38 ¹	49,35 ± 14,23 ^{1,3}
ППГТ	37,65 ± 6,17	15,16 ± 2,28	39,54 ± 18,85	14,74 ± 2,22	40,37 ± 11,10 ²	18,28 ± 1,18

Примітка. ¹ — відмінність від МТЦ ($p < 0,01$); ² — відмінність від ТНДК ($p < 0,05$); ³ — відмінність від ППГТ ($p < 0,05$)

Таблиця 3. Показники слідування за об'єктом у пацієнтів з різною схемою ПГТ

Групи	Об'єкт з повільно-плавним рухом			Об'єкт з швидко-різким рухом		
	Час правильних дій, %	Час помилок, %	Відсутність торкань, %	Час правильних дій, %	Час помилок, %	Відсутність торкань, %
МТЦ	77,27 ± 7,79	16,64 ± 6,75	6,09 ± 1,63	64,95 ± 5,19	32,14 ± 5,22	2,91 ± 0,59
ТПДК	75,70 ± 4,08	17,31 ± 2,04	6,99 ± 3,33	59,52 ± 2,69	37,69 ± 2,65	2,79 ± 0,33
ТНДК	54,67 ± 8,87 ^{1,2}	20,81 ± 6,56	24,52 ± 11,68 ¹	42,02 ± 7,03 ^{1,2}	31,57 ± 6,71	26,41 ± 13,63 ^{1,2}
ППГТ	67,79 ± 8,19	12,89 ± 2,96	19,33 ± 8,41 ¹	57,44 ± 4,07	35,50 ± 3,36	17,06 ± 3,03 ^{1,2}

Примітка: ¹ — відмінність від МТЦ; ² — відмінність від ТПДК, при $p < 0,05$

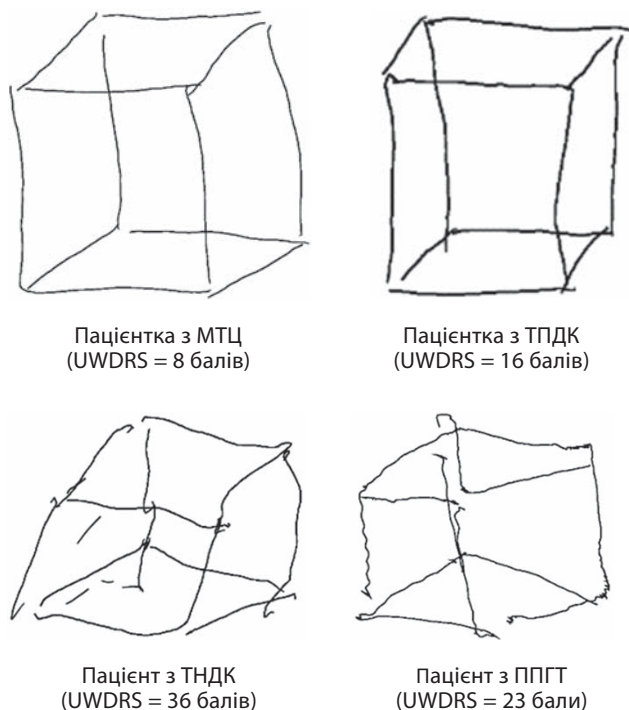


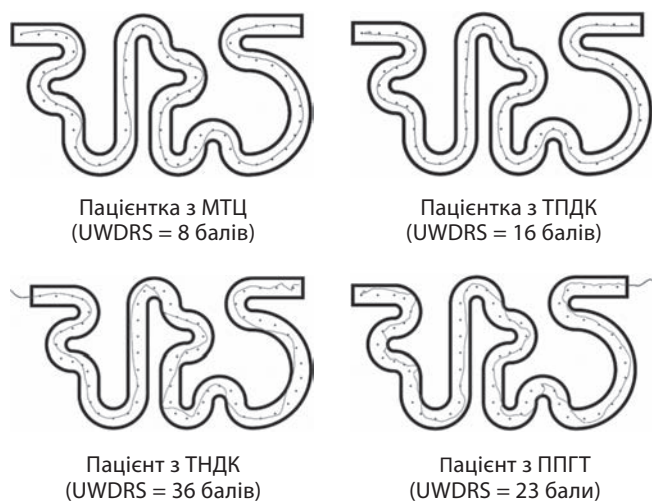
Рис. 3. Малювання кубу пацієнтами з різними схемами ПГТ

На відміну від усіх інших пацієнтів, у групі пацієнтів з ППГТ спостерігалася відсутність зв'язку між тяжкістю проявів хвороби за балом UWDRS та якістю малюнку. Якість малюнків у цих пацієнтів страждала, насамперед, через реалізацію ними «швидкісної» стратегії виконання усіх завдань Motus Test Set. Суть цієї стратегії полягала у тому, що хворі намагалися, по-перше, як можна рідше відірватися від екрану через проблему повернутися у потрібну точку, що у завданні з кубом проявлялося реалізацією нестандартних алгоритмів малювання

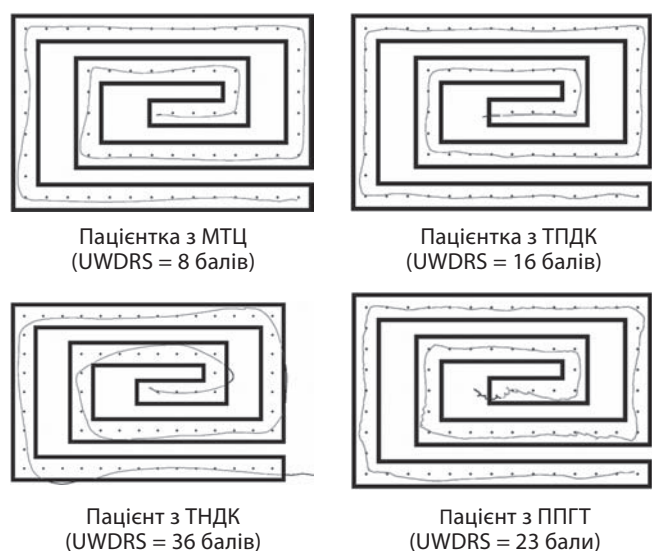
(див. рис. 3). По-друге, скорочувати траєкторію руху й уникати малювання прямих кутів через ризик застрягнути у точці повороту, а у подальшому — з можливим небажаним відривом пальця від екрану, тому тримаючи загальний напрямок руху, більша частина пацієнтів не намагалися з'єднати пунктирні точки у лабіринтах (рис. 4). Тобто, у пацієнтів з ППГТ висока швидкість виконання завдань з малюванням є пов'язаною з неякісним результатом та порушенням алгоритму дій. Пацієнти з ТНДК, так само як і хворі з ППГТ, при проходженні кутових лабіринтів реалізували алгоритм скорочення шляху і зрізання кутів, але на прямих відрізках намагалися малювати по пунктиру, що разом з тремором та поганим контролем за руками вплинуло на швидкість виконання завдань.

Після курсу симптоматичної терапії і відкоригованої ПГТ в усіх пацієнтів з ТНДК та у 4-х хворих з ППГТ після відновлення ПГТ спостерігалася позитивна неврологічна динаміка, зокрема зменшувалися тремор, амплітуда мимовільних рухів, скутість.

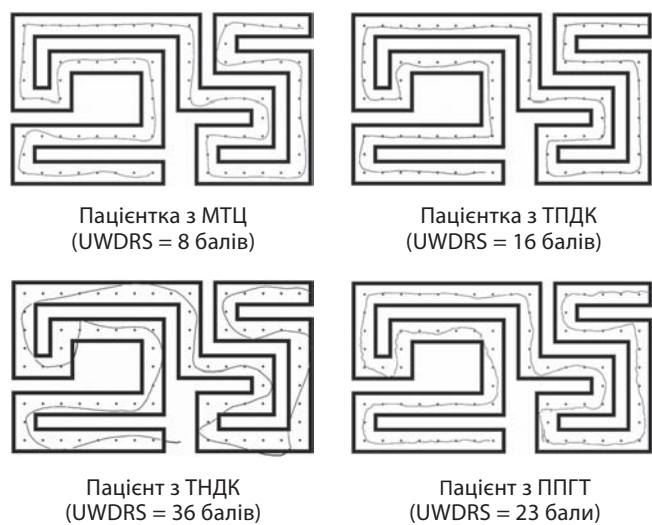
Результати Motus Test Set продемонстрували, що у пацієнтів з ТНДК після зниження дозування або заміщення Купренілу внаслідок збільшення контролю рук збільшився час плавних рухів та час контакту з екраном ПК ($p < 0,01$) (табл. 4), час малювання кубу зменшився майже на 60 % ($p < 0,001$) (104,09 с vs. 61,19 с), значущо покращилася якість графічних зображень (рис. 5). У пацієнтів, що повернулися до ПГТ, збільшився час контакту з екраном ПК під час виконання завдань з лабіринтами ($p < 0,05$), покращилася якість намальованих траєкторій та відновився алгоритм малювання кубу (рис. 6). Оскільки хворі цих груп відрізнялися за схемою ПГТ, можна припустити, що збільшення та стійкість контакту з дисплеєм ПК віддзеркалює, зокрема, і поліпшення кровотоку завдяки впливу симптоматичної та підтримувальної терапії на стан печінки та судин.



А. неритмічний круговий лабіринт



Б. ритмічний кутовий лабіринт



В. неритмічний кутовий лабіринт

Рис. 4. Виконання завдань з лабіринтами пацієнтами з різними схемами ПГТ

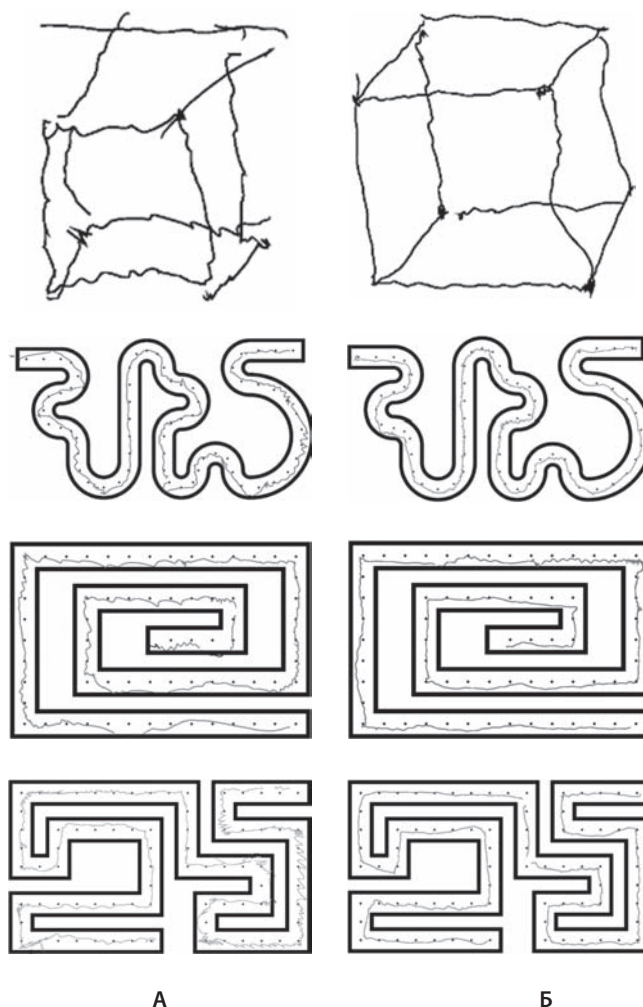


Рис. 5. Графічні результати Motus Test Set пацієнтки з ТНДК (UWDRS = 26): (А) перед та (Б) після 12-денного зниження дозування Купренілу зі 1500 мг/добу до 500 мг/добу та курсу симптоматичної терапії

Особливо показово виглядає динаміка змін результатів Motus Test Set протягом 6 та 12 місяців на прикладі пацієнтів з різним рівнем прихильності до патогенетичної та симптоматичної терапії. У пацієнтів, що протягом тривалого часу між госпіталізаціями (6 місяців) порушували або самовільно припиняли ПГТ, курс симптоматичної терапії без ПГТ не мав великого впливу на здатність креслення прямих ліній та відтворення прямих кутів під час малювання кубу (рис. 6А, Б). При черговій госпіталізації ще через 6 місяців без ПГТ малюнок кубу виглядав гіршим (див. рис. 6В), ніж наприкінці попередньої госпіталізації (див. рис. 6А). Після ознайомлення з власними результатами попередніх тестувань Motus Test Set частина пацієнтів погодилася повернутися до ПГТ та пройти курс симптоматичної терапії. Наприкінці госпіталізації якість малюнків покращилася, зокрема пацієнт був здатним малювати куб за стандартним алгоритмом, точно відтворюючи прямі кути та лінії (рис. 6Г). У пацієнтів з високим рівнем прихильності до терапії вигляд графічних об'єктів, зокрема кубу, через 6 місяців не відрізнявся від такого після попереднього курсу симптоматичної терапії та корекції ПГТ (рис. 7Б, В), або був кращим (паралельні лінії, прямі кути, чіткий алгоритм дій) (рис. 7А, Г).

Таблиця 4. Частка (%) часу малювання траєкторії у лабіринтах пацієнтами з ТНДК і ППГТ перед (1) та після (2) 12-денної корекції або відновлення ПГТ і симптоматичної терапії

Групи	Неритмічний круговий лабіринт		Ритмічний кутовий лабіринт		Неритмічний кутовий лабіринт	
	1	2	1	2	1	2
ТНДК	52,18 ± 13,80	91,01 ± 3,13 ¹	48,35 ± 17,83	81,29 ± 4,89 ¹	67,77 ± 12,77	75,33 ± 7,29
ППГТ	58,71 ± 1,86	76,44 ± 1,11 ²	61,11 ± 3,07	76,30 ± 3,06 ²	68,18 ± 4,49	78,86 ± 2,48

Примітка. ¹ $p < 0,01$ — відмінність від стану до корекції ПГТ; ² $p < 0,05$ — відмінність від стану до відновлення ПГТ

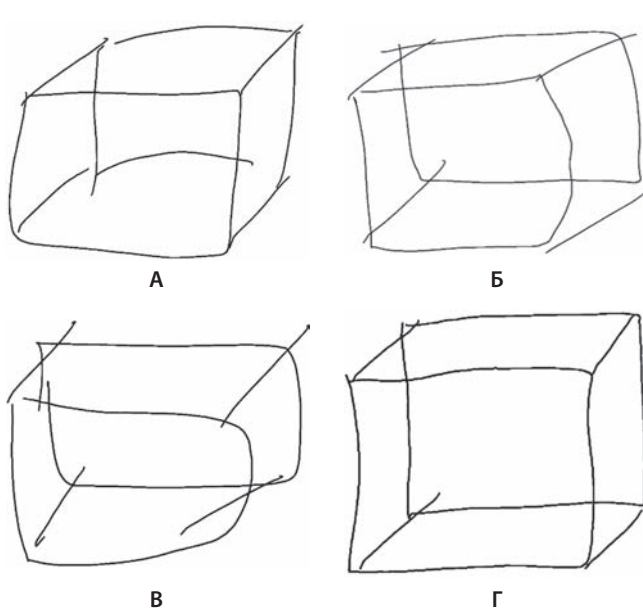


Рис. 6. Динаміка змін якості малюванні кубу на тлі припинення ПГТ та порушення дієти: А — 6 місяців відмови від патогенетичної терапії (ПГТ); Б — після 12 днів симптоматичної терапії і без ПГТ; В — 12 місяців відмови від ПГТ; Г — після 12 днів симптоматичної терапії і відновлення ПГТ

Отже, Motus Test Set розв'язує цілу низку проблем пацієнта з ХВК і лікаря. Для пацієнтів Motus Test Set, по-перше, є зручним у використанні інструментом, який дозволяє уникнути негативного впливу на фізичний або емоційний стан хворого тестування у режимі «папір — олівець» у разі порушення мовлення та неможливості використання олівця. По-друге, пацієнт може перевірити свої можливості, уточнити труднощі, наочно оцінити ефективність призначеної терапії. Лікарю Motus Test Set дозволяє, по-перше, виявити невеликі зміни у моторному функціонуванні рук, до яких стандартні шкали й опитувальники можуть бути нечутливими, та визначити вектор змін за кількісним вираженням і якісним спрямуванням для оцінювання ефективності лікування.

Список літератури

1. Pfeiffer R. F. Wilson's disease // In book: Movement Disorders. Neurologic Principles and Practice (ed.: Watts R. L., Koller W. C.). N. Y. : McGraw-Hill Medical Publishers, 2004. P. 779—797.
2. Pfeiffer R. F. Wilson's Disease // Semin. Neurol. 2007. Vol. 27, No. 2. P. 123—132. DOI: 10.1055/s-2007-971173.
3. Roberts E. A., Schilsky M. L. A practice guideline on Wilson disease // Hepatology. 2003. Vol. 37, No. 6. P. 1475—1492. DOI: 10.1053/jhep.2003.50252.

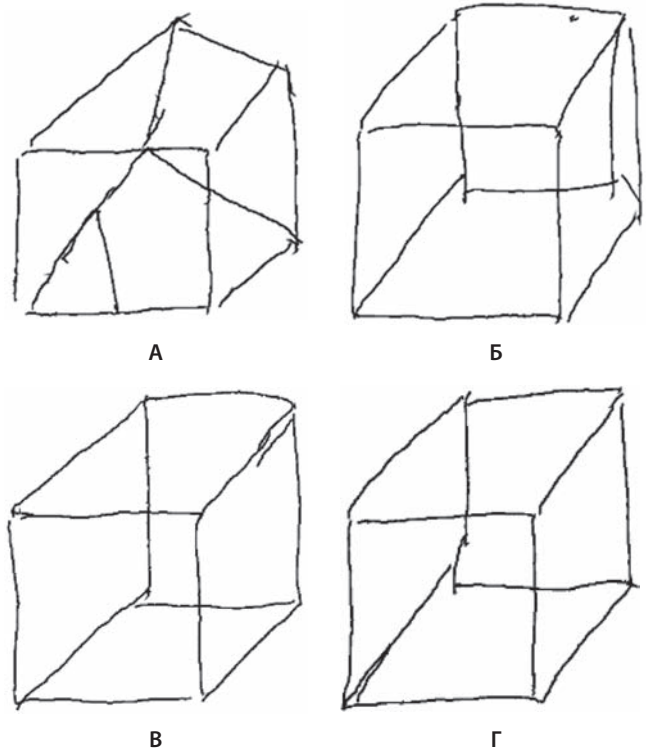


Рис. 7. Динаміка змін якості малюванні кубу на тлі корекції схеми ПГТ (Купреніл): А — на дозі 2000 мг/добу; Б — після 12 днів симптоматичної терапії та на дозі 1000 мг/добу; В — через 6 місяців на дозі 1000 мг/добу; Г — після 12 днів симптоматичної терапії та на дозі 500 мг/добу

По-друге, Motus Test Set, об'єктивно встановлюючи вплив різних схем ПГТ на стан моторних функцій рук, дисциплінарні та гематологічні зміни, робить можливим встановлення ступеня адекватності дозування ліків ПГТ, виявлення припинення ПГТ і порушення дієти, необхідності симптоматичної/підтримувальної терапії. І, головне, процес тестування і його результати у разі використання Motus Test Set можуть бути мотивувальним засобом впливу на прихильність пацієнтів з ХВК як до патогенетичної, так і до симптоматичної терапії.

4. Brewer G. J. Wilson's Disease: A Clinician's Guide to Recognition, Diagnosis, and Management. Boston : Kluwer Academic Publishers, 2001. 190 p.

5. Wilson's disease: clinical, genetic and pharmacological findings / L. Leggio, G. Addolorato, L. Abenavoli, G. Gasbarrini // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. 2005. Vol. 18, No. 1. P. 7—14. DOI: 10.1177/039463200501800102.

6. Hedera P. Update on the clinical management of Wilson's disease // *Appl. Clin. Genet.* 2017. Vol. 10. P. 9—19. DOI: 10.2147/TACG.S79121.

7. Hoogenraad T. U. Paradigm shift in the treatment of Wilson's disease: zinc therapy now treatment of choice // *Brain Dev.* 2006. Vol. 28. P. 141—146. DOI: 10.1016/j.braindev.2005.08.008.

8. Treatment of Wilson disease with ammonium tetrathiomolybdate / G. J. Brewer, F. Askari, M. T. Lorincz [et al.] // *Arch. Neurol.* 2006. Vol. 63. P. 521—527. DOI: 10.1001/archneur.63.4.521.

9. Prognostic factors in patients presenting with severe neurological forms of Wilson's disease / L. K. Prashanth, A. B. Taly, S. Sinha [et al.] // *QJM: An International Journal of Medicine.* 2005. Vol. 98, No. 8. P. 557—563. DOI: 10.1093/qjmed/hci095.

10. Sternlieb I., Scheinberg I. H. Penicillamine therapy for hepatolenticular degeneration // *J. Am. Med. Assoc.* 1964. Vol. 189. P. 748—754. DOI: 10.1001/jama.1964.03070100042008.

11. Worsening of neurologic syndrome in patients with Wilson's disease with initial penicillamine therapy / G. Brewer, C. Terry, A. Aisen, G. Hill // *Arch. Neurol.* 1987. Vol. 44. P. 490—493. DOI: 10.1001/archneur.1987.00520170020016.

12. Treatment of Wilson's disease with tetrathiomolybdate: V. Control of free copper by tetrathiomolybdate and a comparison with trientine / G. J. Brewer, F. Askari, R. B. Dick [et al.] // *Transl. Res.* 2009. Vol. 154, No. 2. P. 70—77. DOI: 10.1016/j.trsl.2009.05.002.

13. Touch operated keyboard. European Patent Office. Publication number: EP0185671B1. Published: 02.07.86 (Bull. 86/27). URL: <https://patents.google.com/patent/EP0185671B1>.

14. Computerized Neuropsychological Assessment Devices: Joint Position Paper of the American Academy of Clinical Neuropsychology and the National Academy of Neuropsychology / R. M. Bauer, G. L. Iverson, A. N. Cernich [et al.] // *Arch. Clin. Neuropsychology.* 2012. Vol. 27. P. 362—373. DOI: 10.1093/arclin/acs027.

15. Automated Neuropsychological Assessment Metrics (v4) Traumatic Brain Injury Battery: military normative data / A. S. Vincent, T. Roebuck-Spencer, K. Gilliland, R. Schlegel // *Military Medicine.* 2012. Vol. 177, No. 3. P. 256—269. DOI: 10.7205/milmed-d-11-00289.

16. NIH toolbox for assessment of neurological and behavioral function / R. C. Gershon, M. V. Wagster, H. C. Hendrie [et al.] // *Neurology.* 2013. Vol. 80, No. 11. Suppl. 3. S2-6. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182872e5f.

17. The computerized self test (CST): an interactive, internet accessible cognitive screening test for dementia / J. H. Dougherty, R. L. Cannon, C. R. Nicholas [et al.] // *J. Alzheimers Dis.* 2010. Vol. 20, No. 1. P. 185—195. DOI: 10.3233/JAD-2010-1354.

18. Computer assessment of mild cognitive impairment / J. Saxton, L. Morrow, A. Eschman [et al.] // *Postgrad. Med.* 2009. Vol. 121. P. 177—185. DOI: 10.3810/pgm.2009.03.1990.

19. А. с. 78399 України. Комп'ютерна програма «Кросплатформова екосистема програмних компонентів Prototypus Operationis Testificationis pro Morbi Anime et Nervi» («Екосистема програмних компонентів POTesMANU») / Д. О. Кутіков (Україна). № 79539; заявл. 11.04.2018; реєстр. 19.04.2018; опубл. 27.07.2018, Бюл. Авторське право і суміжні права № 49. С. 184.

Надійшла до редакції 31.05.2019 р.

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

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

ВОЛОШИН-ГАПОНОВ Іван Костянтинович, доктор медичних наук, старший науковий співробітник, провідний науковий співробітник відділу медицини сну ДУ «ІНПН НАМН України»; професор кафедри клінічної неврології, психіатрії та наркології Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, м. Харків, Україна; e-mail: voloshingaponov.ivan@gmail.com

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

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

VOLOSHYN-GAPONOV Ivan, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Leading Researcher of the Department of Sleep Medicine of the "INPN of the NAMS of Ukraine" SI; Professor of the Department of Clinical Neurology, Psychiatry and Narcology of V. N. Karazin's Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: voloshingaponov.ivan@gmail.com

УДК 616.127-005.8-092:575.113.2-021.25

О. В. Петюніна, М. П. Копиця, О. В. Скринник

**РОЛЬ ОДНОНУКЛЕОТИДНОГО ПОЛІМОРФІЗМУ VAL66MET ГЕНА BDNF
У ФОРМУВАННІ КІНЦЕВИХ ТОЧОК ПІСЛЯ ІНФАРКТУ МІОКАРДА З ПІДЙОМОМ СЕГМЕНТА ST**

О. В. Петюніна, Н. П. Копица, О. В. Скринник

**Роль одонуклеотидного полиморфизма Val66Met гена BDNF в формировании конечных точек
после инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST**

O. V. Petyunina, M. P. Kopytsya, O. V. Skrynnyk

**The role of single nucleotide polymorphism Val66Met in BDNF gene in the formation of end points
after ST segment elevation myocardial infarction**

Метою дослідження стало вивчення можливих асоціацій одонуклеотидного поліморфізму Val66Met гена BDNF з виникненням кінцевих точок через 6 місяців спостереження після перенесеного інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST — ST segment elevation myocardial infarction (STEMI). Для участі у дослідженні було залучено 256 пацієнтів, що були госпіталізовані до відділення інтенсивної терапії ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України» протягом періоду з січня 2016 до лютого 2019, та відповідали критеріям включення. Всім пацієнтам вдалося відновити коронарний кровоток на рівні TIMI III. Частота генотипів поліморфізму Val66Met гена BDNF у пацієнтів на STEMI ($n = 256$) була такою: 66ValVal — 74,2 % ($n = 190$), 66ValMet+66MetMet — 25,8 % ($n = 66$). Дослідження одонуклеотидного поліморфізму Val66Met гена BDNF (rs6265) проводили методом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі з використанням реагентів “TaqMan TMSNP Genotyping Assays” виробництва Thermo Fisher Scientific Assay IDC_11592758_1. Емоційний стан пацієнтів та його зв'язок зі стресом оцінювали за допомогою опитувальника “Depression, Anxiety and Stress Scale-21”. Виявилось, що поліморфізм 66ValMet+66MetMet гена BDNF, стрес та тривога за 10—14 днів до події поряд зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночку асоціюються з несприятливим прогнозом виникнення кінцевої серцевої точки через 6 місяців після STEMI та є її незалежними предикторами.

Ключові слова: STEMI, поліморфізм Val66Met гена BDNF, прогноз

Целью настоящего исследования стало изучение возможных ассоциаций одонуклеотидного полиморфизма Val66Met гена BDNF с возникновением конечных точек через 6 месяцев наблюдения после перенесенного инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST — ST segment elevation myocardial infarction (STEMI). Для участия в исследовании было привлечено 256 пациентов, госпитализированных в отделение интенсивной терапии ГУ «Национальный институт терапии им. Л. Т. Малой НАМН Украины» в течение периода с января 2016 до февраля 2019, которые соответствовали всем критериям включения. Всем пациентам удалось восстановить кровоток на уровне TIMI III. Частота генотипов полиморфизма Val66Met гена BDNF у пациентов STEMI ($n = 256$) была следующей: 66ValVal — 74,2 % ($n = 190$), 66ValMet+66MetMet — 25,8 % ($n = 66$). Исследование одонуклеотидного полиморфизма Val66Met гена BDNF (rs6265) проводили методом полимеразной цепной реакции в реальном времени с использованием реагентов “TaqMan TMSNP Genotyping Assays” производства Thermo Fisher Scientific Assay IDC_11592758_1. Эмоциональное состояние пациентов и его связь со стрессом оценивали с помощью опросника “Depression, Anxiety and Stress Scale-21”. Оказалось, что полиморфизм 66ValMet+66MetMet гена BDNF, стресс и тревога за 10—14 дней до события наряду со сниженной фракцией выброса левого желудочка ассоциируются с неблагоприятным прогнозом возникновения комбинированной конечной точки через 6 месяцев после STEMI и являются ее независимыми предикторами.

Ключевые слова: STEMI, полиморфизм Val66Met гена BDNF, прогноз

The purpose of this study was to research the possible associations of single-nucleotide polymorphism of Val66Met BDNF gene with the occurrence of endpoints after 6 months of follow-up after a myocardial infarction with ST elevation segment — ST segment elevation myocardial infarction (STEMI). To participate in the study, 256 patients which met all the inclusion criteria were hospitalized in the department of intensive care, State Institution “L. T. Malaya Therapy National Institute NAMSU” from January 2016 to February 2019. Blood flow to all patients was restored at the level TIMI III. The frequency of genotypes Val66Met gene for BDNF in STEMI patients ($n = 256$) was the following: 66ValVal — 74.2 % ($n = 190$), 66ValMet + 66MetMet — 25.8 % ($n = 66$). The study of single-nucleotide polymorphism of Val66Met gene BDNF (rs6265) was performed by real-time polymerase chain reaction using the “TaqMan TMSNP Genotyping Assays” production of Thermo Fisher Scientific Assay IDC_11592758_1. The emotional state of the patients and its relationship with stress were assessed with the questionnaire “Depression, Anxiety and Stress Scale-21”. It turned out that the 66ValMet + 66MetMet polymorphism of the BDNF gene, stress and anxiety 10—14 days before the event, as well as reduced left ventricular ejection fraction, are associated with an unfavorable prognosis of the combined end point 6 months after STEMI and are its independent predictors.

Key words: STEMI, polymorphism Val66Met of BDNF gene, prognosis

Серцево-судинна захворюваність та депресія — коморбідні стани, які часто співіснують. Депресія та стрес підвищують ризик смерті після перенесеної серцево-судинної події у 2—4 рази [1]. Нещодавні дослідження фокусують увагу на вивченні гомеостазу між центральною нервовою системою (ЦНС) та серцево-судинною — визначені механізми, завдяки яким психологічний стрес підвищує ризик серцево-судинних подій (ускладнення коронарного атеросклерозу, ендотеліальної дисфункції, запалення, погіршення фібринолізу) [2, 3]. Навіть більше, нейропоетичні властивості суперродини нейротрофінів можуть бути модифіковані традиційними факторами кардіоваскуляр-

ного ризику та прозапальною активацією, яка властива ішемічному та реперфузійному пошкодженню міокарда.

Нейротрофіни належать до групи регуляторних протеїнів, що відіграють важливу роль у проліферації, диференціації, виживаності та пластичності нейронів ЦНС та периферичної нервової системи. Нейротрофічний фактор головного мозку — *brain derived neurotrophic factor* (BDNF) є найбільш вивченим та важливим протеїном з нейротрофінів, він зумовлює проліферацію, виживаність холінергічних, серотонінергічних та дофамінергічних нейронів, дефіцит BDNF знижує пластичність нейронів, порушує пам'ять та здатність до навчання, когнітивні функції [4, 5]. Він відіграє важливу роль протягом розвитку серцево-судинної системи: активація

TrkB-рецепторів приводить до виживаності ендотеліальних клітин та формування серцевих судин [6—8]. Дефіцит BDNF у ембріональному періоді погіршує розвиток внутрішньоміокардіальних судин [9]. Завдяки BDNF відбувається посилення кровотоку та регуляція реваскуляризації у ішемізованій тканині [7], поліпшення функції лівого шлуночку після ішемічної події [10].

Як серцево-судинні захворювання, так і тривожно-депресивні стани є комплексними порушеннями, що зумовлені генетичними факторами та факторами навколишнього середовища. У цьому контексті однонуклеотидний поліморфізм Val66Met гена BDNF є можливим кандидатом, що асоціюється як із розвитком психопатології, так і поєднує цей стан з серцево-судинними подіями: заміна валіну на метіонін у кодоні 66 (Val66Met) молекули проBDNF, впливає на внутрішньоклітинний процесінг та секреції BDNF. Алеель Met пов'язана зі зниженням активності секреції BDNF та передбачає підвищення ризику депресії [11]. У хворих з ішемічною хворобою серця (ІХС) роль поліморфізму BDNF при депресії вивчали у поодиноких дослідженнях.

Метою дослідження стало вивчення можливих асоціацій однонуклеотидного поліморфізму Val66Met гена BDNF з виникненням кінцевих точок через 6 місяців спостереження після перенесеного інфаркту міокарда (ІМ) з підйомом сегмента ST — ST segment elevation myocardial infarction (STEMI).

Для участі у дослідженні було залучено 320 пацієнтів, що були госпіталізовані до відділення інтенсивної терапії ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України» протягом періоду з січня 2016 до лютого 2019, 256 з яких відповідали критеріям включення (підтверджений STEMI, вік — понад 18 років, відсутність протипоказань до тромболітизму та/або черезшкірного коронарного втручання та не мали критеріїв виключення (відома онкологічна патологія, важка супутня патологія, як-от анемія, хронічне обструктивне захворювання легень, бронхіальна астма, цироз печінки, хронічне захворювання нирок, клапанні вади серця, кровотеча, неможливість підписати інформовану згоду).

Діагноз STEMI був встановлений відповідно до Рекомендацій Європейського товариства кардіологів (2017) [12] та Наказу МОЗ України № 455 від 02.07.2014 р. «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при гострому коронарному синдромі з елевацией сегмента ST». Реваскуляризацію міокарда за допомогою стентування інфаркт-залежної коронарної артерії проводили в ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В. Т. Зайцева НАМН України».

Дослідження проводили відповідно до положення Гельсінської декларації, протокол дослідження узгоджено з комісією з питань етики та деонтології ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України» (Протокол № 8, 29.08.2016). Всі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Первинне черезшкірне коронарне втручання з використанням стентів з оголеного металу (BMS) проведено в 181 пацієнта та 74 попередньо проводили системний тромболізис протягом 6—12 годин з моменту підтвердження STEMI. В усіх 256 пацієнтів вдалося досягти відновлення кровотоку на рівні TIMI III за шкалою TIMI Flow Grade — нормальний кровоток. Тромболітичну терапію здійснювали за допомогою тенекеплази (до 50 мг внутрішньовенно болюсно, з урахуванням маси тіла пацієнта) або альтеплази (100 мг внутрішньовенно крапельно

протягом 2 годин). Усі пацієнти отримували лікування відповідно до чинних рекомендацій [12].

Коронарну ангиографію проводили на апараті "Integris Allura" з застосуванням феморального або радіального доступів. Оцінювали наявність розриву атеросклеротичної бляшки, значимих стенозів в інфаркт-залежній коронарній артерії, а також загальну кількість коронарних стенозів у кожного хворого.

Гіперхолестеринемію встановлювали в разі рівня загального холестерину (3Х) понад 5,2 ммоль/л, та/або холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХСЛПНЩ) понад 3,0 ммоль/л, та/або тригліцеридів (ТГ) понад 1,7 ммоль/л, відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів з лікування дисліпідемій (2016) [13]. Артеріальну гіпертензію (АГ) діагностували, якщо систолічний артеріальний тиск (САТ) пацієнта становив більш ніж 140 мм рт. ст. та/або діастолічний артеріальний тиск (ДАТ) — більш ніж 90 мм рт. ст. відповідно до рекомендацій Європейського товариства кардіологів з діагностики та лікування артеріальної гіпертензії (2018) [14].

Ехокардіографію здійснювали протягом стаціонарного етапу лікування пацієнта на апараті Toshiba Aplio 500, модель TUS-A500, при виписці зі стаціонару та через 6 місяців спостереження. Оцінювали кінцево-діастолічний об'єм (КДО) лівого шлуночку (ЛШ), кінцево-систолічний об'єм (КСО) ЛШ, фракцію викиду (ФВ) ЛШ за Сімсоном, об'єм та розмір лівого передсердя, поздовжній стрейн (ε) та ранню трансмітральну швидкість (Е) в стаціонарному періоді та через 6 місяців.

Кров для визначення рівня тропоніну І забирали перед черезшкірним коронарним втручанням та у наступні 6 та 12 годин, визначали ферментативним методом — використовували пікові значення показника. Загальний холестерин, холестерин ліпопротеїдів низької щільності, холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХСЛПВЩ), тригліцериди, глюкозу натще визначали ферментативним методом. Дослідження однонуклеотидного поліморфізму Val66Met гена BDNF (rs6265) проводили методом полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі з використанням реагентів "TaqMan TMSNP Genotyping Assays" виробництва Thermo Fisher Scientific Assay IDC_11592758_1. Усі біохімічні дослідження проводили в лабораторії імунно-біохімічних і молекулярно-генетичних досліджень ДУ «Національний інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України».

Здійснювали спостереження за хворими протягом 6-місячного періоду. Оцінювали комбіновану кінцеву точку: виникнення серцевої недостатності, післяінфарктної стенокардії, серцево-судинної смерті, госпіталізації. Діагноз серцевої недостатності встановлювали відповідно до чинних рекомендацій [15].

Усі хворі, що потрапили до фінальної когорти, мали емоційні порушення субклінічного рівня та були обстежені лікарем-психіатром, який виключив у них наявність рекурентного депресивного розладу (F33.0 — F33.3) або депресивного епізоду різного ступеня важкості (F32.0 — F32.3), також генералізованого тривожного розладу (F41.1) та змішаного тривожного та депресивного розладу (F41.2) відповідно до критеріїв Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10).

Емоційний стан пацієнтів та його зв'язок зі стресом оцінювали за допомогою опитувальника "Depression, Anxiety and Stress Scale-21". Про наявність тривоги говорили при загальному рівні однойменної шкали 9 балів та вище, про зниження настрою — при показниках шкали депресії більше ніж 11 балів, а стресу — понад

13 балів за відповідною шкалою. На 2—3 добу після ре-васкуляризації, коли пацієнт був емоційно стабільним, він самостійно заповнював опитувальник. Відповідаючи на запитання анкети, хворий оцінював свій психологічний стан за 10—14 днів до події.

Статистичне оброблення отриманих даних проведено за допомогою пакета програм Statistica 8.0 (Stat Soft Inc, США), аналіз нормальності розподілу подано у вигляді медіани (Me), значеннями верхнього (UQ) та нижнього (LQ) квартилей вибірки. Стандартне відхилення для нормального розподілу — у вигляді мода (Mo) та міжквартильного інтервалу для ненормального розподілу. Для оцінення міжгрупових відмінностей застосовували метод *U*-критерій Манна — Уїтні та Вальда — Вольфовиця, χ^2 . Асоціації між поліморфізмом BDNF та іншими показниками досліджували за результатами юні- та мультиваріантного лог-регресійного аналізу

для визначення можливих предикторів несприятливого перебігу. Обчислювали β -коефіцієнт, стандартні помилки (СП), відношення шансів (ВШ), 95 % довірчий інтервал (ДІ) для кожного фактора. Для всіх видів аналізу відмінності вважали статистично значущими при $P < 0,05$.

У зв'язку з тим, що частота генотипу 66MetMet була недостатньою у обстежених хворих для статистичного оброблення, цей генотип поєднали з 66ValMet. Частота генотипів поліморфізму Val66Met гена BDNF у пацієнтів зі STEMI ($n = 256$) була такою: 66ValVal — 74,2 % ($n = 190$), 66ValMet+66MetMet — 25,8 % ($n = 66$). У контрольній групі здорових осіб генотип 66ValVal спостерігався у 64 % ($n = 32$), 66ValMet+66MetMet — у 36 % ($n = 18$) випадків. Як у групі STEMI, так і у контрольній групі частоти генотипів відповідали рівновазі Харді — Вайнберга ($\chi^2 = 0,17$ та $\chi^2 = 0,46$ відповідно, $P > 0,005$).

Клінічну характеристику хворих наведено у таблиці 1.

Таблиця 1. Характеристики пацієнтів зі STEMI, що залучені у дослідження, залежно від поліморфізму Val66Met гена BDNF

Показники	Всі STEMI пацієнти ($n = 256$)	66ValVal ($n = 190$)	66ValMet+66MetMet ($n = 66$)	χ^2, P
Вік, років	58,76 $\pm$ 9,85	59,29 $\pm$ 9,65	57,24 $\pm$ 10,31	0,149
Чоловіки, n (%)	198 (77,3)	142 (74,7)	56 (84,8)	2,86; $p = 0,091$
Жінки, n (%)	58 (22,7)	48 (25,3)	10 (15,2)	
Гіпертензія, n (%)	133 (52,0)	105 (55,3)	28 (42,4)	3,23; $p = 0,072$
Цукровий діабет 2 типу, n (%)	50 (19,5)	32 (16,8)	18 (27,3)	3,39; $p = 0,066$
Куріння, n (%)	89 (34,9)	71 (37,4)	18 (27,3)	2,20 $p = 0,138$
Гіперхолестеринемія, n (%)	163 (63,7)	122 (64,2)	41 (62,1)	0,09; $p = 0,761$
IMT > 30 кг/м ² , n (%)	96 (37,5)	67 (35,3)	29 (43,9)	1,57; $p = 0,210$
Пікове значення TnI, нг/мл	18,4 [5,44—87,3]	17,46 [8,55—78,5]	18,1 [5,97—99,8]	$p = 0,681$
Загальний холестерин, ммоль/л	4,97 [4,00—5,75]	4,93 [3,98—5,74]	5,08 [4,10—5,79]	0,994
ХСЛПВЩ, ммоль/л	1,09 [0,90—1,28]	1,11 [0,90—1,31]	1,01 [0,90—1,20]	0,079
ХСЛПНЩ, ммоль/л	3,00 [2,11—3,71]	2,93 [2,11—3,67]	3,14 [2,07—3,99]	0,722
Тригліцериди, ммоль/л	1,53 [1,17—2,02]	1,63 [1,19—2,06]	1,45 [1,13—1,91]	0,123
Кліренс креатиніну, мл/хв	104,67 $\pm$ 27,56	103,68 $\pm$ 27,77	107,50 $\pm$ 26,96	0,255

Примітки: n — абсолютна кількість осіб; IMT — індекс маси тіла; TnI — тропонін I

Як видно з таблиці 2, у пацієнтів — носіїв генотипу 66ValVal гена BDNF вірогідно частіше спостерігалось ушкодження правої коронарної артерії ($P = 0,0001$). У носіїв 66ValMet+66MetMet гена BDNF виявлені статистично значущі відмінності за частотою виникнення серцевої

недостатності ($P = 0,028$), зворотної стенокардії ($P = 0,023$), комбінованої серцевої точки ($P = 0,004$) через 6 місяців спостереження. Відмінностей у частоті ускладнень гострого періоду STEMI залежно від поліморфізму Val66Met гена BDNF не виявлено.

Таблиця 2. Локалізація STEMI, ушкодження коронарних судин, ускладнення залежно від поліморфізму Val66Met гена BDNF

Показники	Всі STEMI пацієнти (<i>n</i> = 256)	66ValVal (<i>n</i> = 190)	66ValMet+66MetMet (<i>n</i> = 66)	χ^2, P
Локалізація STEMI				
Передній, <i>n</i> (%)	126 (49,2)	92 (48,4)	34 (51,5)	0,19; <i>P</i> = 0,665
Задній, <i>n</i> (%)	130 (50,8)	98 (51,6)	32 (48,5)	
Ушкоджені коронарні судини				
Односудинне ушкодження, <i>n</i> (%)	96 (37,5)	73 (38,4)	23 (34,8)	0,27; <i>P</i> = 0,606
Двосудинне ушкодження, <i>n</i> (%)	69 (26,9)	51 (26,8)	18 (27,3)	0,03; <i>P</i> = 0,864
Ушкодження трьох та більше судин, <i>n</i> (%)	70 (27,3)	53 (27,9)	17 (25,8)	0,11; <i>P</i> = 0,737
Кількість стенозів	2,0 [1,0—4,0]	2,0 [1,0—4,0]	2,0 [1,0—3,0]	0,336
Ліва низхідна, <i>n</i> (%)	185 (72,3)	136 (71,6)	49 (74,2)	0,17; <i>P</i> = 0,677

Продовження табл. 2

Показники	Всі STEMI пацієнти (n = 256)	66ValVal (n = 190)	66ValMet+66MetMet (n = 66)	χ^2 , P
Права коронарна артерія, n (%)	138 (53,9)	116 (61,1)	22 (33,3)	15,15; P = 0,0001
Огинаюча артерія, n (%)	106 (41,4)	81 (42,6)	25 (37,9)	0,02; P = 0,895
Стовбур, n (%)	24 (9,4)	19 (10,0)	5 (7,6)	0,34; P = 0,561
Ускладнення під час госпітального періоду STEMI				
Загальна кількість ускладнень, n (%)	87 (34,0)	66 (34,7)	21 (31,8)	0,19; P = 0,666
II—III Killip клас серцевої недостатності, n (%)	31 (12,1)	27 (14,2)	4 (6,1)	P = 0,057
IV Killip клас серцевої недостатності, n (%)	13 (5,1)	8 (4,2)	5 (7,6)	P = 0,221
Події через 6 місяців спостереження				
Серцева недостатність, n (%)	34 (13,3 %)	20 (10,5 %)	14 (21,2 %)	0,028
Серцево-судинна смерть, n (%)	7 (2,7 %)	6 (3,2 %)	1 (1,5 %)	0,469
Госпіталізація, n (%)	8 (3,1 %)	5 (2,6 %)	3 (4,5 %)	0,443
Зворотна стенокардія, n (%)	11 (4,3 %)	5 (2,6 %)	6 (9,1 %)	0,023
Комбінована кінцева точка, n (%)	60 (23,4 %)	36 (18,9 %)	24 (36,4 %)	0,004

У хворих — носіїв генотипу 66ValMet+66MetMet гена BDNF як у гострому періоді, так і через 6 місяців спостереження величина показника E/ε була найбільшою (табл. 3), що свідчить про більш виражену діастолічну дисфункцію, що через 6 місяців спостереження набувало статистичної значущості (P = 0,01). Вірогідно

відрізнялись показники ФВЛШ, ДЛП та ОЛП через 6 місяців спостереження (P = 0,008, P = 0,0001 та P = 0,002 відповідно). Виявлені вірогідні відмінності у рівні САТ у гострому періоді (P = 0,045), а також САТ та ДАТ — через 6 місяців спостереження (P = 0,004 та P = 0,002 відповідно).

Таблиця 3. Гемодинаміка пацієнтів зі STEMI залежно від поліморфізму Val66Met гена BDNF під час госпітального періоду та через 6 місяців спостереження

Показники	Всі STEMI пацієнти (n = 256)	66ValVal(n = 190)	66ValMet+66MetMet (n = 66)	P
При госпіталізації				
ЧСС, за хвилину	76,89 ± 15,52	77,72 ± 14,73	74,45 ± 17,52	0,142
САТ, мм рт. ст.	134,87 ± 25,83	136,76 ± 26,27	129,34 ± 23,83	0,045
ДАТ, мм рт. ст.	80,62 ± 12,53	81,36 ± 12,56	78,43 ± 12,28	0,103
КДОЛШ, мл	136,71 ± 37,67	136,06 ± 38,90	138,38 ± 33,63	0,664
КСОЛШ, мл	64,76 ± 28,32	65,29 ± 29,27	63,04 ± 25,20	0,638
ДЛП, см	4,10 ± 0,51	4,09 ± 0,49	4,12 ± 0,56	0,702
ОЛП, мл	56,2 ± 7,91	55,2 ± 9,8	57,8 ± 10,7	0,071
ФВЛШ, %	51,82 ± 10,53	51,23 ± 10,62	53,55 ± 10,13	0,125
ММЛШ, г	250,16 ± 74,25	248,12 ± 74,23	255,95 ± 74,61	0,473
E/ε	11,6 ± 4,28	11,4 ± 4,86	12,8 ± 5,34	0,055
Через 6 місяців спостереження				
ЧСС, за хвилину	68,71 ± 11,53	67,25 ± 13,14	70,00 ± 14,00	0,151
САТ, мм рт. ст.	135,07 ± 15,64	135,42 ± 20,28	143,33 ± 15,28	0,004
ДАТ, мм рт. ст.	83,29 ± 10,98	81,42 ± 20,07	91,67 ± 28,41	0,002
КДОЛШ, мл	143,75 ± 44,61	142,69 ± 55,46	140,08 ± 39,53	0,725
КСОЛШ, мл	68,74 ± 21,58	68,89 ± 22,52	66,37 ± 26,71	0,457
ДЛП, см	4,74 ± 0,76	3,96 ± 0,54	4,89 ± 0,60	0,0001
ОЛП, мл	58,3 ± 10,34	56,4 ± 11,3	61,3 ± 10,8	0,002
ФВЛШ, %	50,38 ± 11,75	52,54 ± 13,3	47,49 ± 12,8	0,008
ММЛШ, г	254,8 ± 78,34	258,00 ± 87,11	253,29 ± 92,35	0,710
E/ε	14,85 ± 4,7	14,5 ± 4,3	16,4 ± 5,7	0,01

Примітки: ДЛП — діаметр лівого передсердя; ММЛШ — маса міокарда лівого шлуночку; ОЛП — об'єм лівого передсердя; ФВЛШ — фракція викиду лівого шлуночку; ЧСС — частота серцевих скорочень

Як видно з таблиці 4, кількість балів за шкалою Депресія опитувальника DASS-21 була вірогідно вищою в групі з генотипом 66ValMet+66MetMet гена BDNF ($P = 0,045$).

Мультиваріантний регресійний логістичний аналіз показав, що генотип 66ValMet+66MetMet поліморфізму гена BDNF поряд зі збільшенням балів за ступенем тривоги та стресу, а також ФВЛШ, залишився незалежним предиктором виникнення комбінованої серцевої точки ($P = 0,0395$), що демонструє вірогідні асоціації між генотипом 66ValMet+66MetMet поліморфізму гена BDNF та подіями після успішної ревазуляризації з приводу STEMI (табл. 5).

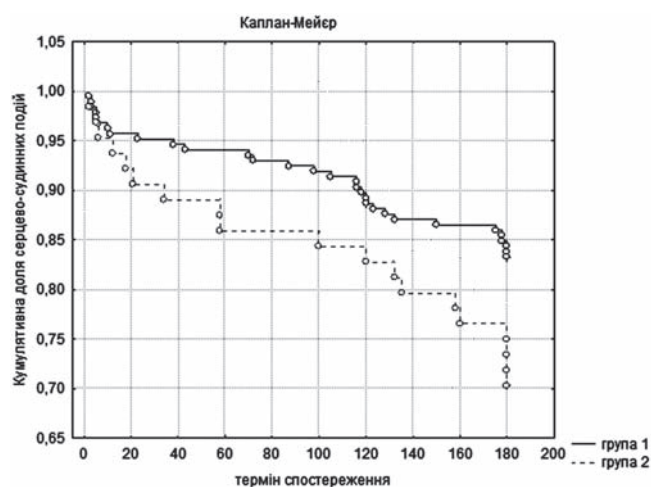
Таблиця 4. Показники тривожності, депресії та стресу за 10—14 діб до індексної події за DASS-21 у пацієнтів зі STEMI

Шкали	Показники за шкалами DASS-21			P
	Всі STEMI пацієнти (n = 256)	66ValVal (n = 190)	66ValMet+66MetMet (n = 66)	
Стрес	6,6 [3,0—9,0]	5,9 [3,0—9,0]	6,8 [3,0—9,0]	0,169
Тривога	5,6 [2,0—8,0]	5,3 [2,0—7,0]	5,7 [3,0—8,0]	0,620
Депресія	5,5 [2,0—8,0]	4,3 [1,0—6,0]	5,9 [2,0—9,0]	0,045

Таблиця 5. Фактори, що впливають на 6-місячну комбіновану кінцеву точку

Показники	Залежна складова: комбінована кінцева точка							
	Уніваріантний лінійний регресійний аналіз ($\chi^2 = 22,917$; $P = 0,0182$)				Мультиваріантний лінійний регресійний аналіз ($\chi^2 = 15,244$; $P = 0,0042$)			
	β -коефіцієнт	ВШ	95 % ДІ	P	β -коефіцієнт	ВШ	95 % ДІ	P
Генотип 66ValMet+66MetMet поліморфізму гена BDNF	0,74033	2,0966	1,0945—4,4990	0,0470	0,68301	1,9798	1,1545—4,1065	0,0395
Спадковість за ІХС	-0,40874	0,6645	0,3265—1,3523	0,2596	—	—	—	—
Стрес за DASS-21	0,14080	1,1512	1,0187—1,3009	0,0240	0,14206	1,1526	1,0255—1,2955	0,0172
Тривога за DASS-21	-0,13844	0,8707	0,7502—1,0106	0,0686	-0,12465	0,8828	0,7889—0,9879	0,0299
Куріння	0,088830	1,0929	0,5289—2,2583	0,8104	—	—	—	—
Killip II—III	0,056253	1,0579	0,7136—1,5683	0,7794	—	—	—	—
Передня локалізація STEMI	0,37969	1,4618	0,8738—2,4455	0,1481	—	—	—	—
Депресія за DASS-21	0,034709	1,0353	0,8950—1,1977	0,6404	—	—	—	—
Нестабільна стенокардія до STEMI	-0,77821	0,4592	0,1980—1,0653	0,0699	—	—	—	—
Ускладнений гострий період STEMI	0,45080	1,5696	0,7377—3,3395	0,2419	—	—	—	—
ФВЛШ	-0,036369	0,9643	0,9319—0,9978	0,0574	-0,035797	0,9648	0,9346—0,9961	0,0276

Криві Каплан — Мейєра демонструють, що пацієнти зі STEMI та генотипом 66ValVal поліморфізму гена BDNF мали нижчу акумуляцію комбінованої кінцевої точки порівняно з 66ValMet+66MetMet через 6 місяців спостереження (Сох-критерій, $P = 0,019$; лог-ранговий критерій, $P = 0,03$) (див. рисунок).



Акумуляція комбінованої кінцевої точки через 6 місяців спостереження залежно від поліморфізму Val66Met гена BDNF: група 1 — генотип 66ValVal, група 2 — 66ValMet+66MetMet

Відповідно до нашого дослідження, виявлені негативні асоціації між поліморфізмом 66ValMet+66MetMet гена BDNF з несприятливими результатами після перенесеного STEMI. За даними літератури, у постнатальному періоді BDNF контролює виживаність ендотеліальних клітин, гладеньком'язових клітин та кардіоміоцитів, регулює ангиогенез, васкулогенез за допомогою аутокринних та паракринних механізмів [16]. У низці досліджень показано, що у пацієнтів з гострим коронарним синдромом рівень BDNF плазми/сироватки крові був зниженим — вважають, що зниження рівня BDNF можна пояснити стресом та гіперкортизолемією, що асоціюється з гострим коронарним синдромом [2, 17, 18].

Накопичені дані про кардіопротекторний ефект BDNF, що опосередкований його впливом на ангиогенез. BDNF сприяв неоваскуляризації ішемізованої тканини через залучення ендотеліальних клітин [7]. BDNF, що секретується M1- та M2-макрофагами, індукує ангиогенез у серці при гострому ІМ [19]. Показано, що BDNF здійснює кардіопротективну дію через TrkB-рецептори. Зокрема, в експерименті у мишей без TrkB-рецепторів спостерігалось порушення скоротливості та релаксації серця, що доказує конститутивну дію зв'язку BDNF — TrkB для підтримки роботи серця. Автори вважають, що дефіцит у цієї системі робить додатковий внесок у розвиток гострої або хронічної кардіальної дисфункції [20]. Дослідження показали, що екзогенне надходження BDNF до ішемізованого серця посилює ангиогенез та функцію лівого шлуночку [19, 21].

Отже, BDNF має подвійну ангіогенну роль — один аспект пов'язаний з локальною активацією рецепторів TrkB, що експресуються на ендотеліальних клітинах, другий — з залученням кістково-мозкових клітин, що сприяють неоваскуляризації [7, 22]. Знижений рівень BDNF у носіїв алелі Met [11] підтверджує нашу концепцію.

У доступній літературі виявлені суперечливі дані — зокрема, у дослідженні Jiang R. et al. (2017), на підставі вивчення більш ніж 5 500 пацієнтів з ІХС та вираженням (75 % і більше) стенозом коронарної судини у межах дослідження CATHGEN (CATHeterization GENetics) показано, що генотип 66ValVal гена BDNF асоціювався з більшою тяжкістю ІХС та виникненням ІХС-залежних клінічних подій через 6 років спостереження [18]. У попередньому дослідженні Jiang R. et al. (2009) показали, що генотип 66MetMet мав захисний ефект проти виникнення нестабільної стенокардії при ретроспективному аналізі [23]. У дослідженні Bozzini S. et al. (2009) виявлені відмінності у частоті алелів гена BDNF у жінок з ІХС порівняно зі здоровими жінками: частота G-алелі, що кодує валін, була нижче у пацієнтів порівняно з контролем, тоді як частота A-алелі, що кодує метіонін, була вище у хворих на ІХС жінок. Виявлені відмінності у частотах генотипів GG та AA: частота GG (ValVal) була нижче, а AA (MetMet) — вище у пацієнтів з ІХС порівняно з контролем. Така асоціація може бути наслідком позитивного трофічного ефекту, який здійснює BDNF на ендотеліальні клітини судин, у комбінації з гормональними факторами (зокрема — серотоніном) та може приводити жінок зі зниженим BDNF (внаслідок AA-генотипу) до більшого ризику розвитку атеросклеротичних ушкоджень [24]. Zhao M. et al. (2018), у метааналізі 21 060 учасників показали, що наявність стресових подій з раннього дитинства у сукупності з алеллю Met незалежно приводить до розвитку депресії, тобто носії алелі Met частіше хворіють на депресію при тривалому впливі на них стресових факторів середовища [25]. Отримані Amadio P. et al. (2017) дані свідчать, у дослідженні на мишах, що активація тромбоцитів, зміни у процесах коагуляції та експресії 66MetMet гена BDNF у стінці судин відображають процеси, що відбуваються під час тривоги та депресії. Дані цих авторів підтверджують, що поліморфізм Val66Met передбачає індивідуальну схильність до артеріального тромбозу, який відбувається при гострому інфаркті міокарда [26]. У роботі Gonzalez-Castro T. B. et al. (2018) вказано на те, що алель Met підвищує ризик виникнення генералізованого тривожного розладу у популяції мексиканців [27]. У малайській популяції Aldoghachi A. F. et al. (2019) оцінювали пацієнтів з великою депресією — виявилось, що алель A (Met) підвищувала ризик розвитку цього стану, та підтвердили можливу роль BDNF у етіології розладу [28]. Kang H.-J. et al. (2016) вивчали поліморфізм Val66Met гена BDNF у 969 пацієнтів з гострим коронарним синдромом — 711 з них оцінили через 1 рік спостереження. Наявність депресії оцінювали як на початку дослідження, так і через рік. Виявилось, що превалювання та персистенція депресивних порушень (але не виникнення) вірогідно асоціювались з Met алеллю гена BDNF [29]. Alexander N. et al. (2010) вивчали асоціації поліморфізму Val66Met гена BDNF з реактивністю гіпоталамо-пітuitarно-адреналової вісі на стрес у здорових добровольців — виявилось, що носії Met-алелі продемонстрували більш м'яку відповідь на стресори, ніж пацієнти з ValVal генотипом. Це проявлялось меншою частотою серцевих скорочень, нижчим рівнем кортизолу, та нижчим рівнем сприйнятливості стресу та нервозності [30].

Отже, аналіз наших даних дозволив стверджувати, що поліморфізм 66ValMet+66MetMet гена BDNF, стрес та тривога за 10—14 днів до події, поряд зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночку, асоціюються з несприятливим прогнозом виникнення кінцевої серцевої точки через 6 місяців після STEMI та є її незалежними предикторами. Можна припустити, що вище вказаний поліморфізм поєднує у собі такі особливості гомеостазу організму людини, що при наявності несприятливих факторів середовища сприяють більш вираженій дії стресорів, що проявляється в подальшому розвитку серцево-судинних подій.

Поряд з наявністю стресу та тривоги за 10—14 днів до STEMI, поліморфізм 66ValMet+66MetMet гена BDNF є незалежним предиктором виникнення комбінованої кінцевої серцевої точки через 6 місяців після STEMI.

Список літератури

1. Depression and coronary heart disease: 2018 ESC position paper of the working group of coronary pathophysiology and microcirculation developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines / Vaccarino V., Badimon L., Bremner J. D. [et al.] ; ESC Scientific Document Group Reviewers // *European Heart Journal*. 2018. 28. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy913.
2. Reduced plasma levels of NGF and BDNF in patients with acute coronary syndromes / Manni L., Nikolova V., Vyagova D. [et al.] // *Int J Cardiol*. 2005. Vol. 102(1), No. 22. P. 169—171. DOI: 10.1016/j.ijcard.2004.10.041.
3. Jiang H., Liu Y., Zhang Y., Chen Z. Y. Association of plasma brain-derived neurotrophic factor and cardiovascular risk factors and prognosis in angina pectoris // *Biochem Biophys Res Commun*. 2011. Vol. 415(1), No. 11. P. 99—103. DOI: 10.1016/j.bbrc.2011.10.020.
4. Skaper S. D. The neurotrophin family of neurotrophic factors: an overview // *Methods Mol Biol*. 2012. Vol. 846. P. 1—12. DOI: 10.1007/978-1-61779-536-7_1.
5. The role of neurotrophins in psychopathology and cardiovascular diseases: psychosomatic connections / László A., Lénárt L., Illésy L. [et al.] // *J Neural Transm (Vienna)*. 2019 Vol. 126(3). P. 265—278. DOI: 10.1007/s00702-019-01973-6.
6. Emanueli C., Meloni M., Hasan W., Habecker B. A. The biology of neurotrophins: cardiovascular function // *Handb Exp Pharmacol*. 2014. Vol. 220. P. 309—328. DOI: 10.1007/978-3-642-45106-5_12.
7. Kermani P., Hempstead B. Brain-derived neurotrophic factor: a newly described mediator of angiogenesis // *Trends Cardiovasc Med*. 2007. Vol. 17, Issue 4. P. 140—143. DOI: 10.1016/j.tcm.2007.03.002.
8. Physical training and hypertension have opposite effects on endothelial brain-derived neurotrophic factor expression / Prigent-Tessier A., Quiríe A., Maguin-Gaté K. [et al.] // *Cardiovascular Research*. 2013. Vol. 100(3), No. 1. P. 374—382. URL: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvt219>.
9. Brain derived neurotrophic factor is an endothelial cell survival factor required for intramyocardial vessel stabilization / Donovan M. J., Lin M. I., Wiegand P. [et al.] // *Development*. 2000. Vol. 127(21). P. 4531—4540.
10. Brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms are associated with coronary artery disease-related depression and antidepressant response / Liu Y. Q., Su G. B., Duan C. H. [et al.] // *Mol Med Rep*. 2014. Vol. 10(6). P. 3247—3253. DOI: 10.3892/mmr.2014.2638. PMID: 11023857.
11. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function / Egan M. F., Kojima M., Callicott J. H. [et al.] // *Cell*. 2003. Vol. 112(2), No. 24. P. 257—269. DOI: 10.1016/s0092-8674(03)00035-7.
12. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation

of the European Society of Cardiology (ESC) / Ibanez B., James S., Agewall S. [et al.] ; ESC Scientific Document Group // Eur Heart J. 2018. Vol. 39(2). P. 119—177 DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393.

13. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidemias / Catapano A. L., Graham I., De Backer G. [et al.] ; ESC Scientific Document Group // Eur Heart J. 2016 Oct 14; Vol. 37(39): 2999—3058. URL : <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv272>.

14. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension / Williams B., Mancia G., Spiering W. [et al.] ; ESC Scientific Document Group // Eur Heart J. 2018. Vol. 39 (33). P. 3021—3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.

15. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC / Ponikowski P., Voors A. A., Anker S. D. [et al.] ; ESC Scientific Document Group // Eur J Heart Fail. 2016. Vol. 18. P. 891—975. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw128.

16. Caporali A., Emanueli C. Cardiovascular actions of neurotrophins // Physiol Rev. 2009 Jan; 89(1): 279—308. DOI: 10.1152/physrev.00007.2008.

17. Taşçı I., Kabul H. K., Aydoğdu A. Brain derived neurotrophic factor (BDNF) in cardiometabolic physiology and diseases // Anadolu Kardiyol Derg. 2012. Vol. 12(8). P. 684—688. DOI: 10.5152/akd.2012.221.

18. Brain-derived neurotrophic factor rs6265 (Val66Met) polymorphism is associated with disease severity and incidence of cardiovascular events in a patient cohort / Jiang R., Babyak M. A., Brummett B. H. [et al.] // Am Heart J. 2017. Vol. 190. P. 40—45. DOI: 10.1016/j.ahj.2017.05.002.

19. BDNF expression of macrophages and angiogenesis after myocardial infarction / Hong J. H., Park H. M., Byun K. H. [et al.] // Int J Cardiol. 2014. Vol. 176(3), No. 20. P. 1405—1408. DOI: 10.1016/j.ijcard.2014.08.019.

20. Constitutive BDNF/TrkB signaling is required for normal cardiac contraction and relaxation / Feng N., Huke S., Zhu G. [et al.] // Proc Natl Acad Sci U S A. 2015. Vol. 112(6), No. 10. P. 1880—1885. DOI: 10.1073/pnas.1417949112.

21. Brain-derived neurotrophic factor protects against cardiac dysfunction after myocardial infarction via a central nervous system-mediated pathway / Okada S., Yokoyama M., Toko H. [et al.] // Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2012. Vol. 32(8). P. 1902—1909. DOI: 10.1161/ATVBAHA.112.248930.

22. Reduced BDNF attenuates inflammation and angiogenesis to improve survival and cardiac function following myocardial infarction in mice / Halade G. V., Ma Y., Ramirez T. A. [et al.] // Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2013. Vol. 305(12). P. 1830—1842. DOI: 10.1152/ajpheart.00224.2013.

23. BDNF Val66Met polymorphism is associated with unstable angina / Jiang H., Wang R., Liu Y. [et al.] // Clin Chim Acta. 2009. Vol. 400(1—2). P. 3—7. DOI: 10.1016/j.cca.2008.10.017.

24. Coronary artery disease and depression: possible role of brain-derived neurotrophic factor and serotonin transporter gene polymorphisms / Bozzini S., Gambelli P., Boiocchi C. [et al.] // Int J Mol Med. 2009. Vol. 24(6). P. 813—818. DOI: 10.3892/ijmm_00000297.

25. BDNF Val66Met polymorphism, life stress and depression: A meta-analysis of gene-environment interaction / Zhao M., Chen L., Yang J. [et al.] // J Affect Disord. 2018. Vol. 227. P. 226—235. DOI: 10.1016/j.jad.2017.10.024.

26. BDNFVal66met polymorphism: a potential bridge between depression and thrombosis / Amadio P., Colombo G. I., Tarantino E. [et al.] // Eur Heart J. 2017. Vol. 38(18), No. 7. P. 1426—1435. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv655.

27. Exploring the association between BDNF Val66Met polymorphism and suicidal behavior: Meta-analysis and systematic review / González-Castro T. B., Salas-Magaña M., Juárez-Rojop I. E. [et al.] // J Psychiatr Res. 2017. Vol. 94. P. 208—217. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2017.07.020.

28. Screening of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) single nucleotide polymorphisms and plasma BDNF levels among Malaysian major depressive disorder patients / Aldoghachi A. F., Tor Y. S., Redzun S. Z. [et al.] // PLoS ONE. 2019. Vol. 14(1). e0211241. URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211241>.

29. BDNF val66met polymorphism and depressive disorders in patients with acute coronary syndrome / Kang J., Bae K. Y., Kim S. W. [et al.] // J Affect Disord. 2016. Vol. 194. P. 1—8. DOI: 10.1016/j.jad.2016.01.033.

30. The BDNF Val66Met polymorphism affects HPA-axis reactivity to acute stress / Alexander N., Osinsky R., Schmitz A. [et al.] // Psychoneuroendocrinology. 2010. Vol. 35(6). P. 949—953. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2009.12.008.

Надійшла до редакції 25.06.2019 р.

ПЕТЮНІНА Ольга Вячеславівна, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу профілактики та лікування невідкладних станів Державної установи «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна; e-mail: o_petyunina@ukr.net

КОПИЦЯ Микола Павлович, доктор медичних наук, завідувач відділу профілактики та лікування невідкладних станів ДУ «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України», м. Харків, Україна; e-mail: n_kopitsa@ukr.net

СКРИННИК Ольга Вячеславівна, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу клінічної, соціальної та дитячої психіатрії ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», асистент кафедри клінічної неврології, психіатрії та наркології Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, м. Харків, Україна, e-mail: olskrynnik@yahoo.com

PETYUNINA Olga, MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Prevention and Treatment of Emergency Conditions of the State Institution "L. T. Malaya's Therapy National Institute National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine. e-mail: o_petyunina@ukr.net

KOPYTSYA Mykola, MD, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department for the prevention and treatment of emergency conditions of the "L. T. Malaya's Therapy National Institute NAMS of Ukraine" SI, Kharkiv, Ukraine; e-mail: n_kopitsa@ukr.net

SKRYNNYK Olga, MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Clinical, Social and Child Psychiatry of the "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the NAMS of Ukraine" SI, Assistant of the Department of Clinical Neurology, Psychiatry and Narcology of V. N. Karazin's Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine, e-mail: olskrynnik@yahoo.com

*М. М. Прокопів***ОЦІНКА ФУНКЦІОНАЛЬНИХ НАСЛІДКІВ ВЕРТЕБРОБАЗИЛЯРНИХ ІНФАРКТІВ
ЗАЛЕЖНО ВІД УРАЖЕНОЇ ІНТРАКРАНІАЛЬНОЇ СУДИННОЇ ТЕРИТОРІЇ ЗАДНЬОЇ ЦИРКУЛЯЦІЇ***М. М. Прокопів***Оценка функциональных исходов вертебробазилярных инфарктов
в зависимости от пораженной интракраниальной сосудистой территории задней циркуляции***М. М. Prokopiv***Evaluation of functional outcomes of vertebrobasilar infarction depending
on the affected intracranial vascular territory of the posterior circulation**

Мета роботи — дослідити особливості відновлення втрачених неврологічних функцій і якість життя пацієнтів з гострим вертебробазилярним інфарктом, оцінити і порівняти короткострокові та віддалені наслідки інсульту залежно від ураженої інтракраніальної анатомічної території задньої циркуляції. Обстежено 120 хворих із гострим вертебробазилярним інфарктом, серед яких 22 (18,3 %) пацієнти перенесли інфаркт довгастого мозку, 38 (31,7 %) — варолиєва моста, 13 (10,8 %) — середнього мозку, 22 (18,3 %) — інфаркт таламуса та 25 (20,8 %) хворих — мозочковий інфаркт. Інсульти поділені на три інтракраніальні анатомічні території задньоциркулярного басейну: проксимальну, середню, дистальну. Діагноз встановлювали на підставі даних неврологічної клініки та магнітно-резонансної томографії у стандартних та ДЗ-режимах. Клініко-неврологічні зіставлення та порівняльний статистичний аналіз функціональних наслідків інфарктів проводили на 21-шу та 90-ту добу проспективного спостереження. Незважаючи на те, що чіткої функціональної межі між проксимальною, середньою і дистальною інтракраніальною анатомічними територіями задньоциркулярного басейну немає, що зайвий раз підтверджує їхню функціональну єдність, потенціальні можливості відновлення втрачених неврологічних функцій, короткострокові та віддалені наслідки після інфаркту різних анатомічних територій задньої циркуляції не завжди збігаються. Статистичний аналіз свідчить, що короткострокові та віддалені функціональні наслідки після інфаркту на різних інтракраніальних судинних територіях задньої циркуляції мали певні особливості еволюції функціонального/неврологічного відновлення. Зокрема, церебелярні інфаркти мали вірогідно кращий функціональний вихід порівняно з інфарктами довгастого мозку в короткі та віддалені строки та інфарктами середнього мозку — на 90-ту добу проспективного спостереження ($p < 0,05$). Парні порівняння функціональних наслідків між мозочковими, понтинними і таламічними інфарктами не виявили статистично значущого ($p > 0,05$) зв'язку між факторними і результативними ознаками протягом короткострокового і довгострокового спостереження.

Ключові слова: вертебробазилярний басейн, інфаркт, діагностика, функціональні наслідки

Цель работы — исследовать особенности восстановления утраченных неврологических функций и качество жизни пациентов с острым вертебробазилярным инфарктом, оценить и сравнить краткосрочный и отдаленный исход инсульта в зависимости от пораженной интракраниальной анатомической территории задней циркуляции. Обследовано 120 больных с острым вертебробазилярным инфарктом, среди которых 22 (18,3 %) пациента перенесли инфаркт продолговатого мозга, 38 (31,7 %) — варолиева моста, 13 (10,8 %) — среднего мозга, 22 (18,3 %) — инфаркт таламуса и 25 (20,8 %) больных — мозжечковый инфаркт. Инсульты поделены на три интракраниальные анатомические территории заднециркулярного бассейна: проксимальную, срединную, дистальную. Диагноз устанавливали на основании данных неврологической клиники и магнитно-резонансной томографии в стандартных и ДВ-режимах. Клинико-неврологические сопоставления и сравнительный статистический анализ функциональных исходов инфарктов проводили на 21-е и 90-е сутки проспективного наблюдения. Несмотря на то, что четкой функциональной границы между проксимальной, срединной и дистальной интракраниальной анатомическими территориями заднециркулярного бассейна не существует, что лишний раз подтверждает их функциональное единство, потенциальные возможности возобновления утраченных неврологических функций, краткосрочный и отдаленный исход после инфаркта разных анатомических территорий задней циркуляции не всегда совпадают. Статистический анализ свидетельствует, что краткосрочный и отдаленный функциональный исход после инфаркта на разных интракраниальных сосудистых территориях задней циркуляции имели определенные особенности эволюции функционального/неврологического восстановления. В частности, церебеллярные инфаркты имели достоверно лучший функциональный исход по сравнению с инфарктами продолговатого мозга в короткие и отдаленные сроки и инфарктами среднего мозга — на 90-е сутки проспективного наблюдения ($p < 0,05$). Парные сравнения функциональных последствий между мозжечковыми, понтинными и таламическими инфарктами не выявили статистически значимую ($p > 0,05$) связь между факторными и результативными признаками на протяжении краткосрочного и долгосрочного наблюдения.

Ключевые слова: вертебробазилярный бассейн, инфаркт, диагностика, функциональный исход

The aim of the work is to examine the features of recovery of lost neurological functions and the quality of life of patients with acute vertebrobasilar infarction, to evaluate and compare the short-term and long-term outcome of a stroke depending on the affected intracranial anatomical areas of the posterior circulation basin. 120 patients with acute vertebrobasilar infarction were examined, among them 22 (18.3 %) patients had a cerebral infarction, 38 (31.7 %) — pontine infarction, 13 (10.8 %) — midbrain infarction, 22 (18.3 %) — thalamic infarction and 25 (20.8 %) patients — cerebellar infarction. Strokes were distributed into three intracranial anatomical territories of the posterior circular basin: proximal, medial, distal. The diagnosis was established on the basis of data from the neurological clinic and magnetic resonance imaging in standard and DV modes. Clinical and neurological comparisons and a comparative statistical analysis of the functional outcomes of infarctions on the 21st and 90th day of a prospective observation. Despite the fact that there is no clear functional boundary between the proximal, medial and distal intracranial anatomical territories of the posterior circulation basin, which once again confirms their functional unity, the potential for resuming lost neurological functions, a short-term and long-term outcome after infarction of different anatomical and topographic areas of posterior circulation basin do not always match. Statistical analysis pointed that the short-term and long-term functional outcome after a infarction in different intracranial vascular territories of the posterior circulation basin had certain features of the evolution of functional and neurological recovery. In particular, cerebellar infarctions had a significantly better functional outcome compared to infarctions of the medulla oblongata in the short and long term perspective and midbrain infarctions — on the 90th day of the prospective observation ($p < 0.05$). Paired comparisons of functional consequences between cerebellar, pontine and thalamic infarction did not reveal a statistically significant ($p > 0.05$) correlation between factorial and effective signs during short-term and long-term follow-up.

Key words: vertebrobasilar basin, infarction, diagnosis, functional outcome

Наслідки задньоциркулярних інфарктів проксимальної, середньої та дистальної території залежали від самих різних, нерідко взаємодійних чинників. Найважливішими із них бувають фонова тяжкість неврологічного дефіциту, строк госпіталізації та надання першої допомоги з моменту розвитку інсульту, обсяг інтенсивної терапії, соматичний фон [3, 10, 11].

Крім перелічених, мають значення чинники, що не підлягають за своєю сутністю якої-небудь корекції — стать і вік пацієнта, довготривала дисфагія, локалізація вогнища інфаркту [2, 7, 16, 18, 21].

Передусім слід зазначити, що й дотепер у наукових публікаціях практично не висвітлені питання впливу локалізації інфарктного вогнища на функціональні наслідки пацієнтів з інфарктом різних інтракраніальних судинних територій. Цієї проблемі присвячені лише поодинокі дослідження. У найбільшому з них [17], яке ґрунтується на клініко-неврологічному і радіологічному аналізі 7178 пацієнтів з бази даних реєстра Південної Кореї, автори порівнювали клінічні наслідки інфаркту головного мозку передньої (каротидної) системи кровообігу і заднього (вертебробазиллярного) відділу циркуляції. Окремо проводили аналіз наслідків інсульту у пацієнтів після ураження великих і невеликих за діаметром судин каротидної системи, а також хворих з інфарктом задньої ділянки циркуляції, зумовлених оклюзією великих і невеликих артерій, так званих парамедіанних або коротких огиаючих (кругових) артерій. Проведений порівняльний статистичний аналіз функціональних наслідків з різною локалізацією вогнища інфаркту показав, що ураження навіть невеликих артерій задньої циркуляції зумовлює куди частішу інвалідизацію пацієнта через 3 місяці спостереження порівняно з оклюзією невеликих артерій внутрішньої сонної артерії. Особливо високий ризик інвалідизації спостерігався у пацієнтів з оклюзивними процесами великих за діаметром (хребетних і основної) артерій, що потребувало набагато активнішого лікування та ретельного догляду за хворими. Щоправда, автори вивчали наслідки інфарктів задньої циркуляції без диференціювання ураженої інтракраніальної судинної території вертебробазиллярного басейну. На наш погляд, вони слушно зазначають, що ці питання потребують подальшого вивчення.

В іншому клінічному дослідженні [9] також проведено порівняння темпу відновлення втрачених функцій і якості життя хворих, що перенесли атеротромботичний ішемічний інсульт у каротидному (124 пацієнти) і вертебробазиллярному (38 випадків) басейнах. Згідно з даними авторів, на тлі лікування клінічне поліпшення раніше наставало у пацієнтів з локалізацією інсульту у задньоциркулярному басейні, ніж у хворих з каротидним ішемічним інсультом. Водночас через 10—14 місяців спостерігалось вирівнювання показників якості життя пацієнтів у досліджуваних групах. Однак слід зазначити, що висновки авторів ґрунтуються на порівнянні клінічних груп, нерівнозначних за кількістю хворих, до того ж не проаналізовані наслідки атеротромботичного інсульту залежно від уражених артерій, різних за структурними та функціональними характеристиками, не проведено диференціювання виходу вертебробазиллярного інсульту залежно від ураженої анатомічної території задньої циркуляції.

У вітчизняній літературі наслідки інфарктів різних інтракраніальних територій задньоциркулярного басейну і дотепер недостатньо вивчені та висвітлені.

Актуальними також залишаються дослідження стосовно з'ясування особливостей і темпів відновлення втрачених неврологічних функцій після інсульту у хворих з ураженням різних анатомічних територій задньої циркуляції. До того ж у разі розвитку гострого порушення мозкового кровообігу з локалізацією інфаркту у різних відділах стовбура головного мозку під час аналізу їх наслідків використовують неприйнятне формулювання діагнозу «ішемічний інсульт у судинах вертебробазиллярного басейну», що не відповідає Європейській ідентифікації діагнозу. Відповідно до сучасної МКХ-10, розвиток інфаркту свідчить про структурно-морфологічні зміни тканини мозку, і виникнення неврологічних симптомів зумовлено саме порушенням мозкового кровообігу лише в ділянці інфарктзалежної артерії, а не території судинного басейну загалом.

З урахуванням таких методичних підходів нещодавно виповнені лише поодинокі проспективні дослідження, зокрема, описані наслідки інсульту з ураженням окремих інтракраніальних анатомічних територій задньої циркуляції: таламічних інфарктів [4], інфарктів різних відділів стовбура головного мозку [1], мозочкових інфарктів [12]. Однак у цих публікаціях автори не оцінювали темпи функціонального відновлення, не проводили порівняльний статистичний аналіз наслідків інфарктів залежно від ураженої інтракраніальної судинної території задньої циркуляції, не порівнювали якість життя і частоту втрати працездатності пацієнтів протягом короткострокового та довгострокового проспективного спостереження.

З огляду на наведені дані, проведення порівняльних зіставлень якості життя пацієнтів та функціональних наслідків інфарктів з локалізацією вогнища у різних відділах стовбура головного мозку та задньоциркулярного басейну, безумовно, сприятиме поліпшенню планування програми терапії та реабілітації таких хворих.

Мета дослідження — дослідити особливості відновлення втрачених неврологічних функцій і якості життя пацієнтів із гострим вертебробазиллярним інфарктом, оцінити і порівняти короткострокові та віддалені функціональні наслідки інсульту залежно від ураженої інтракраніальної анатомічної території задньої циркуляції.

Проведене комплексне клініко-неврологічне обстеження 120 пацієнтів (чоловіків було 68, жінок — 52, віком від 28 до 89 років (середній вік — $60,7 \pm 12,1$ року), з підтвердженням за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ) діагнозом гострого інфаркту різних інтракраніальних анатомічних територій задньоциркулярного басейну: проксимальної (довгастий мозок — 22 пацієнти), середньої (вароліїв міст — 38), дистальної (середній мозок — 13, таламус — 22). Інфаркти мозочка (25 хворих), відповідно до сучасної класифікації [13], були поділені на три інтракраніальні анатомічні та судинні території задньої циркуляції: задньонижня частина мозочка віднесена до проксимальної території (10 пацієнтів), передньонижня частина — до середньої території (4 особи), верхня частина мозочка — до дистальної території (11 хворих).

Клініко-неврологічне обстеження передбачало вивчення анамнезу, чинників ризику і темпу розвитку інсульту; оцінювання загального стану пацієнта, його поведінки, характеру порушень мови, пам'яті, ідеаторного і конструктивного праксису, які погіршують або обмежують когнітивні функції. Усім хворим проводили моніторинг артеріального тиску, призначали кардіологічне обстеження з використанням

12-канальної електрокардіографії (ЕКГ), дослідження очного дна окулістом.

Ступінь порушення неврологічних функцій оцінювали на момент госпіталізації пацієнта та в динаміці за шкалою NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale), порушення повсякденної життєдіяльності — за модифікованою шкалою Ренкіна (мШР), ступінь соціальної дезадаптації пацієнта — за індексом Бартел (ІБ). Обсяг та відновлення неврологічних функцій визначали на 21-шу та 90-ту добу проспективного спостереження. Критерієм сприятливого наслідку вважали досягнення на тлі терапії показника мШР 0—2 бали, несприятливого — 3—5 балів, смерть — 6 балів. Ступінь дезадаптації пацієнта визначали згідно з ІБ: мінімальний — 95 балів і більше, помірний — 94—75 балів, середній — 74—50, тяжкий — менш ніж 50 балів. Функціональний стан магистральних артерій голови в екстракраніальному відділі та інтракраніальних артерій досліджували за допомогою транскраніальної доплерографії (ТКДГ) і триплексного доплерівського сканування (Ultima RA «Радмір» ($L = 5-10/40E$; $p = 2-3/20E$) за стандартними методиками. Локалізацію та розмір інфарктного вогнища інтракраніальних територій верифікували за допомогою МРТ-дослідження головного мозку на апараті Flexart (Toshiba, Японія) і на апараті Magnetom Symphony (Siemens, США) з напругою поля 1,5 Тл, яке виконували в стандартних T_1 -, T_2 -режимах і дифузійно-зваженому (ДЗ) режимі. Розмір вогнища інфаркту визначали прямим вимірюванням з урахуванням коефіцієнта збільшення томограми, тобто за співвідношенням між реальним розміром досліджуваних утворів та розміром їхнього зображення на знімку. Вибирали зріз з найбільшим розміром інфаркту, який визначали за формулою неправильного еліпсоїда:

$$V = 0,52 \cdot A \cdot B \cdot C,$$

де V — об'єм вогнища ураження; A, B, C — його розміри, 0,52 — коефіцієнт для підрахунку неправильного еліпсоїда.

Особливості та закономірності відновлення втрачених неврологічних функцій оцінювали з урахуванням зміни показників клінічних шкал інсульту, динаміки нейропсихологічного дефіциту. Клінічно значущою вихідною точкою оцінення стану пацієнта після комплексної терапії були його скарги і неврологічні симптоми. Первинною кінцевою точкою оцінення короткострокових і віддалених наслідків інсульту були функціональні показники двох шкал: повне відновлення неврологічних функцій (одужання) — мШР = 0—2 бали, ІБ ≥ 95 балів; помірне функціональне відновлення — мШР ≤ 2 бали, ІБ ≥ 80 балів; втрата працездатності — мШР > 2 бали, ІБ < 80 балів.

Статистичне оброблення отриманих даних та елементи статистичного аналізу виконували за допомогою непараметричних тестів та програм статистичного аналізу Microsoft Office Excel 2007, програми SPSS Statistics 17.0 та Stata 10. Порівняння динаміки неврологічного дефіциту проведено за допомогою критерію Вілкоксона. З метою перевірки гіпотези про різницю вибірок (груп хворих) використовували χ^2 Пірсона з поправкою на малу кількість спостережень (критерій Фішера). Статистично вірогідною вважали різницю при $p < 0,05$.

За результатами комплексного клініко-нейровізуалізаційного обстеження 120 пацієнтів з інфарктами різних інтракраніальних анатомічних територій задньокіркульного басейну у 22 (18,3 %) хворих діаг-

ностували медулярні інфаркти, у 38 (31,7 %) — понтинні інфаркти, у 13 (10,8 %) — інфаркти середнього мозку, у 22 (18,3 %) — таламічні інфаркти та у 25 (20,8 %) хворих — інфаркти мозочка.

Серед 22 хворих з інфарктом довгастого мозку найчастіше — у 15 (68,2 %) пацієнтів діагностували латеральний медулярний інфаркт, у 5 (22,7 %) — медіальний, ще у 2 (9,1 %) пацієнтів — комбіноване ураження латеральної та медіальної ділянок довгастого мозку. У 14 (63,6 %) хворих виявлено ізолювані медулярні інфаркти, у 8 (36,4 %) — поєднані з додатковим ішемічним вогнищем у півкулях мозочка, таламусі та ніжці головного мозку.

МРТ-дослідження головного мозку хворих з латеральним медулярним інфарктом виявило вогнища інфаркту округлої форми, які локалізувалися у середній частині довгастого мозку (75 %), рідше — у верхній (25 %). Їхній об'єм у середньому становив 45,6 мм³. Ішемічні вогнища у хворих з медулярними медіальними інфарктами, оціненими за даними ДЗ МРТ, переважно локалізувалися у середній частині довгастого мозку (65 %), рідше — у верхньому (20 %) та нижньому (15 %) його відділах, мали округлу або кубічну форму. Їхній об'єм у середньому становив 52,7 мм³.

Вихідний рівень неврологічного дефіциту у пацієнтів з латеральним медулярним інфарктом довгастого мозку за шкалою NIHSS становив $11,7 \pm 1,3$ бали (інсульт середньої тяжкості); у пацієнтів з медулярним медіальним інфарктом — відповідно $13,6 \pm 1,1$ бала (тяжкий інсульт).

Понтинні інфаркти, верифіковані за даними МРТ-дослідження, у 15 пацієнтів були лакунарні та у 23 — нелакунарні інфаркти. Всі лакунарні інфаркти були ізолювані. Їх розмір був визначений як малий (діаметр вогнища — до 1 см). Початковий рівень неврологічного дефіциту у хворих з лакунарними мостовими інфарктами за шкалою NIHSS становив $6,3 \pm 1,1$ бала.

Нелакунарні мостові інфаркти діагностували у 23 пацієнтів, серед яких у 4 (17,4 %) хворих були ізолювані, у 19 (82,6 %) — поєднані інфаркти з наявними ішемічними вогнищами у різних структурах стовбура головного мозку або півкулях мозочка, таламусі, скроневій і потиличних частках головного мозку. Виокремлені три основні клінічні форми понтинних синдромів: медіальний — у 32 (84,2 %) пацієнтів, латеральний — у 2 (5,3 %) і тотальний — у 4 (10,5 %). Медіальний понтинний інфаркт поділяли на вентральний-медіальний (у 15), вентральний-теgmentальний (у 4), тегментальний медіальний (у 10), двобічний медіальний (у 5) синдроми. Фоновий неврологічний дефіцит у хворих з нелакунарними понтинними інфарктами за шкалою NIHSS становив $11,7 \pm 1,4$ бали (середня ступінь тяжкості інсульту). Об'єм інфарктних вогнищ у середньому становив 1200 мм³.

Інфаркти середнього мозку, за результатами неврологічного та радіологічного обстеження пацієнтів, поділяли на дві групи: до 1-ї зараховували ізолювані інфаркти (8 хворих); до 2-ї — поєднані інфаркти дистальної території (5 хворих) з ураженням середнього мозку, ділянки моста, таламуса, півкуль мозочка, ділянок скроневих часток півкуль головного мозку.

Ізолювані інфаркти ділянки середнього мозку частіше (у 5 пацієнтів) були базальною локалізацією, ще у однієї пацієнтки виявили ізолюване ураження ядра окорухового нерва як прояв мезенцефального інсульту. У 2 хворих патологічний процес, верифікований

радіологічно, локалізувався дорзальніше в медіальній ділянці пластинки покривлі середнього мозку.

Вихідний рівень неврологічного дефіциту у хворих з ізольованими і поєднаними інфарктами середнього мозку становив $10,2 \pm 0,58$ балів (інсульт середньої тяжкості). Об'єм інфаркту в середньому становив 208 мм^3 .

Таламічні інфаркти також віднесені до дистальної анатомічної території задньої циркуляції. Вони виникали у руслі різних артерій таламуса: у 15 (68,2 %) хворих інфаркти локалізувалися у класичних судинних таламічних територіях: нижньолатеральній — у 9 (40,9 %) і парамедіальній — у 6 (27,3 %); ще у 7 (31,8 %) — у суміжних судинних зонах: задньолатеральній — у 5 (22,7 %) і центральній — у 2 (9,1 %). У 7 (31,8 %) пацієнтів діагностували лакунарні інфаркти: 5 випадків — у задньолатеральній і 2 — у нижньолатеральній судинних територіях таламуса. Нелакунарні інфаркти виявляли у 15 (68,2 %) хворих. Вони локалізувалися переважно у класичних судинних таламічних територіях (11 пацієнтів), рідше — у суміжних (4) і були ізольованими. Фоновий неврологічний дефіцит за шкалою NIHSS у пацієнтів з лакунарними інфарктами становив у середньо-

му $4,14 \pm 0,24$ бали, з нелакунарними — $10,7 \pm 0,24$ бали (інсульт середнього ступеня тяжкості). Розмір інфарктних вогнищ у середньому становив 285 мм^3 .

Інфаркти мозочка найчастіше діагностували у руслі васкуляризації верхньої артерії мозочка (ВАМ) (дистальна територія) — у 11 (44 %) хворих і задньої нижньої артерії мозочка (ЗНАМ) (проксимальна територія) — у 10 (40 %), набагато рідше — у ділянці передньої нижньої артерії мозочка (ПНАМ) (середня територія) — у 4 (16 %).

Серед обстежених 25 хворих з інфарктом мозочка у 5 (20 %) виявлено лакунарні і в 20 (80 %) пацієнтів — нелакунарні мозочкові інфаркти з об'ємом вогнищ від $0,5 \text{ мм}^3$ до $26,2 \text{ мм}^3$, у середньому — $7,3 \pm 1,7 \text{ мм}^3$. Неврологічний дефіцит за шкалою NIHSS у середньому становив $6,04 \pm 0,25$ балів.

З огляду на наведений аналіз клініко-нейровізуалізаційних даних, важливим було оцінити фоновий неврологічний дефіцит пацієнтів після перенесеного інфаркту з локалізацією вогнища ураження на території різних інтракраніальних ділянок задньоциркулярного басейну (табл. 1).

Таблиця 1. Фоновий неврологічний дефіцит у хворих з інфарктом різних інтракраніальних анатомічних територій задньоциркулярного басейну, $M \pm m$ (min — max)

Клінічні форми інфарктів, n	Шкала NIHSS, бали	мШР, бали	Індекс Бартел, бали
Інфаркт довгастого мозку ($n = 22$)	$12,5 \pm 0,61$ (5 — 16)	$4,35 \pm 0,11$ (3 — 5)	$38,5 \pm 2,51$ (20 — 65)
Інфаркт варолієва моста ($n = 38$)	$9,57 \pm 0,31$ (5 — 13)	$4,11 \pm 0,15$ (3 — 5)	$53,2 \pm 1,52$ (40 — 90)
Інфаркт середнього мозку ($n = 13$)	$10,2 \pm 0,58$ (8 — 15)	$4,42 \pm 0,17$ (3 — 5)	$56,3 \pm 2,90$ (45 — 80)
Інфаркт мозочка ($n = 25$)	$6,04 \pm 0,25$ (4 — 9)	$3,84 \pm 0,20$ (2 — 5)	$50,1 \pm 3,03$ (25 — 85)
Інфаркт таламуса ($n = 22$)	$8,61 \pm 0,39$ (5 — 12)	$3,73 \pm 0,11$ (3 — 5)	$58,4 \pm 2,34$ (40 — 82)

Примітки. n — кількість пацієнтів. Кількісні показники подані у вигляді середньої арифметичної та середньої похибки середньої величини ($M \pm m$). У круглих дужках — інтервал (min — max)

Як свідчать дані таблиці, фоновий неврологічний дефіцит у пацієнтів з інфарктами довгастого мозку, варолієва моста, середнього мозку і таламуса за шкалою NIHSS відповідав порушенням неврологічних функцій середнього ступеня тяжкості. Вихідний рівень неврологічного дефіциту мозочкових інфарктів, оцінених за шкалою коми Глазго (ШКГ), мШР, індексом Бартел, шкалою NIHSS, також відповідав середньому ступеню тяжкості. Визначення інвалідизації інфарктів мозочка за шкалою NIHSS, яка містить 11 пунктів і лише два з них відображають мозочкову дисфункцію (ступінь атаксії в кінцівках, мовні порушення, дизартрію), не відображало обсяг загального неврологічного дефіциту. Тому для з'ясування тяжкості мозочкового інфаркту за шкалою NIHSS ми дотримувались такої градації оцінювання: менш ніж 5 балів — легкий ступінь інсульту; 6—9 балів — інсульт середньої тяжкості; 10 балів і більше — тяжкий ступінь [5, 19].

Отже, неврологічний дефіцит пацієнтів з інфарктами проксимальної, серединної та дистальної інтракраніальної території задньоциркулярного басейну в середньому за шкалою NIHSS відповідав інсульту середньої тяжкості, а порушення життєдіяльності та ступінь дезадаптації за показниками двох шкал — мШР

та індекс Бартел були у межах від середньої (інфаркти варолієва моста, середнього мозку, мозочка, таламуса) до тяжкої (інфаркт довгастого мозку) інвалідизації.

Оцінку вихідного рівня неврологічного статусу та базових показників сучасних шкал інсультів NIHSS, мШР та індекс Бартел слід вважати важливим фактором функціональних результатів і прогнозу пацієнта після перенесеного вертебробазиллярного інфаркту.

Програма лікування вертебробазиллярних інфарктів

Пацієнти усіх досліджуваних груп отримували уніфіковану терапію, яка впливала із основних рекомендацій Авторського Комітету Європейської інсультної організації (ESO, 2008) і передбачала застосування заходів невідкладної допомоги, спрямованих на стабілізацію життєво важливих функцій організму: моніторинг і корекцію функцій респіраторної та серцево-судинної системи; регуляцію артеріального тиску; корекцію порушень водно-електролітного обміну; регуляцію метаболізму глюкози; підтримання нормальної температури тіла. Програма диференційованої терапії передбачала застосування ацетилсаліцилової кислоти (аспірину) дозою 160—325 мг/добу протягом перших 48 годин, а потім — по 160 мг/добу. Антикоагулянтну

терапію з використанням гепарину у терапевтичних дозах призначали лише хворим з кардіоемболічним підтипом інфаркту, а також пацієнтам з високим ризиком реемболізації, ретромбоза (миготлива аритмія, фібриляція передсердь). Для контролю використовували протромбіновий тест міжнародного нормалізованого відношення (МНВ), цільовий рівень якого становить 2,0—3,0. У разі розвитку набряку головного мозку проводили короткочасні внутрішньовенні інфузії осмотичного діуретику — манітол-гексанітрату протягом 5 діб. Призначали також магнію сульфат внутрішньовенно крапельно по 10—20 мл як неконкурентний антагоніст NMDA-рецепторів. Терапія больового синдрому (геміалгії) передбачала використання габапентина, прегабаліна. Для зниження ризику розвитку повторного інсульту використовували статини (аторвастатин, розарт). Пацієнтам з порушенням емоційного статусу призначали седативні засоби, антидепресанти, у разі виникнення системного запаморочення призначали препарати, що пригнічують спонтанну активність вестибулярних структур, зокрема, бетагістину гідрохлорид (бетагістин). Тромболізис з використанням рекомбінантного тканинного активатора плазміногену (rt-PA) не проводили, оскільки у 27 пацієнтів (лакунарні інфаркти) виявляли мінімальний неврологічний дефіцит, в інших випадках — хворі надходили в клініку поза межами 4,5-годинного «терапевтичного вікна». Крім медикаментозної терапії, всім пацієнтам призначали комплекс реабілітаційних заходів.

Аналіз наслідків різних клінічних форм вертебробазиліарних інфарктів

Аналіз наслідків вертебробазиліарних інфарктів, проведений нами без диференціювання їх ураженої території задньої циркуляції, локалізації інфарктного вогнища показав, що повний 21-денний протокол дослідження завершили 109 (90,8 %) пацієнтів із 120 обстежених; 11 (9,2 %) хворих померли протягом перших 7—14-ї доби спостереження (ранній період інсульту). На 21-шу добу повне функціональне неврологічне відновлення настало у 52 (43,3 %) пацієнтів, серед яких 27 (22,5 %) обстежених перенесли лакунарні інфаркти та 25 (20,8 %) — нелакунарні; помірне відновлення

неврологічних функцій досягнуто у 36 (30,0 %) хворих, в інших 21 (17,5 %) — зберігалась інвалідизація. Причини ранньої смерті у 11 пацієнтів з нелакунарними інфарктами задньокіркулярного басейну були різними: ураження довгих огинаючих артерій хребтових або основної артерії — 3 випадки: оклюзивні ураження великих артерій хребтових або основної артерії — 8 спостережень.

Безумовно, більш сприятливі результати простежувалися на 90-ту добу проспективного спостереження: повне неврологічне/функціональне відновлення настало у 78 (65,0 %) пацієнтів, помірне відновлення функцій — у 23 (19,2 %), залишалася помірна або тяжка інвалідизація — у 8 (6,7 %) хворих. Випадків смерті у віддалений період (після 2 тижнів) не спостерігалось.

З метою визначення наслідків вертебробазиліарних інфарктів залежно від локалізації інфарктного вогнища у різні строки після розвитку інсульту ми проводили проспективне спостереження хворих у перші години після надходження пацієнта в стаціонар та на 21-шу і 90-ту добу курації (табл. 2).

Згідно з наведеними даними, вплив строку лікування на показники неврологічного функціонального відновлення, повсякденну життєву активність пацієнтів з різною локалізацією задньокіркулярних інфарктів були дуже варіабельними. Зокрема, у пацієнтів з інфарктом довгастого мозку на 21-шу добу проспективного спостереження повне функціональне відновлення досягнуто у 6 (27,3 %) пацієнтів, помірне — у 8 (36,4 %), ще у 5 (22,7 %) обстежених залишалась втрата працездатності; у 3 (13,6 %) випадках настала рання смерть (перші 2 тижні). На 90-ту добу спостереження повне функціональне відновлення настало у 11 (50,0 %) пацієнтів, помірне — у 6 (27,3 %), у 2 (9,1 %) зберігалась втрата працездатності. Зіставлення неврологічних/функціональних наслідків у пацієнтів з різними формами медулярних інфарктів засвідчило, що повне відновлення втрачених функцій на 21-шу і 90-ту добу спостереження досягнуто у хворих з латеральним медулярним інфарктом, помірне — у пацієнтів з латеральним і медіальним медулярним інфарктами, інвалідизація і рання смерть настала у 3 хворих з двобічним медулярним медіальним інфарктом.

Таблиця 2. Наслідки вертебробазиліарних інфарктів у різні строки проспективного спостереження залежно від локалізації інфарктного вогнища

Клінічні форми інфарктів, <i>n</i>	Термін спостереження, доба	Динаміка функціонального відновлення, <i>n</i> (%)			Фатальні наслідки, <i>n</i> (%)
		Повне функціональне відновлення: мШР = 0—2 бали, ІБ ≥ 95 балів	Помірне відновлення функцій: мШР ≤ 2 бали, ІБ ≥ 80 балів	Втрата працездатності мШР > 2 бали, ІБ ≥ 80 балів	
Інфаркт довгастого мозку (<i>n</i> = 22)	21-ша	6 (27,3)	8 (36,4)	5 (22,7)	3 (13,6)
	90-та	11 (50)	6 (27,3)	2 (9,1)	—
Інфаркт варолієва моста (<i>n</i> = 38)	21-ша	18 (47,3)	8 (21,1)	5 (13,2)	7 (18,4)
	90-та	23 (60,5)	6 (15,8)	2 (5,3)	—
Інфаркт середнього мозку (<i>n</i> = 13)	21-ша	5 (38,5)	4 (15,8)	3 (23,1)	1 (7,6)
	90-та	7 (55,8)	3 (23,1)	2 (15,4)	—
Інфаркт мозочка (<i>n</i> = 25)	21-ша	14 (56,0)	6 (24,0)	5 (20,0)	—
	90-та	22 (88,0)	2 (8,0)	1 (4,0)	—
Інфаркт таламуса (<i>n</i> = 22)	21-ша	9 (40,9)	10 (45,5)	3 (13,6)	—
	90-та	15 (68,2)	6 (27,3)	1 (4,5)	—

Порівняння неврологічного/функціонального відновлення у хворих із різними клінічними формами понтинних інфарктів показало, що на 21-шу добу повне відновлення функцій (одужання) досягнуто у 18 (47,3 %) пацієнтів: у всіх 15 хворих з лакунарним інфарктом та у 3 — з вентральним медіальним мостовим інфарктом. У 8 (21,1 %) пацієнтів регрес неврологічного дефіциту відповідав помірному функціональному відновленню; втрата працездатності (інвалідизація) втримувалася у 5 (13,2 %) хворих, фатальні наслідки протягом перших 7—14 діб наставали у 7 (18,4 %) пацієнтів: 5 випадків з двобічним медіальним і 2 — з тотальним мостовим інфарктом. На 90-ту добу проспективного спостереження повне функціональне/неврологічне відновлення спостерігалось у 23 (60,5 %) хворих, помірне — у 6 (15, 8 %), втрата працездатності втримувалася у двох (5,3 %) пацієнтів з тотальним мостовим інфарктом.

У пацієнтів з інфарктом середнього мозку на 21-шу добу проспективного спостереження повне функціональне відновлення настало у 5 (38,5 %) хворих з ізольованими інфарктами, ще у 4 (15,8 %) випадках, 3 з яких були з ізольованим і один пацієнт — з поєднаним інсультом, спостерігали помірне відновлення функцій. Водночас у 3 (23,1 %) хворих з поєднаними інфарктами втримувалася втрата працездатності — інвалідизація за МШР становила 4 бали; ще у однієї пацієнтки з поєднаним інфарктом, асоційованим з ураженням моста, лівого таламуса та правої гемісфери мозочка, на 13-ту добу спостереження настала смерть. На 90-ту добу проспективного спостереження повне функціональне/неврологічне відновлення настало у 7 (55,8 %) пацієнтів, помірне — у 3 (23,1 %), у 2 (15,4 %) хворих з поєднаним інфарктом середнього мозку зберігалась помірна інвалідизація (МШР = 3 бали).

Наслідки мозочкових інфарктів визначалися локалізацією ураженої артеріальної території. Протягом перших трьох тижнів на тлі відновної терапії активнішими були темпи регресу атаксичних рухових порушень у пацієнтів з інфарктами на території васкуляризації ВАМ і ПНАМ порівняно з інфарктами хворих на території ЗНАМ. Тому на 21-шу добу проспективного спостереження повне відновлення втрачених неврологічних функцій настало у 14 (56 %) пацієнтів, з них 10 — після інфаркту на території кровообігу ВАМ та 4 випадки — на території ПНАМ; помірне відновлення функцій спостерігалось у 6 (24 %) хворих з інфарктом на території ЗНАМ, ще у 5 (20 %) пацієнтів (4 випадки на території ЗНАМ і одне спостереження — на території ВАМ) зберігалася інвалідизація (МШР = 3 бали). На 90-ту добу проспективного спостереження повне функціональне/неврологічне відновлення досягнуто у 22 (88 %) пацієнтів, у двох (8 %) хворих залишилися ознаки атаксичної дисфункції — помірне відновлення функцій, лише у однієї (9 %) пацієнтки з білатеральним ушкодженням півкуль мозочка (територія васкуляризації ВАМ) залишалася інвалідизація з помірним порушенням життєдіяльності. Отже, наслідки мозочкових інфарктів були найсприятливішими у пацієнтів після інсульту на території васкуляризації ВАМ і ПНАМ, менш сприятливими — на території кровообігу ЗНАМ.

У клінічній групі ізольованих інфарктів таламуса повне функціональне/неврологічне відновлення на 21-шу добу настало у 9 (40,9 %) пацієнтів, з них у 7 — після лакунарного інфаркту і двох — після нелакунарного інфаркту задньолатеральної судинної території; по-

мірне відновлення спостерігалось у 10 (45,5 %), тяжка ступінь інвалідизації зберігалась у 3 (13,6 %) випадках після перенесеного інсульту з локалізацією інфарктного вогнища у парамедіанній судинній території. На 90-ту добу проспективного спостереження повне функціональне відновлення — неврологічне одужання виявлено у 15 (68,2 %) пацієнтів, помірне відновлення — у 6 (27,3 %), лише у однієї (4,5 %) хворої з двобічним ураженням парамедіанних судинних таламічних територій зберігалась тяжка інвалідизація — клінічні симптоми таламічної деменції, яка померла у віддалений період після розвитку інсульту (через 2 роки). Результати проведеного аналізу показали, що відновлення втрачених неврологічних функцій на тлі терапії виявилось значнішим у пацієнтів з інфарктом нижньолатеральної та задньолатеральної території порівняно з локалізацією інфарктного вогнища на території парамедіанної та центральної судинної таламічної території.

Порівняння рівня показників повного функціонального/неврологічного відновлення у пацієнтів після інфаркту в ділянці серединної та дистальної території на 21-шу добу проспективного спостереження показало, що вони були в межах від 38,5 % після інфаркту середнього мозку до 47,3 % — у пацієнтів після понтинного інфаркту. Водночас у хворих з інфарктом довгастого мозку (проксимальна судинна територія) показник повного функціонального відновлення був суттєво нижчим (27,3 %). Щодо помірного відновлення неврологічних функцій, то їх рівень при інфарктах різних інтракраніальних територій задньоциркулярного басейну суттєво не відрізнявся. На 90-ту добу проспективного спостереження найвищий показник (88,0 %) повного функціонального/неврологічного відновлення спостерігався у пацієнтів з мозочковими інфарктами, при стовбурових і таламічних інфарктах цей показник був у межах 50—68,2 %.

Темпи відновлення втрачених неврологічних функцій з урахуванням уражених анатомічних інтракраніальних територій задньоциркулярного басейну на тлі невідкладної та відновної терапії протягом 21-добового та 3-місячного проспективного спостереження були неоднаковими. Зокрема, проведений статистичний аналіз показав, що еволюція повного та помірного функціонального/неврологічного відновлення на 21-шу та 90-ту добу лікування була статистично значущою у пацієнтів з мозочковими (χ^2 становив 6,144; $p = 0,04$) і понтинними ($\chi^2 = 8,559$; $p = 0,036$) інфарктами. Наразі у випадках локалізації інфарктного вогнища на судинній території довгастого мозку ($\chi^2 = 5,854$; $p = 0,119$), середнього мозку ($\chi^2 = 1,639$; $p = 0,651$), а також таламуса ($\chi^2 = 2,812$; $p = 0,246$) темпи відновлення втрачених неврологічних функцій за такими факторами і результативними ознаками були статистично незначущими ($p > 0,05$).

Найбільший ризик втрати працездатності спостерігався у пацієнтів, після інфаркту довгастого і середнього мозку. Причому це стосується як короткострокового (відповідно у 22,7 % і 23,1 % випадків), так і тривалішого спостереження (відповідно у 9,1 % і 15,4 %). Фатальні наслідки були найвірогіднішими у разі інфарктів довгастого та середнього мозку (відповідно у 13,6 % і 18,4 %) і виникали у ранній період інсульту (у перші 2 тижні).

Парний порівняльний статистичний аналіз наслідків інсульту з різною локалізацією інфарктного вогнища у хворих проксимальної, серединної та дистальної інтракраніальної судинної території задньої

циркуляції свідчив, що найсприятливішим був вихід у пацієнтів з ізольованим інфарктом мозочка. Зокрема, за всіма показниками наслідків (повне функціональне відновлення, помірне, втрата працездатності, фатальний кінець) у пацієнтів з мозочковими інфарктами виявлені статистично значущі відмінності порівняно з інфарктами довгастого мозку як на 21-шу добу ($\chi^2 = 3,951$; $p = 0,047$), так і на 90-ту добу ($\chi^2 = 5,218$; $p = 0,023$) проспективного спостереження. Порівняння результатів короткострокових і довгострокових наслідків між групами пацієнтів з інфарктами мозочка і середнього мозку на 21-шу добу спостереження не виявило статистично значущого зв'язку між факторними і результативними ознаками ($\chi^2 = 1,052$; $p = 0,305$). Водночас на 90-ту добу спостереження рівень показників наслідків між групами пацієнтів з інфарктами мозочка статистично вірогідно перевищував відповідні параметри хворих після інфаркту середнього мозку ($\chi^2 = 4,214$; $p = 0,041$).

Отримані нами результати узгоджуються з даними дослідження інших авторів [15, 20], згідно з якими окремі церебелярні інфаркти мають хороший функціональний вихід порівняно з інфарктами інших судинних територій.

Отже, незважаючи на те, що чіткої функціональної межі між проксимальною, серединною і дистальною інтракраніальною анатомічними територіями задньоциркулярного басейну немає, що зайвий раз підтверджує їх взаємодію та функціональну єдність, потенціальні можливості відновлення втрачених неврологічних функцій, короткострокові та віддалені наслідки після ішемічного інфаркту різних анатомо-топографічних судинних територій задньої циркуляції не завжди збігаються на тлі інтенсивної терапії.

Результати проведених досліджень дозволяють зробити такі висновки.

Парні порівняння наслідків інфарктів різних інтракраніальних територій задньої циркуляції виявили неоднакові результати: Зокрема, церебелярні інфаркти мали вірогідно ($p < 0,05$) кращий функціональний вихід порівняно з інфарктами довгастого мозку в короткі та віддалені строки та інфарктами середнього мозку — на 90-ту добу проспективного спостереження.

Зіставлення наслідків мозочкових, понтинних і таламічних інфарктів не виявило статистично значущого ($p > 0,05$) зв'язку між факторними і результативними ознаками протягом короткострокового і довгострокового спостереження.

Темпи функціонального/неврологічного відновлення протягом 21-добового та 3-місячного проспективного спостереження були статистично значущими ($p < 0,05$) у пацієнтів з мозочковими та понтинними інфарктами; наразі у випадках локалізації інфарктного вогнища на судинній території довгастого, середнього мозку, а також таламуса темпи функціонального відновлення були статистично не значущими ($p > 0,05$).

Наслідки медулярних інфарктів були сприятливішими у випадках латерального інфаркту, медіальні медулярні інфаркти та комбіновані ураження латеральної та медіальної ділянок довгастого мозку мали тяжкий клінічний перебіг і несприятливий вихід.

Функціональне відновлення та наслідки понтинних інфарктів були сприятливішими у хворих з лакунарними інфарктами та вентрально-медіальними, вентрально-теgmentальними і теgmentально-медіальними нелакунарними мостовими інсультами. Найтяжчі клі-

нічні наслідки спостерігалися у пацієнтів з двобічним медіальним і тотальним інфарктами варолієва моста.

Відновлення втрачених неврологічних функцій та наслідки таламічних інфарктів залежали від ураженої таламічної території: сприятливішими були у пацієнтів з інфарктами нижньолатеральної та задньолатеральної території порівняно з інфарктами парамедіанної та центральної судинної території.

Найбільший ризик втрати працездатності спостерігався у пацієнтів після інфаркту довгастого і середнього мозку; до того ж це стосується як короткострокового спостереження (відповідно 27,7 % і 23,1 %), так і довгострокового (8,1 % і 15,4 %).

Фатальні наслідки були найвірогідніші у пацієнтів з інфарктами варолієва моста (7 випадків), довгастого мозку (3) і зумовлені оклюзивним ураженням великих за діаметром хребтових або основної артерії — 8 спостережень або довгих огинаючих артерій хребтових або основної артерії — 2 випадки.

Список літератури

1. Антоненко К. В. Фактори ризику, особливості клінічної картини та наслідки ішемічних інфарктів вертебрально-базиллярного басейну : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук : 14.01.15 — Нервові хвороби. К., 2014. 20 с.
2. Виленский Б. С. Инсульт. СПб. : Медицинское информационное агентство. 1995. 288 с.
3. Виничук С. М., Ильаш Т. И., Прокопів М. М. Лечение и исход острых ишемических нарушений мозгового кровообращения в вертебрально-базиллярном бассейне // Міжнародний неврологічний журнал. 2005. Т. 3. С. 22—26.
4. Виничук С. М., Прокопів М. М., Трепет Л. Н. Изолированный инфаркт таламуса: клинические синдромы, диагностика, лечение и исход // Укр. мед. часопис. 2012. № 2 (88). С. 87—93.
5. Виничук С. М., Трепет Л. Н., Виничук И. С. Мозговой инсульт: клинико-диагностические, терапевтические и прогностические алгоритмы, стратегия выбора неврологических шкал. Киев : Бизнес-Интеллект, 2012. 143 с.
6. Виничук С. М., Ялынская Т. А., Виничук И. С. Инфаркты в вертебрально-базиллярном бассейне: клиника и диагностика // Міжнародний неврологічний журнал. 2005. Т. 3. С. 13—21.
7. Виничук С. М., Прокопів М. М. Гострий ішемічний інсульт. К. : Наукова думка. 2005. 286 с.
8. Волосовець А. О. Нейрогенна ротоглоткова дисфагія в гострий період мозочкового інсульту: механізми виникнення, методи діагностики та ведення хворих : автореф. дис. на здобуття наукового ступеня канд. мед. наук : 14.01.15 — Нервові хвороби. К., 2011. 20 с.
9. Кислицын Ю. В., Конопаткина И. Ю. Сравнительная характеристика качества жизни больных, перенесших атеротромботический инсульт в каротидном и вертебробазиллярном бассейнах // Пермский мед. журнал. 2016. Т. 33 (2). С. 30—33.
10. Костенко В., Полунини Н. В. Влияние сопутствующих заболеваний на особенности реабилитации процесса инсульта // Врач. дело. 2017. Т. 4. С. 27—33.
11. Фактори ризику, структура та наслідки гострого інсульту у місті Києві за результатами прагматичного спостереження / Прокопів М. М., Рогоза С. В., Трепет Л. М. [та ін.] // Укр. мед. часопис. 2017. Т. 2 (118). С. 1—4.
12. Трепет Г. С. Особливості відновлення втрачених рухових функцій після гострого ізольованого інфаркту мозочка та його наслідки на тлі комплексної терапії // Міжнародний неврологічний журнал. 2015. Т. 1. С. 71—80.
13. Duvernoy H. M. Human brainstem vessels. Berlin : Springer Verlag, 1978. P. 11—15.
14. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack / European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee // Cerebrovasc. Dis. 2008. Vol. 25 (5). P. 457—507. DOI: 10.1159/000131083.

15. Functional recovery after rehabilitation for cerebellar stroke / Kelly P. J., Stein J., Shafgat S. [et al.] // *Stroke*. 2001. Vol. 32 (2). P. 530—534. DOI: 10.1161/01.STR.32.2.530.

16. Predictors of Outcome in patients presenting with acute Ischemic stroke and Mild Stroke Scale scores / Kenmuir C. L., Hammer M., Jovin T. [et al.] // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2015. 24 (7). P. 1685—1689. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.03.042.

17. Clinical outcome of myocardial infarction of the posterior and posterior circulation with low National Institutes of Health Stroke Scale / Kim J. T., Park M. S., Choi K. H. [et al.] // *J. Tromb. Trombolysis*. 2014. Vol. 37 (4). P. 565—570. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.013432.

18. Memis D., Kozanoglu E., Kelle B., Goncu M. K. Assessment of demographic and clinical characteristics on patients with stroke // *Neurosciences (Riyadh)*. 2016. Vol. 21 (4). P. 352—357. DOI: 10.17712/nsj.2016.4.20160212.

19. Baseline NIH Stroke Scale Score predicting outcome in anterior and posterior circulation strokes / Sato S., Toyoda K., Vehara T. [et al.] // *Neurology*. 2008. Vol. 70. P. 2371—2377. DOI: 10.1212/01.wnl.0000304346.14354.0b.

20. Cerebellar infarction. Clinical and neuromaging analysis in 293 patients. The tohoku cerebellar infarction study group / [Tohgi H., Tokahashi S., Chiba K., Hirata Y.] // *Stroke*. 1993. Vol. 24. P. 1697—1701. PMID: 8236346.

21. Yang N., Zheng B., Gao C. The baseline NIHSS Score in female and male patients and short-time outcome: a study in young ischemic stroke // *J. Thromb Thrombolysis*. 2014. Vol. 37 (4). P. 565—570. DOI: 10.1007/s11239-013-0986-9.

Надійшла до редакції 14.06.2019 р.

ПРОКОПІВ Марія Мирославівна, кандидат медичних наук, доцент кафедри неврології Національного медичного університету імені О. О. Богомольця, м. Київ, Україна; e-mail: prokopivmm@gmail.com

ПРОКОПІВ Mariia, MD, PhD, Associate Professor of Neurology Department of the O. O. Bohomolets's National medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: prokopivmm@gmail.com

Ю. В. Фломін

ПРОГНОСТИЧНІ ЧИННИКИ ВІДСУТНОСТІ ІСТОТНОГО ПОЛІПШЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ І ЗБЕРЕЖЕННЯ ВЕЛИКОЇ ПОТРЕБИ У СТОРОННІЙ ДОПОМОЗІ СЕРЕД ПАЦІЄНТІВ З ЦЕРЕБРАЛЬНИМ ІНСУЛЬТОМ, ЯКІ ПЕРЕБУВАЛИ НА ЛІКУВАННІ В ІНТЕГРОВАНОМУ ІНСУЛЬТНОМУ БЛОЦІ

Ю. В. Фломин

Прогностические факторы отсутствия значительного улучшения функционального состояния и сохранения большой потребности в посторонней помощи среди пациентов с церебральным инсультом, находившихся на лечении в интегрированном инсультном блоке

Yu. V. Flomin

Prognostic indicators of the lack of a great functional improvement and sustained disability among in-patients with cerebral stroke who were managed in a Comprehensive Stroke Unit

Якісна медична допомога може сприяти зменшенню тяжкості наслідків інсульту, але оптимальна організація стаціонарного лікування при церебральному інсульті поки невідома. Мета дослідження полягала у визначенні предикторів відсутності бажаного функціонального результату лікування за індексом Бартел (ІБ) після лікування в Інтегрованому інсультному блоці (ІІБ).

Учасниками дослідження стали пацієнти з мозковим інсультом, які у 2010—2018 рр. були госпіталізовані в Інсультний центр багатопрофільної лікарні, який функціонує за принципами ІІБ. Дані пацієнтів, що проспективно вносили до бази даних, містили початкові та прикінцеві оцінки за допомогою неврологічних шкал. У разі, коли оцінка за ІБ перед випискою була понад 60 балів або збільшення оцінки за ІБ становило не менше ніж 50 балів, ефект лікування вважали досягнутим, інакше — не досягнутим.

У дослідження були залучені 677 пацієнтів віком від 20 до 95 років, з них жінок — 271 (40,4 %). У 80,8 % пацієнтів було діагностовано ішемічний, а у 19,2 % — геморагічний церебральний інсульт. Медіана оцінки за NIHSS після госпіталізації становила 10 балів. Терміни від початку захворювання до надходження в ІІБ були від менш ніж 24 год. (17,5 % пацієнтів) до понад 180 днів (17,2 % пацієнтів), 59,7 % учасників були госпіталізовані протягом перших 30 днів. Відповідно до результатів багатфакторного аналізу, сильний та незалежний зв'язок з ризиком недосягнення бажаного ефекту лікування мали 7 показників. Площа під кривою операційних характеристик (AUC = 0,93), є свідченням відмінної узгодженості моделі прогнозування та сильного зв'язку цих предикторів з ризиком збереження істотної потреби у сторонній допомозі.

Незалежні предиктори збереження функціональної неспроможності можуть допомогти кращому оцінюванню прогнозу та оптимізації прийняття рішень щодо лікувальної тактики.

Найбільший вплив на збереження істотної потреби у сторонній допомозі після лікування в ІІБ мають вік пацієнта, повторний характер інсульту, тяжкість початкових порушень та період захворювання.

Ключові слова: інсульт, результати лікування, індекс Бартел, Інтегрований інсультний блок, прогнозування, предиктор

Качественная медицинская помощь может способствовать уменьшению тяжести последствий инсульта, но оптимальная организация стационарного лечения при церебральном инсульте пока неизвестна. Цель исследования заключалась в определении предикторов отсутствия желаемого функционального исхода по индексу Бартел (ИБ) при лечении в интегрированном инсультном блоке (ИИБ).

Участниками исследования стали пациенты с мозговым инсультом, которые в 2010—2018 гг. были госпитализированы в Инсультный центр многопрофильной больницы, функционирующее по принципам ИИБ. Данные пациентов, которые проспективно вносили в базу данных, включали начальные и заключительные оценки с помощью неврологических шкал. В случае, когда оценка по ИБ перед выпиской была более 60 баллов или увеличение оценки по ИБ составляло не менее 50 баллов, эффект лечения считали достигнутым, иначе — не достигнутым.

В исследование были включены 677 пациентов в возрасте от 20 до 95 лет, из них женщин — 271 (40,4 %). У 80,8 % пациентов был диагностирован ишемический, а у 19,2 % — геморрагический церебральный инсульт. Медиана оценки NIHSS при поступлении составляла 10 баллов. Сроки госпитализации в ИИБ были от менее 24 часов (17,5 % пациентов) до более 180 дней (17,2 % пациентов) от начала заболевания, 59,7 % участников были госпитализированы в течение первых 30 дней. В соответствии с результатами многофакторного анализа, сильную и независимую связь с риском недостижения желаемого эффекта лечения имели 7 показателей. Площадь под кривой операционных характеристик (AUC = 0,93) свидетельствует об отличной согласованности модели прогноза и сильной связи этих предикторов с риском сохранения значительной потребности в посторонней помощи.

Независимые предикторы сохранения функциональной несостоятельности могут помочь лучшей оценке прогноза и оптимизации принятия решений в отношении лечебной тактики.

Наиболее значительное влияние на сохранение значительной потребности в посторонней помощи после лечения в ИИБ имеют возраст пациента, повторный характер инсульта, тяжесть начальных нарушений и период заболевания.

Ключевые слова: инсульт, результаты лечения, индекс Бартел, интегрированный инсультный блок, прогнозирование, предикторы

High-quality care may help reduce the severity of stroke consequences, but the optimal model of in-patient cerebral stroke care is not yet defined. The aim of the study was to determine the predictors of failing to achieve favorable functional outcome assessed with the Barthel index (BI) after treatment in the Comprehensive Stroke Unit (CSU).

Patients with cerebral stroke, who were in 2010 to 2018 admitted to the Stroke Center — a multidisciplinary hospital unit that operates according to the CSU principles — were enrolled to the study. Patients' data were prospectively entered into a special database and included baseline and final assessments with neurological scales. If the BI total at discharge exceeded 60 or increased at least by 50 compared with baseline, the favorable outcome was considered achieved, otherwise — failed.

Among 677 included in-patients, age 20 to 95 years, 271 (40.4 %) females, 80.8 % had an ischemic, and 19.2 % hemorrhagic cerebral stroke. The median NIHSS score at admission was 10. The onset to CSU hospitalization delay ranged from less 24 hours (17.5 % of the patients) to more than 180 days (17.2 % of the patients), and 59.7 % of the participants were admitted during the first 30 days from the index stroke. In multivariate analysis, 7 indicators were strongly and independently linked with the risk for unfavourable functional outcome. The area under the operating characteristics curve (AUC = 0.93) indicates excellent consistency of the prediction model and the strong association of the predictors with the risk for a significant need in help in ADLs.

Independent predictors of functional insolvency can help better estimate the prognosis and optimize decision making on treatment strategy.

Patient's age, recurrent stroke, severity of the initial impairments and long delay to CSU admission has the most significant influence on the risk for disability after discharge from CSU.

Keywords: stroke, treatment results, Barthel index, comprehensive stroke unit, prognostication, predictors

Церебральний інсульт є руйнівним захворюванням, яке може призводити до смерті або обмежень у життєдіяльності. Згідно з оцінками глобального тягаря хвороб (Global Burden of Disease), 2016 року у світі було зареєстровано 13,7 млн нових випадків інсульту і 5,5 млн людей померли внаслідок цього захворювання [1]. Тягар інсульту є найбільшим у країнах з низьким та середнім рівнем доходів населення, де він залишається другою за частотою причиною смерті, і багато з тих, хто вижив, мають інвалідність [2, 3]. У країнах Центральної та Східної Європи захворюваність на інсульт є вищою, а вік пацієнтів з першим у житті інсультом набагато меншим, відтак кількість років здорового життя, що були втрачені внаслідок передчасної смерті або набутої інвалідності (Disability-Adjusted Life Years lost) суттєво перевищує відповідні показники країн Західної Європи. Це призводить до зростання соціально-економічних витрат і загрожує сталому розвитку Східноєвропейського регіону [4–6]. До того ж, прогнозується, що до 2035 року кількість інсультів у Європі збільшиться на 34 %, кількість смертей від інсульту — на 45 %, а кількість людей, які живуть з наслідками інсульту, — на 25 %, що призведе до подальшого зростання витрат, які вже зараз перевищують 45 млрд євро на рік [7]. Як відповідь на ці виклики 2018 року був розроблений План дій щодо інсульту в Європі на 2018–2030 рр., де визначені основні заходи, спрямовані на зменшення тягаря інсульту, зокрема нагальна потреба широкого впровадження найбільш ефективних підходів до стаціонарного лікування інсульту [8].

У пацієнтів з інсультом, які вижили, здебільшого спостерігається поступове відновлення порушених функцій, і у період від 3 місяців до 10 років від початку захворювання від 40 до 60 % пацієнтів досягають рівня незалежності від сторонньої допомоги [9, 10]. Відновлення після інсульту є складним біологічним процесом, на темп та траєкторію якого впливає велика кількість чинників [11]. Якісна медична допомога може зменшити тяжкість наслідків інсульту (летальність, інвалідність, витрати), але оптимальна організація інсультної допомоги у лікарні остаточно не визначена [12]. У Плані дій щодо інсульту в Європі на 2018–2030 рр. наголошується, що реабілітація є важливим видом лікування, який сприяє поверненню людей з функціональними обмеженнями додому та у свою громаду, відновленню їх незалежності від сторонньої допомоги у повсякденному житті та участі у справах родини, освіті, роботі та соціальному житті [8]. Лікування в Інтегрованому інсультному блоці (ІІБ), де допомога при гострому інсульті поєднується з ранньою комплексною вторинною профілактикою, кваліфікованим сестринським доглядом і наполегливою міждисциплінарною реабілітацією, асоціюється зі зменшенням летальності та інвалідності при інсульті, відтак ІІБ можна вважати однією з найкращих моделей організації стаціонарного лікування пацієнтів з інсультом [13, 14]. Водночас інші дослідники не виявили істотних переваг ІІБ стосовно поліпшення функціональних результатів порівняно з іншими моделями стаціонарної допомоги пацієнтам з інсультом [15]. Щоб порівнювати безпечність та ефективність різних структурних моделей та певних лікувально-діагностичних процесів, потрібні стандартизовані способи кількісного оцінювання результатів лікування. Зважаючи на широкий спектр неврологічних порушень та функціональних обмежень, які спостерігаються у пацієнтів після інсульту, з метою оцінювання ступеня відновлення

вже тривалий час надають перевагу шкалам повсякденної життєдіяльності, які мають сильніший зв'язок з рівнем незалежності від сторонньої допомоги та якістю життя, ніж певні види неврологічного дефіциту [16]. Індекс Бартел (ІБ) є надійним засобом для оцінювання функціонального стану та базової повсякденної життєдіяльності у пацієнтів після інсульту, зокрема тих, що потребують стаціонарної реабілітації [17, 18]. З часом ІБ став найпопулярнішою шкалою для оцінювання повсякденної життєдіяльності у нейрореабілітації і другою за частотою використання у клінічних випробуваннях при інсульті [19, 20]. У літературі можна знайти різні порогові значення ІБ, зокрема оцінки менш ніж 40 балів зазвичай розглядаються як свідчення повної залежності від сторонньої допомоги у повсякденному житті, а оцінки понад 85 балів — як ознака незалежності або мінімальної потреби у сторонній допомозі, яку можна отримати у соціумі [21]. Проте дихотомічний поділ оцінок не завжди є придатним, адже однакова сума балів за оціночною шкалою може мати зовсім різне клінічне значення залежно від віку, тяжкості захворювання чи виду ураження. Велике значення для правильної інтерпретації результатів досліджень має різниця між оцінками, зробленими через певний проміжок часу. Найменше поліпшення, яке пов'язане з відчутною перевагою для пацієнта, отримало назву мінімальна клінічно значуща різниця. Крім того, статистична значущість відмінностей залежить від розміру вибірки, і статистично значущі відмінності між великими групами не завжди мають клінічне значення [22]. Мінімальна клінічно значуща різниця для 100-бального ІБ у пацієнтів з інсультом становить близько 10 балів [23].

Метою нашого дослідження було визначення предикторів відсутності бажаного ефекту лікування у вигляді мінімальної потреби у сторонній допомозі у повсякденній життєдіяльності (прикінцева оцінка за ІБ понад 60 балів) або суттєвого поліпшення функціонального стану, про яке свідчило збільшення на 50 або більше балів прикінцевої оцінки за ІБ порівняно з початковою (після госпіталізації).

Дослідження було проведене в Інсультному центрі (ІЦ), що розташований на базі багатопрофільної лікарні Медичного центру «Універсальна клініка "Оберіг"». Структура і процеси в ІЦ відповідають сучасним галузевим стандартам і принципам ІІБ (мультидисциплінарна команда фахівців, що має у своєму складі лікарів-неврологів, медичних сестер зі спеціальною підготовкою з інсульту, фізичних терапевтів, ерготерапевтів і логопедів; медична допомога відповідно до локальних протоколів, що розроблені на ґрунті вітчизняних та провідних міжнародних клінічних настанов; визначення підтипу інсульту та ранній початок вторинної профілактики, початок міждисциплінарної реабілітації протягом 48 годин після госпіталізації і достатній її обсяг). Учасниками дослідження стали пацієнти з інсультом, які були послідовно госпіталізовані до ІЦ у період 2010–2018 років. В усіх учасників дослідження були проведені неврологічний огляд під час надходження і потрібне обстеження: нейровізуалізацію (комп'ютерна або магнітно-резонансна томографія), візуалізація церебральних судин (комп'ютерна або магнітно-резонансна ангиографія), трансторакальна ехокардіографія, реєстрація електрокардіограми, холтеровський моніторинг, консультації фахівців (кардіолог, нейрохірург, ендокринолог, уролог, терапевт, ортопед, психіатр тощо) і потрібні лабораторні аналізи, зроблені

у сертифікованій лабораторії. Після госпіталізації усі пацієнти або їх представники підписали інформовані згоди та згоди на діагностику та лікування, які передбачають можливість узагальнення та аналізу отриманих даних (зокрема для проведення досліджень).

Певний набір даних про кожного з пацієнтів був зібраний проспективно і внесений лікуючими лікарями до відповідної бази даних. Під час аналізу як факторні ознаки були використані такі характеристики: вік та стать пацієнта, тип та підтип інсульту, локалізація ішемічного інсульту, преморбідна оцінка за модифікованою шкалою Ренкіна (мШР), судинні фактори ризику (фібриляція передсердь, цукровий діабет, дисліпідемія, артеріальна гіпертензія, інсульт в анамнезі, куріння, зловживання алкоголем, ожиріння), оцінка за шкалами після госпіталізації (за шкалою інсульту Національних інститутів здоров'я [National Institutes of Health Stroke Scale — NIHSS], ІБ, мШР, індексом мобільності Рівермід [Rivermead Mobility Index — RMI], Міні-шкалою для дослідження психічного статусу [Mini-Mental State Examination — MMSE], Монреальським дослідженням когнітивних функцій [Montreal Cognitive Assessment — MoCA], а також оцінка сили правої руки, правої ноги, лівої руки та лівої ноги у відповідних розділах NIHSS), окремі види неврологічних порушень під час надходження (порушення свідомості, правобічний геміпарез, лівобічний геміпарез, афазія, гомонімна геміанопсія, гемігіпестезія, дисфагія), лабораторні показники під час надходження (кількість лейкоцитів у крові, швидкість осідання еритроцитів, рівень креатиніну, С-реактивного білка, глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), загального холестерину, холестерину ліпопротеїнів низької щільності та холестерину ліпопротеїнів високої щільності). У кожного пацієнта, крім тих, що померли, лікуючий лікар разом з ерготерапевтом перед випискою з ІЦ визначили оцінку за ІБ. Як результуючу ознаку під час проведення аналізу розглядали прикінцеву оцінку за ІБ: у разі оцінки перед випискою за ІБ понад 60 балів або чималого поліпшення функціонального стану (різниця між початковою та прикінцевою оцінками — 50 балів та більше) ефект лікування для пацієнта вважали досягнутим (вихідна змінна моделі $Y = 0$); у іншому разі ефект лікування для пацієнта вважали не досягнутим (вихідна змінна моделі $Y = 1$).

Для подання кількісних даних обчислювали медіанне значення (Me), значення першого (Q_I) та третього (Q_{III}) квантилей. Під час проведення порівняння показників до та після лікування використано критерій t -Вілкоксона для пов'язаних вибірок. Для кількісного оцінювання ступеня впливу факторних ознак на ризик неповного функціонального відновлення у пацієнтів після інсульту за ІБ були використані метод побудови та аналізу моделей логістичної регресії. Прогностичну якість моделей оцінювали за показниками чутливості (частка правильно прогнозованих «випадків») та специфічності (частка правильно прогнозованих «не випадків») [24]. Для цих величин було обчислено відповідний 95 % довірчий інтервал (95 % ДІ). Адекватність моделей оцінювали методом побудови та аналізу кривих операційних характеристик (ROC — Receiver Operating Characteristic curve analysis), при цьому обчислювали площу під ROC-кривою (AUC — Area under the ROC curve) та її 95 % ДІ. Модель вважають адекватною при статистично значущій відмінності величини AUC від величини 0,5 [25]. Вплив факторних ознак оцінено

за величиною показника відношення шансів (ВШ), для яких був обчислений 95 % ДІ [24]. Для відбору мінімального набору факторних ознак, пов'язаних з ризиком «випадку» при побудові багатофакторних моделей прогнозування в роботі використано метод покрокового відкидання/додавання ознак (*Stepwise*). Оптимальний поріг прийняття рішення для моделі визначали через досягнення максимальної чутливості та специфічності за індексом Youden [25]. Критичний рівень значущості для всіх тестів був прийнятий $\alpha_{кр} = 0,05$. Статистичний аналіз результатів дослідження проводили з використанням пакету MedCalc v. 18.11.3 (MedCalc Software Inc, Broekstraat, Belgium, 1993—2018).

Учасниками дослідження стали 677 пацієнтів з церебральним інсультом, які перебували на стаціонарному лікуванні в ІЦ і у яких були наявні початкова та прикінцева оцінки функціональної спроможності у повсякденній життєдіяльності за ІБ. Серед цих пацієнтів 40,4 % становили жінки та 59,6 % — чоловіки. Вік пацієнтів був від 20,4 до 95,7 років (медіана — 65,9 років, міжквартильний інтервал — 57,7 — 74,9 років). У 80,8 % пацієнтів був діагностований ішемічний інсульт, у 19,2 % пацієнтів — геморагічний мозковий інсульт. Загальна оцінка за NIHSS після госпіталізації була в межах від 0 до 39 балів (медіана — 10 балів, міжквартильний інтервал — 6—17 балів). Водночас для 17,5 % пацієнтів час від початку захворювання до госпіталізації в ІЦ був від 0 до 24 годин, для 19,4 % — від 25 годин до 7 днів, 7,5 % пацієнтів госпіталізовано з 8-го до 14-го дня, 15,3 % — з 15-го до 30-го дня, 10,2 % — з 31-го до 60-го дня, 12,9 % — з 61-го до 180-го дня та 17,2 % — пізніше 180 днів. У таблиці 1 наведені оцінки стану пацієнтів на початку і наприкінці лікування в Інсультному центрі згідно з основними шкалами (ІБ, NIHSS, RMI, MMSE, MoCA).

Таблиця 1. Оцінки стану пацієнтів на початку та наприкінці лікування за основними шкалами

Шкали	$Me (Q_I — Q_{III})$	
	при госпіталізації	перед випискою
ІБ	35 (5 — 75)	75 (45 — 95)
NIHSS	11 (6 — 18)	7 (4 — 11)
мШР	4 (3 — 5)	3 (2 — 4)
MMSE	21 (2 — 27)	25 (13 — 29)
MoCA	16 (2 — 24)	20 (9 — 26)
RMI	3 (1 — 11)	11 (4 — 14)

Примітки. Під час проведення порівнянь був використаний критерій t -Вілкоксона для пов'язаних вибірок. Рівень значущості відмінності $p < 0,001$

Порівняння оцінок пацієнтів за основними шкалами з ІЦ свідчить про статистично значущі відмінності ($p < 0,001$). Зокрема, медіана оцінок за ІБ, MoCA, MMSE та RMI стала вищою, а медіана оцінок за NIHSS та мШР — нижчою. Такі зміни свідчать про позитивний вплив лікування в ІБ на тяжкість неврологічного дефіциту, функціональний стан та когнітивні функції пацієнтів з інсультом.

Однофакторні моделі

На першому етапі однофакторного аналізу було побудовано моделі логістичної регресії прогнозування ризику недосягнення бажаного ефекту лікування згідно з ІБ за кожною із зазначених факторних ознак (табл. 2).

Таблиця 2. Коефіцієнти однофакторних моделей логістичної регресії прогнозування ризику недосягнення бажаного ефекту лікування згідно з оцінками за ІБ

Факторна ознака		Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значущості p відмінності коефіцієнта моделі від 0	ВШ (95 % ДІ)
Підтип інсульту	лакунарний	референтний		
	атеросклеротичний	$2,06 \pm 0,74$	0,005	7,9 (1,8—33,9)
	кардіоемболічний	$2,26 \pm 0,74$	0,002	9,6 (2,5—40,9)
	інший	$0,55 \pm 0,90$	0,54	—
	геморагічний	$2,50 \pm 0,75$	0,001	12,2 (2,8—53,4)
Вік		$0,045 \pm 0,007$	< 0,001	1,05 (1,03—1,06)
Стать	чоловіча	референтний		
	жіноча	$-0,26 \pm 0,16$	0,12	—
Преморбідна оцінка за мШР		$0,46 \pm 0,09$	< 0,001	1,6 (1,3—1,9)
Дисліпідемія		$-0,35 \pm 0,22$	0,12	—
Рівень загального ХС*		$-0,048 \pm 0,051$	0,35	—
Рівень ХС ЛПВЩ*		$-0,37 \pm 0,22$	0,09	—
Рівень ХС ЛПНЩ*		$-0,12 \pm 0,06$	0,06	0,88 (0,78—1,00)
Цукровий діабет		$0,14 \pm 0,19$	0,46	—
Оцінка за ІБ*		$-0,051 \pm 0,004$	< 0,001	0,95 (0,94—0,96)
Ожиріння		$-0,08 \pm 0,19$	0,66	—
Кількість лейкоцитів*		$0,014 \pm 0,013$	0,27	—
ШОЕ*		$0,014 \pm 0,003$	< 0,001	1,01 (1,01—1,02)
Рівень креатиніну*		$-0,009 \pm 0,003$	0,006	0,99 (0,98—1,00)
Рівень С-реактивного білка*		$0,023 \pm 0,004$	< 0,001	1,02 (1,02—1,03)
Рівень HbA1c*		$0,011 \pm 0,021$	0,59	—
Час від початку захворювання до госпіталізації в ІЦ	до 24 годин	референтний		
	1—7 доба	$-0,53 \pm 0,29$	0,07	—
	8—14 доба	$-0,43 \pm 0,39$	0,27	—
	15—30 доба	$0,30 \pm 0,29$	0,29	—
	31—60 доба	$-0,01 \pm 0,33$	0,98	—
	61—180 доба	$0,21 \pm 0,30$	0,48	—
	понад 180 діб	$0,19 \pm 0,28$	0,51	—
Оцінка за NIHSS*		$0,20 \pm 0,02$	< 0,001	1,22 (1,18—1,26)
Оцінка за MMSE*		$-0,097 \pm 0,009$	< 0,001	0,91 (0,89—0,92)
Оцінка за MoCA*		$-0,11 \pm 0,01$	< 0,001	0,89 (0,87—0,91)
Оцінка за мШР*		$1,59 \pm 0,14$	< 0,001	4,9 (3,7—6,5)
Наявність правобічного геміпарезу*		$0,47 \pm 0,17$	0,005	1,6 (1,2—2,2)
Наявність лівобічного геміпарезу*		$0,67 \pm 0,17$	< 0,001	2,0 (1,4—2,7)
Наявність афазії*		$0,49 \pm 0,17$	0,004	1,6 (1,2—2,3)
Наявність геміанопсії*		$0,98 \pm 0,18$	< 0,001	2,7 (1,9—3,8)
Наявність гемігіпестезії*		$0,50 \pm 0,17$	0,003	1,6 (1,2—2,3)
Наявність дисфагії*		$1,75 \pm 0,24$	< 0,001	5,8 (3,6—9,3)
Порушення свідомості*		$2,08 \pm 0,31$	< 0,001	8,0 (4,3—14,9)
Оцінка сили лівої ноги за NIHSS*		$0,65 \pm 0,07$	< 0,001	1,9 (1,7—2,2)
Оцінка сили лівої руки за NIHSS*		$0,51 \pm 0,06$	< 0,001	1,7 (1,5—1,9)
Оцінка сили правої ноги за NIHSS*		$0,60 \pm 0,07$	< 0,001	1,8 (1,6—2,1)
Оцінка сили правої руки за NIHSS*		$0,52 \pm 0,06$	< 0,001	1,7 (1,5—1,9)
Оцінка за RMI*		$-0,39 \pm 0,04$	< 0,001	0,67 (0,63—0,73)

Факторна ознака	Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значущості p відмінності коефіцієнта моделі від 0	ВШ (95 % ДІ)
Ішемічний інсульт у басейні ЛСМА	$-0,11 \pm 0,18$	0,53	—
Ішемічний інсульт у басейні ПСМА	$0,03 \pm 0,17$	0,85	—
Артеріальна гіпертензія	$0,30 \pm 0,24$	0,20	—
Фібриляція передсердь	$0,47 \pm 0,17$	0,007	1,6 (1,1—2,2)
Інсульт в анамнезі	$0,34 \pm 0,19$	0,08	—
Куріння	$-0,12 \pm 0,26$	0,64	—
Зловживання алкоголем	$0,02 \pm 0,25$	0,95	—

Примітки: * — під час надходження до Інсультного центру. ЛПНЩ — ліпопротеїни низької щільності; ЛПВЩ — ліпопротеїни високої щільності; ЛСМА — ліва середня мозкова артерія; ПСМА — права середня мозкова артерія; ХС — холестерин; ШОЕ — швидкість осідання еритроцитів

Згідно з результатами однофакторного аналізу, є статистично значущий зв'язок ризику недосагнення ефекту лікування за ІБ з 25 факторними ознаками (див. табл. 2). Зокрема ризик недосагнення ефекту лікування був значуще більшим при атеросклеротичному (ВШ 7,9; 95 % ДІ 1,8—33,9, $p = 0,005$) та кардіоемболічному (ВШ 9,6; 95 % ДІ 2,5—40,9, $p = 0,002$) підтипах ішемічного інсульту і при геморагічному інсульті (ВШ 12,2; 95 % ДІ 2,8—53,4, $p < 0,001$) порівняно з лакунарним підтипом ішемічного інсульту. Імовірність збереження залежності від сторонньої допомоги після лікування в ІЦ значуще збільшувалася з віком (ВШ 1,05; 95 % ДІ 1,03—1,06, в середньому, з кожним додатковим роком, $p < 0,001$). Водночас стать пацієнта та бік ураження при інфаркті у басейні середніх мозкових артерій істотно не впливали на ризик недосагнення ефекту лікування. Серед судинних факторів ризику імовірність недосагнення бажаного функціонального результату лікування значуще збільшувала тільки фібриляція передсердь (ВШ 1,6; 95 % ДІ 1,1—2,2, $p = 0,007$), тоді як інсульт в анамнезі, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, дисліпідемія, куріння, зловживання алкоголем й ожиріння статистично значущого впливу не мали. Значущий зв'язок з імовірністю збереження функціональної неспроможності та залежності від сторонньої допомоги мали оцінка за мШР до інсульту (ВШ 1,6; 95 % ДІ 1,3—1,9, в середньому, на кожний додатковий бал мШР, $p < 0,001$) і особливо після госпіталізації в ІЦ (ВШ 4,9; 95 % ДІ 3,7—6,5, в середньому, на кожний додатковий бал мШР, $p < 0,001$), а також початкова сума балів за ІБ (ВШ 0,95; 95 % ДІ 0,94—0,96, в середньому, при зменшенні оцінки на кожний бал, $p < 0,001$), NIHSS (ВШ 1,22; 95 % ДІ 1,18—1,26, в середньому, при збільшенні оцінки на кожний бал, $p < 0,001$), RMI (ВШ 0,67; 95 % ДІ 0,63—0,73, $p < 0,001$), MMSE (ВШ 0,91; 95 % ДІ 0,89—0,92, в середньому, при зменшенні оцінки на кожний бал, $p < 0,001$) і MoCA (ВШ 0,89; 95 % ДІ 0,87—0,91, в середньому, при зменшенні оцінки на кожний бал, $p < 0,001$). Наявність у пацієнта усіх видів неврологічного дефіциту, які аналізували, мала негативний вплив на імовірність відновлення незалежності від сторонньої допомоги, але особливо вагомий вплив мали порушення свідомості та функції ковтання: при зниженні рівня свідомості після надходження ВШ 8,0; 95 % ДІ 4,3—14,9, $p < 0,001$, у разі дисфагії — ВШ 5,8; 95 % ДІ 3,6—9,3, $p < 0,001$. Ризик збереження потреби у сторонній допомозі у повсяк-

денному житті після лікування в ІЦ значуще ($p < 0,001$) збільшувався зі збільшенням кількості балів за силу м'язів кінцівок у відповідних розділах NIHSS (ВШ — від 1,7 до 1,9, в середньому, на кожний додатковий бал, для кожної з чотирьох кінцівок). З лабораторних показників значущий прямий зв'язок з відсутністю бажаного ефекту лікування мали ШОЕ (ВШ 1,01; 95 % ДІ 1,01—1,02, в середньому, на кожний додатковий 1 мм/год., $p < 0,001$), рівень С-реактивного білка (ВШ 1,02; 95 % ДІ 1,02—1,03, в середньому, на кожний 1 мг/л, $p < 0,001$) та, меншою мірою, — рівень креатиніну (ВШ 0,99; 95 % ДІ 0,98—1,00, в середньому на кожний додатковий мкмоль/л, $p = 0,006$), проте ані кількість лейкоцитів, ані рівень глікозильованого гемоглобіну, холестерину чи його фракцій значущого впливу не мали.

Багатофакторна модель

Для виявлення мінімального набору незалежних предикторів (факторних ознак), що сильно пов'язані з ризиком недосагнення бажаного ефекту лікування відповідно до оцінок за ІБ, було використано метод покрокового (*stepwise*) відкидання/додавання ознак (з порогом відкидання $p > 0,2$ та порогом додавання $p < 0,1$) в багатофакторній моделі регресії з урахуванням усіх факторних ознак. В результаті відбору виокремлено 7 факторних ознак: вік, початкова оцінка за ІБ, час від початку захворювання до госпіталізації в ІЦ, наявність дисфагії, початкова оцінка сили лівої руки за NIHSS, початкова оцінка сили правої руки за NIHSS, початкова оцінка за RMI та ішемічний інсульт у басейні правої середньої мозкової артерії. В таблиці 3 наведені результати багатофакторного аналізу.

Відповідно до результатів багатофакторного аналізу, сильний та незалежний зв'язок з ризиком недосагнення бажаного результату лікування і збереження істотної потреби у сторонній допомозі після виписки з ІЦ мали сім показників (див. табл. 3). Зокрема, ризик недосагнення бажаного функціонального результату лікування за ІБ збільшувався з віком пацієнта (ВШ 1,06; 95 % ДІ 1,03—1,09, в середньому, на кожен додатковий рік, $p < 0,001$). Статистично значущий та незалежний вплив на імовірність недосагнення бажаного ефекту лікування мали початкові оцінки за ІБ (ВШ 0,97; 95 % ДІ 0,95—0,98, в середньому, при зменшенні оцінки на кожний бал, $p < 0,001$) та RMI (ВШ 0,80; 95 % ДІ 0,71—0,91, $p = 0,001$).

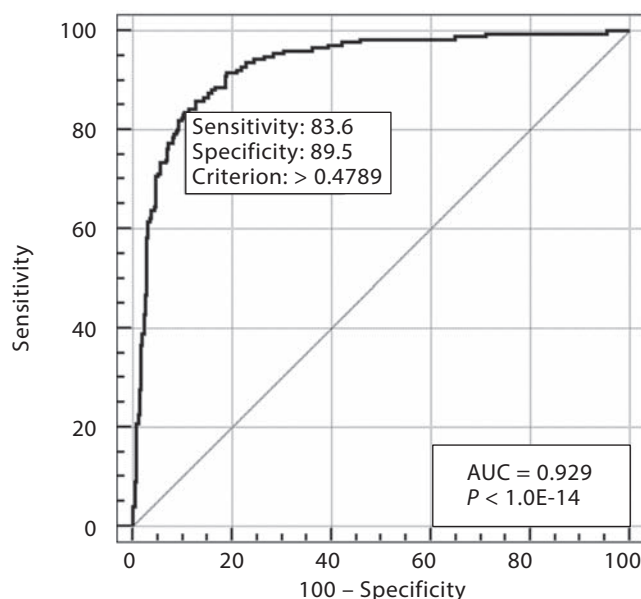
Таблиця 3. Коефіцієнти 7-факторної моделі логістичної регресії прогнозування ризику недосягнення бажаного ефекту лікування відповідно до оцінок за ІБ

Факторна ознака		Значення коефіцієнта моделі, $b \pm m$	Рівень значущості p відмінності коефіцієнта моделі від 0	Відношення шансів, ВШ (95 % ДІ)
Вік		$0,057 \pm 0,013$	$<0,001$	1,06 (1,03—1,09)
Оцінка за ІБ*		$-0,032 \pm 0,008$	$<0,001$	0,97 (0,95—0,98)
Час від початку захворювання до госпіталізації в ІЦ	До 24 годин	Референтний		
	1—7 доба	$-0,45 \pm 0,47$	0,33	—
	8—14 доба	$-1,18 \pm 0,58$	0,04	0,31 (0,10—0,96)
	15—30 доба	$-0,18 \pm 0,46$	0,70	—
	31—60 доба	$-0,01 \pm 0,53$	0,99	—
	61—180 доба	$1,08 \pm 0,56$	0,05	2,9 (1,0—8,8)
	Понад 180 діб	$2,74 \pm 0,55$	$<0,001$	15,6 (5,2—46,1)
Наявність дисфагії*		$0,92 \pm 0,32$	0,004	2,5 (1,3—4,7)
Оцінка сили лівої руки за NIHSS*		$0,34 \pm 0,11$	0,003	1,4 (1,1—1,7)
Оцінка сили правої руки за NIHSS*		$0,35 \pm 0,09$	$<0,001$	1,4 (1,2—1,7)
Оцінка за RMI*		$-0,22 \pm 0,06$	0,001	0,80 (0,71—0,91)
Ішемічний інсульт у басейні ПСМА		$0,60 \pm 0,30$	0,05	1,8 (1,0—3,3)

Примітка: * — після госпіталізації до Інсультного центру

Вагомий вплив на шанси відновити незалежність від сторонньої допомоги у повсякденному житті також мала наявність дисфагії при госпіталізації (ВШ 2,5; 95 % ДІ 1,3—4,7, $p = 0,004$) та початкова оцінка сили рук у відповідних розділах NIHSS (ВШ 1,4; 95 % ДІ 1,1—1,7, $p < 0,004$). Набагато зменшувалася імовірність незалежності у тому разі, коли пацієнт був госпіталізований в ІЦ після 60 днів (ВШ 2,9; 95 % ДІ 1,0—8,8, $p = 0,05$) і особливо — пізніше 180 днів (ВШ 15,6; 95 % ДІ 5,2—46,1, $p < 0,001$) від початку захворювання. Імовірність досягнення ефекту лікування істотно зменшувалась і у разі повторного інсульту (ВШ 2,8; 95 % ДІ 1,3—6,2, $p < 0,001$). Також несприятливий вплив на імовірність неабиякого функціонального відновлення і відсутності потреби у великій сторонній допомозі мав інфаркт мозку у басейні правої середньої мозкової артерії, хоча у цьому разі вплив був невеликим, а зв'язок не був статистично значущим (ВШ 1,8; 95 % ДІ 1,0—3,3, $p = 0,05$). Модель логістичної регресії, побудована на виокремленому наборі ознак адекватна ($\chi^2 = 325,5$ при 13 степенях свободи, $p < 0,001$). На рисунку наведено криву операційних характеристик побудованої моделі.

Площа під кривою операційних характеристик $AUC = 0,93$ (95 % ДІ 0,90—0,95), що є свідченням відмінної узгодженості моделі прогнозування та сильного зв'язку набору факторних ознак: вік, початкова оцінка за ІБ, час від початку захворювання до госпіталізації в ІЦ, наявність дисфагії, початкова оцінка сили лівої руки за NIHSS, початкова оцінка сили правої руки за NIHSS, початкова оцінка за RMI та ішемічний інсульт у басейні правої середньої мозкової артерії з ризиком недосягнення бажаного ефекту лікування відповідно до оцінок за ІБ. При виборі оптимального порогу чутливості моделі склала 83,6 % (95 % ДІ — 77,3 % — 88,7 %), специфічність — 89,5 % (95 % ДІ — 85,7 % — 92,5 %).



ROC-крива 7-факторної моделі прогнозування ризику недосягнення бажаного ефекту лікування відповідно до оцінок за індексом Бартел

У цьому дослідженні були проспективно зібрані за допомогою спеціальної електронної бази даних (реєстру) та в подальшому проаналізовані дані великої вибірки пацієнтів різного віку, тяжкості та стадії захворювання, які були госпіталізовані в ІЦ і перебували на стаціонарному лікуванні, що дозволило визначити предиктори недосягнення бажаного результату функціонального лікування, тобто відсутності істотної потреби у сторонній допомозі у повсякденному житті (оцінка більше ніж 60 балів за ІБ на момент виписки) або чималого функціонального відновлення (збільшення

оцінки за ІБ на 50 або більше балів). Катамнестичні дослідження тривають, і їх результати будуть оприлюднені у майбутньому.

Однофакторний аналіз свідчив про значущий зв'язок ризику недосягнення бажаного ефекту лікування з великою групою факторних ознак: підтип інсульту, вік пацієнта, наявність фібриляції передсердь, початкові оцінки за інсультною шкалою (NIHSS), шкалою повсякденної життєдіяльності (ІБ), сукупною шкалою, яка характеризує тяжкість інвалідності (мШП), шкалами для оцінювання рухових функцій (RMI) та когнітивних функцій (MMSE та MoCA), а також наявність певних неврологічних порушень (особливо пригнічення свідомості та дисфагія), зменшення сили кінцівок відповідно до NIHSS та підвищений рівень деяких запальних маркерів у крові.

Під час багатфакторного аналізу прогностичне значення зберегли вік пацієнта, інсульт в анамнезі, початкові оцінки за ІБ, мШП та RMI, сила верхніх кінцівок за NIHSS. Крім того, проявився несприятливий ефект пізньої госпіталізації (пізніше 60 днів від початку захворювання). Багато дослідників також дійшли висновку щодо несприятливого впливу старшого віку пацієнта на результати лікування інсульту [26—30]. Проте інші групи дійшли протилежних висновків щодо впливу віку і наголошують на тому, що похилий чи старечий вік пацієнта не можна розглядати як протипоказання для якісного лікування та повноцінної реабілітації після інсульту [31—33]. Вочевидь, це питання потребує подальшого вивчення. Результати окремих досліджень свідчать про значущий вплив типу та підтипу інсульту на результати лікування [34, 35]. Однак ми не виявили такого зв'язку під час багатфакторного аналізу, за винятком статистично незначущого зв'язку з інфарктом мозку у басейні правої середньої мозкової артерії. Як і ми, багато інших дослідників продемонстрували значущий зв'язок між початковою тяжкістю інсульту відповідно до інсультних шкал (здебільшого — NIHSS) і ступенем рухових порушень в ранньому періоді захворювання та функціональними результатами лікування інсульту [26, 36, 37]. Але є і дослідження, автори яких ставлять під сумнів прогностичне значення початкової оцінки за NIHSS, принаймні у пацієнтів з кірковими вогнищами та стосовно когнітивних функцій і участі у соціальному житті [38]. Такі відмінності зумовлені різними критеріями відбору пацієнтів, часом залучення у дослідження і періодами спостереження.

За допомогою аналізу факторних ознак великої вибірки пацієнтів, які перебували на стаціонарному лікуванні в ІІБ та отримали достатній обсяг міждисциплінарної реабілітації, були визначені незалежні предиктори відсутності певного функціонального відновлення зі збереженням істотної потреби у сторонній допомозі у повсякденному житті після виписки з лікарні. Крім віку пацієнта, найбільш вагомий зв'язок з ризиком недосягнення бажаного ефекту лікування мали тяжкий неврологічний дефіцит, виражені функціональні обмеження, рухові та когнітивні порушення після госпіталізації, а також дуже пізня госпіталізація до ІЦ. Якщо прогностичне значення цих показників буде підтверджене у незалежних дослідженнях, це може дозволити точніше оцінювати прогноз пацієнтів і сприяти прийняттю оптимальних рішень щодо тривалості лікування та тактики лікувальних заходів.

Список літератури

1. Global, regional, and national burden of stroke, 1990—2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 / GBD 2016 Stroke Collaborators // *Lancet Neurol.* 2019 May; 18(5): 439—458. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30034-1.
2. Global, regional, and national disability-adjusted life years (DALYs) for 306 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 188 countries, 1990-2013: quantifying the epidemiological transition / Murray C. J., Barber R. M., Foreman K. J. [et al.] // *Lancet.* 2015 Nov 28; 386(10009): 2145—91. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)61340-X.
3. Mendis S., Davis S., Norrving B. Organizational update: the World Health Organization global status report on noncommunicable diseases 2014; one more landmark step in the combat against stroke and vascular disease // *Stroke.* 2015; 46: e121-e122. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.008097.
4. Stroke care in Central Eastern Europe: current problems and call for action / Lenti L., Brainin M., Titianova E. [et al.] // *Int J Stroke.* 2013 Jul; 8(5): 365—71. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2012.00845.x.
5. Management of ischemic stroke in Central and Eastern Europe / Budincevic H., Tiu C., Bereczki D. [et al.] // *Int J Stroke.* 2015 Oct; 10 (Suppl A100): 125—7. DOI: 10.1111/ijis.12575.
6. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016 / Townsend N., Wilson L., Bhatnagar P. [et al.] // *Eur Heart J.* 2016 Nov 7; 37(42): 3182—3183. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw468.
7. The Burden Of Stroke In Europe — Challenges For Policy Makers. URL: http://www.strokeeurope.eu/downloads/The_Burden_of_Stroke_in_Europe_-_Challenges_for_policy_makers.pdf.
8. Action Plan for Stroke in Europe 2018—2030 / Norrving B., Barrick J., Davalos A. [et al.] ; the Action Plan for Stroke in Europe Working Group // *Eur Stroke J.* 2018 Dec; 3(4): 309—336. DOI: 10.1177/2396987318808719.
9. Duncan P. W., Lai S. M., Keighley J. Defining post-stroke recovery: implications for design and interpretation of drug trials // *Neuropharmacology.* 2000 Mar 3; 39(5): 835—41. PMID: 10699448.
10. Rate, degree, and predictors of recovery from disability following ischemic stroke / Hankey G.J., Spiessner J., Hakimi Z. [et al.] // *Neurology.* 2007 May 8; 68(19): 1583—7. DOI: 10.1212/01.wnl.0000260967.77422.97.
11. Feng W., Belagaje S. R. Recent advances in stroke recovery and rehabilitation // *Semin Neurol.* 2013 Nov; 33(5): 498—506. DOI: 10.1055/s-0033-1364215.
12. A systematic review and meta-analysis of acute stroke unit care: what's beyond the statistical significance? / Sun Y., Paulus D., Eyssen M. [et al.] // *BMC Med Res Methodol.* 2013 Oct 28; 13: 132. DOI: 10.1186/1471-2288-13-132.
13. Associations between the organisation of stroke services, process of care, and mortality in England: prospective cohort study / Bray B. D., Ayis S., Campbell J. [et al.] // *BMJ* 2013; 346. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.f2827>.
14. Comprehensive stroke units: a review of comparative evidence and experience / Chan D. K., Cordato D., O'Rourke F. [et al.] // *Int J Stroke.* 2013 Jun; 8(4): 260—4 DOI: 10.1111/j.1747-4949.2012.00850.x.
15. Comparing the Comprehensive Stroke Ward Versus Mixed Rehabilitation Ward-The Importance of the Team in the Acute Stroke Care in a Case-Control Study / Lange M. C., de Araujo T. F., Ferreira L. F. [et al.] // *Neurohospitalist.* 2017 Apr; 7(2): 78—82. DOI: 10.1177/1941874416671647.
16. Lai S. M., Duncan P. W. Stroke recovery profile and the Modified Rankin assessment // *Neuroepidemiology.* 2001 Feb; 20(1): 26—30. DOI: 10.1159/000054754.
17. Wade D. T., Hower R. L. Functional abilities after stroke: measurement, natural history, and prognosis // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1987; 50: 177—182. DOI: 10.1136/jnnp.50.2.177.
18. Assessment of Functioning and disability after ischemic stroke / Weimar C., Kurth T., Kraywinkel K. [et al.] // *Stroke.* 2002; 33: 2053—2059. PMID: 12154262.
19. Quinn T. J., Langhorne P., Stott D. J. Barthel index for stroke trials: development, properties, and application // *Stroke.* 2011 Apr; 42(4): 1146—51. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.598540.

20. Optimising outcome assessment to improve quality and efficiency of stroke trials / McArthur K., Fan Y., Pei Z., Quinn T. // *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2014 Feb; 14(1): 101—11. DOI: 10.1586/14737167.2014.870479.
21. Dromerick A. W., Edwards D. F., Diringer M. N. Sensitivity to changes in disability after stroke: comparison of four scales useful in clinical trials // *J Rehabil Res Develop.* 2003; 40: 1—8. PMID: 15150715.
22. McGlothlin A. E., Lewis R. J. Minimal Clinically Important Difference Defining What Really Matters to Patients // *JAMA.* 2014; 312(13): 1342—1343. DOI: 10.1001/jama.2014.13128.
23. Establishing the minimal clinically important difference of the Barthel Index in stroke patients / Hsieh Y. W., Wang C. H., Wu S. C. [et al.] // *Neurorehabil Neural Repair.* 2007 May-Jun; 21(3): 233—8. DOI: 10.1177/1545968306294729.
24. Petrie A., Sabin C. *Medical Statistics at a Glance*, 3rd ed. Oxford, UK : Wiley-Blackwell, 2009. 180 p.
25. Посібник з біостатистики. Аналіз медичних досліджень в EZR (R-статистика) / Гур'янов В. Г., Лях Ю. Є., Парій В. Д. [та ін.] : навчальний посібник. К. : Вістка, 2018. 208 p.
26. Predictors of survival and functional outcome in acute stroke patients admitted to the stroke intensive care unit / Jeng J. S., Huang S. J., Tang S. C., Yip P. K. // *J Neurol Sci.* 2008 Jul 15; 270(1—2): 60—6. DOI: 10.1016/j.jns.2008.01.015.
27. Derex L., Nighoghossian N. Thrombolysis, stroke-unit admission and early rehabilitation in elderly patients // *Nat Rev Neurol* 2009; 5: 506—511. DOI: 10.1038/nrneurol.2009.127.
28. Independent predictors of ischemic stroke in the elderly: prospective data from a stroke unit / Forti P., Maioli F., Procaccianti G. [et al.] // *Neurology.* 2013 Jan 1; 80(1): 29—38. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31827b1a41.
29. Functional recovery after ischemic stroke — a matter of age: data from the Austrian Stroke Unit Registry / Knoflach M., Matosevic B., Rucker M. [et al.] // *Neurology* 2012 Jan 24; 78(4): 279—85. DOI: 10.1212/WNL.0b013e31824367ab.
30. Predicting Early Mortality of Acute Ischemic Stroke: Score-Based Approach / Gattlinger T., Posekany A., Niederkorn K. [et al.] ; the Austrian Stroke Unit Registry Collaborators // *Stroke.* 2019 Feb; 50(2): 349—356. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.022863.
31. Stroke in the very old: incidence, risk factors, clinical features, outcomes and access to resources — a 22-year population-based study / Béjot Y., Rouaud O., Jacquin A. [et al.] // *Cerebrovasc Dis.* 2010 Jan; 29(2): 111—21. DOI: 10.1159/000262306.
32. Stroke unit care in a real-life setting: can results from randomized controlled trials be translated into every-day clinical practice? An observational study of hospital data in a large Australian population / Gattellari M., Worthington J., Jalaludin B., Mohsin M. // *Stroke.* 2009 Jan; 40(1): 10—7. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.523548.
33. Clinical Outcome of Ischemic Stroke in Old Patients Versus Oldest-Old / Cocho D., Yarleque S., Boltes A. [et al.] // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2018 Dec; 27(12): 3657—3661. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.08.041.
34. Early recovery and functional outcome are related with causal stroke subtype: data from the tinzaparin in acute ischemic stroke trial / Sprigg N., Gray L. J., Bath P. M. [et al.]; TAIST Investigators. // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2007 Jul-Aug; 16(4): 180—4. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2007.02.003.
35. Functional recovery differs between ischaemic and haemorrhagic stroke patients / Schepers V. P., Ketelaar M., Visser-Meily A. J. [et al.] // *J Rehabil Med.* 2008 Jun; 40(6): 487—9. DOI: 10.2340/16501977-0198.
36. Inter-individual variability in the capacity for motor recovery after ischemic stroke / Prabhakaran S., Zarah E., Riley C. [et al.] // *Neurorehabil Neural Repair* 2008 Jan-Feb; 22(1): 64—71. DOI: 10.1177/1545968307305302.
37. Stinear C. M. Prediction of motor recovery after stroke: advances in biomarkers // *Lancet Neurol.* 2017 Oct; 16(10): 826—836. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30283-1.
38. Lesion characteristics, NIH stroke scale, and functional recovery after stroke / Glymour M. M., Berkman L. F., Ertel K. A. [et al.] // *Am J Phys Med Rehabil* 2007; 86: 725—733. DOI: 10.1097/PHM.0b013e31813e0a32

Надійшла до редакції 15.05.2019 р.

ФЛОМІН Юрій Володимирович, кандидат медичних наук, доцент, завідувач Інсультного центру Медичного центру «Універсальна клініка "Оберіг"», м. Київ, Україна; e-mail: y.flomin@oberig.ua

FLOMIN Yuriy, MD, PhD, Head of Stroke Center of the Medical Center «Universal Clinic "Oberig"», Kyiv, Ukraine; e-mail: y.flomin@oberig.ua

УДК 616.895.8-06:616.89-008.441.44]-058.65-085

*П. В. Будьонний***КЛІНІКО-ПСИХОПАТОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ СУЇЦИДАЛЬНОЇ ПОВЕДІНКИ ОСІБ, ЯКІ ХВОРІЮТЬ НА ШИЗОФРЕНІЮ І ПРОЖИВАЮТЬ В ЗОНІ ПРОВЕДЕННЯ ОПЕРАЦІЇ ОБ'ЄДНАНИХ СИЛ***П. В. Буденный***Клинико-психопатологические особенности суицидального поведения лиц, страдающих шизофренией и проживающих в зоне проведения операции Объединенных сил***P. V. Budonny***Clinical and psychopathological peculiarities of suicidal behavior of people who are ill with schizophrenia living in the zone of the Joint Force Operation**

Актуальність і клініко-соціальну необхідність проведення цього дослідження зумовлює той факт, що на сьогоднішній день не розроблено комплексної терапії і профілактики суїцидальної поведінки у хворих на шизофренію із зони проведення операції Об'єднаних сил (ООС). Метою нашого дослідження стало виявлення клініко-психопатологічних особливостей суїцидальної поведінки осіб, які хворіють на шизофренію і проживають в зоні проведення ООС. В процесі дослідження використано комплекс методів: теоретичний, соціально-демографічний, катamnестичний, клініко-анamnестичний, клініко-психопатологічний, психодіагностичний, статистичний (обчислення виконані з використанням Excel MS Office 2016). З урахуванням принципів біоетики та деонтології, в процесі виконання роботи, відібрано 136 осіб, віком від 22 до 50 років, які хворіють на шизофренію (за МКХ-10, шифр F2 «Шизофренія, шизотипові стани та маячні розлади») та мають схильність до суїцидальної поведінки. Усі досліджені були поділені на дві групи: 71 особа з діагнозом шизофренія та суїцидальною поведінкою, яким надалі було проведено авторську комплексну терапію, — ОГ (основна група); 65 осіб, також з діагнозом шизофренія та суїцидальною поведінкою, яким проведено терапію за стандартним клінічним протоколом — ГП (група порівняння). Надалі кожна з груп була поділена на підгрупи за гендерною ознакою: до групи ОГ1 увійшли 38 чоловіків, до ОГ2 — 33 жінки та відповідно до ГП1 — 34 чоловіки, а до ГП2 — 31 жінка.

За результатами дослідження визначено клініко-психопатологічні особливості суїцидальної поведінки осіб, які хворіють на шизофренію і проживають в зоні ООС. Отримані в цьому дослідженні дані надалі стали для нас маркерами для розроблення та впровадження авторської методики медико-психологічного супроводу.

Ключові слова: суїцидальні спроби, психічні розлади особистості, шизофренія, депресія, зона проведення операції Об'єднаних сил

Актуальность и клинико-социальную необходимость проведения данного исследования обуславливает тот факт, что на сегодняшний день не разработано комплексной терапии и профилактики суицидального поведения у больных шизофренией из зоны проведения операции Объединенных сил (ООС). Целью нашего исследования стало выявление клинико-психопатологических особенностей суицидального поведения лиц, страдающих шизофренией и проживающих в зоне проведения ООС. В процессе исследования использован комплекс методов: теоретический, социально-демографический, катamnестический, клинико-анamnестический, клинико-психопатологический, психодиагностические, статистический (расчеты выполнены с использованием Excel MS Office 2016). С учетом принципов биоэтики и деонтологии, в ходе выполнения работы, отобрано 136 человек, в возрасте от 22 до 50 лет, страдающих шизофренией (по МКБ-10, шифр F2 «Шизофрения, шизотипические состояния и бредовые расстройства») и имеют склонность к суицидальному поведению. Все исследованные были разделены на две группы: 71 человек с диагнозом шизофрения и суицидальным поведением, с которыми в дальнейшем была проведена авторская комплексная терапия — ОГ (основная группа); 65 человек, также с диагнозом шизофрения и суицидальным поведением, с которыми в дальнейшем проведена терапия по стандартным клиническим протоколам — ГС (группа сравнения). В дальнейшем каждая из групп была разделена на подгруппы по гендерному признаку: в группу ОГ1 вошли 38 мужчин, ОГ2 — 33 женщины и соответственно в ГС1 — 34 мужчины, а в ГС2 — 31 женщина.

По результатам исследования определены клинико-психопатологические особенности суицидального поведения лиц, страдающих шизофренией и проживающих в зоне ООС. Полученные в данном исследовании данные в дальнейшем стали для нас маркерами для разработки и внедрения авторской методики медико-психологического сопровождения.

Ключевые слова: суицидальные попытки, аутоагрессивное поведение, психические расстройства личности, шизофрения, депрессия, зона проведения операции Объединенных сил

The relevance and the clinical and social need for this study is due to the fact that, to date, no comprehensive treatment and prevention of suicidal behavior has been developed for patients suffering from schizophrenia from the zone of the Joint Force Operation (JFO). The aim of our study was to identify the clinical and psychopathological features of suicidal behavior of persons suffering from schizophrenia and living in the OUF zone. In the process of research, a complex of methods was used: theoretical, socio-demographic, follow-up, clinical-anamnestic, clinical-psychopathological, psychodiagnostic, statistical (calculations were made using Excel MS Office 2016). Taking into account the principles of bioethics and deontology, in the course of the work, 136 people, aged 22 to 50 years, suffering from schizophrenia (according to ICD-10, code F2 "Schizophrenia, schizotypal states and delusional disorders"), were selected and they all have a tendency to suicidal behavior. All studied were divided into two groups: 71 people with a diagnosis of schizophrenia and suicidal behavior, with whom the author's complex therapy was subsequently carried out — MG (main group); 65 people, also diagnosed with schizophrenia and suicidal behavior, with whom further therapy was carried out according to standard clinical protocols — CG (comparison group). In the future, each group was divided into subgroups by gender: 38 men included in MG1, 33 women and MG2, respectively, 34 men in CG1, and 31 women in CG2.

According to the results of the study, the clinical and psychopathological features of suicidal behavior of persons suffering from schizophrenia and living in the JFO zone were determined. The data obtained in this study later became for us markers for the development and implementation of the author's methodology of medical-psychological support.

Key words: suicide attempts, auto-aggressive behaviour, psychiatric disorders, schizophrenia, depression, zone of Joint Force Operation

Вплив безлічі факторів при перебуванні в зоні бойових дій може спричинити розвиток або загострення вже наявних психічних розладів, одним із яких є шизофренія, яка, так само, в два рази частіше стає причиною суїциду [1, 3, 5, 9, 11]. Вивчення і практика терапії шизофренії показують, що цей розлад є дуже складним та витратним, як за вартістю лікування, так і щодо організації допомоги пацієнтам, а проблеми соціальної адаптації та реабілітації таких осіб досі залишаються не розв'язаними [2, 4, 6, 7, 10]. Психотичні переживання разом із ситуаційними й особистісними факторами зумовлюють суїцидальні ризики, а при постійному перебуванні в зоні бойового конфлікту ще й починають формувати зміни психічного стану, що зумовлює нагальну потребу більш докладного дослідження розладів психічної діяльності в осіб, які постійно проживають в зоні бойових дій [1, 4, 6].

Мета дослідження — виявлення клініко-психопатологічних особливостей суїцидальної поведінки осіб, які хворіють на шизофренію і проживають в зоні проведення операції Об'єднаних сил (ООС).

З урахуванням принципів біоетики та деонтології, в процесі виконання роботи, відібрано 152 особи чоловічої та жіночої статі віком від 22 до 50 років, які хворіють на шизофренію (за МКХ-10, шифр F2 «Шизофренія, шизотипові стани та маячні розлади») та мають схильність до суїцидальної поведінки, з них 16 осіб у подальшому не було введено до дослідження, відповідно до критеріїв включення/виключення. Усі обстежені (136 осіб) були поділені, залежно від терапевтичного підходу, на дві групи: 71 особа з діагнозом шизофренія та суїцидальною поведінкою, яким проведено авторську комплексну терапію — ОГ (основна група); 65 осіб, також з діагнозом шизофренія та суїцидальною поведінкою, яким проведено терапію за стандартним клінічним протоколом — ГП (група порівняння). Надалі кожна з груп була поділена на підгрупи за гендерною ознакою: до групи ОГ1 увійшли 38 чоловіків, до ОГ2 увійшли 33 жінки та відповідно до ГП1 — 34 чоловіки, а до ГП2 — 31 жінка.

В процесі дослідження використано комплекс методів: теоретичний, соціально-демографічний, катанестичний, клініко-анамнестичний, клініко-психопатологічний, психодіагностичний, статистичний (обчислення виконані з використанням Excel MS Office 2016).

З метою виявлення клініко-психопатологічних особливостей суїцидальної поведінки осіб, які хворіють на шизофренію і проживають в зоні ООС, на першому етапі цього дослідження ми продіагностували всі досліджувані групи за методикою PANSS [8].

За даними щодо ступеня вираженості клінічних проявів шизофренії (табл. 1) — позитивних, негативних та загальних психопатологічних характеристик досліджуваних — встановлено, що серед негативних симптомів у чоловіків обох груп на відміну від жінок переважали сплюснення афекту (ОГ1 — 6,1 бала, ГП1 — 6,2 бала; ОГ2 — 4,6 балів, ГП2 — 4,9 балів, $p \leq 0,05$), емоційна відгородженість (ОГ1 — 6,5 балів, ГП1 — 6,4 бала; ОГ2 — 4,1 бала, ГП2 — 3,8 балів, $p \leq 0,05$), пасивна/апатична соціальна самоізоляція (ОГ1 — 6,1 бала, ГП1 — 6,2 бала; ОГ2 — 4,2 бала, ГП2 — 3,9 балів, $p \leq 0,05$).

У жінок обох груп в межах негативного синдрому вірогідно частіше, порівняно з чоловіками, спостерігались порушення абстрактного мислення (ОГ2 — 6,2 бала, ГП2 — 6,4 бала, ОГ1 — 5,6 балів, ГП1 — 5,4 бала, $p \leq 0,05$).

Таблиця 1. Структура синдромів та середні значення ЧОГО?? в досліджуваних групах з урахуванням гендерної належності за шкалою PANSS (середній бал)

Синдроми	Симптоми	ОГ1 (n = 38)	ОГ2 (n = 33)	ГП1 (n = 34)	ГП2 (n = 31)
Позитивні	марення	5,3	6,3	5,1	6,2
	дезорганізація мислення	5,0	5,2	5,3	5,0
	галюцинаторна поведінка	5,5	4,3	5,4	4,1
	психомоторне збудження	6,0	5,1	5,8	5,0
	манія величності	3,0	4,6	2,9	4,5
	підозрілість-переслідування	6,1	4,2	6,2	4,1
	ворожість	6,0	4,4	6,3	4,1
Негативні	сплюснення афекту	6,1	4,6	6,2	4,9
	емоційна відгородженість	6,5	4,1	6,4	3,8
	зниження комунікабельності	5,7	3,9	6,2	4,2
	пасивна/апатична соціальна самоізоляція	6,1	4,2	6,2	3,9
	порушення абстрактного мислення	5,6	6,2	5,4	6,4
	зниження спонтанності та мовної активності	5,1	5,3	5,5	5,2
	стереотипність мислення	5,7	5,0	5,9	5,2
Загальні психопатологічні	соматизація	4,1	5,6	4,3	6,4
	тривожність	5,9	4,4	6,3	5,1
	почуття провини	4,4	5,9	4,2	5,7
	внутрішнє напруження	5,2	5,4	5,4	5,2
	манерність рухів та поз	4,1	5,9	4,2	6,1
	депресія	4,4	5,8	4,3	6,4
	рухова загальмованість	5,8	5,3	6,1	5,4
	негативізм	6,2	5,8	6,6	5,6
	мислення з незвичайним змістом	5,1	4,9	5,5	5,3
	дезорієнтація	4,0	4,8	4,2	5,1
	зниження уваги	4,9	5,2	5,3	5,6
	порушення критики та розважливості	5,1	5,9	5,3	6,3
	вольові порушення	5,3	4,4	6,4	5,3
	зниження контролю імпульсів	5,6	5,1	6,8	5,8
	аутизація	6,3	4,8	6,4	4,6
	активна соціальна ізоляція	6,7	4,4	6,6	4,1

Примітки. Тут і далі: n — кількість осіб

Серед загальних психопатологічних симптомів для більшої частини чоловіків на відміну від жінок частіше спостерігаються активна соціальна ізоляція (ОГ1 — 6,7 балів, ГП1 — 6,6 балів; ОГ2 — 4,4 бала, ГП2 — 4,1 бала, $p \leq 0,05$); тривожність (ОГ1 — 5,9 балів, ГП1 — 6,3 бала; ОГ2 — 4,4 бала, ГП2 — 5,1 бала, $p \leq 0,05$); негативізм (ОГ1 — 6,2 бала, ГП1 — 6,6 балів; ОГ2 — 5,8 балів, ГП2 — 5,6 балів, $p \leq 0,05$); аутизація (ОГ1 — 6,3 бала, ГП1 — 6,4 бала; ОГ2 — 4,8 балів, ГП2 — 4,6 балів, $p \leq 0,05$). На відміну від чоловіків, серед жінок найбільш частіше спостерігалось: почуття провини

(ОГ2 — 5,9 балів, ГП2 — 5,7 балів, ОГ1 — 4,4 бали, ГП1 — 4,2 бали, $p \leq 0,05$); порушення критики та розважливості (ОГ2 — 5,9 балів, ГП2 — 6,3 бали, ОГ1 — 5,1 бала, ГП1 — 5,3 бали, $p \leq 0,05$); манерність рухів та поз (ОГ2 — 5,9 балів, ГП2 — 6,1 бала, ОГ1 — 4,1 бала, ГП1 — 4,2 бали, $p \leq 0,05$); депресія (ОГ2 — 5,8 балів, ГП2 — 6,4 бали, ОГ1 — 4,4 бали, ГП1 — 4,3 бали, $p \leq 0,05$); соматизація (ОГ2 — 5,6 балів, ГП2 — 6,4 бали; ОГ1 — 4,1 бала, ГП1 — 4,3 бали, $p \leq 0,05$).

Отже, в процесі дослідження виявлено гендерні особливості клінічних проявів захворювання серед досліджених груп в межах позитивного, негативного та загального психопатологічного симптомокомплексів.

На наступному етапі дослідження ми проводили оцінювання депресії при шизофренії за Шкалою Калгарі з оцінки депресії (CDSS) [8] (табл. 2).

Як видно із таблиці 2, більш виражені у чоловіків ніж у жінок такі шкали: депресія важкого ступеня (в ОГ1 — 39,47 %, ГП1 — 35,29 %); середній ступінь вираженості безнадії (в ОГ1 — 36,84 %, ГП1 — 38,24 %); середній ступінь самознищення (ОГ1 — 34,21 %, ГП1 — 38,24 %); легкий ступінь вираженості патологічного почуття провини (ОГ1 — 34,21 %, ГП1 — 35,29 %) легкий ступінь вираженості ранкової депресії (ОГ1 — 28,95 %, ГП1 — 29,41 %); важкий ступінь суїциду (ОГ1 — 36,84 %, ГП1 — 35,29 %).

Серед жінок більше ніж у чоловіків виражені показники за шкалами: легкий ступінь депресії: ОГ2 — 33,33 %, ГП2 — 38,71 %; відсутня безнадія: ОГ2 — 30,30 %, ГП2 — 35,48 %; легкий ступінь самознищення: ОГ2 — 33,33 %, ГП2 — 38,71 %; важкий ступінь патологічного почуття провини: ОГ2 — 33,33 %, ГП2 — 32,26 %; середній ступінь суїциду: ОГ2 — 57,58 %, ГП2 — 58,06 %.

Отже, за отриманими результатами оцінення депресії при шизофренії встановлено, що чоловіки більш ніж жінки демонструють важкий ступінь депресії; середньо виражену безнадію; легку вираженість почуття провини та важкий ступінь суїцидальності. На відміну від чоловіків, жінки демонструють: легкий ступінь депресії; відсутність безнадії; легкий ступінь самознищення; важкий ступінь патологічного почуття провини та середній ступінь суїцидальності. Майже однаково вираженими як серед чоловіків, так і серед жінок є середній ступінь вираженості ідеї звинувачення, середній ступінь патологічного почуття провини та відсутня ранкова депресія.

Надалі ми провели оцінення тяжкості суїцидальності за Колумбійською шкалою (C-SSRS). Внаслідок аналізу отриманих даних встановлено, що протягом життя бажання померти притаманне усім дослідженим (ОГ1 — 63,16 %, ГП1 — 64,71 %, ОГ2 — 66,67 %, ГП2 — 58,06 %). Активні неспецифічні думки протягом життя більш властиві жінкам, ніж чоловікам (ОГ1 — 36,84 %, ГП1 — 35,29 %, ОГ2 — 63,64 %, ГП2 — 64,52 %), для чоловіків ці думки більш притаманні в останній місяць (ОГ1 — 50 %, ГП1 — 52,94 %, ОГ2 — 27,27 %, ГП2 — 22,58 %). Активні суїцидальні думки протягом життя притаманні всім дослідженим (ОГ1 — 71,05 %, ГП1 — 64,71 %, ОГ2 — 57,58 %, ГП2 — 67,74 %). Активне мислення та задуми щодо суїцидальної поведінки протягом життя найбільш притаманно жінкам (ОГ1 — 26,32 %, ГП1 — 26,47 %, ОГ2 — 51,52 %, ГП2 — 51,61 %), а чоловікам досліджених груп ці думки притаманні в останній місяць (ОГ1 — 65,79 %, ГП1 — 67,65 %, ОГ2 — 42,42 %, ГП2 — 35,38 %). Активне мислення

і наміри протягом життя більш притаманні жінкам (ОГ1 — 36,84 %, ГП1 — 35,29 %, ОГ2 — 54,55 %, ГП2 — 48,39 %), для чоловіків ці думки притаманні в останній місяць (ОГ1 — 44,74 %, ГП1 — 52,94 %, ОГ2 — 27,27 %, ГП2 — 29,03 %).

Таблиця 2. Результати дослідження оцінки депресії при шизофренії (за CDSS)

Шкала	Ступінь вираженості депресії	ОГ1 (n = 38)		ОГ2 (n = 33)		ГП1 (n = 34)		ГП2 (n = 31)	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Депресія	відсутня	4	10,53	5	15,15	5	14,71	4	12,90
	легкий	8	21,05	11	33,33	9	26,47	12	38,71
	середній	11	28,95	9	27,27	8	23,53	7	22,58
	важкий	15	39,47	8	24,24	12	35,29	8	25,81
Безнадія	відсутня	8	21,05	10	30,30	7	20,59	11	35,48
	легкий	9	23,68	9	27,27	8	23,53	8	25,81
	середній	14	36,84	8	24,24	13	38,24	7	22,58
	важкий	7	18,42	6	18,18	6	17,65	5	16,13
Самознищення	відсутня	6	15,79	5	15,15	5	14,71	4	12,90
	легкий	11	28,95	11	33,33	9	26,47	12	38,71
	середній	13	34,21	12	36,36	13	38,24	11	35,48
	важкий	8	21,05	5	15,15	7	20,59	4	12,90
Ідеї звинувачення	відсутня	6	15,79	3	9,09	5	14,71	2	6,45
	легкий	11	28,95	9	27,27	10	29,41	8	25,81
	середній	14	36,84	13	39,39	13	38,24	12	38,71
	важкий	7	18,42	8	24,24	6	17,65	9	29,03
Патологічне почуття провини	відсутня	5	13,16	3	9,09	4	11,76	2	6,45
	легкий	13	34,21	5	15,15	12	35,29	6	19,35
	середній	16	42,11	14	42,42	15	44,12	13	41,94
	важкий	4	10,53	11	33,33	3	8,82	10	32,26
Ранкова депресія	відсутня	13	34,21	12	36,36	12	35,29	11	35,48
	легкий	11	28,95	9	27,27	10	29,41	9	29,03
	середній	9	23,68	5	15,15	8	23,53	4	12,90
	важкий	5	13,16	7	21,21	4	11,76	7	22,58
Раннє пробудження	відсутня	4	10,53	3	9,09	3	8,82	3	9,68
	легкий	8	21,05	9	27,27	7	20,59	9	29,03
	середній	15	39,47	12	36,36	14	41,18	11	35,48
	важкий	11	28,95	9	27,27	10	29,41	8	25,81
Суїцид	відсутня	2	5,26	1	3,03	2	5,88	0	0,00
	легкий	6	15,79	8	24,24	7	20,59	7	22,58
	середній	16	42,11	19	57,58	13	38,24	18	58,06
	важкий	14	36,84	5	15,15	12	35,29	6	19,35

На наступному етапі дослідження ми продіагностували стани та властивості особистості, які мають першочергове значення для процесу соціальної адаптації та регуляції поведінки, використавши діагностику за Фрайбурзьким особистісним опитувальником FPI (форма В) [8] (табл. 3).

Таблиця 3. Оцінка станів та властивостей особистості за Фрайбурзьким опитувальником FPI (форма B) — середній бал

№ за FPI	Назва шкали	ОГ1 (n = 38)	ОГ2 (n = 33)	ГП1 (n = 34)	ГП2 (n = 31)
I	Невротичність	8,1	7,8	8,2	7,9
II	Спонтанна агресивність	8,0	7,4	7,8	7,2
III	Депресивність	6,8	6,9	6,9	7,1
IV	Дратівливість	6,1	8,3	6,2	8,1
V	Товариськість	3,0	3,7	3,2	3,6
VI	Врівноваженість	4,2	3,6	4,3	3,7
VII	Реактивна агресивність	8,0	7,3	7,9	7,0
VIII	Сором'язливість	3,6	5,4	3,5	5,2
IX	Відкритість	3,1	4,2	3,3	4,0
X	Екстраверсія/інтроверсія	5,1	4,9	5,2	4,8
XI	Емоційна лабільність	7,1	7,9	7,3	7,6
XII	Маскулінізм/Фемінізм	5,8	5,4	5,8	5,3

Загальними рисами усіх досліджуваних були невротичність, спонтанна і реактивна агресивність та емоційна лабільність. Невротичність найбільш виражена серед чоловіків (ОГ1 — 8,1 бала, ГП1 — 8,2 бали, ОГ2 — 7,8 балів, ГП2 — 7,9 бала); спонтанна агресивність (ОГ1 — 8,0 бала, ГП1 — 7,8 балів, ОГ2 — 7,4 бали, ГП2 — 7,2 бали) та реактивна агресивність (ОГ1 — 8,0 балів, ГП1 — 7,9 балів, ОГ2 — 7,3 бали, ГП2 — 7,0 балів). Вірогідно ($p \leq 0,05$) більш вираженою серед жінок була дратівливість (ОГ2 — 8,3 бали, ГП2 — 8,1 бала; ОГ1 — 6,1 бала, ГП1 — 6,2 бали) та емоційна лабільність (ОГ2 — 7,9 балів, ГП2 — 7,6 балів; ОГ1 — 7,1 бала, ГП1 — 7,3 бали).

Для оцінювання суб'єктивного сприйняття соціальної підтримки ми використали Шкалу соціальної підтримки (MSPSS; D. Zimet; адаптація В. М. Ялтонській, Н. А. Сирота) [8] (табл. 4).

Таблиця 4. Дослідження соціальної підтримки (середній бал)

Назва шкали	ОГ1 (n = 38)	ОГ2 (n = 33)	ГП1 (n = 34)	ГП2 (n = 31)
Соціальна підтримка сім'ї	1,4	1,7	1,3	1,8
Соціальна підтримка друзів	1,2	1,9	1,0	1,7
Соціальна підтримка від «значимих інших»	0,6	0,7	0,8	0,6

За результатами дослідження, пацієнти обох груп зазначали, що не отримують достатньо підтримки від інших осіб. Найбільш суттєвою, порівняно з іншими видами підтримки, на думку досліджених чоловіків, є соціальна підтримка сім'ї (ОГ1 — 1,4 бали, ГП1 — 1,3 бали), а для жінок найбільш значущою була підтримка друзів (ОГ2 — 1,9 балів, ГП2 — 1,7 балів). Найменш суттєвою усі досліджувані вважали соціальну підтримку від значимих інших (ОГ1 — 0,6 балів, ГП1 — 0,8 балів, ОГ2 — 0,7 балів, ГП2 — 0,6 балів).

Надалі ми проаналізували середовищний копінг-ресурс досліджуваних за методикою «Копінг-поведінка в стресових ситуаціях» (С. Норман, Д. Ф. Ендлер, Д. А. Джеймс, М. І. Паркер; адаптований варіант Т. А. Крюкової) [8] (табл. 5).

Таблиця 5. Дослідження копінг-поведінки в стресових ситуаціях

Назва стилів/субстилів	ОГ1 (n = 38)	ОГ2 (n = 33)	ГП1 (n = 34)	ГП2 (n = 31)
Проблемно-орієнтований копінг	32,2	23,2	33,0	24,3
Емоційно-орієнтований копінг	34,2	50,5	32,7	48,0
Копінг, орієнтований на уникнення	47,5	55,2	48,5	50,9
Субшкала «Відволікання»	18,3	31,1	19,5	31,2
Субшкала «Соціальне відволікання»	29,2	24,1	29,0	19,7

Примітки. В таблиці надано середні бали по групі. Різниця між групами є вірогідною, $p \leq 0,05$

За результатами дослідження встановлено, що як чоловіки, так і жінки обирають в стресових ситуаціях стратегію уникнення: найвищі середні бали належать до високого рівня (ОГ1 — 47,5 балів, ГП1 — 48,5 балів, ОГ2 — 55,2 бали, ГП2 — 50,9 балів). Однак для жінок найбільш характерно обирати стратегії «відволікання» (ОГ2 — 31,1 бала, ГП2 — 31,2 бали), а для чоловіків — уникнення як «соціальне відволікання» (ОГ1 — 29,2 бали, ГП1 — 29,0 балів). Особливістю жіночої копінг-стратегії також виявлено середній рівень вибирання емоційно-орієнтованого копіngu (ОГ2 — 50,5 балів, ГП2 — 48,0 балів). Обстежені жодної із досліджених груп не обирають проблемно-орієнтований копінг, показники як серед чоловіків так і серед жінок — в межах низького рівня обирання цього виду стратегії (ОГ1 — 32,2 бали, ГП1 — 33,0 бали, ОГ2 — 23,2 бали, ГП2 — 24,3 бали).

З метою визначення когнітивних дисфункцій було обрано Монреальські шкали когнітивної оцінки (MoCAев та MoCA) [8] (табл. 6)

Таблиця 6. Дослідження когнітивного дефіциту

Емоції	ОГ1 (n = 38)	ОГ2 (n = 33)	ГП1 (n = 34)	ГП2 (n = 31)
Оптико-просторова діяльність	3,1	2,9	3,2	2,9
Називання	2,9	2,7	2,6	2,8
Увага	3,2	2,9	3,1	2,8
Мовлення	2,9	2,5	2,8	2,4
Абстрактне мислення	1,9	1,7	1,8	1,6
Відстрочене відтворення	2,7	1,9	2,8	1,8
Орієнтування	3,9	3,2	3,7	3,4
Сума додаткових балів	1	1,3	1,2	1,3
Сума балів	21,6	19,1	21,2	19,0

Серед когнітивних порушень найперше слід відзначити розлади мислення та відстроченого відтворення. Орієнтування у чоловіків — вище ніж у жінок (ОГ1 — 3,9 балів, ГП1 — 3,7 балів, ОГ2 — 3,2 бали, ГП2 — 3,4 бали). Оптико-просторова діяльність дещо менша за норму, однак у чоловіків показники вище ніж у жінок (ОГ1 — 3,1 бала, ГП1 — 3,2 бали, ОГ2 — 2,9 балів, ГП2 — 2,9 балів). Виявлено порушення уваги (ОГ1 — 3,2 бали, ГП1 — 3,1 бала, ОГ2 — 2,9 балів, ГП2 — 2,8 балів). Несуттєві порушення виявленні у відтворенні, однак

з них — називання (ОГ1 — 2,9 балів, ГП1 — 2,6 балів, ОГ2 — 2,7 балів, ГП2 — 2,8 балів) та мовлення (ОГ1 — 2,9 балів, ГП1 — 2,8 балів, ОГ2 — 2,5 балів, ГП2 — 2,4 бали) у чоловіків — дещо вище ніж у жінок. Однак, жодна із груп за сумою балів не має показників норми когнітивних функцій.

Для виявлення дисфункцій у соціальному функціонуванні ми використали Шкалу дисфункціональних відносин (DAS) [8] (табл. 7).

За отриманими даними можна зазначити, що найбільші показники виявлені за ступенем «дуже погана адаптація» (ОГ1 — 36,84 %, ГП1 — 32,35 %, ОГ2 — 30,30 %, ГП2 — 32,26 %) та «погана адаптація» (ОГ1 — 26,32 %, ГП1 — 26,47 %, ОГ2 — 27,27 %, ГП2 — 25,81 %) ($p \leq 0,05$). Відмінної та дуже доброї адаптації до соціального життя не виявлено в жодного досліджуваного. Задовільна адаптація — майже у чверті досліджених (ОГ1 — 23,68 %, ГП1 — 20,59 %, ОГ2 — 24,24 %, ГП2 — 25,81 %).

Таблиця 7. Дослідження дисфункціональних відносин (DAS)

Ступінь адаптації	ОГ1 (n = 38)		ОГ2 (n = 33)		ГП1 (n = 34)		ГП2 (n = 31)	
	n	%	n	%	n	%	n	%
відмінна або дуже добра	0	0,00	0	0,00	0	0,00	0	0,00
добра	3	7,89	5	15,15	4	11,76	4	12,90
задовільна	9	23,68	8	24,24	7	20,59	8	25,81
погана	10	26,32	9	27,27	9	26,47	8	25,81
дуже погана	14	36,84	10	30,30	11	32,35	10	32,26
важка дезадаптація	2	5,26	1	3,03	3	8,82	1	3,23

За результатами дослідження визначено клініко-психопатологічні особливості суїцидальної поведінки осіб, які хворіють на шизофренію і проживають в зоні ООС. Отримані в цьому дослідженні дані надалі стали для нас маркерами для медико-психологічного супроводу цієї групи досліджених. По-перше, ми спрямовували свою роботу на купірування та медичний супровід проявів шизофренії, відповідно до протоколу, так і з додаванням фармакотерапії. По-друге, для організації психологічного супроводу та купірування суїцидальної поведінки виявлено психологічні гендерні особливості досліджених.

Зокрема, серед позитивних симптомів у чоловіків із шизофренією та схильністю до суїцидальної поведінки більш ніж у жінок переважають психомоторне збудження; підозрілість-переслідування та ворожість. Для жінок із шизофренією та схильністю до суїцидальної поведінки більш ніж для чоловіків характерним є марення.

Серед негативних симптомів у чоловіків обох груп, на відміну від жінок, переважали сплоснення, емоційна відгородженість, пасивна/апатична соціальна самоізоляція. А в обох групах жінок в межах негативного синдрому вірогідно частіше, порівняно з чоловіками, спостерігались порушення абстрактного мислення.

Серед загальних психопатологічних симптомів у більшій частині чоловіків частіше спостерігаються активна соціальна ізоляція, тривожність; негативізм; аутизація. Серед жінок найчастіше — соматизація; почуття провини; порушення критики та розважливості; депресія. Загальними рисами усіх досліджених були невротичність, спонтанна агресивність та емоційна лабільність.

Серед когнітивних порушень найперше слід відзначити розлади мислення та відстроченого відтворення. Орієнтування, оптико-просторова діяльність, називання, увага й мовлення дещо менші за норму, однак у чоловіків показники вищі ніж у жінок.

За отриманими результатами оцінки депресії при шизофренії встановлено, що чоловіки більш ніж

жінки демонструють важкий ступінь депресії; середньо виражену безнадію; легку вираженість почуття провини та важкий ступінь суїцидальності. На відміну від чоловіків, жінки демонструють легкий ступінь депресії; відсутність безнадії; легкий ступінь самознищення; важкий ступінь патологічного почуття провини та середній ступінь суїцидальності. Майже однаково вираженими як серед чоловіків, так і серед жінок є середній ступінь вираженості ідеї звинувачення, середній ступінь патологічного почуття провини та відсутня ранкова депресія.

Для купірування суїцидальної активності маркерами психокорекційної роботи стали бажання померти для усіх досліджених; для жінок — активні неспецифічні думки та активне мислення й задуми, наміри щодо суїцидальної поведінки протягом життя, для чоловіків усі вказані думки більш притаманні в останній місяць, що вказує на негайність надання психологічної допомоги саме чоловікам. Купірування суїцидальної активності у жінок треба спрямовувати на дострокову терапію з позбавленням думок про суїцидальну активність, а для чоловіків психотерапію варто спрямовувати на вирішення та купірування суїцидальних думок у теперішній час та формування позитивних думок на майбутнє.

З метою соціалізації досліджених було виявлено, що як чоловіки так і жінки не отримують достатньо підтримки від інших осіб. Найбільш суттєвою, порівняно з іншими видами підтримки, на думку досліджених чоловіків, є соціальна підтримка сім'ї, а для жінок найбільш значущою була підтримка друзів. Водночас як чоловіки так і жінки обирають в стресових ситуаціях стратегію уникнення. Однак для жінок найбільш характерно обирання стратегії «відволікання», а для чоловіків — уникнення як «соціальне відволікання». Особливістю жіночої копінг-стратегії також виявлено обирання емоційно-орієнтованого копіngu. Водночас усі досліджені мають дуже погану та погану адаптацію. Отже, можна зазначити, що ще одним із маркерів психокорекційної роботи має бути соціалізація хворих.

Список літератури

1. Аймедов К. В., Асеева Ю. О. Сучасні підходи до роботи із вимушеними переселенцями // Архивариус. 2015. С. 5—9.
2. Волошин П. В. Принципи медико-психологічної реабілітації осіб, які постраждали під час виконання службових обов'язків в Україні // Український вісник психоневрології. 2015. Т. 23, вип. 2 (83). С. 105.
3. Заворотний В. І. Посттравматичні стресові розлади у учасників антитерористичної операції (бойові психогенії, клініко-психопатологічна характеристика) // Там само. 2017. Т. 25, вип. 1 (90). С. 48—50.
4. Кожина А. М., Гайдук Л. М. Психосоціальні заходи в умовах гібридної війни // Там само. С. 124.
5. Лінський І. В., Кузьмінов В. Н., Ткаченко Т. В. Особливості больової чутливості у хворих на депресивні розлади з суїцидальною поведінкою // Психічне здоров'я. 2017. Спецвип. 1 (50). С. 24—27.
6. Явдак І. А. Личность больного в формировании резистентности невротических расстройств // Український вісник психоневрології. 2015. Т. 23, вип. 1 (82). С. 116—118.
7. Овчаренко М. О., Пінський Л. Л., Євтушенко Ю. О. Використання дискримінантного аналізу в створенні алгоритму прогнозування аддиктивної поведінки у осіб молодого віку // Архів психіатрії. 2016. Т. 22. № 2. С. 116.

8. Райгородский Д. Я. Практическая психодиагностика. Методики и тесты. Самара : «Бахрах-М», 2002. 672 с.
9. Awad A. G., Voruganti L. N. P. The burden of schizophrenia on Caregivers : a literature review // Pharmacoeconomics. 2008. Vol. 26 (2). P. 149—162. DOI: 10.2165/00019053-200826020-00005.
10. Courtet P. and Lopez-Castroman J. Antidepressants and suicide risk in depression // World Psychiatry. 2017. No. 16 (3). P. 317—318. PMID: 28941085.
11. Common mental disorders in asylum seekers and refugees: umbrella review of prevalence and intervention studies / Turrini G., Purgato M., Ballette F. [et al.] // Int J Ment Health Syst. 2017. No. 51. P. 47—62. DOI: 10.1186/s13033-017-0156-0.

Надійшла до редакції 30.04.2019 р.

БУДЬОННИЙ Павло Валерійович, асистент кафедри неврології, психіатрії та наркології Державного закладу «Луганський державний медичний університет», головний лікар Лисичанської обласної психіатричної лікарні, м. Лисичанськ; Україна
BUDONNYI Pavlo, Assistant of the Department Neurology, Psychiatry and Narcology of the State Institution "Luhansk State Medical University", Head Physician of the Lysychansk Regional Psychiatric Hospital, Lysychansk, Ukraine

УДК 616.89-008.447.001.3

М. М. Денисенко

ХАРАКТЕРИСТИКА ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗВ'ЯЗКІВ РІЗНИХ ВАРІАНТІВ АДДИКЦІЙ

М. М. Денисенко

Характеристика функциональных связей различных вариантов аддикций

М. М. Denysenko

Characteristics of functional communications various addiction options

Проведено кореляційний аналіз різних аддиктивних зв'язків у здорових осіб та хворих на невротичні розлади. Виявлена наявність та визначено характер зв'язків та поєднань різних аддиктивних тенденцій в обстежених групах. Описані варіанти синергічних, антагоністичних та нейтральних взаємин між різними варіантами аддикцій при окремих невротичних розладах та в групі здорових осіб. Найбільшу кількість антагоністичних зв'язків між аддиктивними тенденціями зафіксовано у хворих на невротичні розлади, тоді як у здорових осіб спостерігається їх найменша кількість. Отримані дані свідчать про складний характер формування та відносин співіснування аддикцій при невротичній хворобі та становлять практичну цінність для розроблення конкретних профілактично-терапевтичних програм.

Ключові слова: аддикції, невротичні розлади, коморбідність, кореляція

Проведен корреляционный анализ различных аддиктивных взаимосвязей у здоровых лиц и больных невротическими расстройствами. Выявлено наличие и определен характер взаимосвязей и сочетаний различных аддиктивных тенденций в обследованных группах. Описаны варианты синергических, антагонистических и нейтральных взаимоотношений между различными вариантами аддикций при отдельных невротических расстройствах и в группе здоровых лиц. Наибольшее количество антагонистических связей между аддиктивными тенденциями зафиксировано у больных невротическими расстройствами, в то время как у здоровых лиц отмечается их наименьшее количество. Полученные данные свидетельствуют о сложном характере формирования и отношений сосуществования аддикций при невротической болезни и представляют практическую ценность для разработки конкретных профилактических терапевтических программ.

Ключевые слова: аддикции, невротические расстройства, коморбидность, корреляция

A correlation analysis of various addictive relationships in healthy individuals and patients with neurotic disorders was carried out. The presence and nature of the relationships and combinations of various addictive tendencies in the examined groups were revealed. The described variants of synergistic, antagonistic and neutral relationships between different variants of addictions in individual neurotic disorders and in the group of healthy individuals. The greatest number of antagonistic relationships between addictive tendencies was recorded in patients with neurotic disorders, while healthy individuals showed their smallest number. The data obtained indicate the complex nature of the formation and relationships of the mutual existence of addictions in neurotic disease and are of practical value for the development of specific prophylactic therapeutic programs.

Keywords: addiction, neurotic disorders, comorbidity, correlation

Сучасні умови життя зі стрімкими соціополітичними змінами, наростанням політичної напруги, воєнної загрози та реальної небезпеки зумовлюють неабияке навантаження на адаптаційну систему особистості. Природні адаптаційні можливості людини часто не вистримують таке навантаження та дають збій у вигляді

психічних порушень [1, 2]. Одними із найбільш поширених варіантів подібних порушень є невротичні розлади та аддиктивна поведінка, що являють собою психогенні розлади та формуються як варіанти зриву психічної адаптації при реагуванні на фрустрацію або психоемоційне перенапруження [3, 4].

В реальній клінічній практиці лікарі-психіатри все частіше стикаються з тим, що невротичні

та аддиктивні розлади найчастіше виявляються поєднаними. Конкретних даних щодо поширеності коморбідних варіантів невротичних та аддиктивних розладів в літературі немає, однак дослідники зауважують, що саме невротичні розлади досить часто поєднуються з поведінковими аддикціями, які, на жаль, не завжди класифікують окремо [5—7]. Поява все більш різноманітних варіантів аддиктивних пристрастей нехімічних (гемблінг, інтернет-залежності, переїдання, трудовголізм, шопоголізм, міжособистісні та сексуальні залежності і т. под.) за своєю природою та міцно споріднених за механізмами виникнення з невротичною хворобою, призводить до нівелювання аддиктивної патології та сприйняттю її як симптому невротичного розладу, що зумовлює потребу ретельного вивчення характеру зв'язків між аддикціями та невротичними розладами.

Мета дослідження — дослідити наявність та характер зв'язків між різними аддиктивними тенденціями у хворих на невротичні розлади.

У дослідженні взяли участь 150 хворих на невротичні розлади: 49 осіб з тривожно-фобічними розладами (F40.8), 55 — зі змішаними дисоціативними (конверсійними) розладами (F44.7) та 46 — з неврас-тецією (F48.0), а також 52 особи із загальної популяції населення, далі по тексту — «здорові».

Для діагностики варіантів та вираженості аддиктивної поведінки у обстежуваних використовували вісімнадцять AUDIT-подібних тестів з подальшим статистичним аналізом отриманих даних за допомогою комп'ютерних програм Excel та SPSS for Windows 15.0 [10,11].

Для реалізації зазначеної мети проведено кореляційний аналіз та встановлено кореляційні зв'язки між ступенями вираженості різних варіантів аддикцій. Результати кореляційного аналізу дали змогу оцінити наявність та характер відносин між різними об'єктами вживання (синергічні, нейтральні або навпаки антагоністичні). Кореляційний аналіз здійснювали окремо за результатами усіх обстежених осіб (табл. 1) та за результатами лише тих осіб, що мали відповідний досвід вживання (табл. 2). Зіставлення результатів цих двох таблиць продемонструвало наявність більш високих коефіцієнтів кореляції за результатами, що отримані в осіб, які мали досвід вживання. Саме наявність досвіду вживання і дає змогу оцінити як складається взаємодія між досліджуваними об'єктами вживання, а результати осіб, які не мають відповідного досвіду вживання, лише узагальнюють та маскують статистичні дані. Тому основний аналіз результатів кореляційних зв'язків між різними об'єктами вживання ми сконцентрували на даних, що отримані серед осіб, що мають досвід вживання.

Між різними варіантами аддиктивних вподобань (див. табл. 2) виявлено багато як позитивних, так і негативних кореляцій різного ступеня статистичної значущості в усіх групах порівняння. На перший погляд відразу стає очевидним, що у здорових осіб негативних кореляцій між різними варіантами аддикцій майже не виявлено, виняток становлять азартні ігри, що негативно корелюють зі зловживанням тютюном ($r = -1,00$) та роботою/навчанням ($r = -0,31$), тобто чим вищий рівень вираженості зловживання азартними іграми у здорових осіб, тим менш вираженими виявляються захоплення роботою/навчанням та тютюнопаління, і навпаки. У хворих же на невротичні розлади

кількість та варіанти як негативних, так і позитивних кореляцій між аддикціями виявились дещо іншими. Здебільшого негативні кореляції у хворих на невротичні розлади були виявлені між хімічними нелегальними речовинами та іншими варіантами аддикцій, що свідчить про таку дію цих варіантів зловживань, що взаємно їх унеможлиблює.

Встановлено, що у здорових осіб найбільш міцно, як позитивно так і негативно, з іншими аддикціями корелюють азартні ігри, за якими зафіксовано найбільшу кількість зв'язків на високому рівні значущості ($r \geq 0,70$). Зокрема, у здорових осіб азартні ігри з високою вірогідністю позитивно пов'язані зі зловживанням їжею ($r = 0,71$), сексом ($r = 0,76$), переглядом телебачення (ТБ) ($r = 0,98$), чаєм/кавою ($r = 0,82$), комп'ютерними іграми ($r = 0,87$), алкоголем ($r = 0,71$). Чим вищий рівень аддиктивного захоплення азартними іграми, тим вищий рівень аддиктивної поведінки за переліченими об'єктами, і навпаки.

Негативні зв'язки між зловживанням азартними іграми та іншими аддикціями у здорових осіб вже були розглянуті вище за текстом.

Окрім азартних ігор наявність високого рівня кореляцій у здорових осіб також спостерігається при зловживанні алкоголем, що має позитивні міцні зв'язки з тютюнопалінням ($r = 0,72$), захопленням азартними ($r = 0,71$) та комп'ютерними ($r = 0,71$) іграми; а також при захопленні комп'ютерними іграми, які окрім зловживання алкоголем також позитивно пов'язані з азартними іграми ($r = 0,87$) та переглядом ТБ ($r = 0,76$). Наявність великої кількості помірних позитивних зв'язків з іншими аддикціями у здорових осіб також мають: захоплення їжею (що, як вже було зазначено, на високому рівні корелює з азартними іграми, та на помірному рівні — з переглядом ТБ ($r = 0,65$), захопленням Інтернетом ($r = 0,47$), комп'ютерними іграми ($r = 0,57$), шопінгом ($r = 0,44$) та читанням ($r = 0,47$)); перегляд ТБ (що окрім захоплення комп'ютерними іграми та їжею, помірно корелює з захопленням Інтернетом ($r = 0,43$), читанням ($r = 0,46$) та алкоголем ($r = 0,43$)); захоплення Інтернетом (що помірно пов'язане окрім перегляду ТБ ($r = 0,43$) та зловживання їжею ($r = 0,47$) з тютюнопалінням ($r = 0,48$), алкоголем ($r = 0,55$), читанням ($r = 0,50$), шопінгом ($r = 0,41$), комп'ютерними ($r = 0,65$) та азартними іграми ($r = 0,53$)).

Повна відсутність кореляцій у здорових осіб спостерігається за хімічними нелегальними речовинами, що пов'язано з відсутністю досвіду вживання цих речовин здоровими особами та не дозволяє робити будь-які висновки з цього приводу.

Отримані дані кореляцій між аддикціями у здорових осіб дозволяють стверджувати, по-перше, про наявність так званих аддикцій-супутників, що дуже часто супроводжують одна одну (наприклад, прийом їжі та перегляд ТБ, «чарка з цигаркою» і т. ін.); по-друге, про наявність спільної етіології деяких аддикцій, і по-третє, наявність так званих аддикцій-антиподів (антагоністів), які незважаючи на те що можуть мати спільне походження та «механізм дії», мають протилежні, способи реалізації потреб індивіда, що унеможлиблюють один одного (наприклад, азартні ігри та захоплення роботою/навчанням). Саме наявність аддикцій-антиподів дозволяє вийти на нові можливості в розробленні корекційних заходів.

Таблиця 1. Кореляція показників за AUDIT-подібними тестами в групах порівняння (серед всіх)

Показники	Жіна	Секс	Робота (навчання)	Телебачення	Інтернет	Азартні ігри	Комп'ютерні ігри	Шопінг	Читання	Алкоголь	Тютюн	Чай та кава	Канабіноїди	ЛОС	Снодійно-седативні речовини	Психостимулятори
Здорові ($r_{\text{серед.}} = 0,187 \pm 0,024$; $r_{\text{серед. мод.}} = 0,224 \pm 0,019$)																
Жіна	1,00															
Секс	0,25	1,00														
Робота (навчання)	0,33	0,32	1,00													
Телебачення	0,59	0,25	0,16	1,00												
Інтернет	0,39	0,09	-0,01	0,30	1,00											
Азартні ігри	0,31	0,10	0,08	0,29	0,22	1,00										
Комп'ютерні ігри	0,44	0,20	-0,10	0,47	0,69	0,60	1,00									
Шопінг	0,44	0,05	0,09	0,20	0,37	0,07	0,27	1,00								
Читання	0,44	0,01	0,05	0,42	0,33	0,04	0,40	0,35	1,00							
Алкоголь	0,25	0,35	-0,05	0,46	0,48	0,29	0,69	0,05	0,35	1,00						
Тютюн	-0,15	0,14	0,12	-0,10	0,30	-0,19	0,06	-0,03	-0,21	0,25	1,00					
Чай та кава	0,28	0,24	0,30	0,23	0,22	0,11	0,16	0,04	-0,07	0,21	0,40	1,00				
Канабіноїди	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1,00			
ЛОС	0,06	-0,06	0,23	-0,01	0,02	0,08	-0,10	0,08	-0,07	-0,13	-0,14	-0,02	—	1,00		
Снодійно-седативні речовини	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1,00	
Психостимулятори	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1,00
F44.7 ($r_{\text{серед.}} = 0,190 \pm 0,015$; $r_{\text{серед. мод.}} = 0,210 \pm 0,013$)																
Жіна	1,00															
Секс	0,38	1,00														
Робота (навчання)	0,19	0,26	1,00													
Телебачення	0,46	0,33	0,25	1,00												
Інтернет	0,28	0,19	0,33	0,25	1,00											
Азартні ігри	0,27	0,20	0,20	0,39	0,15	1,00										
Комп'ютерні ігри	0,41	0,48	0,01	0,27	0,50	0,26	1,00									
Шопінг	0,51	0,40	0,22	0,51	0,20	0,29	0,36	1,00								
Читання	0,19	0,25	0,22	0,39	0,03	0,24	0,10	0,50	1,00							
Алкоголь	0,28	0,23	0,12	0,16	0,31	0,11	0,45	0,20	0,08	1,00						
Тютюн	0,15	0,16	-0,13	0,04	0,04	0,14	0,29	0,33	0,09	0,40	1,00					
Чай та кава	0,49	0,14	0,22	0,29	0,07	0,33	0,25	0,28	0,17	0,24	-0,05	1,00				
Канабіноїди	-0,07	0,09	-0,11	-0,06	0,03	-0,04	0,04	0,04	-0,12	0,30	0,17	-0,01	1,00			
ЛОС	0,42	0,27	0,20	0,29	0,27	0,41	0,51	0,42	0,00	0,29	0,13	0,37	-0,03	1,00		
Снодійно-седативні речовини	0,06	0,30	0,06	0,04	-0,07	-0,07	0,18	0,09	0,02	-0,13	0,10	0,05	0,09	-0,06	1,00	
Психостимулятори	0,21	0,07	0,12	0,29	-0,09	-0,07	0,06	0,39	0,46	0,06	0,10	0,11	-0,03	0,29	-0,04	1,00
F40.8 ($r_{\text{серед.}} = 0,213 \pm 0,018$; $r_{\text{серед. мод.}} = 0,227 \pm 0,015$)																
Жіна	1,00															
Секс	0,16	1,00														
Робота (навчання)	0,16	0,16	1,00													
Телебачення	0,45	0,44	0,26	1,00												
Інтернет	0,38	-0,01	0,20	0,12	1,00											
Азартні ігри	—	—	—	—	—	1,00										
Комп'ютерні ігри	0,28	0,24	-0,02	0,44	0,27	—	1,00									
Шопінг	0,37	0,06	0,31	0,26	0,30	—	0,10	1,00								
Читання	0,06	0,09	0,27	0,20	-0,08	—	0,30	0,12	1,00							
Алкоголь	0,58	0,23	0,22	0,33	0,30	—	-0,01	0,44	0,02	1,00						
Тютюн	0,29	0,26	0,38	0,26	-0,02	—	0,02	0,19	-0,06	0,39	1,00					
Чай та кава	0,21	0,46	0,40	0,45	0,29	—	0,10	0,18	-0,02	0,23	0,22	1,00				
Канабіноїди	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1,00			
ЛОС	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1,00		
Снодійно-седативні речовини	0,40	0,23	0,08	0,32	0,18	—	0,27	0,24	0,19	0,21	-0,13	0,22	—	—	1,00	
Психостимулятори	0,31	-0,03	0,26	0,17	0,22	—	-0,05	0,37	-0,11	0,50	0,26	0,12	—	—	0,14	1,00
F48.0 ($r_{\text{серед.}} = 0,173 \pm 0,019$; $r_{\text{серед. мод.}} = 0,192 \pm 0,017$)																
Жіна	1,00															
Секс	0,42	1,00														
Робота (навчання)	0,14	0,23	1,00													
Телебачення	0,02	0,11	0,00	1,00												
Інтернет	0,28	0,11	0,00	-0,13	1,00											
Азартні ігри	-0,04	0,02	-0,03	0,04	0,07	1,00										
Комп'ютерні ігри	0,15	0,10	-0,04	0,14	0,26	0,75	1,00									
Шопінг	0,37	0,24	0,11	0,41	0,13	0,09	0,13	1,00								
Читання	0,14	0,40	0,09	0,00	0,22	-0,05	-0,03	0,15	1,00							
Алкоголь	0,25	0,43	0,04	0,12	0,14	0,55	0,48	0,16	0,24	1,00						
Тютюн	0,19	0,31	-0,03	0,16	0,12	0,52	0,44	0,13	0,15	0,67	1,00					
Чай та кава	0,37	0,34	0,20	0,08	0,30	0,20	0,15	0,39	0,28	0,17	0,25	1,00				
Канабіноїди	0,19	0,36	0,05	-0,19	0,14	0,09	0,07	0,09	0,29	0,45	0,57	0,34	1,00			
ЛОС	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1,00		
Снодійно-седативні речовини	0,20	0,01	0,00	0,11	-0,04	-0,10	0,19	0,15	-0,02	-0,04	-0,02	0,13	-0,10	—	1,00	
Психостимулятори	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	1,00

Таблиця 2. Кореляція показників за AUDIT-подібними тестами в групах порівняння (серед тих, хто має відповідний досвід)

	Жіна	Секс	Робота (навчання)	Телебачення	Інтернет	Азартні ігри	Комп'ютерні ігри	Шопінг	Читання	Алкоголь	Тютюн	Чай та кава	Канабіноїди	ЛОС	Снодійно-седативні речовини	Психостимулятори
Здорові																
Жіна	—															
Секс	0,17	—													0,03	
Робота (навчання)	0,38	0,34	—												-0,03	
Телебачення	0,65	0,18	0,21	—											0,31	
Інтернет	0,47	0,02	-0,10	0,43	—										0,31	
Азартні ігри	0,71	0,76	-0,31	0,98	0,53	—									—	
Комп'ютерні ігри	0,57	-0,12	0,10	0,76	0,65	0,87	—								0,05	
Шопінг	0,44	0,02	0,14	0,21	0,41	0,01	0,37	—							0,22	
Читання	0,47	0,05	0,09	0,46	0,50	-0,24	0,35	0,38	—						0,01	
Алкоголь	0,27	0,21	-0,05	0,43	0,55	0,71	0,71	0,04	0,36	—					0,48	
Тютюн	-0,16	0,14	-0,24	0,29	0,48	-1,00	0,63	0,11	0,34	0,72	—				-0,30	
Чай та кава	0,28	0,29	0,27	0,24	0,25	0,82	0,04	0,04	-0,06	0,22	0,37	—			-0,01	
Канабіноїди	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
ЛОС	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
Снодійно-седативні	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0,21	
Психостимулятори	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0,54	
F44.7																
Жіна	—															
Секс	0,30	—													0,42	
Робота (навчання)	0,03	0,31	—												-0,01	
Телебачення	0,42	0,30	0,16	—											-0,15	
Інтернет	0,37	0,10	0,32	0,29	—										0,26	
Азартні ігри	0,33	0,95	0,10	0,47	0,63	—									-0,67	
Комп'ютерні ігри	0,71	0,13	0,02	0,14	0,74	0,49	—								0,45	
Шопінг	0,47	0,37	0,15	0,51	0,20	0,40	0,32	—							0,26	
Читання	0,13	0,22	0,09	0,36	0,09	0,71	-0,01	0,53	—						0,03	
Алкоголь	0,23	0,06	-0,09	0,10	0,29	0,81	0,59	0,08	-0,01	—					0,21	
Тютюн	0,11	-0,15	-0,09	-0,06	0,11	-0,98	-0,09	-0,02	-0,28	0,12	—				0,07	
Чай та кава	0,47	0,14	0,17	0,23	0,13	0,58	0,34	0,23	0,12	0,20	-0,08	—			0,35	
Канабіноїди	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	-0,43	
ЛОС	—	-1,00	—	—	—	—	—	-1,00	-1,00	-1,00	-1,00	—	—	—	—	
Снодійно-седативні	-0,15	0,03	-0,10	-0,07	-0,29	-1,00	-0,17	-0,16	0,20	-0,43	-0,31	-0,01	—	—	-0,23	
Психостимулятори	0,42	-0,50	0,45	-0,10	-0,16	—	—	0,80	0,64	-0,60	-1,00	0,04	—	-1,00	—	

	Жіна	Секс	Робота (навчання)	Телебачення	Інтернет	Азартні ігри	Комп'ютерні ігри	Шопінг	Читання	Алкоголь	Тютюн	Чай та кава	Канабіноїди	ЛОС	Снодійно-седативні речовини	Психостимулятори
F40.8																
Жіна	—															
Секс	—	—													0,03	
Робота (навчання)	—	0,16	—												-0,03	
Телебачення	—	0,42	0,15	—											0,31	
Інтернет	—	0,18	0,14	0,04	—										0,31	
Азартні ігри	—	—	—	—	—	—	—								—	
Комп'ютерні ігри	—	—	-0,20	0,51	0,22	—	—	—							0,05	
Шопінг	—	—	0,08	0,19	0,18	—	-0,11	—							-0,11	
Читання	—	-0,02	0,24	0,23	0,09	—	0,60	0,05	—						0,01	
Алкоголь	—	0,16	0,14	0,13	0,15	—	-0,53	0,42	-0,14	—					0,48	
Тютюн	—	-0,10	0,39	-0,18	-0,04	—	-0,15	0,00	0,14	0,13	—				-0,30	
Чай та кава	—	0,51	0,28	0,41	0,17	—	0,07	-0,03	0,12	0,18	0,01	—			-0,01	
Канабіноїди	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
ЛОС	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
Снодійно-седативні	—	0,30	-0,23	0,05	0,12	—	0,40	-0,17	0,00	-0,05	-0,62	0,08	—	—	—	
Психостимулятори	—	-0,44	-0,35	-0,48	-0,28	—	-0,76	-0,82	-0,80	0,14	-1,00	-0,95	—	—	0,90	
F48.0																
Жіна	—															
Секс	—	—													0,42	
Робота (навчання)	—	0,14	—												-0,01	
Телебачення	—	0,22	-0,09	—											-0,15	
Інтернет	—	0,01	-0,11	-0,12	—										0,26	
Азартні ігри	—	-0,22	-0,60	0,86	0,30	—									-0,67	
Комп'ютерні ігри	—	0,06	-0,12	-0,09	0,17	1,00	—								0,45	
Шопінг	—	0,20	-0,20	0,30	0,14	0,90	0,00	—							0,26	
Читання	—	0,28	0,03	-0,06	0,10	-0,23	-0,34	-0,03	—						0,03	
Алкоголь	—	0,41	-0,09	0,13	0,04	0,63	0,58	0,17	0,16	—					0,21	
Тютюн	—	0,33	-0,06	-0,24	0,01	1,00	0,52	-0,04	0,20	0,74	—				0,07	
Чай та кава	—	0,20	0,12	-0,13	0,42	0,41	0,23	0,26	0,24	0,17	0,46	—			0,35	
Канабіноїди	—	0,59	0,94	-0,69	0,96			-0,36	0,69	0,94	0,69	0,41	—		-0,43	
ЛОС	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
Снодійно-седативні	—	-0,21	-0,15	-0,06	-0,40	—	-0,41	-0,11	-0,32	-0,22	0,04	-0,13	—	—	-0,23	
Психостимулятори	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	

Згідно з даними кореляційного аналізу, аддикції хворих на тривожно-фобічні розлади характеризуються великою кількістю негативних кореляцій, найбільша кількість з яких пов'язана зі вживанням психостимуляторів. Зокрема, психостимулятори загалом мають найбільшу кількість сильних зв'язків з іншими аддикціями, з яких лише два — позитивні: з їжею ($r = 0,54$) та снодійно-седативними речовинами ($r = 0,90$), що свідчить про їх взаємокомпенсуючу (як у разі психостимуляторів та снодійно-седативних речовин) та взаємостимулювальну (у разі вживання психостимуляторів та їжі) дію. З майже всіма іншими варіантами аддикцій психостимулятори мають антагоністичні зв'язки: найбільш сильні з яких — з тютюнопалінням ($r = -1,00$), вживанням чаю/кави ($r = -0,95$), шопінгом ($r = -0,82$), читанням ($r = -0,80$) та комп'ютерними іграми ($r = -0,76$); та помірні — з сексом ($r = -0,44$), роботою/навчанням ($r = -0,35$), переглядом ТБ ($r = -0,48$) та захопленням Інтернетом ($r = -0,28$), що свідчить про єдиний механізм дії зазначених аддикцій, а саме психостимуляції, але різними засобами.

Найбільшою кількістю помірних позитивних зв'язків у хворих на тривожно-фобічні розлади характеризуються захоплення комп'ютерними іграми (що позитивно пов'язані з читанням ($r = 0,60$), переглядом ТБ ($r = 0,51$), сексом ($r = 0,40$) та вживанням снодійно-седативних засобів ($r = 0,40$)); секс (який позитивно пов'язаний з переглядом ТБ ($r = 0,42$), комп'ютерними іграми ($r = 0,40$), вживанням чаю/кави ($r = 0,51$) та снодійно-седативних речовин ($r = 0,30$)) та перегляд телебачення (яке пов'язаний з комп'ютерними іграми ($r = 0,51$), сексом ($r = 0,42$), вживанням чаю/кави ($r = 0,41$) та їжі ($r = 0,31$)).

При кореляції різних видів аддикцій у хворих на дисоціативні розлади встановлено наявність великої кількості сильних як позитивних, так і негативних зв'язків.

Як і у хворих на тривожно-фобічні розлади, при дисоціативних розладах найбільша кількість негативних кореляцій належить хімічним речовинам: летким органічним сполукам (ЛОС) (які негативно корелюють з роботою/навчанням ($r = -1,00$); шопінгом ($r = -1,00$); алкоголем ($r = -1,00$) та тютюном ($r = -1,00$)), психостимуляторам (що мають негативні зв'язки з тютюном ($r = -1,00$) та снодійно-седативними речовинами ($r = -1,00$), алкоголем ($r = -0,60$) та сексом ($r = -0,50$)), снодійно-седативним речовинам (що негативно пов'язані з азартними іграми ($r = -1,00$); психостимуляторами ($r = -1,00$); алкоголем ($r = -0,43$); тютюном ($r = -0,31$) та захопленням Інтернетом ($r = -0,29$)), тютюну (вживання якого негативно корелює з вживанням ЛОС ($r = -1,00$) та психостимуляторів ($r = -1,00$), азартними іграми ($r = -0,98$), снодійно-седативними речовинами ($r = -0,31$) та читанням ($r = -0,28$); та алкоголю (що негативно пов'язаний з вживанням інших хімічних речовин: ЛОС ($r = -1,00$), психостимуляторів ($r = -0,60$) та снодійно-седативних ($r = -0,43$)).

Найбільша кількість сильних та помірних позитивних зв'язків у хворих на дисоціативні розлади належить азартним іграм: зокрема, наявність високого рівня аддиктивності за азартними іграми пов'язана також із високим та помірним рівнем залежності від їжі ($r = 0,95$), алкоголю ($r = 0,81$), читання ($r = 0,71$), Інтернету ($r = 0,63$), чаю/кави ($r = 0,58$), комп'ютерних ігор ($r = 0,49$) та телебачення ($r = 0,47$), які виступають як аддикції-«супутники», аддикції-«супутники (замінники)», або аддикції-«послідовники», що провокують одна одну.

Крім того, велику кількість сильних та помірних позитивних зв'язків виявляє аддиктивне захоплення їжею (що прямо пов'язане з захопленням комп'ютерними іграми ($r = 0,71$), шопінгом ($r = 0,47$), вживанням чаю/кави ($r = 0,47$), психостимуляторів ($r = 0,42$) та телебачення ($r = 0,42$)), шопінгом (що позитивно корелює з вживанням психостимуляторів ($r = 0,80$), читанням ($r = 0,53$), телебаченням ($r = 0,51$), їжею ($r = 0,47$), а також з сексом ($r = 0,37$), азартними іграми ($r = 0,40$) та комп'ютерними іграми ($r = 0,32$)), комп'ютерними іграми (що мають сильні позитивні зв'язки з захопленням Інтернетом ($r = 0,74$) та їжею ($r = 0,71$) і помірні — з алкоголем ($r = 0,59$) та азартними іграми ($r = 0,49$)).

Отримані дані свідчать про те, що у хворих на дисоціативні розлади спостерігається наявність міцних взаємин між різними аддиктивними вподобаннями: від гармонійного співіснування до антагоністичних стосунків.

Згідно з результатами кореляції аддикцій хворих на неврастенію виявлено певні особливості: спостерігається наявність високої кількості сильних як позитивних так і негативних кореляцій. Водночас, на відміну від інших форм невротичних розладів, негативні кореляції належать не тільки переважно хімічним речовинам, а і нехімічним варіантам залежностей також. Зокрема, у хворих на неврастенію зловживання азартними іграми унеможлиблює зловживання їжею ($r = -0,67$) та роботою ($r = -0,60$); а зловживання комп'ютерними іграми унеможлиблює вживання снодійно-седативних речовин ($r = 0,41$) та надмірне захоплення читанням ($r = -0,34$) і навпаки, що свідчить про такі відносини між цими формами аддикцій, що унеможлиблюють одна одну, при неврастенії. Окрім того, певні хімічні варіанти аддикцій, як-от вживання снодійно-седативних речовин та канабіноїдів при неврастенії мають здебільшого негативні зв'язки з нехімічними аддиктивними об'єктами, на відміну від інших форм невротичних розладів.

Найбільша кількість високо вірогідних позитивних кореляцій у хворих на неврастенію спостерігалась за такими об'єктами вживання: канабіноїди (рівень зловживання якими прямо пов'язаний з рівнем зловживання роботою/навчанням ($r = 0,94$), Інтернетом ($r = 0,96$), алкоголем ($r = 0,94$), читанням ($r = 0,69$), тютюном ($r = 0,69$), сексом ($r = 0,59$) та чаєм/кавою ($r = 0,41$)), азартні ігри (що прямо пропорційно пов'язані зі зловживанням комп'ютерними іграми ($r = 1,00$), тютюном ($r = 1,00$), шопінгом ($r = 0,90$), телебаченням ($r = 0,86$), алкоголем ($r = 0,63$) та чаєм/кавою ($r = 0,41$)), комп'ютерні ігри (що мають міцний позитивний зв'язок з азартними іграми ($r = 1,00$), алкоголем ($r = 0,58$), тютюном ($r = 0,52$) та їжею ($r = 0,45$)) та алкоголь (вживання якого прямо пропорційно корелює з вживанням канабіноїдів ($r = 0,94$), тютюну ($r = 0,74$), азартними іграми ($r = 0,63$), комп'ютерними іграми ($r = 0,58$) та сексом ($r = 0,41$)).

Згідно з отриманими результатами, наявність великої кількості різних за знаком кореляцій між аддикціями у хворих на невротичні розлади, а також їх нозологічна специфіка свідчать про складний характер формування та відносин співіснування аддикцій при невротичній хворобі, що потребує проведення докладних клініко-психологічних досліджень в цьому напрямку. А виявлені та означені синергічні та антагоністичні взаємини між різними варіантами аддиктивних вподобань у хворих на невротичні розлади дозволяють вийти на новий рівень в розробленні терапевтично-профілактичних програм реабілітації цих хворих.

Список літератури

1. Александровский Ю. А. Пограничные психические расстройства : учеб. пособие. М. : Медицина, 2000. 496 с.
2. Клинико-психопатологические особенности тревожно-фобических расстройств с аддитивными нарушениями / Марута Н. А., Колядко С. П., Денисенко М. М., Каленская Г. Ю. // Український вісник психоневрології. 2015. Т. 23. № 2 (83). С. 115—116.
3. Егоров А. Ю. Нехимические зависимости. СПб., 2007. 190 с.
4. Замульнин К. Ю., Менделевич В. Д. Химические и нехимические аддикции в аспекте сравнительной аддиктологии // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвып. 2014. 114 (5). С. 3—8.
5. Денисенко М. М. Адикції хворих на невротичні розлади (структурний аналіз) // Вісник проблем біології і медицини. 2017. Вип. 3, т. 1 (131). С. 91—96.
6. Денисенко М. М. Аналіз адиктивного стану хворих на невротичні розлади (частоти виразності адиктивних феноменів та адиктивні потенціали об'єктів вживання) // Український вісник психоневрології. 2016. Т. 24, вип. 3 (88). С. 45—50.
7. Денисенко М. М. Адиктивна поведінка в структурі невротичної хвороби (виразність та варіанти адиктивних тенденцій) // Вісник проблем біології і медицини. 2017. Вип. 4, т. 1 (133). С. 142—149.
8. Метод комплексной оценки аддиктивного статуса индивида и популяции с помощью системы AUDIT-подобных

тестов / И. В. Линский, А. И. Минко, А. Ф. Артемчук [и др.] // Вісник психіатрії та психофармакотерапії. 2009. № 2 (16). С. 56—70.

9. Результаты комплексной оценки аддиктивного статуса учащейся молодежи с помощью системы оригинальных AUDIT-подобных тестов / Линский И. В., Минко А. И., Артемчук А. Ф. [и др.] // Там само. 2010. № 1 (17). С. 27—37.

10. Система AUDIT-подобных тестов для комплексной оценки аддиктивного статуса индивида и популяции / Линский И. В., Минко А. И., Артемчук А. Ф. [и др.] // Новости украинской психиатрии. Киев; Харьков, 2009. URL : <http://www.psychiatry.ua/articles/paper313.htm>.

Надійшла до редакції 12.06.2019 р.

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

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

В. І. Харитонов

АНАЛІЗ ЕМОЦІЙНОГО СТАНУ ХВОРИХ НА ЕПІЛЕПСІЮ З ДЕПРЕСІЯМИ В ІНТЕРІКАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ

В. И. Харитонов

Анализ эмоционального состояния больных эпилепсией с депрессиями в интериктальном периоде

V. I. Kharytonov

Analysis of the emotional state of patients with epilepsy and depression in interictal period

В роботі наведено результати аналізу емоційного стану хворих на епілепсію з депресіями в інтерікальному періоді. Проаналізовано весь спектр афективних проявів (позитивних та негативних емоційних реакцій), а також окремо досліджено структурні особливості тривоги. Встановлено, що в структурі емоційного стану хворих на епілепсію як з депресіями, так і без є наявною негативна афективність у вигляді реакцій напруження, тривоги, гніву, розчарування. Специфіка емоційного стану хворих на епілепсію з депресіями полягає не стільки в представленості конкретних негативних емоційних станів, скільки в діапазоні їх вираженості. Емоційний стан хворих на епілепсію з депресіями представлений винятково негативними емоційними реакціями, серед яких найбільш вираженим та властивим для всіх форм депресій є відчуття смутку. Визначена специфіка емоційного стану залежно від форми депресії: поряд з вираженим відчуттям смутку при органічних депресіях в афективному стані домінує відчуття втоми; при психогенних — напруження та тривоги; при ендогенних — самоприпинення. Виокремлено структурні особливості тривоги у хворих з різними формами депресій, відзначено її найвищий рівень при психогенних депресіях.

Ключові слова: епілепсія, органічні депресії, психогенні депресії, ендогенні депресії, інтерікальний період, емоційний стан, тривога

В работе представлены результаты анализа эмоционального состояния больных эпилепсией с депрессиями в интериктальном периоде. Проанализирован весь спектр аффективных проявлений (положительных и отрицательных эмоциональных реакций), а также отдельно исследованы структурные особенности тревоги. Установлено, что в структуре эмоционального состояния больных эпилепсией как с депрессиями, так и без отмечается наличие негативной аффективности в виде реакций напряжения, тревоги, гнева, разочарования. Специфика эмоционального состояния больных эпилепсией с депрессиями заключается не столько в представленности конкретных негативных эмоциональных состояний, сколько в диапазоне их выраженности. Эмоциональное состояние больных эпилепсией с депрессиями представлено исключительно негативными эмоциональными реакциями, среди которых наиболее выраженным и характерным для всех форм депрессий является чувство грусти. Определена специфика эмоционального состояния в зависимости от формы депрессии: на фоне состояния грусти при органических депрессиях в аффективном состоянии доминирует чувство усталости; при психогенных — напряжения и тревоги; при эндогенных — самоуничтожения. Выделены структурные особенности тревоги у больных с различными формами депрессий, отмечен ее высокий уровень при психогенных депрессиях.

Ключевые слова: эпилепсия, органические депрессии, психогенные депрессии, эндогенные депрессии, интериктальный период, эмоциональное состояние, тревога

The paper presents the results of the analysis of the emotional state of patients with epilepsy and depressions in the interictal period. Was analyzed the entire spectrum of affective manifestations (positive and negative emotional reactions), and were separately investigated the structural features of anxiety. It has been established that in the structure of the emotional state of patients with epilepsy, both with depressions and without, is noted the presence of negative affectivity in the form of reactions of tension, anxiety, anger, and frustration. The specific character of the emotional state of patients with epilepsy with depressions lies not so much in the representation of specific negative emotional states, but in the range of their severity. The emotional state of patients with epilepsy and depressions is represented by extremely negative emotional reactions, among which the most pronounced and characteristic of all forms of depression is the feeling of sadness. The specifics of the emotional state are determined depending on the form of depression: against the background of the state of sadness, with organic depression in the affective state, dominates the feeling of fatigue; with psychogenic — tension and anxiety; with endogenous — self-deprecation. Were distinguished the structural features of anxiety in patients with various forms of depression, was noted its high level in psychogenic depressions.

Key words: epilepsy, organic depression, psychogenic depression, endogenous depression, interictal period, emotional state, anxiety

Епілепсія являє собою захворювання головного мозку, що визначається стійкою схильністю до генерації епілептичних приступів, окрім яких невід'ємною частиною захворювання є також непароксизмальні прояви, що мають у своєму складі психопатологічні порушення [1]. Однак психопатологічні порушення найчастіше залишаються поза увагою спеціалістів та їх не завжди адекватно класифікують завдяки їх схожості з проявами самих приступів або побічними проявами проти-епілептичної терапії [2—4]. Серед психопатологічних порушень при епілепсії одними з найбільш поширених є депресивні розлади, які, за даними різних авторів, спостерігаються в діапазоні від 10 до 80 % випадків [5]. Депресивні розлади при епілепсії прийнято систематизувати стосовно основного прояву епілепсії — епілептичного нападу. Виокремлюють перікальні депресії,

що безпосередньо пов'язані з нападом (преікальні, ікальні та постікальні) та інтерікальні депресії, що виникають незалежно від нападу в міжприступному періоді. При цьому механізми розвитку та клінічні прояви цих розладів суттєво відрізняються [6]. Найбільш різнорідними за механізмами виникнення та складними в плані діагностики є інтерікальні депресії. Факторами розвитку інтерікальних депресій можуть бути процеси епілептогенезу, спричинені ними морфофункціональні зміни і ураження головного мозку, вплив протиепілептичної терапії, особистісно-реактивні психогенні та ендогенні чинники [7, 8]. Депресії при епілепсії характеризуються атиповими клінічними проявами, імітуючи різні розлади настрою, які не завжди вдається класифікувати як конкретний психіатричний діагноз. Недовиявлення депресій або їх несвоєчасна діагностика тягнуть за собою важкі медико-соціальні наслідки: погіршення якості життя та соціального

функціонування хворих, зростання суїцидальної загрози, а також призводять до агравації нападів та зниження їх контролю [1, 9]. Саме потребою в підвищенні якості діагностики депресій у хворих на епілепсію і зумовлена актуальність запропонованого дослідження.

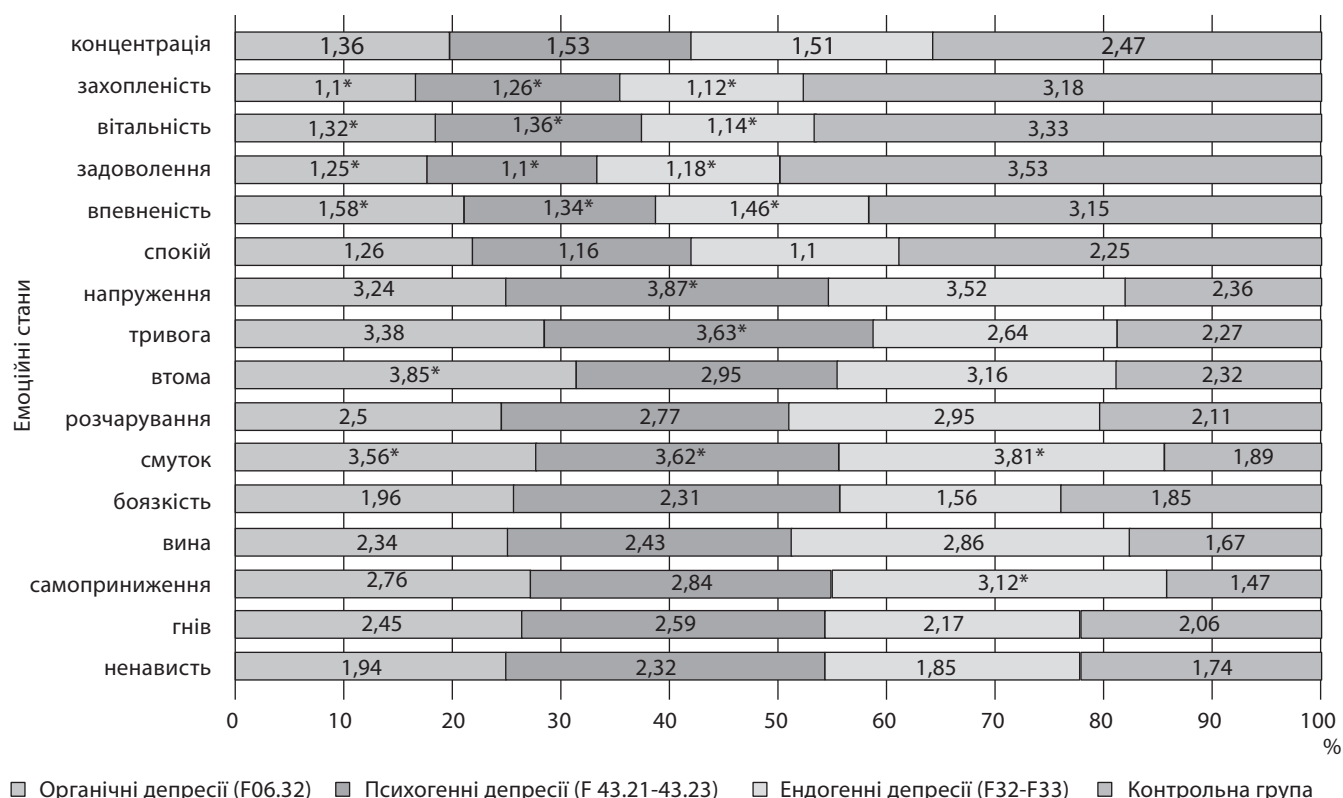
Мета — визначити особливості емоційного стану хворих на епілепсію при її коморбідності з інтеріктальними депресіями різної етіології.

Методи дослідження — шкала позитивного та негативного афекту ШПАНА-Р, розширена версія (Positive and Negative Affect Schedule, PANAS-X) та шкала тривоги Гамільтона (The Hamilton Anxiety Rating Scale, HARS) [10, 11].

Обстежено 149 хворих на епілепсію (G40.0 — G40.8), з яких 109 осіб з інтеріктальними депресіями (41 хворий з органічними депресивними розладами (F06.32); 31 хворий з психогенними депресивними розладами

(F43.21 — F43.23) та 37 осіб з ендогенними депресіями (F32.0 — F32.2 та F33.0 — F33.2)) увійшли в основні групи дослідження, та 40 осіб — хворі на епілепсію без депресивних розладів — в контрольну групу.

Для діагностики широкого спектра емоційних станів у обстежуваних хворих використовували розширену версію шкали позитивного та негативного афекту ШПАНА-Р в адаптації Осіна Є. М., що являє собою шкалу самооцінки настрою, яка містить 52 дискрипторів емоцій, які об'єднуються в 16 синонімічних груп. Методика дозволяє комплексно оцінити емоційний стан хворих, його структуру, представленість різних компонентів, разом з негативними та позитивними емоціями, на противагу більшій частині клінічних шкал, що спрямовані на визначення конкретних психопатологічних емоційних станів. Виявлена структура емоційного стану хворих за групами обстеження наведена на рисунку 1.



Умовні позначення:
* — статистично вірогідні відмінності між основними та контрольною групами на рівні $p \leq 0,05$

Рис. 1. Структура афективних проявів у хворих на епілепсію за групами порівняння

Згідно з отриманими даними, як і можна було очікувати, в структурі емоційних проявів хворих основних груп спостерігалось переважання негативних емоційних реакцій, які були більш вираженими, порівняно з позитивними. Хворі з депресіями виявляли наднизькі показники відчуття задоволення, захопленості (зацікавленості, натхнення), спокою та вітальності (енергійності, активності) та впевненості, які у хворих контрольної групи виявлялись набагато вираженішими. Загалом позитивні афективні реакції у хворих з депресіями майже не виявлялись, або були мало вираженими.

Була також визначена специфіка емоційного стану хворих на епілепсію залежно від форми депресивного розладу. Зокрема, серед емоційних реакцій у хворих з органічними депресіями переважали відчуття втоми

($3,85 \pm 1,04$ бали) та смутку ($3,56 \pm 0,87$ балів), що виявлялись також і набагато вираженішими ніж в контрольній групі ($2,32 \pm 0,91$ та $1,89 \pm 0,95$ балів, відповідно, при $p \leq 0,05$). Окрім того, певною мірою були представлені відчуття тривоги ($3,38 \pm 0,98$ балів) та напруження ($3,24 \pm 1,02$ бали). На помірному рівні були такі емоційні прояви: самоприпинення ($2,76 \pm 0,97$ балів), розчарування ($2,5 \pm 1,05$ балів), гнів ($2,45 \pm 0,93$ бали) та вина ($2,34 \pm 1,00$ бали).

В структурі емоційних проявів хворих з психогенними депресіями домінували відчуття напруження ($3,87 \pm 1,02$ бали), тривоги ($3,63 \pm 0,96$ балів) та смутку ($3,62 \pm 1,00$ бали), що були більш вираженими та вірогідно вищими ніж у хворих контрольної групи ($2,36 \pm 1,05$; $2,27 \pm 0,89$ та $1,89 \pm 0,95$ балів, відповідно, при $p \leq 0,05$).

Також в емоційному стані хворих з психогенними депресіями на помірному рівні відзначались втома ($2,95 \pm 1,02$ бали), самоприпинення ($2,84 \pm 0,83$ бали), розчарування ($2,77 \pm 0,91$ бала) та гнів ($2,59 \pm 1,03$ бали).

В емоційному стані хворих з ендогенними депресіями домінуючою реакцією був смуток ($3,81 \pm 1,12$ бали), вираженість якого була вірогідно вищою, ніж в контрольній групі ($1,89 \pm 0,95$ бали, при $p \leq 0,05$). Також значною мірою було представлено напруження ($3,52 \pm 1,07$ балів), розчарування ($2,95 \pm 1,04$ бали), вина ($2,86 \pm 0,89$), тривога ($2,64 \pm 0,85$) та самоприпинення ($3,12 \pm 0,97$), яке виявилось також вірогідно більш вираженим у хворих з ендогенною депресією, порівняно із контрольною групою ($1,47 \pm 0,88$ балів, при $p \leq 0,05$).

Хворі ж контрольної групи характеризувались предствленістю як позитивних так і негативних афективних реакцій. Загалом у хворих без депресій в емоційному стані переважали позитивні емоційні стани з відчуттями задоволення ($3,53 \pm 1,04$ бали), вітальності (власної активності) ($3,33 \pm 0,97$ балів), захопленості ($3,183 \pm 0,89$ балів) та впевненості ($3,15 \pm 0,86$ балів), що були виражені на помірному рівні. Однак спокійними хворі контрольної групи відчували себе не достатньою мірою ($2,25 \pm 0,93$), в структурі негативних афективних реакцій були наявні відчуття напруження ($2,36 \pm 1,00$), тривоги ($2,27 \pm 0,98$), втоми ($2,32 \pm 1,11$), розчарування ($2,11 \pm 0,86$) та гніву ($2,06 \pm 1,04$), але всі вони не перевищували помірного рівня.

Отже, отримані дані свідчать, що емоційний стан хворих на епілепсію з депресіями характеризується тотальністю негативної афективності: актуальний стан хворих на депресію представлений негативними емоційними реакціями, серед яких найбільш вираженим та властивим для всіх форм депресій є відчуття смутку. Структура негативних афективних реакцій у хворих з депресіями відрізняється від хворих контрольної групи не представленістю конкретних емоційних реакцій, а їх діапазоном: вони виявляються більш вираженими. Залежно від форми депресії виявляється наявність специфічних ознак емоційного стану хворих: поряд з вираженим відчуттям смутку при органічних депресіях в афективному стані домінує відчуття втоми; при психогенних — напруження та тривоги; при ендогенних — самоприпинення.

Окремо було проаналізовано також вираженість та особливості тривоги у хворих на епілепсію за допомогою шкали тривоги Гамільтона (рис. 2). Отримано, що психопатологічний стан більшої частини обстежених хворих на епілепсію, незалежно від групи дослідження, характеризувався підвищеним рівнем тривоги, який у хворих з депресіями був вірогідно вищим (при органічних депресіях — $16,26 \pm 1,26$ балів; при психогенних — $20,3 \pm 1,2$ бали; при ендогенних — $15,7 \pm 1,01$ бала), порівняно з групою контролю ($11,2 \pm 0,98$ балів), при $p \leq 0,05$.

В структурі тривоги у хворих з депресіями набагато вищими виявлялись психічні прояви (включно з депресивними симптомами, відповідно до специфіки шкали HARS), як-от інсомнія, тривожний та депресивний настрій (при органічних депресіях — $16,26 \pm 1,26$ балів; при психогенних — $20,3 \pm 1,2$ бали; при ендогенних — $15,7 \pm 1,01$ бала), порівняно з контрольною групою ($11,2 \pm 1,14$ бали), при $p \leq 0,05$.

Визначені також специфічні структурні особливості тривоги при різних формах депресивних розладів

у хворих на епілепсію: при психогенних депресіях рівень тривоги виявлявся найвищим ($20,3 \pm 1,2$ бали), в її структурі переважали соматичні прояви, переважно вегетативні та серцево-судинні, рівень яких був також вірогідно вищим ($11,39 \pm 1,12$ бали), ніж в контрольній групі ($6,43 \pm 1,23$ бали). При ендогенних депресіях спостерігався найнижчий серед основних груп рівень тривоги ($15,7 \pm 1,01$ бала), в структурі якої превалювали психічні її прояви ($10,62 \pm 1,16$ балів), найвираженішими з яких були передусім симптоми депресивного спектра, як-от інсомнія ($2,7 \pm 0,52$ бали), та депресивний настрій ($3,1 \pm 0,45$ балів), що відповідно до шкали HARS були віднесені до психічних проявів тривоги та були набагато вираженішими ніж в контрольній групі ($0,7 \pm 0,50$ та $0,76 \pm 0,46$ балів, відповідно), при $p \leq 0,05$.

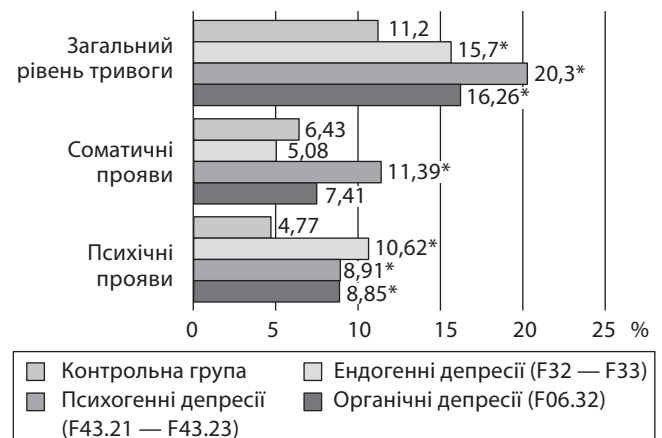


Рис. 2. Вираженість та структура тривоги у хворих на епілепсію за групами дослідження

Умовні позначення:

* — статистично вірогідні відмінності між основними та контрольною групами на рівні $p \leq 0,05$

В структурі тривоги при органічних депресіях, загальний рівень якої становив $16,26 \pm 1,26$ балів, були наявні як соматичні ($7,41 \pm 1,34$ бали), так і психічні компоненти ($8,85 \pm 1,10$ балів). Серед психічних проявів тривоги у хворих цієї групи найбільш вираженими виявлені прояви депресивного спектра, як-от інсомнія та депресивний стан, до яких також додавались інтелектуальні порушення ($1,54 \pm 0,48$ балів), що виявлялись вираженішими, ніж в контрольній групі ($0,86 \pm 0,55$ балів), при $p \leq 0,05$. Серед соматичних проявів домінували поведінкові реакції ($2,34 \pm 0,45$).

Хворі на епілепсію без депресивних розладів також виявляли прояви тривожного стану, але слабкої вираженості, в структурі яких виявлялись переважно соматичні прояви ($6,43 \pm 0,54$). Серед психічних проявів тривоги у хворих контрольної групи переважало відчуття напруження ($1,22 \pm 0,51$).

Отримані дані свідчать, що емоційний стан хворих на епілепсію з депресіями характеризується наявністю виражених тривожних еквівалентів, що мають свою специфіку відповідно до форми депресивного розладу. Найбільш високий рівень тривоги властивий хворим на психогенні депресії, в структурі тривожних проявів яких на фоні вираженого тривожно-депресивного настрою наявні соматичні симптоми у вигляді переважно вегетативних та серцево-судинних симптомів. До структури тривожних проявів органічних депресій окрім депресивного настрою та інсомнії різного характеру

входять також інтелектуальні порушення у вигляді зниження концентрації уваги та погіршення пам'яті, а також наявні помірні соматичні прояви, що виявлялись переважно поведінковими реакціями. Особливості тривоги при ендогенних депресіях у хворих з епілепсією виявлялись в її найнижчому рівні, серед структурних її особливостей спостерігалось домінування психічних проявів у вигляді вираженого депресивного настрою та інсомнічних порушень.

Отже, отримані дані свідчать, що специфіка емоційного стану хворих на епілепсію з депресіями полягає не стільки в представленості конкретних негативних емоційних станів, скільки в діапазоні їх вираженості. Хворі на епілепсію як з депресіями, так і без характеризуються наявністю негативною афективності у вигляді реакцій напруження, тривоги, гніву, розчарування, які у хворих з депресіями виявляються вираженнями на помірному та вище рівні, тоді як у хворих контрольної групи не перевищують помірного рівня. Окрім того, емоційний стан хворих на епілепсію з депресіями характеризується тотальністю негативною афективності: актуальний стан хворих на депресію представлений винятково негативними емоційними реакціями, серед яких найбільш вираженим та властивим для всіх форм депресій є відчуття смутку. Залежно від форми депресії виявляється наявність специфічних ознак емоційного стану хворих: поряд з вираженим відчуттям смутку при органічних депресіях в афективному стані домінує відчуття втоми; при психогенних — напруження та тривоги; при ендогенних — самоприниження. Визначено також, що хворі на епілепсію з депресіями характеризуються наявністю виражених тривожних еквівалентів, що мають свою специфіку відповідно до форми депресивного розладу: при психогенних депресіях відзначається найвищий рівень тривоги, в структурі якої на фоні вираженого тривожно-депресивного настрою представлені соматичні симптоми (вегетативні та серцево-судинні); при органічних депресіях структура тривоги окрім депресивного настрою та інсомній різного характеру містить інтелектуальні порушення (зниження концентрації уваги та погіршення пам'яті) та помірні соматичні прояви у вигляді поведінкових реакцій; при ендогенних депресіях — спостерігається найнижчий рівень тривоги, в структурі якої превалюють психічні прояви у вигляді зниженого настрою та інсомнічних порушень.

Отримані дані можуть бути додатковими діагностичними маркерами в діагностиці депресивної патології при епілепсії.

Список літератури

1. Котов А. С. Тревога и депрессия у пациентов с эпилепсией // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2014. Т. 6. № 3. С. 58.
2. Соломатин Ю. В., Рублёва Ю. В. Лечение депрессии селективным ингибитором обратного захвата серотонина (СИОЗС) у пациентов с эпилепсией // Там же. 2016. Т. 8. № 3. С. 11—18. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/lechenie-depressii-selektivnym-ingibitorom-obratnogo-zahvata-serotonina-siozs-u-patsientov-s-epilepsiey> (дата обращения: 24.06.2019).
3. Депрессия и эпилепсия: коморбидность, патогенетическое сходство, принципы терапии / Ф. К. Ридер, О. А. Даниленко, М. Н. Гришкина [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски. 2016. Т. 116. № 9. С. 19—24. URL: <https://doi.org/10.17116/jnevro20161169219-24>.
4. Токарева Н. Г., Железнова Е. В. Эпилепсия: клинико-психологический аспект // Здоровье и образование в XXI веке. 2017. Т. 19. № 2. С. 42—45. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/epilepsiya-kliniko-psihologicheskiiy-aspekt-1>.
5. Лебедева А. В., Меликян Э. Г., Гехт А. Б. Терапия депрессии у больных фокальной эпилепсией (опыт применения циталопрама) // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011. № 2. С. 50—56. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/terapiya-depressii-u-bolnyh-fokalnoy-epilepsiey-opyt-primeneniya-tsitaloprama>.
6. Hospitalization for psychiatric disorders before and after onset of unprovoked seizures/epilepsy / Adelöw C., Andersson T., Ahlbom A. [et al.] // Neurology. 2012. Vol. 78, No. 6. P. 396—401. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318245f461.
7. Rapid Amygdala Kindling Causes Motor Seizure and Comorbidity of Anxiety- and Depression-Like Behaviors in Rats / S. D. Chen, Y. L. Wang, S. F. Liang, F. Z. Shaw // Front Behavior Neuroscience. 2016. No. 10. P. 129. DOI: 10.3389/fnbeh.2016.00129.
8. Tao K., Wang X. The comorbidity of epilepsy and depression: diagnosis and treatment // Expert Review of Neurotherapeutics. 2016. 16 (11). P. 1321—1333. DOI: 10.1080/14737175.2016.1204233.
9. Марута Н. А. Проблема коморбидности в современной психиатрии. Теоретический, клинический, терапевтический и организационные аспекты // Здоров'я України, 2013. 30.12.2013. С. 38—39.
10. Осин Е. Н. Измерение позитивных и негативных эмоций: разработка русскоязычного аналога методики PANAS // Психология. 2012. Т. 9, № 4. С. 91—110.
11. Смулевич А. Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. М. : Медицинское информационное агентство, 2003. 209 с.

Надійшла до редакції 31.05.2019 р.

ХАРИТОНОВ Володимир Ігорович, лікар-психіатр дитячий, лікар-невролог дитячий, завідувач відділення Територіального медичного об'єднання «Психіатрія» у місті Києві, м. Київ, Україна
KHARYTONOV Volodymyr, Pediatric Physician-psychiatrist, Pediatric Physician-neurologist, Head of the Department of the Territorial Medical Association "Psychiatry" in Kyiv, Kyiv, Ukraine

УДК 616.89-02:616.895-039.13-06:616.89-008.48]-039-07

М. Є. Хоміцький

СТРУКТУРА І ТИПИ РЕАГУВАННЯ НА ХВОРОБУ ТА ПОКАЗНИКИ АДАПТИВНОСТІ/ДЕЗАДАПТИВНОСТІ ПРИ ЕНДОГЕННИХ ПСИХОЗАХ З ЕПІЗОДИЧНИМ ПЕРЕБІГОМ В КОНТЕКСТІ ПОСТМАНІФЕСТНИХ ПАТОПЕРСОНОЛОГІЧНИХ ТРАНСФОРМАЦІЙ

Н. Е. Хоміцький

Структура и типы реагирования на болезнь и показатели адаптивности/дезадаптивности при эндогенных психозах с эпизодическим течением в контексте постманифестных патоперсоналогических трансформаций

М. Ye. Khomitskyi

Structure and types of response to disease and indexes of adaptability/maladaptation in endogenous psychoses with episodic course in the context of pathopersonological transformations in post-manifestation period

У дослідженні вивчено структуру і типи реагування на хворобу (РНХ) та показники адаптивності/дезадаптивності у 312 пацієнтів з ендогенними психозами з епізодичним перебігом (шизофренія, шизоафективний розлад (ШАР) та афективні розлади (АР)) в станах ремісії/інтермісії та проведено їх порівняльний аналіз. Характеристики РНХ та показники адаптивності/дезадаптивності при ендогенних психозах з епізодичним перебігом в період ремісії/інтермісії є ознакою стійких постманифестних патоперсоналогічних трансформацій та мають нозоспецифічні відмінності. У пацієнтів, що хворіють на ендогенні психози з епізодичним перебігом, наявний резерв особистісних адаптаційних можливостей. Зокрема, серед хворих з дезадаптивними типами РНХ чималу частку становлять типи з інтерпсихічною спрямованістю (74,0 % контингенту при АР, 55,9 % обстежених при ШАР та 57,6 % при шизофренії), що є ознакою використання особистісних резервів у протистоянні негативному впливу захворювання. Вищезазначений резерв особистісних адаптаційних можливостей при АР є найбільшим, про що свідчить більша ($\chi^2 = 6,065, p < 0,05$) частка типів з інтерпсихічною спрямованістю в структурі дезадаптивних типів РНХ. Отримані дані можуть бути втілені у систему диференціальної діагностики та протидії соціальній дезадаптації, яка формується внаслідок впливу хвороби.

Ключові слова: шизофренія, шизоафективний розлад, афективні розлади, клініка, адаптація, патоперсоналогічні особливості

В исследовании изучена структура и типы реагирования на болезнь (РНХ) и показатели адаптивности/дезадаптивности 312 пациентов с эндогенными психозами с эпизодическим течением (шизофрения, шизоаффективное расстройство (ШАР) и аффективные расстройства (АР)) в состояниях ремиссии/интермиссии и проведен их сравнительный анализ. Характеристики РНХ и показатели адаптивности/дезадаптивности при эндогенных психозах с эпизодическим течением в период ремиссии/интермиссии являются признаками стойких постманифестных патоперсоналогических трансформаций и имеют нозоспецифические различия. У пациентов, страдающих эндогенными психозами с эпизодическим течением, имеется резерв личностных адаптационных возможностей. Это подтверждается тем, что среди больных с дезадаптивными типами РНХ значительную долю составляют типы с интерпсихической направленностью (74,0 % контингента при АР, 55,9 % обследованных при ШАР и 57,6 % при шизофрении), что является признаком использования личностных резервов в противостоянии негативному влиянию заболевания.

Пациенты с АР характеризуются наибольшим резервом личностных адаптационных возможностей, о чем свидетельствует наибольшая ($\chi^2 = 6,065, p < 0,05$) доля типов с интерпсихической направленностью в структуре дезадаптивных типов РНХ. Полученные данные могут быть воплощены в систему дифференциальной диагностики и противодействия социальной дезадаптации, формирующейся в результате воздействия болезни.

Ключевые слова: шизофрения, шизоаффективное расстройство, аффективные расстройства, клиника, адаптация, патоперсоналогические особенности

The study examined the structure and types of attitude toward the disease (ATD) and adaptability/maladaptation indices in 312 patients with endogenous episodic episodes (schizophrenia, schizoaffective disorder (SAD) and affective disorders (AD)) in remission/intermittent states and compared them. Characteristics of ATD and indicators of adaptability/disadaptation in endogenous psychosis with episodic course in the remission/intermission period are a sign of stable post-manifestation of pathopersonological transformations and have nosospecific differences. Patients suffering from endogenous episodic psychosis have a reserve of personal adaptive capacity. This is confirmed by the fact that among patients with maladaptive types of ATD, a significant percentage is of the types with an interpsychic orientation (74.0 % of the contingent in AD, 55.9 % of those surveyed with SAD and 57.6 % with schizophrenia), which is a sign of the use of personal reserves in confronting the negative effects of the disease.

The above-mentioned reserve of personal adaptation possibilities in AD is the largest, as shown by the larger ($\chi^2 = 6.065, p < 0.05$) percentages of types with an interpsychic orientation in the structure of maladaptive types of ATD. The obtained data can be implemented into the system of differential diagnosis and counteraction to social maladaptation, which is formed as a result of the disease.

Key words: schizophrenia, schizoaffective disorder, affective disorders, clinic, adaptation, pathopersonological features

Успішність лікування ендогенних психозів (шизофренія, шизоафективний розлад (ШАР) та афективні розлади (АР) — біполярний афективний і рекурентний депресивний розлади) залежить від своєчасної діагностики (з визначенням нозологічної належності) та відповідних лікувально-реабілітаційних заходів, які призначають з огляду на нозологічний діагноз [1, 2] та індивідуальні особливості пацієнта [3, 4]. Варто наго-

лосити, що все більш явною стає тенденція подальшої диссолюції психіатричної діагностичної та класифікаційної систем з нозологічного до синдромального рівня, або, навіть, до рівня феномена чи симптому (відповідно до класифікацій, які запропоновано замість теперішніх) [5]. Запровадження вищезазначеного підходу, хоча і призведе до зменшення стигматизувального впливу наявної термінології, яку використовують з часів становлення нозологічного підходу, та вона є широко відомою у суспільстві, але й може стати

причиною чималих негативних наслідків. Це можна стверджувати з огляду на те, що тільки нозологічне (на відміну від синдромального й феноменологічного) виокремлення конкретного клінічного випадку дає можливість лікарю передбачати подальший розвиток захворювання зі своєчасним формуванням системи персоніфікованих лікувально-реабілітаційних заходів, які враховуватимуть актуальний стан пацієнта та найбільш вірогідні тенденції подальшого розвитку клінічної картини [3—5]. Відмова від подальшого розроблення механізмів патогенезу на засадах нозологічного підходу неминує призведе і до регресу рівня лікувально-реабілітаційних підходів — з етіопатогенетичного до симптоматичного.

Щодо кластеру ендегенних психозів з епізодичним перебігом, зупинення діагностичного пошуку на етапі визначення наявного у пацієнта афективно-маячного синдрому певною мірою обмежує вибір персоніфікованої терапії (як активної, так і підтримувальної). Адже патогенетичні зв'язки між афективною та маячною складовими частинами вищезазначеного синдрому при шизофренії, ШАР та АР мають принципові відмінності [1, 2]; це стосується і необхідних психофармакологічних та, в подальшому, психотерапевтичних втручань [4, 6].

В групі ендегенних психозів з епізодичним перебігом диференціально-діагностичним (і, відповідно, прогностичним) найважливішим критерієм ми вважаємо постманіфестні патоперсонологічні трансформації [7]. Всебічне вивчення цього аспекту клінічної картини дасть можливість впливати на динаміку та ознаки захворювання, які стають головною причиною зниження рівня соціальної адаптації в період ремісії. Серед чинників формування патоперсонологічних трансформацій при ендегенних психозах найменш дослідженою є психогенна (нозогенна) складова частина, пов'язана з особистісним реагуванням на хворобу (РНХ). Вивчення цього аспекту допоможе окреслити патоперсонологічні трансформації та визначити їх нозоспецифічність при ендегенних епізодичних психозах, з подальшим втіленням результатів у систему диференціальної діагностики та протидії соціальній дезадаптації, яка формується внаслідок впливу хвороби.

Мета дослідження: на ґрунті результатів порівняльного аналізу структури і типів реагування на хворобу та показників адаптивності/дезадаптивності встановити ознаки постманіфестних патоперсонологічних трансформацій у пацієнтів з шизофренією, шизоафективними розладами та афективними розладами у стані ремісії/інтермісії.

На базі КУ «Обласна клінічна психіатрична лікарня» ЗОР (м. Запоріжжя) було обстежено 312 пацієнтів, серед яких 102 особи із встановленим діагнозом «Шизоафективний розлад» (група 1), 102 пацієнти з діагнозами «Біполярний афективний розлад» (50 осіб) та «Рекурентний депресивний розлад» (52 особи), яких було об'єднано в групу 2 (АР), та 108 осіб з діагнозом «Шизофренія. Параноїдна форма. Епізодичний тип перебігу» (група 3). Діагностика вищезазначених захворювань була здійснена відповідно до Міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду (МКХ-10).

Група 1 мала такі характеристики: середній вік пацієнтів — $45,0 \pm 10,3$ роки; розподіл за статтю: 53 жінки та 49 чоловіків; тривалість захворювання — від 2-х до 35 років (середній показник — $16,8 \pm 8,3$ роки). Середній вік пацієнтів на момент початку захворю-

вання у виборці становив $28,2 \pm 7,6$ років. До моменту обстеження в анамнезі пацієнтів зафіксовано від 2-х до 32-х епізодів хвороби та пов'язаних з ними госпіталізацій, в середньому у виборці цей показник становив $11,9 \pm 6,8$ разів.

В групі 2 середній вік пацієнтів дорівнював $47,9 \pm 10,2$ роки; розподіл за статтю: 70 жінок та 32 чоловіки; тривалість захворювання у виборці була від 2-х до 40 років, середній показник — $14,4 \pm 8,6$ років. Середній вік пацієнтів на момент початку захворювання у виборці — $33,5 \pm 10,3$ роки. До моменту обстеження в анамнезі пацієнтів зафіксовано від 2-х до 31-го епізодів хвороби та пов'язаних з ними госпіталізацій, в середньому в групі 2 цей показник становив $6,9 \pm 5,0$ разів.

Група 3 мала такі характеристики: середній вік пацієнтів $39,0 \pm 9,7$ років; розподіл за статтю: 59 жінок та 49 чоловіків; тривалість захворювання від 2-х до 32, середній показник $13,5 \pm 8,1$ років. Середній вік пацієнтів на момент початку захворювання у виборці — $25,5 \pm 6,3$ роки. До моменту обстеження в анамнезі пацієнтів зафіксовано від 2-х до 18-ти епізодів хвороби та пов'язаних з ними госпіталізацій, в середньому у виборці цей показник становив $6,3 \pm 3,8$ разів.

Обов'язковими критеріями включення до вибірки були наявність стану клінічної ремісії з редукцією психотичної симптоматики та відсутність важкої соматичної та неврологічної патології. Всі пацієнти надали інформовану згоду на участь у дослідженні.

Основними методами дослідження були клініко-психопатологічний, патопсихологічний, клініко-анамнестичний та клініко-катамнестичний, а також медико-статистичний аналіз.

Клініко-психопатологічний метод було використано для підтвердження встановленого діагнозу за критеріями МКХ-10 та стану ремісії на момент дослідження.

Клініко-анамнестичний метод був застосований у вигляді поглибленого вивчення клініко-анамнестичних даних.

Клініко-катамнестичний метод становив аналіз медичної документації (амбулаторні карти), збирання даних за допомогою опитування пацієнта та його родичів і найближчого оточення.

Патопсихологічним методом було досліджено РНХ та рівень адаптивності за допомогою тестової методики ТООБЛ [8]. Результати обстеження становлять інтегральні клінічні висновки, які отримані під час аналізу кількісних даних окремих субшкал, що дозволяє вважати фінальні результати методики як якісні показники.

Статистичний аналіз даних було проведено методами клінічної та математичної статистики за допомогою програм MS Excel for Windows XP та SPSS 10.0.5 for Windows. Під час оброблення первинних даних було використано математичні методи: критерій узгодженості Колмогорова — Смирнова; оцінка дисперсій за кожною шкалою з використанням критерію рівності Левене. Статистичні відмінності між групами для кількісних даних, що мають нормальний розподіл та рівні дисперсії, було обчислено за *t*-критерієм Стюдента з використанням поправки Бонферроні під час проведення множинного порівняння незалежних груп. Під час оцінювання якісних ознак було застосовано метод аналізу довільних таблиць з обчисленням непараметричних статистичних критеріїв (критерій Пірсона χ^2 та критерій Стюдента *t*).

Під час порівняння кількісних показників особливостей РНХ виявлено, що група 1 характеризувалась найнижчим ($p < 0,01$) показником 3 (Анозогнозичний) типу РНХ, який дорівнював $8,10 \pm 6,79$ балів (в групах 2 та 3 — $12,56 \pm 10,53$ та $12,00 \pm 9,98$ балів відповідно). Також в групі 1 зафіксовано переважання над іншими групами порівняння ($p < 0,01$) показників І (Іпохондричний) типу РНХ — $10,12 \pm 7,41$ балів та М (Меланхолічний) типу — $10,76 \pm 8,65$ балів. Відповідні показники в групах 2 та 3 становили за І типом РНХ $6,69 \pm 5,44$ та $6,87 \pm 4,84$ бали, а за М типом — $6,97 \pm 5,95$ та $7,58 \pm 5,88$ балів відповідно. Структура РНХ в групі 2 характеризується вищими ($p < 0,01$), ніж у групах 1 та 3, показниками Е (Егоцентричний) та Д (Дисфоричний) типів РНХ: показник Е типу дорівнював в групі 1 — $9,47 \pm 7,51$ балів, в групі 2 — $14,61 \pm 8,84$ бали, та в групі 3 — $10,95 \pm 7,45$ балів; показник Д типу РНХ становив $7,29 \pm 6,96$, $10,97 \pm 8,29$ та $7,74 \pm 6,75$ балів відповідно. Показник С (Сенситивний) типу РНХ в групі 2 дорівнював $8,57 \pm 7,06$ балів — та був меншим, ніж показники в групі 1 ($13,55 \pm 10,40$ балів, $p < 0,01$) та групі 3 ($11,50 \pm 7,30$ балів, $p < 0,05$). В групі 3 виявлено переважання ($p < 0,05$) за показником А (Апатичний) типу РНХ ($8,27 \pm 7,68$ балів) над показниками групи 1 ($5,05 \pm 3,83$ бали) та групи 2 ($5,74 \pm 4,47$ балів). Під час порівняння показників, отриманих за Т (Тривожний) типом РНХ, виявлено статистично вірогідні відмінності ($p < 0,05$) між усіма групами порівняння, а саме: група 3 ($8,52 \pm 6,90$ балів) < група 1 ($10,99 \pm 7,64$ бали) < група 2 ($13,84 \pm 8,51$ балів).

Отримані показники обстеження наведено у табл. 1.

Таблиця 1. Кількісні характеристики типів реагування на хворобу у групах дослідження

Тип РНХ	Виразеність, бали		
	Група 1 (N = 102)	Група 2 (N = 102)	Група 3 (N = 108)
Г (Гармонійний)	$21,78 \pm 9,23$	$19,54 \pm 6,87$	$19,06 \pm 6,70$
Р (Ергопатичний)	$15,84 \pm 7,95$	$17,40 \pm 8,33$	$15,52 \pm 7,94$
З (Анозогнозичний)	$8,10 \pm 6,79^{**}$	$12,56 \pm 10,53$	$12,00 \pm 9,98$
Т (Тривожний)	$10,99 \pm 7,64^{*}$	$13,84 \pm 8,51^{*}$	$8,52 \pm 6,90^{*}$
І (Іпохондричний)	$10,12 \pm 7,41^{**}$	$6,69 \pm 5,44$	$6,87 \pm 4,84$
Н (Неврастенічний)	$8,92 \pm 7,09$	$7,90 \pm 6,67$	$7,39 \pm 5,64$
М (Меланхолічний)	$10,76 \pm 8,65^{**}$	$6,97 \pm 5,95$	$7,58 \pm 5,88$
А (Апатичний)	$5,05 \pm 3,83$	$5,74 \pm 4,47$	$8,27 \pm 7,68^{*}$
С (Сенситивний)	$13,55 \pm 10,40$	$8,57 \pm 7,06^{*}$	$11,50 \pm 7,30$
Е (Егоцентричний)	$9,47 \pm 7,51$	$14,61 \pm 8,84^{**}$	$10,95 \pm 7,45$
П (Паранояльний)	$6,08 \pm 5,41$	$8,18 \pm 7,82$	$8,16 \pm 7,43$
Д (Дисфоричний)	$7,29 \pm 6,96$	$10,97 \pm 8,29^{**}$	$7,74 \pm 6,75$

Примітки. N — кількість хворих; рівень статистичної вірогідності: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$

Під час подальшого аналізу отриманих результатів було встановлено показники адаптивності/дезадап-

тивності. В групі 1 виявлено 12 випадків «чистих» типів з першого блоку за ТООБЛ (адаптивні) та 17 випадків «змішаного» Р-3 типу, що разом становить 28,4 % контингенту. У пацієнтів з дезадаптивними типами РНХ (73 особи, 71,6 % обстежених) переважали типи з інтерпсихічною спрямованістю (третій блок за ТООБЛ) — 26 осіб (25,5 % контингенту), та «змішані» і «дифузні» клінічні варіанти, які одночасно містили типи РНХ з другого та третього блоків, з переважанням останнього — 28 осіб (27,5 %). Групу з інтрапсихічною спрямованістю РНХ (другий блок за ТООБЛ) становили 8 осіб (7,8 % контингенту). У 11 осіб (10,8 % контингенту) профіль РНХ містив типи обох дезадаптивних блоків з переважанням другого (інтрапсихічна спрямованість). Отже, в групі 1 серед контингенту з дезадаптивними типами РНХ клінічні варіанти з інтерпсихічною спрямованістю становили 74,0 %, а варіанти з інтрапсихічною спрямованістю — 26,0 %.

В групі 2 виявлено 34 випадки типів з першого блоку за ТООБЛ (адаптивні), як у вигляді «чистих», так і «змішаних» типів РНХ, що разом становить 33,3 % контингенту. У пацієнтів з дезадаптивними типами РНХ (68 осіб, 66,7 % обстежених) типи з інтерпсихічною спрямованістю (третій блок за ТООБЛ) переважали над типами з інтрапсихічною спрямованістю (другий блок за ТООБЛ) — і становили 29 осіб (28,4 % контингенту) та 21 (20,6 % контингенту) відповідно. «Змішані» і «дифузні» дезадаптивні клінічні варіанти, які одночасно містили РНХ з другого та третього блоків, становили 18 осіб (17,6 %), та за ознакою переважання інтра- або інтерпсихічної спрямованості були розподілені порівну — по 9 осіб (8,8 % контингенту). Отже, в групі 2, серед контингенту з дезадаптивними типами РНХ клінічні варіанти з інтерпсихічною спрямованістю становили 55,9 % (38 осіб), а варіанти з інтрапсихічною спрямованістю — 44,1 % (30 осіб).

В групі 3 виявлено 42 випадки «чистих» та «змішаних» типів РНХ, які належать до першого блоку за ТООБЛ (адаптивні), що разом становить 38,9 % контингенту. У пацієнтів з дезадаптивними типами РНХ (66 осіб, 61,1 % обстежених) виявлено типи з інтерпсихічною спрямованістю (третій блок за ТООБЛ) — 20 осіб (18,5 % контингенту), та «змішані» і «дифузні» клінічні варіанти, які одночасно містили типи РНХ з другого та третього блоків, з переважанням першого — 8 осіб (7,4 %). Група з інтерпсихічною спрямованістю РНХ (третій блок за ТООБЛ) становила 25 осіб (23,1 % контингенту). У 13 осіб (12,0 % контингенту) профіль РНХ містив типи обох дезадаптивних блоків з переважанням типів з третього блоку (інтерпсихічна спрямованість). Отже, в групі 3 серед контингенту з дезадаптивними типами РНХ клінічні варіанти з інтерпсихічною спрямованістю становили 57,6 %, а варіанти з інтрапсихічною спрямованістю — 42,4 %.

Під час оцінювання розподілу контингентів з дезадаптивними типами РНХ виявлено (табл. 2), що дезадаптивні типи з інтрапсихічною спрямованістю (другий блок за ТООБЛ) в групах 2 та 3 (44,1 % та 42,4 % контингенту відповідно) спостерігаються частіше ($\chi^2 = 6,065$, $p < 0,05$), ніж в групі 1 (26,0 % контингенту). Відповідно до цього частки пацієнтів, у яких наявні дезадаптивні типи РНХ з інтерпсихічною спрямованістю (третій блок за ТООБЛ), в групах 2 (55,9 % контингенту) та 3 (57,6 % контингенту) — є меншими ($\chi^2 = 6,065$, $p < 0,05$) порівняно з групою 1 (74,0 % контингенту).

Таблиця 2. Розподіл контингентів груп порівняння з дезадаптивними типами РНХ за інтра- та інтерпсихічною спрямованістю

Типи дезадаптивних РНХ	Група 1 (N = 73)		Група 2 (N = 68)		Група 3 (N = 66)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
З інтрапсихічною спрямованістю (другий блок за ТОБОЛ)	19*	26,0	30*	44,1	28*	42,4
З інтерпсихічною спрямованістю (третій блок за ТОБОЛ)	54*	74,0	38*	55,9	38*	57,6
Разом	73	100	68	100	66	100

Примітки: * — рівень статистичної вірогідності $p < 0,05$

Отже, в дослідженні визначено структуру і типи РНХ та показники адаптивності/дезадаптивності у пацієнтів з ендегенними психозами з епізодичним перебігом в станах ремісії/інтермісії та проведено їх порівняльний аналіз.

Під час порівняння кількісних показників клінічних типів РНХ виявлено, що група АР характеризується меншими ($p < 0,01$) показниками кількості З типу РНХ, але переважає ($p < 0,01$) за показниками І та М типів. Виявлені відмінності у структурі РНХ при АР можуть бути оцінені як ознака стійких постманіфестних патоперсоналогічних трансформацій з депресивними проявами субклінічного рівня та формуванням «депресивного стилю поведінки».

Структура РНХ при ШАР характеризується більш високими ніж при АР та шизофренії, показниками Е ($p < 0,01$), Д ($p < 0,01$) та Т типів ($p < 0,05$) РНХ, та найнижчим ($p < 0,05$) показником С типу РНХ. Виявлені відмінності у структурі РНХ при ШАР можуть бути оцінені як ознака стійких постманіфестних патоперсоналогічних трансформацій складної структури, до якої входять, зокрема, емоційна нестійкість та егоцентризм.

Особливості структури РНХ при шизофренії характеризуються переважанням ($p < 0,05$) А типу, що закономірно доповнюється низьким рівнем ($p < 0,05$) Т типу РНХ, та може бути кваліфіковано як ознака нозоспецифічних патоперсоналогічних трансформацій (емоційно-вольове зниження).

Ендегенні психози з епізодичним перебігом характеризуються дезадаптивним впливом на пацієнта, що підтверджується переважанням у пацієнтів дезадаптивних типів РНХ (71,6 % контингенту — при АР, 66,7 % — при ШАР та 61,1 % — при шизофренії), до яких входять клінічні варіанти РНХ, — як з інтра-, так і з інтерпсихічною спрямованістю.

У пацієнтів, що хворіють на ендегенні психози з епізодичним перебігом, наявний резерв особистісних адаптаційних можливостей. Це підтверджується тим, що серед хворих з дезадаптивними типами РНХ чималу частку становлять типи з інтерпсихічною спрямованістю (74,0 % контингенту при АР, 55,9 % обстежених при ШАР та 57,6 % при шизофренії), що є ознакою використання особистісних резервів у протистоянні негативному впливу захворювання. Вищезазначений резерв особистісних адаптаційних можливостей при АР є найбільшим, про що свідчить більша частка ($\chi^2 = 6,065$, $p < 0,05$) типів з інтерпсихічною спрямованістю в структурі дезадаптивних типів РНХ.

Характеристики РНХ та показники адаптивності/дезадаптивності при ендегенних психозах з епізодичним перебігом в період ремісії/інтермісії є ознакою стійких

постманіфестних патоперсоналогічних трансформацій та мають нозоспецифічні відмінності. Отримані дані можуть бути втілені у систему диференціальної діагностики та протидії соціальній дезадаптації, яка формується внаслідок впливу хвороби.

Список літератури

1. Підкоритов В. С., С. О. Сазонов Н. А., Байбарак Н. А. Особливості діагностики шизоафективного розладу серед спектра афективно-параноїдних станів // Медична психологія. 2014. Т. 9. № 3. С. 71—77. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mpsl_2014_9_3_16.
2. Santelmann H., Franklin J., Bußhoff J., Baethge C. Test-retest reliability of schizoaffective disorder compared with schizophrenia, bipolar disorder, and unipolar depression — a systematic review and meta-analysis // Bipolar Disord. 2015. Vol. 17. Issue 7. P. 753—768. DOI: 10.1111/bdi.12340.
3. Діагностичні критерії депресивних розладів на етапах надання медичної допомоги / Н. О. Марута, Т. В. Панько, В. Ю. Федченко [та ін.] // Український вісник психоневрології. 2017. Т. 25, вип. 1 (90). С. 135.
4. Психосоціальна і когнітивна терапія і реабілітація психічески больних. Практическое руководство : коллективная монография / под ред. И. Я. Гуровича, А. Б. Шмуклера. М. : Медпрактика-М, 2015. 420 с.
5. Мучник П. Ю., Снедков Е. В. Типичные врачебные ошибки в дифференциальной диагностике эндогенных психозов // Обозрение психиатрии и медицинской психологии. 2013. № 2. С. 32—36.
6. Thaler N. S., Sutton G. P., Allen D. N. Social cognition and functional capacity in bipolar disorder and schizophrenia // Psychiatry Research. 2014. Vol. 220(1—2). P. 309—14. DOI: 10.1016/j.psychres.2014.08.035.
7. Хомицький М. Є. Психопатологічні прояви ендегенних психозів у станах ремісії/інтермісії як предиспозиційний фактор персоналогічних трансформацій (компаративний аналіз) // Запорізький медичний журнал. 2018. Т. 20, № 5 (110). С. 696—700.
8. Психологическая диагностика отношения к болезни : пособие для врачей / Вассерман Л. И., Иовлев Б. В., Карпова Э. Б., Вукс А. Я. СПб.: СПб НИПНИ им. В. М. Бехтерева, 2005. 32 с.

Надійшла до редакції 22.05.2019 р.

ХОМИЦЬКИЙ Микола Євгенович, кандидат медичних наук, доцент кафедри психіатрії, психотерапії, загальної та медичної психології, наркології та сексології Запорізького державного медичного університету, м. Запоріжжя, Україна; e-mail: nhomitski@ukr.net

KNOMITSKYI Mykola, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Psychiatry, Psychotherapy, General and Medical Psychology, Narcology and Sexology of the Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine; e-mail: nhomitski@ukr.net

К. В. Шевченко-Бітенський

СОЦІАЛЬНЕ ФУНКЦІОНУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ГАЛЮЦИНАТОРНО-ПАРАНОЇДНИМИ РОЗЛАДАМИ ПРИ ЗМІШАНИХ ДЕМЕНЦІЯХ ТЯЖКОГО СТУПЕНЯ ВИРАЖЕНОСТІ

К. В. Шевченко-Битенский

Социальное функционирование пациентов с галлюцинаторно-параноидными расстройствами при смешанной деменции тяжелой степени выраженности

K. V. Shevchenko-Bitensky

Social functioning of patients with hallucinator-paranoid disorders in mixed dementia of heavy direction of expression

В дослідженні особливостей соціального функціонування пацієнтів зі змішаною деменцією тяжкого ступеня вираженості, ускладненою галюцинаторно-параноїдними розладами, взяли участь 56 пацієнтів. 27 хворих зі змішаною деменцією тяжкого ступеня вираженості увійшли в основну групу та 29 хворих зі змішаною деменцією без психотичних розладів увійшли в контрольну групу. Доведений більш виражений вплив на загальний рівень соціального функціонування когнітивного дефекту, ніж вплив власне психотичних розладів. Встановлений виражений негативний вплив психотичних розладів на функцію самообслуговування, спілкування, на ефективність і рівень участі в домашніх справах і виконання батьківської ролі.

Ключові слова: змішана деменція, галюцинаторні розлади, параноїдні розлади, соціальне функціонування, тяжкий ступень вираженості деменції

В исследовании особенностей социального функционирования пациентов со смешанной деменцией тяжелой степени выраженности, осложненной галлюцинаторно-параноидными расстройствами, приняли участие 56 пациентов. 27 больных со смешанной деменцией тяжелой степени выраженности составили основную группу и 29 больных со смешанной деменцией без психотических расстройств вошли в контрольную группу. Доказано более выраженное влияние на общий уровень социального функционирования когнитивного дефекта, чем влияния собственно психотических расстройств. Установлено выраженное негативное влияние психотических расстройств на функции самообслуживания, общения, на эффективность и уровень участия в домашних делах и исполнение родительской роли.

Ключевые слова: смешанная деменция, галлюцинаторные расстройства, параноидные расстройства, социальное функционирование, тяжелая степень выраженности деменции

In the study of the features of the social functioning of patients with mixed dementia of heavy direction of expression, complicated by hallucinatory-paranoid disorders, 56 patients took part. 27 patients with mixed dementia of heavy direction of expression, which comprised the main group and 29 patients with mixed dementia without psychotic disorders entered the control group. A more pronounced effect on the overall level of social functioning of a cognitive defect is brought up than the effect of psychotic disorders per se. A pronounced negative effect of psychotic disorders on the functions of self-care, communication, on the effectiveness and level of participation in household chores and the fulfillment of the parental role has been established.

Key words: mixed dementia, hallucinatory disorders, paranoid disorders, social functioning, heavy direction of expression

Актуальність дослідження зумовлена чималою поширеністю пацієнтів з деменцією [1, 2]. За оцінками експертів, зараз в світі налічується 35,6 млн осіб з деменцією [2, 3]. Ця кількість подвоїться до 2030 року, і більш ніж потроїться — до 2050 року [1, 2, 4]. Деменція є однією з найбільш актуальних проблем сучасної клінічної медицини, оскільки чинить серйозний інвалідизуючий вплив на осіб, які страждають на це захворювання, і нерідко має руйнівні наслідки для тих, хто здійснює догляд за ними, і членів їхніх сімей [2, 5, 6]. Широка глобальна поширеність деменції, її економічний вплив на сім'ї хворих, на осіб, які здійснюють догляд, а також пов'язані з нею стигматизація і соціальна ізоляція є однією з серйозних проблем суспільної охорони здоров'я [3, 6, 7]. Світове медичне співтовариство визнало необхідність вжиття належних заходів і внесення деменції до порядку денного суспільної охорони здоров'я [2, 8].

В цей час все більш очевидним стає підхід, що відображає вивчення психічної патології із залученням не тільки клініко-психопатологічних, а й соціально-середовищних і особистісних показників [1, 9, 10]. Показники соціального функціонування, поряд з клінічними даними, активно залучаються як діагностичні критерії. Соціальне функціонування пацієнтів з деменцією залежить від цілого комплексу клініко-соціальних і психологічних чинників, які вивчені недостатньо [4, 5, 7, 10].

Проблема соціального функціонування та якості життя пацієнтів з психічними розладами є однією з найбільш актуальних на сучасному етапі [2, 5, 7]. Акцент

надання психіатричної допомоги все більшою мірою зміщується в бік партнерства з пацієнтом; хворий стає повноправним учасником терапевтичного процесу, що потребує дедалі більшої уваги до його оцінки як самих лікувально-діагностичних і реабілітаційних заходів, так і змін в його житті, що відбуваються в зв'язку з ними [2, 6, 9, 10]. Подібні підходи дозволять якісно поліпшити надання психіатричної допомоги, створивши її всеосяжну модель.

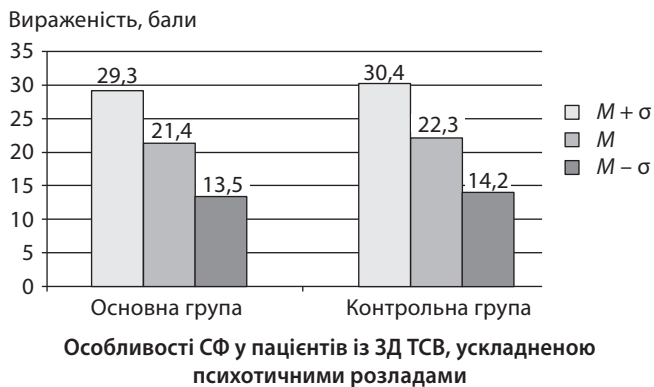
Мета дослідження — оцінка особливостей соціального функціонування пацієнтів з галюцинаторно-параноїдними розладами при змішаних деменціях тяжкого ступеня вираженості.

Вивчення особливостей соціального функціонування (СФ) хворих зі змішаною деменцією (ЗД) тяжкого ступеня вираженості (ТЗВ) було проведено на вибірці 27 хворих на хворобу Альцгеймера (ХА) з пізнім початком і судинним захворюванням головного мозку, ускладненою галюцинаторно-параноїдними розладами — F00.1 (1—2); F01.3 (1—2) (основна група). Як контрольна група в дослідженні брали участь 29 пацієнтів із ЗД ТЗВ (F00.1; F01.3) без психотичних розладів.

У дослідженні був використаний комплексний підхід, що реалізовували за допомогою клініко-психопатологічного методу, доповненого використанням таких шкал: шкала глобального функціонування (GAF); шкала обмеження життєдіяльності (WHO Psychiatric Disability Assessment Schedule — WHO/DAS); Брістольська шкала активності в повсякденному житті (BADL); шкала структурованого інтерв'ю «Оцінка ресурсу сімейної підтримки пацієнта»; шкала поведінкових розладів

(Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease Rating Scale — BEHAV-AD) [11—15].

Особливості глобального СФ хворих із ЗД ТСВ, ускладненою галюцинаторно-параноїдними розладами, порівняно з хворими контрольної групи, наведені на рисунку.



Аналіз глобального функціонування показав, що у хворих із ЗД ТСВ, ускладненою галюцинаторними і параноїдними розладами, величина глобального функціонування становить діапазон в $21,4 \pm 7,9$ балів [13,5—29,3] (при $P > 0,5$), а в контрольній групі — становить $22,3 \pm 8,1$ бала [14,2—30,4] (при $P > 0,5$) і характеризується погіршенням функціонування в соціальній і професійній сферах в межах від нездатності функціонування в окремих сферах життєдіяльності — до потреби в спостереженні для підтримки мінімальної особистої життєдіяльності. Цей факт свідчить про те, що у хворих з ЗД ТСВ на рівень загального соціального функціонування більшою мірою впливає вираженість когнітивного дефіциту, який за силою впливу на соціальне і професійне функціонування хворих цієї групи є сильнішим, ніж вплив психотичних розладів.

Аналіз результатів, отриманих за допомогою шкали WHO/DAS, дозволив визначити основні фактори обмеження життєдіяльності хворих з ЗД ТСВ, ускладненою галюцинаторно-параноїдними розладами (табл. 1).

Згідно з результатами вивчення факторів обмеження життєдіяльності хворих з ЗД ТСВ, ускладненою психотичними розладами, порівняно з хворими без психотичних розладів, можна констатувати, що у хворих ЗД ТСВ галюцинаторно-параноїдні розлади впливають на такі функції їхньої життєдіяльності:

— на функцію самообслуговування (поганий догляд за собою відповідно до соціальних норм і правил поведінки, ухилення від загальноприйнятих норм особистої гігієни і фізичного зовнішнього вигляду та ін.) (77,8 %). В контрольній групі хворих дисфункція самообслуговування спостерігалась в 52,0 % випадків ($p < 0,05$);

— на функцію спілкування (низький рівень соціальних контактів, комунікаційних умінь, готовності до спілкування та ін.) (85,2 %). У контрольній групі хворих дисфункція спілкування визначалась в 60,0 % випадків ($p < 0,05$).

— на ефективність і рівень участі в домашніх справах (низький рівень участі пацієнта в прийнятті сімейних рішень, в спілкуванні з близькими родичами і рідними, в участі в спільних соціальних і побутових (домашніх) справах) (81,5 %), тимчасом як в контрольній групі частка хворих з цією дисфункцією не перевищувала 60,0 % ($p < 0,05$);

— на ефективність і потребу виконання батьківської ролі (низька зацікавленість життям дітей, відсутність потреби в турботі про дітей, в спільному проведенні часу, в участі в інтересах дітей та ін.) (85,2 %), в контрольній групі — 60,0 % ($p < 0,05$).

Таблиця 1. Фактори обмеження життєдіяльності хворих з ЗД ТСВ, ускладненою галюцинаторними і параноїдними розладами

Фактори обмеження життєдіяльності	Основна група	Контрольна група
	% ± m%	
Шкала «Загальні поведінкові дисфункції»		
Самообслуговування	77,8 ± 9,3 *	52,0 ± 5,5
Інтереси та зайнятість	81,5 ± 9,7	76,0 ± 9,4
Діяльність в сім'ї і побуті	74,1 ± 8,8	68,0 ± 8,1
Спілкування й ізоляція	85,2 ± 10,4*	60,0 ± 6,9
Шкала «Виконання соціальних ролей»		
Участь в домашніх справах	81,5 ± 9,7*	60,0 ± 6,9
Виконання сімейної ролі	77,8 ± 9,3	68,0 ± 8,1
Виконання шлюбної ролі	88,9 ± 10,8	80,0 ± 9,9
Виконання шлюбної ролі поза шлюбом	11,1 ± 1,5	12,0 ± 1,9
Виконання батьківської ролі	85,2 ± 10,4*	60,0 ± 6,9
Соціальні контакти	81,5 ± 9,7	76,0 ± 9,4
Виконання професійної ролі 1	—	—
Виконання професійної ролі 2	88,9 ± 10,8	84,0 ± 10,3
Зацікавленість і поінформованість	88,9 ± 10,8	80,0 ± 9,9
Поведінка в нестандартних і складних умовах	88,9 ± 10,8	84,0 ± 10,3

Примітки: відмінності статистично вірогідні: * — при $p < 0,05$; ** — при $p < 0,01$

Аналіз інформативності виокремлених за допомогою шкали WHO/DAS основних факторів обмеження життєдіяльності хворих основної групи з ЗД ТСВ (при $p < 0,05$) наведений в таблиці 2.

Таблиця 2. Діагностичні коефіцієнти і міра інформативності виокремлених факторів обмеження життєдіяльності хворих основної групи з ЗД ТСВ, ускладненої психотичними розладами

Фактори обмеження життєдіяльності	Оцінка вираженості, бали	ДК	МІ
Дисфункція самообслуговування	≥ 3	-1,75	0,23
Дисфункція спілкування	≥ 3	-1,52	0,19
Дисфункція виконання батьківської ролі	≥ 3	-1,52	0,19
Дисфункція участі в домашніх справах	≥ 3	-1,33	0,14
Сума за сукупністю ознак		6,12	0,75

Примітки: ДК — діагностичний коефіцієнт; МІ — міра інформативності Кульбака

Найбільш інформативними факторами обмеження життєдіяльності хворих з ЗД ТСВ були визначені:

- дисфункція самообслуговування (ДК = -1,75, MI = 0,23, при $p < 0,03$);
- дисфункція спілкування (ДК = -1,52, MI = 0,19, при $p < 0,03$);
- дисфункція виконання батьківської ролі (ДК = -1,52, MI = 0,19, при $p < 0,03$);
- дисфункція участі в домашніх справах (ДК = -1,33, MI = 0,14, при $p < 0,05$).

Результати вивчення проведеного за допомогою шкали BADL дослідження факторів обмеження життєдіяльності хворих із ЗД ТСВ, ускладненою психотичними розладами, порівняно з хворими з ЗД ТСВ контрольної групи без психотичних розладів, наведені в таблиці 3.

Таблиця 3. Фактори обмеження життєдіяльності хворих із ЗД ТСВ

Фактори обмеження життєдіяльності	Основна група	Контрольна група
Приготування їжі	2,7 ± 0,2	2,7 ± 0,3
Вживання їжі	2,1 ± 0,4	1,8 ± 0,3
Приготування напоїв	2,5 ± 0,3	2,4 ± 0,3
Вживання напоїв	1,8 ± 0,2	1,6 ± 0,3
Одягання	2,6 ± 0,4 *	1,5 ± 0,3
Умивання	2,5 ± 0,4 *	1,5 ± 0,2
Чищення зубів	2,5 ± 0,3 *	1,4 ± 0,3
Прийняття ванни/душа	2,7 ± 0,3	2,5 ± 0,4
Користування туалетом	2,4 ± 0,3	2,2 ± 0,4
Пересування	1,4 ± 0,3	1,3 ± 0,2
Ходьба	1,9 ± 0,4	1,8 ± 0,3
Орієнтація в часі	2,5 ± 0,3	2,3 ± 0,4
Орієнтація в місці	2,7 ± 0,3 *	1,6 ± 0,4
Комунікація	2,7 ± 0,3	2,2 ± 0,4
Користування телефоном	2,4 ± 0,4	2,3 ± 0,4
Домашня робота / в саду	2,7 ± 0,3 *	1,7 ± 0,5
Здатність робити покупки	2,7 ± 0,3	2,4 ± 0,4
Розпорядження фінансами	2,6 ± 0,3	2,3 ± 0,3
Ігри/хобі	2,6 ± 0,4	2,3 ± 0,3
Користування транспортом	2,6 ± 0,3	2,2 ± 0,4

Примітки. Тут і далі: результати подано у форматі ($M \pm \sigma$), бали, де M — середня арифметична величина, σ — середнє квадратичне відхилення; * — відмінності статистично вірогідні при $p < 0,05$

Згідно з отриманими результатами, слід зазначити, що у хворих з ЗД ТСВ психотичні розлади впливають на навички та потребу в одяганні (порушення в діапазоні від одягання одягу в неправильному порядку, неохайності в одязі — до нездатності допомагати доглядачам в одяганні або відсутності бажання одягатися) (2,6 ± 0,4 бали), тимчасом як в контрольній групі порушення навичок одягання відповідають функціональ-

ному діапазону в 1,5 ± 0,3 бали ($p < 0,05$). Також було встановлено, що галюцинаторно-параноїдні розлади негативно впливали на навички та потребу в умиванні (2,5 ± 0,4 бали), в контрольній групі — 1,5 ± 0,2 бали ($p < 0,05$), чищенні зубів (2,5 ± 0,3 бали), в контрольній групі — 1,4 ± 0,3 бали ($p < 0,05$), а також на орієнтацію в місці (в діапазоні від порушення орієнтації в межах свого будинку, потреби в нагадуваннях — до невпізнання свого будинку і спроб його покинути) (2,7 ± 0,3 бали), в контрольній групі — 1,6 ± 0,4 бали ($p < 0,05$) та навички роботи по дому/саду (порушення в діапазоні від обмеженої участі в домашній роботі, навіть під наглядом — до нездатності/небажання брати участь в домашній роботі) (2,7 ± 0,3 бали), а в контрольній групі порушення цих навичок відповідають функціональному діапазону в 1,7 ± 0,5 балів ($p < 0,05$).

Особливості СФ пацієнтів з деменцією, ускладненою психозом, вивчали також в діаді «пацієнт — доглядач». Такий підхід вкрай важливий у вивченні цієї проблеми в зв'язку з недостатніми соціально-психологічними, професійними і соціально-побутовими можливостями пацієнтів з ЗД ТСВ.

Вивчення ресурсу сімейної підтримки хворих з ЗД ТСВ, ускладненою психотичними розладами, проведене за допомогою шкали структурованого інтерв'ю, та аналіз отриманих результатів (табл. 4) показав, що в групі хворих з ЗД ТСВ, ускладненою психотичними розладами, більше частка доглядачів з низьким ресурсом сімейної підтримки (40,7 %), в контрольній групі частка доглядачів з низьким ресурсом сімейної підтримки не перевищує груповий рівень в 20,0 % ($p < 0,05$). Також було встановлено, що в групі хворих з ЗД ТСВ без психотичних розладів — 40,0 % доглядачів з достатнім ресурсом сімейної підтримки, а в групі хворих з ЗД ТСВ з галюцинаторно-параноїдними розладами частка доглядачів з достатнім ресурсом сімейної підтримки не перевищує груповий рівень в 18,6 % ($p < 0,05$).

Таблиця 4. Ресурс сімейної підтримки хворих з ЗД ТСВ, ускладненою галюцинаторними і параноїдними розладами

Ресурси сімейної підтримки	Основна група	Контрольна група
Достатній	18,6 ± 1,9	40,0 ± 4,4*
Обмежений	40,7 ± 4,5	40,0 ± 4,4
Низький	40,7 ± 4,5*	20,0 ± 2,7

Основний фактор, що знижує ресурс сімейної підтримки в групі хворих з ЗД ТСВ, ускладненою психозом, пов'язаний з клінічними проявами деменції (виражені когнітивні порушення) і психозу (галюцинаторно-параноїдні розлади, що поєднуються з неадекватною поведінкою, розладами ритму сон/неспанья, станами збудження й апатії) (77,8 %, при $p < 0,01$).

Найбільш часті скарги доглядачів пов'язані:

- з відсутністю моральної і фізичної можливості постійно піклуватися про хворого родича;
- з фізичними та моральними обтяжливими турботами за хворим родичем;
- з непосильним моральним навантаженням на сім'ю через піклування за хворим;
- з відсутністю віри в позитивні перспективи лікування;
- з нестерпними моральними і фізичними умовами життя через піклування за хворим і т. под.

В контрольній групі зниження ресурсу сімейної підтримки, пов'язане з клінічними проявами деменції (виражені когнітивні порушення), спостерігалось в 40,0 % випадків ($p < 0,01$).

Згідно з результатами вивчення впливу основних психопатологічних розладів хворих з ЗД ТСВ на доглядачів, проведеного за допомогою шкали BEHAV-AD, (табл. 5), в основній групі хворих психопатологічні симптоми були виражені настільки, що здебільшого (62,9 %) дуже тривожили доглядачів, тимчасом як в контрольній групі — тільки в 40,0 % (ДК = 1,97, MI = 0,23, при $p < 0,05$).

Таблиця 5. Оцінка психопатологічних симптомів доглядачами у пацієнтів з ЗД ТСВ, ускладнених психотичними розладами

Найменування показників	Основна група	Контрольна група
Симптоми не турбують доглядача і безпечні для пацієнта	3,7 ± 0,9	8,0 ± 1,4
Симптоми несуттєво турбують доглядача і безпечні для пацієнта	7,4 ± 1,1	28,0 ± 3,2
Симптоми помірно турбують доглядача і безпечні для пацієнта	25,9 ± 2,7	24,0 ± 2,9
Симптоми дуже турбують доглядача і (або) нестерпні для пацієнта	62,9 ± 7,4*	40,0 ± 4,4

Примітка: * — відмінності статистично вірогідні при $p < 0,05$

Були виявлені помірний — помірно-важкий рівень дистресу доглядачів, пов'язаний з обманами сприйняття (ілюзії, зорові, слухові і тактильні галюцинації) ($3,9 \pm 0,6$ балів, при $p < 0,05$), апатією ($3,5 \pm 0,5$ балів, при $p < 0,01$), аномальною руховою активністю ($3,8 \pm 0,6$ балів, при $p < 0,05$), порушеннями сну і поведінки в нічний час ($3,6 \pm 0,6$ балів).

Отже, результати дослідження особливостей СФ серед пацієнтів з ЗД ТСВ, ускладненою галюциаторно-параноїдними розладами, дозволили зробити такі висновки.

1. Доведений більш виражений вплив на загальний рівень соціального функціонування когнітивного дефекту, ніж впливу власне психотичних розладів.

2. Встановлений виражений негативний вплив психотичних розладів на функцію самообслуговування, спілкування, на ефективність і рівень участі в домашніх справах і виконання батьківської ролі.

3. Визначений виражений вплив психотичних розладів на формування у хворих цієї групи обмежень їх життєдіяльності щодо орієнтації в місці, навичок самообслуговування, роботи по дому/саду.

4. Визначено, що 40,7 % доглядачів у пацієнтів з ЗД ТСВ, ускладненою галюциаторно-параноїдними розладами, характеризувались низьким ресурсом сімейної підтримки через виражені проблеми, пов'язані з клінічними проявами деменції і психозу.

Отже, отримані дані щодо СФ пацієнтів з ЗД ТСВ, ускладненою галюциаторно-параноїдними розладами, дозволяють виявити основні проблеми їх соціально-побутового функціонування і розробити мішені психосоціального впливу для пацієнтів цієї категорії.

Список літератури

1. The epidemiology and impact of dementia: current state and future trends. Geneva : World Health Organization; 2015. URL : https://www.who.int/mental_health/neurology/dementia/dementia_thematicbrief_epidemiology.pdf.
2. Актуальні питання геронтопсихіатрії : навчальний посібник / І. Я. Пінчук, В. В. Чайковська, Л. А. Стадник [та ін.]. Тернопіль : Термограф, 2010. 431 с.
3. Council of the European Union. Supporting people living with dementia: improve care policies and practice — council conclusions. Brussels; 2015. URL : <http://data.consilium.europa.eu/doc/document/ST-15055-2015-INIT/en/pdf>.
4. Жариков Г. А., Рощина И. Ф. Диагностика деменции альцгеймеровского типа на ранних этапах ее развития // Психиатрия и психофармакотерапия. 2001. Прилож. № 2. С. 23—27.
5. Марута Н. А. Восстановление социального функционирования — основная цель терапии депрессии // НейроNews: психоневрология и нейропсихиатрия. 2013. № 8 (53). С. 16—19.
6. Atherosclerosis, dementia, and Alzheimer disease in the Baltimore Longitudinal Study of Aging cohort / H. Dolan, B. Crain, J. Troncoso [et al.] // Ann. Neurol. 2010. Vol. 68. P. 231—240. DOI: 10.1002/ana.22055.
7. Wimo A., Prince M., World Alzheimer Report 2010. The Global Economic Impact of Dementia: London, 2010.
8. Левин О. С. Алгоритмы диагностики и лечения деменции. М. : Медпрессинформ, 2011. 186 с.
9. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease / McKhann G. M., Knopman D. S., Chertkow H. [et al.] // Alzheim. 2011. Vol. 7(3). P. 263—9. DOI: 10.1016/j.jalz.2011.03.005.
10. Common core principles for supporting people with dementia: a guide to training the social care and health workforce. Leeds, Skills for Care & Skills for Health, 2011. URL : https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/215562/dh_127587.pdf.
11. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої), третинної (високоспеціалізованої) та паліативної медичної допомоги. Деменція / за ред. А. О. Гаврилюк. К., 2016. 57 с.
12. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia / J. L. Cummings, M. Mega, K. Gray [et al.] // Neurology. 1994. Vol. 44(12). P. 2308—2314. DOI: 10.1212/wnl.44.12.2308.
13. Reisberg B., Auer S. R., Monteiro I. M. Behavioral pathology in Alzheimer's disease (BEHAVE-AD) rating scale // Int. Psychogeriatr. 1996. Vol. 8(3). P. 301—308. DOI: 10.1017/S1041610297003529.
14. Метод прогнозування медикаментозного комплайенса в психіатрії : методические рекомендации / НИПНИ им. В. М. Бехтерева : сост.: Н. Б. Лутова с соавт. СПб., 2007. 24 с.
15. WHO Psychiatric Disability Assessment Schedule (WHO/DAS) with a Guide to its Use. Geneva : WHO, 1988. 96 p. URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/40429>.
16. Reisberg, B., Auer S. R., Monteiro I. M. Behavioral pathology in Alzheimer's disease (BEHAVE-AD) rating scale // Int. Psychogeriatr. 1996. Vol.8(3). P. 301—308. DOI: 10.1017/S1041610297003529.

Надійшла до редакції 17.05.2019 р.

ШЕВЧЕНКО-БІТЕНСЬКИЙ Костянтин Валерійович, старший науковий співробітник Державної установи «Український науково-дослідний інститут медичної реабілітації та курортології Міністерства охорони здоров'я України», м. Одеса, Україна; e-mail: 380482@gmail.com

SHEVCHENKO-BITENSKYI Kostiantyn, Senior Researcher of the State Institution "Ukrainian Research Institute of Medical Rehabilitation and Resorts of the Ministry of Health of Ukraine", Odessa, Ukraine; e-mail: 380482@gmail.com

М. В. Шевчук, О. О. Циганенко, О. В. Тараненко, В. В. Крижевський, Б. М. Маньковський
ФАКТОРИ РИЗИКУ ВИНИКНЕННЯ ДЕПРЕСІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

М. В. Шевчук, О. О. Цыганенко, О. В. Тараненко, В. В. Крыжевский, Б. М. Маньковский
Факторы риска возникновения депрессии у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

М. V. Shevchuk, O. O. Tsyhanenko, O. V. Taranenko, V. V. Kryzhevskiy, B. M. Mankovskyi
The risk factors of depression in patients with type 2 Diabetes Mellitus

В цієї публікації наведені результати спостережного міжнародного дослідження для визначення факторів ризику виникнення депресії та оцінки їх впливу на життя у пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД) 2 типу. Мета роботи: дослідити фактори ризику депресії у хворих на ЦД 2 типу, орієнтуючись на результати проведеного дослідження. Відповідно до протоколу міжнародного дослідження INTERPRET-DD (International Prevalence and Treatment of Diabetes and Depression) у дослідженні взяли участь 190 пацієнтів різної статі. Як інструменти для діагностики депресії використовували адаптовані шкали: PHQ-9, PAID, WHO, MINI-6, шкала Гамільтона; а для вивчення історії ЦД 2 типу були опрацьовані дані з амбулаторних карт пацієнта за останні 15 років — збір анамнезу, проведення загального огляду; консультативний висновок психіатра, ендокринолога, хірурга кабінету діабетичної стопи, визначення рівня HbA1C, ліпидограми. Робота полягала у тандемній співпраці психіатра та ендокринолога, які спостерігали за рандомізованими пацієнтами протягом одного року, а також визначали тактику діагностики, лікування та розроблення превентивних заходів. Відповідно до критеріїв включення/невключення, рандомізовано 190 пацієнтів чоловічої та жіночої статі. Усі пацієнти були оглянуті психіатром, ендокринологом та прийняте єдине рішення щодо постановки діагнозу депресії, методів лікування. Відповідно до отриманих результатів, було встановлено, що факторами ризику виникнення депресії у пацієнтів з ЦД 2 типу є часті епізоди гіпо- та гіперглікемії, високий рівень соматичної патології в анамнезі, вік пацієнтів, низький рівень освіти, відсутність роботи, нестабільний фінансовий дохід, сімейний стан, наявність депресії в сімейному анамнезі.

Ключові слова: цукровий діабет, депресія, фактори депресії, антидепресанти

В данной публикации приведены результаты наблюдательного международного исследования для определения факторов риска возникновения депрессии и оценки их влияния на жизнь у пациентов с сахарным диабетом (СД) 2 типа. Цель работы: исследовать факторы риска депрессии у больных с СД 2 типа, ориентируясь на результаты проведенного исследования. В соответствии с требованиями выполнения протокола международного исследования INTERPRET-DD (International Prevalence and Treatment of Diabetes and Depression), в исследовании приняли участие 190 пациентов разного пола. В качестве инструментов для диагностики депрессии использовали адаптированные шкалы PHQ-9, PAID, WHO, MINI-6, шкала Гамильтона; а для изучения истории СД 2 типа были обработаны данные из амбулаторных карт пациентов за последние 15 лет, сбор анамнеза, проведение общего осмотра; консультативное заключение психиатра, эндокринолога, хирурга кабинета диабетической стопы, определение уровня HbA1C, липидограммы. Работа заключалась в тандемном сотрудничестве психиатра и эндокринолога, которые наблюдали за рандомизированными пациентами на протяжении одного года, а также определяли тактику диагностики, лечения и разработку превентивных мероприятий. В соответствии с критериями включения/невключения, было рандомизировано 190 пациентов мужского и женского пола. Все пациенты были осмотрены психиатром, эндокринологом и принято единое решение относительно постановки диагноза депрессии, методов лечения. Согласно полученным результатам, было определено, что факторами риска возникновения депрессии у пациентов с СД 2 типа являются частые эпизоды гипогликемии, высокий уровень соматической патологии в анамнезе, возраст пациентов, низкий уровень образования, отсутствие работы, нестабильный финансовый доход, семейное положение, наличие депрессии в семейном анамнезе.

Ключевые слова: сахарный диабет, депрессия, факторы депрессии, антидепрессанты

The results of prospective international research for risk factors determining of depression and assessing their impact on life in patients with type 2 Diabetes Mellitus (DM) were described in this article. Aims: To study risk factors of depression in patients with type 2 DM, based on results of conducted research. Materials and methods: according to study requirements of international research INTERPRET-DD (International Prevalence and Treatment of Diabetes and Depression), 190 patients different sex were randomized. Adapted scales PHQ-9, PAID, WHO, MINI-6, Hamilton Score were used as materials for depression diagnostic; processed data from patients Medical History for the last 15 years, anamnesis, physical examination, consulting by psychiatrist, endocrinologist, podiatrist, HbA1C and Lipid profile measuring. The work consisted of tandem collaboration between a psychiatrist and an endocrinologist, who monitored randomized patients for one year, and also determined the tactics of diagnosis, treatment, and the development of preventive measures.

According to received results, the follow risk factors of depression in patients with type 2 DM were frequent episodes of hypohyperglycemia, high level of concomitant diseases in anamnesis, patient's age, low education level, job absence, unstable family income, family status, presence of depression in family anamnesis.

Key words: diabetes mellitus, depression, depression factors, antidepressant

На сьогоднішній день є чимала кількість досліджень, присвячених вивченню депресивних станів у пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД), де аналізують цю проблему з використанням епідеміологічного, патогенетичного та психологічного підходів. Отже,

за даними літератури, поширеність депресії серед пацієнтів з ЦД становить приблизно 26 %.

Однак проблема клінічного вивчення депресії у пацієнтів з ЦД залишається актуальною та далекою від свого розв'язання [1].

Беручи до уваги статистичні дані, на сьогоднішній день в Україні зафіксовано понад 1 млн пацієнтів, хворих на ЦД, і на жаль, спостерігається лише позитивна

тенденція до приросту щороку. А щодо депресії — то вона залишається однією з центральних проблем сучасної психіатрії, що зумовлено її чималою поширеністю серед інших ендогенних захворювань, а також поліморфізмом симптоматики, який наразі висуває нові завдання для науковців та клініцистів [2, 8]

Лікування депресивних станів у пацієнтів з ЦД також залишається одним із маловідомих аспектів проблеми надання допомоги хворим цього контингенту.

Мета: дослідити фактори ризику депресії у хворих на ЦД 2 типу, орієнтуючись на отримані результати з когорт пацієнтів України, беручи за модель протокол міжнародного дослідження INTERPRET-DD.

Зважаючи на актуальність проблеми, під плеядою Association for the Improvement of Mental Health Programmes протягом 2015—2018 рр. стартувало дослідження для вивчення коморбідності хронічних захворювань, як-от депресія та ЦД 2 типу. На участь у проєкті надали згоду 14 країн (включно з Україною) з чотирьох континентів світу. Сайт в Україні був представлений кафедрою діабетології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (НМАПО імені П. Л. Шупика) на базі Київської міської клінічної лікарні № 6 (КМКЛ № 6).

Обстежували хворих віком 18—65 років, у яких був діагностований ЦД 2 типу більше ніж 12 місяців до моменту залучення у дослідження. Не залучали у дослідження [7]:

1) пацієнтів з важкою супутньою соматичною патологією, яка загрожувала їхньому життю (наприклад, перенесене гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК) за останні 6 місяців, рак будь-якої стадії);

2) хворих, які не могли самостійно заповнити матеріали дослідження через когнітивні порушення або порушення мовлення;

3) стаціонарних хворих, або тих, у яких було заплановано госпіталізацію (якщо це тільки не мало стосунку до лікування ЦД);

4) вагітних або жінок, які народжували протягом останніх 6 місяців;

5) пацієнтів з клінічно діагностованою алкогольною або наркотичною залежністю (не беручи до уваги тютюнопаління);

6) хворих з наявністю в анамнезі діагнозу шизофренії

Інструментами дослідження були адаптовані шкали діагностики депресії PHQ-9, WHO, PAID, MINI-6, шкала Гамільтона (українською та російською мовами); пацієнт сам обирав мову, зручну для його спілкування, розуміння та тлумачення. Для оцінювання історії розвитку ускладнень ЦД 2 типу використовували дані з амбулаторної картки пацієнта за останні 15 років; збір анамнезу, антропометричне вимірювання (зріст, маса тіла, обчислення індексу маси тіла), вимірювання артеріального тиску; лабораторні результати: HbA1C, ліпідограми; діагностика полінейропатії, а також консультація психіатра, ендокринолога, хірурга кабінету діабетичної стопи. Всі отримані результати були занесені до персональної форми пацієнта.

Діагностичні шкали PHQ-9, WHO, PAID видавали кожному рандомізованому пацієнту для ознайомлення, заповнення, та у разі виникнення незрозуміlostей щодо запитань чи завдань — здійснювали тлумачення суті їх формулювання.

Відповідно до вимог протоколу дослідження, до початку діагностики пацієнт повинен був надати

та підписати інформовану згоду, бланк якої затверджений Комісією з питань етики при лікувально-профілактичному закладі. Шкали PHQ-9, WHO, PAID — видавали безпосередньо пацієнту для заповнення. Інші шкали (шкала MINI-6, шкала Гамільтона) заповнював лікар-психіатр безпосередньо під час консультації (діалогу) пацієнта.

Що стосується історії ЦД 2 типу, то лікар-ендокринолог здійснював збір анамнезу, загальний огляд, оцінення записів у амбулаторній карті щодо діабетичних ускладнень, серцево-судинних захворювань, патології щитовидної залози, цереброваскулярних захворювань тощо, проведення забору матеріалу для визначення рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA1C) та профілю ліпідограми.

Підсумовуючи усі отримані результати, встановлювали діагноз відповідно до Міжнародної класифікації хвороб 10 перегляду (МКХ-10), а згідно з протоколом, ще і відповідно до Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders IV (DSM-IV), яка дає можливість встановити діагноз великого депресивного розладу (Major Depressive Disorder, MDD). Саме MDD оцінювали як поточний, рекурентний (протягом останніх двох тижнів), та той, що відбувався протягом життя.

Статистичний аналіз даних проводили за допомогою стандартних методів оцінки з використанням непараметричних тестів на базі цифрових програм статистичного аналізу R programming (3.6.0) та програми SPSS 25 версії (Statistical Package for the Social Sciences). Статистично вірогідною вважали різницю при $p < 0,05$.

Аналіз загальних характеристик усіх пацієнтів (190 осіб), з них 115 жінок (60,35 %) та 75 чоловіків (39,47 %), показав, що основним фактором виникнення депресії були часті епізоди гіпо- та гіперглікемії у пацієнтів (100 % випадків), наявність соматичної патології в анамнезі, вік пацієнтів 54 роки ($53,76 \pm 7,053$) (рис. 1), рівень освіти, сімейний стан, фінансова забезпеченість (на запитання щодо фінансового забезпечення всі пацієнти відповіли про його наявність і достатність, враховуючи пільги та соціальні виплати), наявність депресії в сімейному анамнезі (табл. 1)

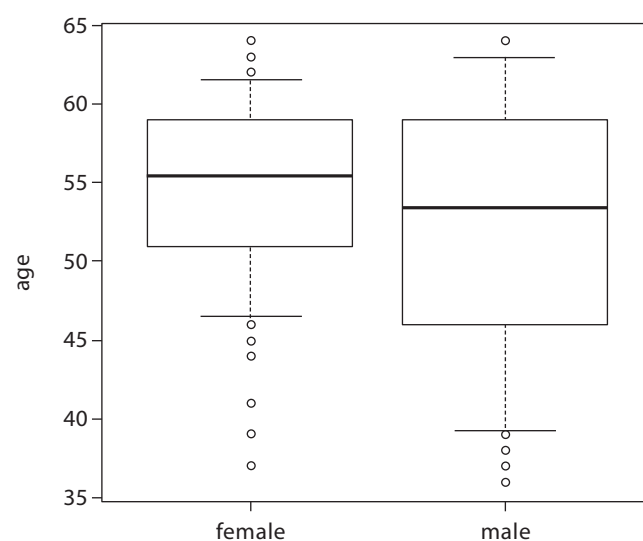


Рис. 1. Розподіл пацієнтів за віком та статтю

Таблиця 1. Розподіл пацієнтів відповідно до встановлених факторів ризику депресії.

Показник	n	%
Стать		
жінки	75	39,47
чоловіки	115	60,35
Середній вік, роки	54 (53,76 ± 7,053)	
Тривалість діабету, роки	9,5 (9,57 ± 3,58)	
Рівень освіти		
початкова	24	12,6
середня	81	42,63
вища	85	44,74
Сімейний стан		
одружені	102	53,68
розлучені	25	13,16
овдовіли	34	17,89
незареєстровані стосунки	29	15,26
Фінансовий дохід		
забезпечені	185	97,37
незабезпечені	5	2,63
Наявність праці		
пенсіонери (не працюють)	27	14,21
працевлаштовані	163	85,79
Депресія в сімейному анамнезі		
немає відомостей про спадковість ЦД	113	59,47
наявність ЦД: у родичів першої лінії	25	13,16
у родичів другої лінії	50	26,32
у родичів першої та другої лінії	2	1,02

З урахуванням усіх предикторів та отриманих клініко-діагностичних даних, усі пацієнти були поділені на три групи (табл. 2), відповідно до тривалості ЦД 2 типу (рис. 2), після опрацювання даних, зафіксованих в амбулаторних картках пацієнтів.

До першої групи увійшли 35 пацієнтів із середньою тривалістю ЦД 2 типу $4,14 \pm 0,94$ роки; до групи 2 — відібрано 69 пацієнтів (середня тривалість — ЦД $8,35 \pm 1,39$ роки; до групи 3 відібрано 86 осіб (середня тривалість — $12,28 \pm 1,72$ роки).

Найчисельнішою групою виявилася група пацієнтів з ЦД 2 типу, тривалість захворювання якого становила понад 11 років. До цієї групи ввійшли 79 (41,6 %) осіб.

Найменша кількість пацієнтів була у групі з тривалістю захворювання до 5 років — 38 (20 %) пацієнтів.

Таблиця 2. Аналіз виявлення депресії за тривалістю ЦД 2 типу серед чоловіків та жінок

Тривалість ЦД 2, роки	PHQ-9, бали									
	0—4		5—9		10—14		15—19		20—27	
	чоловіки	жінки	чоловіки	жінки	чоловіки	жінки	чоловіки	жінки	чоловіки	жінки
1—5	2	2	10	10	7	5	1	—	—	1
6—10	4	1	21	29	5	10	1	2	—	—
понад 11	6	7	12	24	6	19	1	4	—	—
Усього	12	10	43	63	18	34	2	7	—	1

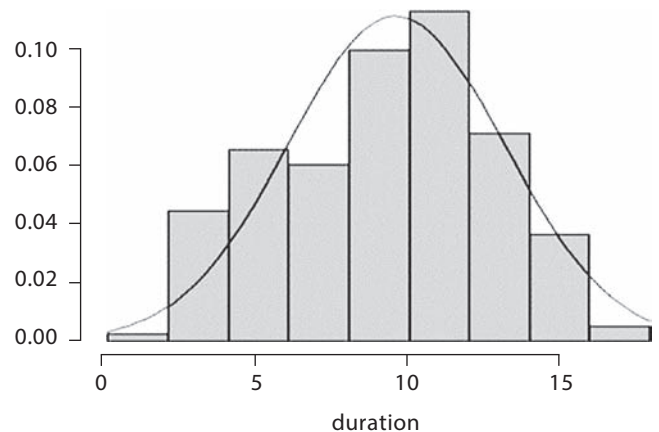


Рис. 2. Графічне відображення розподілу тривалості ЦД2 у пацієнтів

Орієнтуючись на отримані результати анкетування за шкалою PHQ-9, ми з'ясували, що найбільша кількість пацієнтів, відповівши на запитання, показала суму балів від 5 до 14, що за інтерпретацією шкали відповідає легкому та помірному рівню депресії.

Отже, лікар-психіатр призначав відповідне лікування щодо психіатричного статусу пацієнта: вид та кількість сеансів психотерапії, антидепресантів, протитриповних засобів за потребою. Так само лікар-ендокринолог здійснював контроль компенсації діабету, його ускладнень, корекцію попередньої цукрознижуючої терапії, додаткові призначення стосовно лікування іншої соматичної патології (артеріальної гіпертензії, патології щитовидної залози тощо).

З урахуванням усіх отриманих результатів визначено низку факторів предиспозиції до депресивної симптоматики на фоні ЦД 2 типу: часті епізоди гіпотирозу та гіперглікемії, наявність супутньої соматичної патології (разом з патологією щитовидної залози), вік пацієнта, відсутність роботи при збереженій працездатності, низький рівень освіти, нестабільний фінансовий дохід, сімейний стан, наявність депресії в сімейному анамнезі.

Отже, продемонстрований результат спостережного дослідження дає змогу клініцистам, а власне лікарям загальної практики, сімейним лікарям та лікарям-ендокринологам, звернути увагу та своєчасно виявити пацієнтів з депресивною симптоматикою та розробити власний підхід до лікування таких пацієнтів задля попередження ускладнень ЦД.

Список літератури

- Angold A., Costello E. J., Worthman C. M. Puberty and depression: the role of age, pubertal status or pubertal timing // Psychol. Med., 1998. Vol. 28. P. 51—61. PMID: 9483683.
- Осуховська О. С., Степанова Н. М. Стратегічна парадигма розвитку охорони психічного здоров'я в Україні // Архів психіатрії. 2014. Т. 20, № 2. С. 11 — 15.
- Shikhman A. R., Brinson D. C., Valbracht J., Lotz M. K. Cytokine regulation of facilitated glucose transport in human articular chondrocytes // J Immunol. 2001 Dec; 167(12): 7001—8. DOI: 10.4049/jimmunol.167.12.7001.
- Shane M. Coleman, and Wayne Katon. Treatment Implications for Comorbid Diabetes Mellitus and Depression // Psychiatric Times. 2013. January 18. Vol. 30, Issue: 1. URL : <https://www.psychiatrictimes.com/major-depressive-disorder/treatment-implications-comorbid-diabetes-mellitus-and-depression>.

5. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes. 2018 // Diabetes Care. 2018. Vol. 41 (Suppl. 1). P. 1—2. DOI: 10.2337/dc18-Sint01.

6. Zheng Y., Ley S. H., Hu F. B. Global Etiology and Epidemiology of type 2 Diabetes Mellitus and its complications // Nat. Rev. Endocrinol. 2018. Vol. 14(2). P. 88—98. DOI:10.1038/nrendo.2017.151.

7. The INTERPRET-DD study of diabetes and depression: a protocol / Lloyd C. E., Sartorius N., Cimino L. C. [et al.] // Diabet Med. 2015 Jul; 32(7): 925—34. DOI: 10.1111/dme.12719.

8. Динаміка психічного здоров'я населення України в період 2008—2012 рр. та перспективи розвитку психіатричної допомоги країни / І. Я. Пінчук, Р. М. Богачев, М. К. Хобзей, О. О. Петриченко // Архів психіатрії. 2013. Т. 19, № 1 (72). С. 11—17.

9. Consensus document on European brain research / Olsen J., Baker M., Freund T. [et al.] // Journal Neurological Neurosurgery Psychiatry. 2006 Aug; Vol. 77 Suppl. 1: i1-49. PMID: 16845120.

10. Standards of Medical Care in Diabetes — 2017 / American Diabetes Association // Diabetes Care. 2017. Vol. 40, Suppl. 1. URL: https://professional.diabetes.org/files/media/dc_40_s1_final.pdf.

11. Prevalence of Depression in Individuals With Impaired Glucose Metabolism or Undiagnosed Diabetes / Nouwen A., Nefs G., Caramlau I. [et al.] // Diabetes Care. 2011. Vol. 34. P. 752—762. DOI: 10.2337/dc10-1414.

12. Lustman P. J., Penckofer S. M., Clouse R. E. Recent Advances in Understanding Depression in Adults with Diabetes // Curr. Diab. Rep. 2007. Vol. 7, No. 2. P. 114—122. PMID: 17425915.

13. Mental disorders among persons with Diabetes — Results from the World Mental Health Surveys / Lin E. H., Von Korff M. V., Alonso J. [et al.] // Psychosom. Res. 2008. Vol. 65. P. 571—580. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2008.06.007.

14. Дедов И. И. Сахарный диабет — опаснейший вызов мировому сообществу // Вестник РАМН. 2012. № 1. С. 7—13.

15. Блейхер В. М., Крук И. В., Боков С. Н. Клиническая патопсихология : руководство для врачей и клинических психологов. СПб. : МОДЭК, МПСИ, 2009. 624 с.

16. The Problem Areas in Diabetes (PAID) scale: psychometric evaluation survey in a Greek sample with type 2 diabetes / Papathanasiou A., Koutsovasilius A., Shea S. [et al.] // J. Psychiatr. Ment. Health Nurs. 2014, May. Vol. 21(4). P. 345—353. DOI: 10.1111/j.1365-2850.2012.01875.x.

17. IDF Diabetes Atlas / International Diabetes Federation. 8th ed. Brussels : IDF, 2017.

18. Roy T., Lloyd C. E. Epidemiology of depression and diabetes: a systematic review // J Affect Disord 2012;142 Suppl: S8—21. DOI: 10.1016/S0165-0327(12)70004-6.

19. The association between depression and health-related quality of life in people with type 2 diabetes: a systematic literature review / Ali S., Stone M., Skinner T. C. [et al.] // Diabetes Metab Res Rev 2010; 26: 75—89. DOI: 10.1002/dmrr.1065.

20. Depression in adults with a chronic physical health problem. Treatment and Management. NICE Clinical Guidelines, No. 91. 2010.

21. Screening and case finding for major depressive disorder using the Patient Health Questionnaire (PHQ-9): a meta-analysis /

Moriarty A. S., Gilbody S., McMillan D. [et al.] // Gen Hosp Psychiatry 2015; 37: 567—76. DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2015.06.012.

22. Денисенко М. М. Патопсихологические механизмы формирования суицидального поведения у больных экзогенными и эндогенными депрессиями // Медицинская психология. 2010. Т. 5. № 3 (19). С. 55—61.

23. Состояние и пути улучшения реабилитации больных психическими заболеваниями в психиатрических ЛПЗ г. Киева / В. Д. Мишиев, Л. М. Барановская, Д. С. Лебедев, И. С. Дубинин // Психічне здоров'я. 2012. № 3 (36). С. 83—86.

24. Мішиєв В. Д. Депресивні розлади: критерії діагностики, основні клінічні прояви та методи терапії. К. : Вид-во Київськ. мед. академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика, 2002. 46 с.

Надійшла до редакції 17.05.2019 р.

ШЕВЧУК Мар'яна Володимирівна, аспірант кафедри діабетології Національної медичної академії післядипломної освіти (НМАПО) імені П. Л. Шупика, лікар-ендокринолог Територіального медичного об'єднання (ТМО) «Психіатрія» у місті Києві, Україна; e-mail: marishe.23@gmail.com

ЦИГАНЕНКО Олександр Олегович, лікар-хірург кабінету діабетичної стопи на базі Київської міської клінічної лікарні № 6 (КМКЛ № 6), аспірант кафедри загальної та невідкладної хірургії НМАПО імені П. Л. Шупика

ТАРАНЕНКО Олена Володимирівна, лікар-психіатр ТМ «Психіатрія» у м. Києві, Україна

КРИЖЕВСЬКИЙ Вадим Віталійович, доктор медичних наук, завідувач кафедри загальної та невідкладної хірургії НМАПО імені П. Л. Шупика, головний лікар КМКЛ № 6, м. Київ, Україна

МАНЬКОВСЬКИЙ Борис Микитович, доктор медичних наук, професор, член-кореспондент Національної академії медичних наук України, завідувач кафедри діабетології НМАПО імені П. Л. Шупика, м. Київ, Україна

SHEVCHUK Mariana, Postgraduate Student of the Department of Diabetology of the Shupyk's National medical Academy of Postgraduate Education (NMAPE), Physician-endocrinologist of the Territorial medical Association (TMA) "Psychiatry" in Kyiv City, Ukraine; e-mail: marishe.23@gmail.com

TSYHANENKO Oleksandr, Physician-surgeon in the diabetic foot cabinet at the Kyiv City Clinical Hospital No. 6, Postgraduate Student of the Department of general and emergency surgery of the Shupyk's NMAPE, Kyiv, Ukraine

TARANENKO Olena, Physician-psychiatrist of the TMA "Psychiatry" in Kyiv City, Ukraine

KRYZHEVSKYI Vadym, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of general and emergency surgery of the Shupyk's NMAPE, Head Physician of the Kyiv City Clinical Hospital No. 6, Kyiv, Ukraine

MANKOVSKYI Borys, Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Head of the Department of Diabetology of the Shupyk's NMAPE, Kyiv, Ukraine

УДК 616.853-073.97

В. В. Сухоруков, Л. П. Забродіна, Ю. В. Бовт
КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК: ІНСОМНІЯ У ХВОРОГО НА СИНДРОМ ДАУНА
У ПОЄДНАННІ З СИМПТОМАТИЧНОЮ ЕПІЛЕПСІЄЮ

В. В. Сухоруков, Л. П. Забродіна, Ю. В. Бовт
Клинический случай: инсомния у больного синдромом Дауна
в сочетании с симптоматической эпилепсией

V. V. Sukhorukov, L. P. Zabrodina, Yu. V. Bovt
Clinical case: insomnia in a patient with down syndrome with symptomatic epilepsy

У роботі наведено клінічний випадок безсоння у пацієнта з синдромом Дауна на тлі симптоматичної епілепсії.

Проведена денна реєстрація електроенцефалограми і нічна полісомнографія з відеомониторингом. Показано, що у хворого, при відсутності нападів у денний час доби, на тлі протиепілептичної терапії, спостерігалися нічні парціальні напади з міоклонічними судомами м'язів обличчя, фіксацією очних яблук догори, ретроградною амнезією, які супроводжувалися наявністю фокальних патологічних змін у лобових відведеннях без вторинної генералізації.

Внаслідок перегляду схеми лікування встановлено, що причиною розвитку інсомнії у цього хворого були виявлені нічні парціальні короточасні епілептичні напади, що потребує введення полісомнографічного дослідження у протокол обстеження хворих цієї категорії.

Ключові слова: електроенцефалограма, безсоння, епілепсія

В работе представлен клинический случай бессонницы у пациента с синдромом Дауна на фоне симптоматической эпилепсии.

Проведена дневная регистрация электроэнцефалограммы и ночная полисомнография с видеомониторингом. Показано, что у больного, при отсутствии приступов в дневное время суток, на фоне противоэпилептической терапии, отмечаются ночные парциальные приступы с миоклоническими судорогами мышц лица, фиксацией глазных яблок вверх, ретроградной амнезией, сопровождающиеся наличием фокальных патологических изменений в лобных отведениях без вторичной генерализации.

В результате пересмотра схемы лечения установлено, что причиной развития инсомнии у данного больного были выявленные ночные парциальные кратковременные эпилептические приступы, что требует включения полисомнографического исследования в протокол обследования больных данной категории.

Ключевые слова: электроэнцефалограмма, бессонница, эпилепсия

The paper presents a clinical case of insomnia in a patient with Down syndrome on the background of symptomatic epilepsy.

The daytime EEG registration and night-sleep polysomnography with video monitoring was conducted. It was shown that the patient, in the absence of seizures during the daytime, against the background of anti-epileptic therapy, has nighttime focal seizures with myoclonic facial cramps, fixation of the eyeballs upwards, retrograde amnesia, accompanied by focal pathological changes in frontal leads without secondary generalization.

As a result of the treatment plan revision, it was established that the cause of insomnia in this patient was identified nightly partial short-term epileptic seizures, which requires the inclusion of a polysomnographic study in diagnostic protocol of this patients category.

Keywords: electroencephalogram, insomnia, epilepsy

У теперішній час проблема діагностики та лікування інсомнії не втрачає своєї актуальності, незважаючи на численні дослідження, присвячені цьому питанню. Крім істотного впливу на якість життя пацієнта, успішність, продуктивність, безсоння залишається фактором ризику розвитку деяких неврологічних і психічних хвороб, а також серцево-судинних захворювань, синдрому хронічного болю, цукрового діабету, ожиріння і бронхіальної астми [1].

Відповідно до третього видання Міжнародної класифікації розладів сну (ICSD-3), безсоння характеризується розладами засинання, безперервності й якості нічного сну, в умовах адекватних обставин відпочинку, що призводять до розвитку денної сонливості, порушень денного неспання. Ці симптоми можуть негативно вплинути на здоров'я, якість життя, успішність, підвищити ризик дорожньо-транспортних пригод, знизити продуктивність праці, посилити дратівливість і збільшити денну сонливість. Безсоння також вважають фактором ризику медичних проблем, як-от серцево-судинні захворювання, синдром хронічного болю, депресія, неспокій, цукровий діабет, ожиріння і бронхіальна астма [2].

З огляду на останні статистичні дані, приблизно 30 % населення земної кулі страждають на безсоння, у 10 % виявлені розлади денного неспання, асоційовані з порушенням нічного сну. За даними Paul P. Doghramji,

Milton Erman, в повсякденній клінічній практиці скарги на порушення сну висловлюють до 50 % пацієнтів, що приходять у кабінет лікаря первинної медичної допомоги. Однак, тільки у 5 % випадків ці скарги є основними, у 26 % пацієнтів ці скарги вторинні і близько 65 до 70 % не скаржаться на безсоння за її наявності [3].

В останні роки спостерігається збільшення поширеності хронічного безсоння до 10 % у промислово розвинених європейських країнах (рис. 1), поряд зі збільшенням частоти використання снодійних препаратів [4].

Таблиця 1. Поширеність інсомнії у промислово розвинених європейських країнах [за 4]

Країна	Частота використання снодійних препаратів
Франція	19,0
Німеччина	5,70
Англія	5,80
Норвегія	15,50
Іспанія	6,40
Італія	7,00
Угорщина	9,00
Фінляндія	11,70
Швеція	10,50

Незважаючи на відсутність чітких статистичних даних про поширеність в Україні за останні кілька років, ми можемо бачити випадки безсоння неорганічного і органічного походження у повсякденній клінічній практиці.

Надаємо клінічний випадок пацієнта віком 21 рік, з синдромом Дауна, раніше встановленим діагнозом: симптоматична епілепсія. Скарги під час звернення на втрату свідомості з тоніко-клонічними судомими кінцівкам, прикушуванням язика, мимовільним сечовипусканням, на розлади сну. Перший напад спостерігався у січні 2019 р., у нічний час доби. Хворому був призначений енократ хроно, у дозі 600 мг на добу. У лютому 2019 — повторний напад, з розвитком епілептичного статусу. В умовах стаціонару була переглянута схема лікування: замість енократ хроно призначено: депакін хроно 500 мг вранці і ввечері (з поступовим нарощуванням дози до 1300 мг на добу), кеппра 500 мг на добу. У березні 2019 — повторний епілептичний статус. Перегляд терапії: депакін хроно — 1500 мг на добу, кеппра — 1000 мг на добу. Хворий був направлений в відділення медицини сну ДУ «ІНПН НАМН України» для подальшого обстеження, можливої корекції схеми терапії.

Проведено обстеження, відповідно до міжнародних діагностичних і терапевтичних рекомендацій щодо інсомнії, затверджених робочою групою Європейського товариства з вивчення сну (ESRS 2017), що передбачало вивчення історії порушення сну, фізикальний та неврологічний огляд, з використанням шкал та опитувальників (індексу тяжкості безсоння — ISI) [5], шкала денної сонливості Епфорта — ESS), денна реєстрація електроенцефалограми (ЕЕГ), полісомнографічне дослідження з відеомоніторингом.

Денну ЕЕГ та нічну поліграму реєстрували за допомогою комп'ютерного комплексу «Нейрон-Спектр+». Реєстрацію денної електроенцефалограми проводили з використанням 20 стандартних монополярних відведень за Міжнародною системою «10—20» з двома іпсилатеральними вушними електродами.

Поліграма нічного сну поєднує електроенцефалограму — 16 монополярних відведень, електроокулограму лівого та правого ока, електроміограму з м'язів підборіддя і електрокардіограму.

Аналіз структури нічного сну здійснювали за Міжнародною класифікацією стадій і фаз сну. Під час аналізу структури нічного сну і побудови гіпнограми використовували епохи тривалістю 30 с. Обчислення показників нічного сну проводили за допомогою програмного забезпечення «Нейрон-Спектр-ПСГ».

Збирання та аналіз анамнестичних, полісомнографічних даних проводили з урахуванням наявності синдрому Дауна та притаманних йому клінічних та електрофізіологічних особливостей.

На момент обстеження скарг на наявність нападів останні два місяці не пред'являє. Основні скарги — у вигляді симптомокомплексу з труднощами засинання, на коротку тривалість нічного сну, денну сонливість.

Соматичний статус пацієнта — без особливостей. У неврологічному статусі виявлено слабкість конвергенції, горизонтальний ністагм, позитивні стопні ознаки, симптоми подразнення. Результат оцінки денної сонливості за шкалою Епфорта становив 9 балів, індекс тяжкості безсоння — 18 балів, що відповідало безсонню середнього ступеня тяжкості.

Денну ЕЕГ проводили без функціональних навантажень, виявлено дезорганізацію біоелектричної

активності мозку з домінуванням низькоамплітудної поліморфної активності. Альфа-ритм — нерегулярний немодульований (середня частота — 10,8 Гц, амплітуда — до 40 мкВ, індекс — 15,0 %), максимально виражений у потиличних відведеннях. У лобових відведеннях білатерально реєструвалися низькоамплітудні поодинокі спайки і поліспайки з амплітудою до 25 мкВ, визначався високий індекс до 30 % нерегулярної низькочастотної низькоамплітудної активності переважно дельта-діапазону (рис. 1).

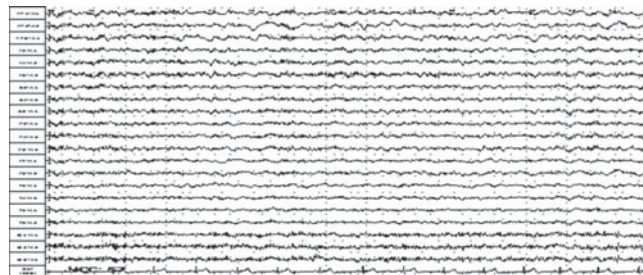


Рис. 1. Фрагмент денної ЕЕГ хворого Ч., 21 років

Під час проведення нічного моніторингу на ЕЕГ перехід від неспання до сну характеризувався уповільненням фоновіої біоелектричної активності. У задньолобовових відведеннях (відведення F3A1 і F4A2) реєструвалися загострені дельта-коливання з частотою 3 Гц з подальшим формуванням поодиноких комплексів спайк — хвиля з амплітудою до 100 мкВ (рис. 2).

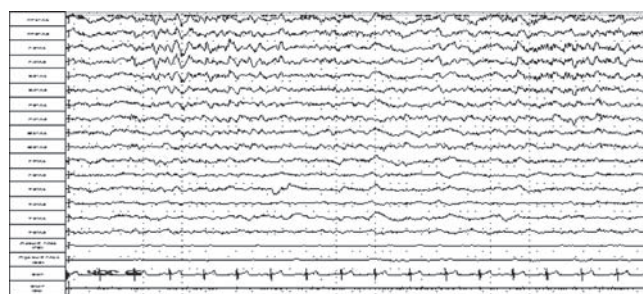


Рис. 2. Фрагмент поліграми в першій стадії сну у хворого Ч., 21 років

У другій стадії повільнохвильового сну на ЕЕГ спостерігалися гострі хвилі як в структурі сонних веретен, так і в структурі К-комплексів з амплітудним переважанням у лобових симетричних відведеннях, простежувалося формування дифузних розрядів поліморфної епілептичної активності, епілептизованих поліфазних К-комплексів зі спайковим компонентом (рис. 3).

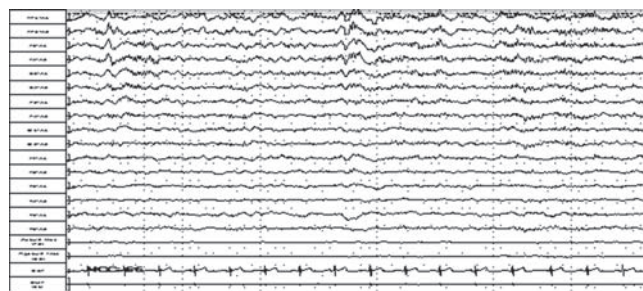


Рис. 3. Фрагмент поліграми в другій стадії сну у хворого Ч., 21 років

В поверхневих стадіях нічного сну під час відеомоніторингу зареєстровано 3 парціальних напади з міоклонічними судорогами м'язів обличчя, очі хворого відкриті, очні яблука фіксовані догори, тривалістю до 2-х секунд. На ЕЕГ у цей час білатерально в лобових відведеннях реєструвались ритмічні розряди з частотою 3 Гц і амплітудою до 100 мкВ (рис. 4). Напади були амнезовані хворим, що було виявлено під час фізикального огляду наступного дня.

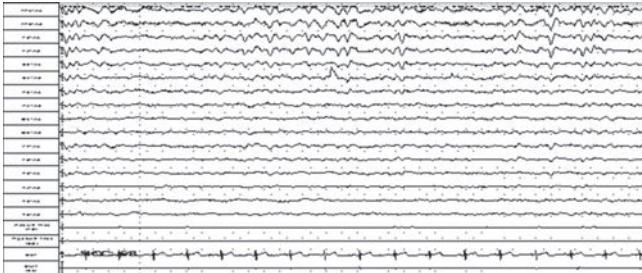


Рис. 4. Фрагмент поліграми під час нічного парціального епілептичного нападу

Отже, у хворого на синдром Дауна, на тлі інсомнії середнього ступеня тяжкості, зареєстровані 3 нічних парціальних короточасних епілептичних напади. Був зроблений повторний перегляд терапевтичної схеми: депакін хроно — 1500 мг на добу, кеппра — 1500 мг на добу, огляд психіатра: призначені когнітивно-поведінкові вправи. Під час наступних чотирьох місяців стан хворого поліпшився, поступово зникли скарги на труднощі засинання та зниження тривалості сну.

На нашу думку, нічний ЕЕГ-моніторинг відіграє важливу діагностичну роль у курації хворих цієї категорії, у яких інсомнія може бути проявом наявності епілептичних нападів, які хворий не усвідомлює, та не можуть бути зафіксовані членами родини хворого, через свою короточасність та відсутність рухової активності.

Список літератури

1. Ambardekar N. An Overview of Insomnia // WebMD. February 06, 2019. URL : <https://www.webmd.com/sleep-disorders/guide/insomnia-symptoms-and-causes#1>.
2. Kaur H., Bollu P. C. Chronic Insomnia. February 2019. URL : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526136/>.
3. Doghramji P. P. Milton E. Neubauer D. N. Insomnia: Manifestations, Risks, and Diagnosis // Medscape. July 2019. URL : <https://www.medscape.org/viewarticle/582264>.
4. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia / Riemann D., Baglioni C., Bassetti C. [et al.] // J Sleep Res. 2017; 26(6): P. 675—700. DOI: 10.1111/jsr.12594.
5. The consensus sleep diary: standardizing prospective sleep self-monitoring / Carney C. E., Buysse D. J., Ancoli-Israel S. [et al.] // Sleep. 2012, 35: 287—302. DOI: 10.5665/sleep.1642.

Надійшла до редакції 10.06.2019 р.

СУХОРУКОВ Віктор Вікторович, кандидат медичних наук, молодший науковий співробітник відділу*; e-mail: vicvicci85@gmail.com

ЗАБРОДИНА Людмила Петрівна, кандидат медичних наук, науковий керівник відділу*; e-mail: inpn_zabrodina@ukr.net

БОВТ Юлія Вікторівна, кандидат медичних наук, провідний науковий співробітник відділу*; e-mail: inpn_bovt@ukr.net

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

SUKHORUKOV Viktor, MD, PhD, Junior Researcher of Sleep medicine Department*; e-mail: vicvicci85@gmail.com

ZABRODINA Lyudmila, MD, PhD, the Head of Sleep medicine Department*; inpn_zabrodina@ukr.net

BOVT Yuliya, MD, PhD, Leading Researcher of Sleep medicine Department*; e-mail: inpn_bovt@ukr.net

* Department of State Institution "Institute of Neurology Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

**МАТЕРІАЛИ НАУКОВО-ПРАКТИЧНОЇ КОНФЕРЕНЦІЇ
«СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ»,
19—20 вересня, м. Харків**

УДК 616.853-053.2

Т. А. Литовченко, О. Ю. Сухоносорова, О. П. Сорочан, В. В. Сальникова, М. В. Гекова
**ЗІСТАВЛЕННЯ КЛІНІЧНИХ, ЕЛЕКТРОЕНЦЕФАЛОГРАФІЧНИХ ТА ТОМОГРАФІЧНИХ ДАНИХ У ДІТЕЙ,
ХВОРИХ НА ЕПІЛЕПСІЮ З КОНТРОЛЬОВАНИМИ ТА НЕКОНТРОЛЬОВАНИМИ НАПАДАМИ**

Т. А. Литовченко, О. Ю. Сухоносорова, А. П. Сорочан, В. В. Сальникова, М. В. Гекова
**Сопоставление клинических, электроэнцефалографических и томографических данных
у детей с эпилепсией с контролируемыми и неконтролируемыми приступами**

T. A. Litovchenko, O. Yu. Sukhonosova, O. P. Sorochan, V. V. Salnikova, M. V. Gekova
**Comparison of clinical, electroencephalographic and tomographic data
in children with epilepsy with controlled and uncontrolled seizures**

У статті наведено результати обстеження 124 дітей, хворих на епілепсію, у віці від 1 місяця до 18 років, для виявлення клініко-електроенцефалографічно-томографічних кореляцій у пацієнтів з контрольованими та неконтрольованими нападами. Було показано, що не завжди клінічні прояви (типи нападів) корелюють з фокальними змінами на ЕЕГ та вогнищем на МРТ. У дітей, особливо з неконтрольованими нападами, навіть у разі фокального початку нападу, спостерігається вторинна генералізація, що відбувається внаслідок функціональної незрілості головного мозку та схильності до швидкої генералізації епілептичного потенціалу. Взагалі збіг між даними ЕЕГ та морфологічної МРТ визначається у 66 % пацієнтів, під час проведення високопольної магнітно-резонансної томографії (на апаратах з напруженістю магнітного поля 1,5 Тл і більше) в режимі «Епілепсія» — у 71 %, а із застосуванням МР-спектроскопії підвищується до 73 %.

Ключові слова: діти, епілепсія, ЕЕГ, МРТ

В статтю приведені результати обстеження 124 дітей, больных епилепсией, в возрасте от 1 месяца до 18 лет, для выявления клинко-электроэнцефалографически-томографических корреляций у пациентов с контролируемыми и неконтролируемыми приступами. Было показано, что не всегда клинические проявления (типы приступов) коррелируют с локальными изменениями на ЭЭГ и очагом на МРТ. У детей, особенно с неконтролируемыми приступами, даже в случае фокального начала приступа, часто отмечается вторичная генерализация, что происходит вследствие функциональной незрелости головного мозга и склонности к быстрой генерализации эпилептического потенциала. Вообще совпадение между данными ЭЭГ и морфологической МРТ определяется у 66 % пациентов, при проведении высокопольной магнитной резонансной томографии (на аппаратах с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл и более) в режиме «Эпилепсия» — в 71 %, а с применением МР-спектроскопии повышается до 73 %.

Ключевые слова: дети, эпилепсия, ЭЭГ, МРТ

The article presents the results of a examination of 124 children with epilepsy aged 1 month to 18 years to detect clinical electroencephalographic (EEG) and tomographic correlations in patients with controlled and uncontrolled seizures. It was shown that clinical manifestations (seizure types) are not always correlated with local changes on EEG and focus on MRI. In children, especially with uncontrolled seizures, even in the case of a focal onset of the seizure, secondary generalization is often observed, which is due to the functional immaturity of the brain and the tendency to rapid generalization of the epileptic potential. In general, the coincidence between the EEG data and morphological MRI is determined in 66 % of patients, when performing high-field magnetic resonance tomography (on devices with a magnetic field of 1.5 T or more) in the "Epilepsy" mode — in 71 %, and using MR-spectroscopy rises to 73 %.

Key words: children, epilepsy, EEG, MRI

Епілепсію вважають одним з найбільш поширених органічних церебральних розладів. Частота епілепсії в різних країнах світу становить від 1,5 до 6,7 випадків на 1000 осіб [1—3]. У дитячому віці ці показники ще вищі. В Україні епілепсія займає 3-є місце в структурі захворювань нервової системи у дітей [3]. Перебіг цього захворювання та ефективність лікування залежать від своєчасної правильної діагностики для оптимізації вибору терапевтичної тактики, тому що неконтрольовані напади призводять до когнітивних порушень, дезінтеграції, соціальної дезадаптації, а в важких випадках — до інвалідизації.

Мета дослідження: виявлення клініко-електроенцефалографічно-томографічних кореляцій у дітей, хворих на епілепсію, з контрольованими та неконтрольованими нападами.

Для вирішення поставленої мети нами було обстежено 124 дитини у віці від 1 місяця до 18 років, які мали контрольовані (1-ша група — 62 дитини) та неконтро-

льовані (2-га група — 62 дитини) напади. Ідіопатичну форму епілепсії було діагностовано у 20 % пацієнтів, симптоматичну — у 70 %, криптогенну — у 10 %. Усім пацієнтам в динаміці було проведено анамнестичне, клінічне, нейрофізіологічне (електроенцефалографія — ЕЕГ), за потребою — ЕЕГ-відеомоніторинг, електрокардіографія (ЕКГ), нейровізуалізаційне (нейросонографія — НСГ, ядерно-магнітно-резонансна томографія — ЯМРТ), лабораторні методи дослідження. Для встановлення статистичної вірогідності результатів отримані дані були математично оброблені за допомогою параметричних та непараметричних методів.

У першій та другій групах пацієнтів були виокремлені по 2 підгрупи (по 31 хворому): з контрольованими та неконтрольованими нападами.

Відповідно до класифікації етіології, прийнятої на 32-му Міжнародному конгресі з епілепсії (Барселона, Іспанія) 2017 року [4] усіх пацієнтів було поділено таким способом: структурна епілепсія — $57 \pm 4,44$ %, генетична — $12,9 \pm 3,01$ %, інфекційна — $12,1 \pm 2,93$ %, метаболічна — $4,03 \pm 1,77$ %, не уточнена — $9,68 \pm 2,66$ %, змішана — $4,03 \pm 1,77$ %.

До речі, у дітей з неконтрольованими нападами частіше діагностували структурну ($67,74 \pm 5,94$ %), рідше — метаболічну ($6,45 \pm 3,12$ %) та змішану ($4,84 \pm 2,73$ %) епілепсію.

У дітей, що перебували під спостереженням, виявлені фокальні напади у $21,77 \pm 3,71$ % дітей, фокальні напади з вторинною генералізацією — у $37,10 \pm 4,34$ % дітей, генералізовані — у $41,13 \pm 4,42$ %, з них тоніко-клонічні — $20,16 \pm 3,60$ % дітей, абсанси — у $12,10 \pm 2,93$ % дітей, міоклонічні — у $4,84 \pm 1,93$ % дітей, інфантильні спазми — у $4,03 \pm 1,77$ % дітей.

В групі дітей з неконтрольованими нападами вірогідно більше виявлені фокальні напади з вторинною генералізацією ($50,0 \pm 6,35$ %), а також поєднання двох та більше типів судом ($17,74 \pm 4,85$ %), трансформація судом ($22,58 \pm 5,31$ % пацієнтів) та інфантильні спазми ($8,06 \pm 3,46$ %).

У обстежених дітей була виявлена така неврологічна симптоматика: мікроцефалія — 5 % дітей, гідроцефалія — 13 % дітей, конвергуючий (19 % дітей) та дивергуючий (3 % дітей) страбизм, асиметрія обличчя (6 % дітей), рухові порушення у вигляді зниженого (5 % дітей) або підвищеного (11 % дітей) м'язового тону, спастичний геміпарез (9 % дітей), спастичний парапарез (4 % дітей), спастичний тетрапарез (8 % дітей), підвищення сухожилкових рефлексів (76 % дітей), затримка статокінетичного розвитку (16 % дітей), затримка психічного та мовленнєвого (21 % дітей) розвитку.

Електроенцефалографічне обстеження пацієнтів проводили на електроенцефалографі DX 5000 відповідно до міжнародної схеми «10—20», з проведенням загальноприйнятих функціональних проб. У висновках щодо результатів обстеження використовували Міжнародну класифікацію порушень ЕЕГ.

В інтеріктальний період майже у 14 % пацієнтів ЕЕГ — в нормі (табл. 1). У 59 дітей виявлено епілептиформну активність, з них у 6 % дітей — генералізована активність «спалах — пригнічення» (3—7-секунд) з періодами високоамплітудної тета- та дельта-активності з комплексами гостра-хвиля — повільна-хвиля 1—3 Гц; у 12 % пацієнтів виявлялася генералізована, білатерально-асинхронна постійна епілептична активність «спайк — хвиля», вогнищеві зміни у вигляді гострих хвиль, комплексів «пік — хвиля» у 47,58 % дітей. Повільнохвильова активність зареєстрована у 31,45 % пацієнтів, а у 12,1 % — поєднання повільнохвильової та епілептиформної активності.

У дітей з фокальними нападами — здебільшого на боці фокусу — тета- та дельта-хвилі, фокальні «спайк — хвиля», гострі хвилі.

У пацієнтів з фокальними нападами з вторинною генералізацією — спалахи білатерально-синхронної активності «спайк — хвиля», гострих хвиль, з фокальним початком та наступною генералізацією.

Таблиця 1. Характеристика межіктальної активності мозку у дітей, хворих на епілепсію

Параметри	абс.	%
Норма	17	$13,71 \pm 3,09$
Епілептиформна активність	54	$43,55 \pm 4,45$
Повільнохвильова активність	38	$30,65 \pm 4,14$
Повільнохвильова та епілептична активність	15	$12,1 \pm 2,93$

Значущими критеріями ЕЕГ у дітей з неконтрольованими нападами є наявність певних змін на ЕЕГ, як-от уповільнення фонові активності, вогнищева епіактивність в поєднанні з дифузною повільною активністю, продовжена мультифокальна або білатерально-синхронна спайкова активність, аномальна фонові активність.

У низці випадків рутинна ЕЕГ не виявляє змін біоелектричної активності головного мозку. За допомогою ЕЕГ-відеомоніторингу вдалося ідентифікувати у обстежуваних 31 % судом.

Для встановлення етіологічного діагнозу епілепсії всім пацієнтам було проведено нейровізуалізаційне обстеження. Якщо ж дані низькопольного МРТ були негативними, то пацієнтів обов'язково обстежували за допомогою високопольної ядерно-магнітної резонансної томографії (ЯМРТ) в режимі «Епілепсія». Під час використання низькопольних МР-томографів з напруженістю магнітного поля менш ніж 1,5 Тл патологічні зміни були виявлені лише у 66 % хворих, а при застосуванні спеціалізованої епілептологічної програми для таких хворих — у 71 %.

Міжнародна протиепілептична ліга ще з 1997 року в посібнику з нейровізуалізації у хворих на епілепсію рекомендує проведення спеціальної епілептологічної МРТ програми в неургентній ситуації для всіх пацієнтів з фармакорезистентною епілепсією, з уперше виявленим епілептичним нападом або вперше встановленою епілепсією. Структурна нейровізуалізація рекомендується всім дітям з нещодавно діагностованою, пов'язаною з локалізацією або генералізованою епілепсією, у яких немає клінічних та ЕЕГ-ознак, припущених класичній ідіопатичній фокальній або генералізованій епілепсії, також для будь-якої дитини, що молодша 2 років.

Морфологічне дослідження (дослідження за допомогою стандартних послідовностей МРТ в аксіальній, сагітальній і коронарній площинах, за допомогою T1-, T2-зважених зображень, зокрема й FLAIR і FatSat фільтри) було проведено відповідно до загальноприйнятого протоколу: T2- і T1-зважені зображення в сагітальній площині, T2-flair і T2-STIR в аксіальній площині та T2-зважені зображення — в коронарній площині.

В межах центру, в якому досліджували дітей, був розроблений спеціальний протокол дослідження, який дає змогу більш тонко вивчити анатомічні зміни архітекτονіки головного мозку. Саме використання спеціалізованої епілептологічної програми не тільки у хворих зі встановленою резистентністю, а й у хворих, у яких епілепсію діагностовано вперше, дозволяє своєчасно встановити її етіологію. Особливо це важливо для своєчасної діагностики склерозу та інших уражень гіпокампа.

Внаслідок проведених досліджень в 19,60 % випадків на МРТ не було виявлено будь-якої патології. Вогнищеві патологічні зміни виявлені в $70,97 \pm 4,08$ % хворих, зміни лікворних просторів — у $46,77 \pm 4,48$ % пацієнтів. У низці випадків зміни були поєднаними (табл. 2).

Серед хворих з неконтрольованими нападами переважали кортикальні дисплазії, кистозно-гліозні трансформації, пухлини та стан після їх видалення, судинні мальформації та факоматози. Здебільшого (70 %) вони поєднувалися зі змінами лікворовмісних просторів.

Таблиця 2. Характеристика структурних порушень головного мозку у дітей, хворих на епілепсію

Структурні порушення	Абс . кількість	%	
Вогнищеві патологічні зміни			
Гліоз	28	22,58	
Кістозно-гліозна трансформація	24	19,35	
Кортикальні дисплазії	16	12,90	
Арахноїдальні кисти	14	11,29	
Пухлини	2	1,61	
Артеріовенозні мальформації та кавернозні гемангіоми	2	1,61	
Факоматоз	2	1,61	
Усього	88	70,97	
Зміни лікворних просторів			
тотальні	симетричне	14	11,29
	асиметричне	2	1,61
локальні	симетричне	6	4,84
	асиметричне	14	11,29
розширення шлуночкової системи	симетричне	10	8,06
	асиметричне	12	9,68
Усього	58	46,77	

Примітка. У того ж самого пацієнта могли бути виявлені поєднання різних типів порушень, тому сумарна кількість патологічних порушень не відповідає кількості хворих

У разі проведення диференціального діагнозу, а також при неконтрольованих нападах використовували мультипараметричну МРТ, яка становить набір послідовностей, які дозволяють вивчити не тільки морфологічні зміни органа (тканини), а й оцінювати функціональні і фізіологічні порушення за даними дифузійно-зваженої візуалізації (DWI, ДЗВ) і вимірюваного коефіцієнта дифузії (ВКД, *apparent diffusion coefficient* — ADC), МР-перфузії з підсиленою контрастністю (Dynamic contrast-enhanced MR perfusion) і МР-спектроскопії, susceptibility-weighted imaging (SWI) для встановлення більш точного діагнозу.

Дифузійно-зважена візуалізація використовує хаотичний броунівський рух молекул води в позаклітинному, внутрішньоклітинному і внутрішньосудинному просторах. Щільність і розміри кліток в тканині, а також наявність не порушених клітинних мембран, створюють опір дифузії молекул води. Цей опір дифузії може бути кількісно оцінений за допомогою вимірюваного коефіцієнта дифузії, а саме оцінювання проводять за зміною градієнта кривої, яку будують, зіставляючи різні значення [5]. Вимірюваний коефіцієнт дифузії віддзеркалює щільність клітинного складу за наявності міжклітинних просторів, між якими відбувається дифузія води. ВКД є кількісною характеристикою дифузії (руху молекул води) в тканинах і розчинах за дифузійно-зваженим зображенням [6, 7]

Значення ВКД обчислюють автоматично за допомогою програмного забезпечення, а потім відображають у вигляді параметричної карти, яка віддзеркалює ступінь дифузії молекул води в різних тканинах. Потім

можливий вимір ВКД в зоні інтересу, у разі її виділення інструментами на робочій станції (ROI).

Одиниці вимірювання ВКД в тканини виражаються в $\text{мм}^2/\text{с}$. Немає єдиної думки щодо меж діапазону нормальної дифузії, але ці значення залежать від органа і досліджуваної патології [7—9].

Використане нами програмне забезпечення дозволило з максимальною доступною точністю виміряти коефіцієнт поглинання деяких нормальних і патологічних структур головного мозку в будь-якій точці або обраній зоні інтересу. Зміна дифузії корелює з клінічним дефіцитом і є потенційно корисним параметром для ранньої діагностики патології і оцінення в часі.

Під час проведення аналізу даних в порівнюваних групах об'єм незміненої мозкової речовини (ВКД = $650\text{—}1000 \cdot 10^{-6} \text{ мм}^2/\text{с}$) в групі дітей з контрольованими нападами вірогідно ($p < 0,01$) більше — 94,8 %, ніж у хворих з неконтрольованими нападами — 81,75 %.

Також при фокальних нападах внаслідок структурних порушень спостерігається різниця значень ВКД між півкулею з вогнищем та контрлатеральною півкулею. При неконтрольованих фокальних та генералізованих нападах вірогідних відмінностей ВКД не спостерігалось.

В деяких випадках застосовували МР-спектроскопію — метод, який дозволяє визначити біохімічні зміни тканин залежно від порушення концентрації певних метаболітів. МР-спектроскопія відображає відносний вміст біологічно активних речовин в певній ділянці тканини порівняно з нормальними тканинами (референтними), що характеризує процеси метаболізму [10].

Одновоксельну спектроскопію застосовують для вивчення одного конкретного воксела в зоні інтересу, наприклад, при фокальних нападах. Мультивоксельну спектроскопію — для вивчення декількох вокселів, розміщених в одній площині.

Всього налічується понад 30 метаболітів, які можна виявити при МР-спектроскопії, але більша частина з них міститься в досить невеликих концентраціях і їхні зміни статистично є нікчемними.

Основні метаболіти, які можна визначити: N-ацетил аспартат (NAA) — збуджуюча амінокислота, холін (Cho), креатин (Cr), лактат (Lac), ліпідні комплекси

Використання МР-спектроскопії дозволяє оцінювати параметри метаболізму в епілептогенних вогнищах. Найбільш часто застосовують для підтвердження діагнозу склерозу гіпокампа, для якого характерно зменшення відношення N-ацетил аспартату (нейрональний маркер) до холіну (маркер цілісності клітинних мембран) і креатину (маркер енергетичного обміну), оцінюють співвідношення NAA/Cho, NAA/Cr, Cho/Cr [10].

Треба зауважити, що при резистентному перебігу епілепсій при спектроскопії виявляється наявність лактату. При криптогенних епілепсіях з фокальними нападами в зонах інтересу теж спостерігається локальне підвищення вмісту лактату, навіть при відсутності структурних порушень.

Збіг локалізації епілептогенного вогнища за клінічними даними, даними ЕЕГ та МРТ в усіх пацієнтів становить 71 %, у дітей з криптогенними епілепсіями та неконтрольованими нападами при застосуванні МР-спектроскопії — 73 %.

Отже, не завжди клінічні прояви (типи нападів) корелюють з фокальними змінами на ЕЕГ та вогнищем на МРТ. У дітей, особливо з неконтрольованими на-

падами, навіть у разі фокального початку нападу, спостерігається вторинна генералізація, що відбувається внаслідок функціональної незрілості головного мозку та схильності до швидкої генералізації епілептичного потенціалу. Взагалі збіг між даними ЕЕГ та морфологічної МРТ визначається у 66 % пацієнтів, під час проведення високопольної ядерно-магнітної резонансної томографії (на апаратах з напруженістю магнітного поля 1,5 Тл і більше) в режимі «Епілепсія» — у 71 %, а із застосуванням МР-спектроскопії підвищується до 73 %.

Список літератури

1. The Epilepsies: The Diagnosis and Management of the Epilepsies in Adults and Children in Primary and Secondary Care: Pharmacological Update of Clinical Guideline 20. NICE Clinical Guidelines, No. 137. National Clinical Guideline Centre (UK). London : Royal College of Physicians (UK), 2012. URL : <https://www.nice.org.uk/guidance/CG137/uptake>.
2. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy / Fisher R. S., Acevedo C., Arzimanoglou A. [et al.] // *Epilepsia*, 2014; 55(4): 475—82. DOI: 10.1111/epi.12550.
3. Litovchenko A., Dubenko A. E., Sukhonosova O. Yu., Voitiuk A. A. Dynamics of epidemiological indications of epilepsy prevalence, morbidity and disability among children in Kharkiv region, Ukraine // *Wiad Lek.* 2018; 71(4): 883—887. PMID: 30099429.
4. Мар'єнко Л. Б., Літовченко Т. А. Дубенко А. Є. Нові класифікації епілепсії та епілептичних нападів (ILAE, 2017): шляхи впровадження в Україні // Міжнародний неврологічний журнал. 2017. № 7(93). С. 89—96.
5. Hippocampal diffusion abnormality after febrile status epilepticus is related to subsequent epilepsy / Yokoi S., Kidokoro H., Yamamoto H. [et al.] // *Epilepsia*. 2019; 60(7): 1306—1316. DOI: 10.1111/epi.16059.
6. Epilepsy-predictive magnetic resonance imaging changes following experimental febrile status epilepticus: are they translatable to the clinic? / Curran M. M., Haddad E., Patterson K. P. [et al.] // *Epilepsia*. 2018; 59: 2005—2018. DOI: 10.1111/epi.14561.
7. Natsume J., Bernasconi N., Andermann F., Bernasconi A. MRI volumetry of the thalamus in temporal, extratemporal, and idiopathic generalized epilepsy // *Neurology*. 2003; 22: 1296—1300. DOI: 10.1212/01.wnl.0000058764.34968.c2.
8. Periictal magnetic resonance imaging in status epilepticus / Huang Y.-C., Weng H.-H., Tsai Y.-T. [et al.] // *Epilepsy Res.* 2009; 86: 72—81. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2009.05.011.

9. Hippocampal MRI signal hyperintensity after febrile status epilepticus is predictive of subsequent mesial temporal sclerosis / Provenzale J. M., Barboriak D. P., VanLandingham K. [et al.] // *AJR Am J Roentgenol.* 2008; 190: 976—983. DOI: 10.2214/AJR.07.2407.

10. Clinical MR Neuroimaging: Diffusion, Perfusion, Spectroscopy / Gillard J., Waldman A., Barker P., eds. Cambridge : Cambridge University Press, 2005. 828 p.

Надійшла до редакції 26.07.2019 р.

ЛІТОВЧЕНКО Тетяна Анатоліївна, доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри неврології та дитячої неврології Харківської медичної академії післядипломної освіти (ХМАПО), м. Харків, Україна

СУХОНОСОВА Ольга Юріївна, кандидат медичних наук, доцент кафедри неврології та дитячої неврології ХМАПО, м. Харків, Україна, <http://orcid.org/0000-0002-1205-4896>; e-mail: vladol2017a@gmail.com

СОРОЧАН Олексій Павлович, Центр променевої діагностики, асистент кафедри рентгенології та дитячої рентгенології ХМАПО, м. Харків, Україна

САЛЬНИКОВА Владлена Вікторівна, кандидат медичних наук, дитячий невролог Комунального некомерційного підприємства «Міська дитяча лікарня № 5», м. Харків, Україна; e-mail: hmdl-5@ukr.net

ГЕКОВА Марина В'ячеславівна, дитячий невролог КНП «Міська дитяча лікарня № 5», м. Харків, Україна

LITOVCHENKO Tetyana, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department of Neurology and Child Neurology of the Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education (KhMAPE), Kharkiv, Ukraine

SUKHONOSOVA Olga, MD, PhD, Associate Professor of the Department of Neurology and Child Neurology of the KhMAPE, Kharkiv, Ukraine

SOROCHAN Oleksii, Center for Radiation Diagnostics, Assistant of Department of Radiology and Pediatric Radiology of the KhMAPE, Kharkiv, Ukraine

SALNIKOVA Vladlena, MD, PhD, Pediatric Physician-neurologist of the Municipal non-profit Enterprise "City Children's Hospital No. 5" of Kharkiv City Council, Kharkiv, Ukraine

GEKOVA Maryna, Pediatric Physician-neurologist of the Municipal non-profit Enterprise "City Children's Hospital No. 5" of Kharkiv City Council, Kharkiv, Ukraine

О. Ю. Лук'янцева, Н. М. Привалова

АНАЛІЗ ЗНАЧУЩИХ ЧИННИКІВ ФОРМУВАННЯ НЕВРОЗОПОДІБНОГО ЕНУРЕЗУ У ДІТЕЙ

О. Ю. Лук'янцева, Н. Н. Привалова

Анализ значимых факторов формирования неврозоподобного энуреза у детей

O. Y. Lukyantseva, N. N. Pryvalova

Analysis of significant factors of forming neurosis-like enuresis in children

Метою нашого дослідження був системний аналіз клінічної інформації з наданням більшої уваги соматичним чинникам, які можуть впливати на формування неврозоподібного енурезу, а також вивчення особливостей сімейних відносин та сімейного виховання хворих та їхнього впливу на особистісний розвиток дітей з урахуванням гендерних відмінностей. Обстежено 90 дітей з діагнозом «неврозоподібний енурез», віком від 6 до 17 років, 66 хлопчиків та 24 дівчинки за допомогою клініко-анамнестичних, неврологічних та психодіагностичних методів.

Результати досліджень показали, що до формування енурезу призводить сукупна дія різних чинників, серед яких важливу роль відіграють незрілість кори головного мозку, наявність системної сполучнотканної дисплазії, часті застудні захворювання, вітряна віспа в анамнезі та наявність хронічного риніту, суттєві порушення виховання в родині за типом домінування гіперпротекції, недостатність системи вимог, заборон, обов'язків, а також санкцій за порушення норм і правил поведінки; порушення сімейних відносин через наявність особистих проблем у батьків.

Були розроблені стратегічні напрямки та індивідуально орієнтовані методи клінічної та психологічної реабілітації дітей, хворих на енурез, та їхніх родин. Вони передбачають комплексне лікування, формування знань про хворобу і адекватного ставлення до неї, правильну організацію спільного життя в родині, навчання батьків адекватним методам спілкування з дитиною.

Ключові слова: діти, неврозоподібний енурез, родинні відносини, клінічна та психологічна реабілітація

Целью нашего исследования был системный анализ клинической информации с акцентом на соматические факторы, которые могут влиять на формирование неврозоподобного энуреза, изучение особенностей семейных отношений и семейного воспитания больных и их влияния на личностное развитие детей с учетом гендерных различий. Обследовано 90 детей с диагнозом «неврозоподобный энурез», в возрасте от 6 до 17 лет, 66 мальчиков и 24 девочки с помощью клинико-анамнестических, неврологических и психодиагностических методов.

Результаты исследований показали, что к формированию энуреза приводит совокупное действие разных факторов, среди которых важную роль играют незрелость коры головного мозга, наличие системной соединительнотканной дисплазии, частые простудные заболевания, ветряная оспа в анамнезе и наличие хронического ринита, существенные нарушения воспитания в семье по типу доминирующей гиперпротекции, недостаточность системы требований, запретов, обязанностей, а также санкций за нарушения норм и правил поведения; нарушения семейных отношений из-за наличия личных проблем у родителей.

Были разработаны стратегические направления и индивидуально ориентированные методы клинической и психологической реабилитации детей, больных энурезом, и их семей. Они включали комплексное лечение, формирование знаний о болезни и адекватного отношения к ней, правильную организацию совместной жизни в семье, обучение родителей адекватным методам общения с ребенком.

Ключевые слова: дети, неврозоподобный энурез, семейные отношения, клиническая и психологическая реабилитация

Our research was focused on systemic analysis of clinical information with accent on somatic factors which caused forming of neurosis-like enuresis as well as on study of particularities of family relationship and their influence on personality development of children taking into account gender differences. Clinical and psychological examination of 90 children (66 boys and 24 girls) at age from 6 to 17 years with neurosis-like enuresis was carried out.

It was found that the whole complex of factors lead to forming of enuresis. They are: unripeness of cortex, systemic connective tissue dysplasia, frequent colds, chickenpox in anamnesis, chronic rhinitis as well as significant violations of upbringing in families such as dominant hyperprotection, failure of system of requirements, bans, duties and sanctions for disturbances of norms and rules of behavior; family relationship disorders due to personality problems in parents.

Strategic directions and individual methods of clinical and psychological rehabilitation of children with enuresis and their families were elaborated. They included complex of therapy, forming of knowledge about illness and adequate attitude to it as well as correct organization of family life and communicative skills training for parents.

Keywords: children, neurosis-like enuresis, relations in family, clinical and psychological rehabilitation

Різні аспекти проблеми енурезу на сьогоднішній день ґрунтовно вивчені медичною наукою (А. Гольбін, В. Ковальов, В. Комісарів, С. Сазонов та ін.), [1—3]. Однак дослідження щодо пояснення природи цього розладу, додаткових чинників його ускладнення та пошуки оптимальних стратегій лікування не втрачають своєї актуальності, оскільки кількість дітей, які хворіють на енурез, зокрема й неврозоподібний, є надзвичайно великою та постійно збільшується, водночас характер перебігу захворювання змінюється.

Посилаючись на дослідження А. Беловой, Г. Колесникова, К. Косилова, В. Трошина, Ю. Фесенко та інших вчених [4—8], зауважимо, що неврозоподібний енурез — це складний комплекс міцно пов'язаних симптомів, що становлять цілісний синдром, в який входять, крім клінічних симптомів (мимовільне сечовипускання

в період неспання та уві сні, порушення процесу сну, зміна рухової активності вдень тощо), порушення психологічної та соціальної адаптації хворих.

У нашому попередньому дослідженні [9] було проведено вивчення деяких клінічних та психологічних особливостей дітей, хворих на неврозоподібний енурез, з урахуванням гендерних відмінностей. Результати дослідження показали, що провідну роль у виникненні захворювання відіграє незрілість кори головного мозку, на тлі якої спостерігаються ознаки невротичного розвитку особистості та соціальної дезадаптації в усіх досліджених хворих, причому ці ознаки були більш суттєвими у групі дівчаток, хворих на енурез, порівняно з хлопчиками. Крім того, в родині дівчаток були виявлені порушення виховання за типом домінування гіперпротекції, тоді як сприйняття власної родини як конфліктної, переживання почуття неповноцінності в родинній ситуації було більш характерним для хлопчиків.

Виходячи з цього, метою нашого дослідження став системний аналіз клінічної інформації з наданням більшої уваги соматичним чинникам, які можуть впливати на формування неврозоподібного енурезу, а також вивчення особливостей сімейних відносин та сімейного виховання хворих, їхнього впливу на особистісний розвиток дітей і розроблення стратегічних напрямків та індивідуально орієнтованих методів клінічної та психологічної реабілітації хворих з урахуванням гендерних відмінностей.

Основну групу склали 90 дітей з діагнозом «неврозоподібний енурез» віком від 6 до 17 років, 66 хлопчиків та 24 дівчинки. Всі обстежені діти проходили лікування в ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України».

В процесі дослідження використовували клініко-анамнестичний метод із застосуванням розробленої «Карти комплексного медичного обстеження дитини з енурезом», який передбачав системний аналіз медичної документації (амбулаторних карток, виписок з історій хвороби та ін.), а також бесіди з пацієнтами, опитування батьків і родичів. За допомогою анкети виявляли дані, що свідчили про ранню резидуально-органічну неповноцінність з боку нервової системи пацієнтів або руйнування вже сформованої у дитини функції регуляції сечовиділення внаслідок різних захворювань мозку. В розробленій карті велику увагу надавали виявленню чинників, що зумовили розвиток гіпоксії плода під час вагітності матері; особливостей народження; соматичних патологій (гострих та хронічних інфекцій, глистних інвазій, захворювань серцево-судинної системи, системної дисплазії сполучної тканини, хронічних патологій шлунково-кишкового тракту).

Неврологічне обстеження пацієнтів проводили за загальноприйнятою схемою.

Вивчення особливостей виховання дитини в родині і проблем батьків, які можуть впливати на якість виховного процесу, проводили з використанням опитувальника Ейдемільера Е. Г. [10]; вивчення сприйняття родинної ситуації дитиною — за допомогою тесту «Малюнок родини» Беяускайте Р. Ф. (1987) [11]. Психологічне обстеження охоплювало також вивчення найважливіших особистісних характеристик дитини — когнітивної самооцінки (за методикою Дембо), афективної самооцінки за методикою Соколовської О. Т. [12]; проведено вивчення основних моделей поведінки дитини і можливостей її соціальної адаптації за методом Rosenzweig S. [13]. Отримані дані були проаналізовані за допомогою стандартних процедур.

При неврологічному обстеженні у хворих здебільшого незалежно від статі реєстрували розсіяну мікросимптоматику та ознаки підвищеного внутрішньочерепного тиску.

Щодо частоти соматичних розладів у пацієнтів (таблиця), до трійки найбільш поширених форм патології в усіх досліджених входять системна дисплазія сполучної тканини, часті застудні захворювання (ці обидві ознаки були більш вираженими у дівчаток) та вітряна віспа.

Водночас для хлопчиків були більш характерними хронічні риніти, а для дівчаток — ангіни та аденоїдні вегетації.

Інші чинники мають менше значення для всієї групи досліджених хворих, хоча можуть мати суттєву вагу у випадку конкретного пацієнта.

Частота соматичних розладів у дітей з неврозоподібним енурезом

Соматична патологія	Хлопчики		Дівчатка	
	абс.	%	абс.	%
Системна дисплазія сполучної тканини	31	46,8	18	75,0
Часті застудні захворювання	26	39,3	14	58,3
Вітряна віспа	27	40,9	10	41,6
Хронічний риніт	33	50,0	7	29,1
Часті отити	20	30,3	7	29,1
Аденоїдні вегетації	18	27,2	9	37,5
Хронічні захворювання бронхів та легень	17	25,7	7	29,1
Ангіни	14	21,2	9	37,5
Хронічний риносинусит, гайморит	10	15,1	5	20,8
Патологія хребта	19	28,7	5	20,8
Хронічні патології шлунково-кишкового тракту	13	19,6	8	33,3
Хронічна патологія серцево-судинної системи	7	10,6	3	12,5
Глистні інвазії	4	6,06	3	12,5

Вивчення особливостей виховання дитини в родині показало, що рівень протекції у батьків досліджених хлопчиків в середньому був в межах норми, тоді як в родин дівчаток спостерігалась гіперпротекція з боку матері та гіпопротекція з боку батька. Крім того, для родин дівчаток були характерні недостатність системи вимог та заборон, обов'язків, а також санкцій за порушення норм і правил поведінки. У матерів дівчаток, хворих на енурез, спостерігалось також набагато більше, ніж у матерів хлопчиків, спотворення сфери батьківських почуттів: розширення (що виникає найчастіше через порушення подружніх відносин) або нерозвиненість, що поглиблює порушення виховання за типом домінування гіперпротекції або емоційного відторгнення.

Досліджені діти свою родинну ситуацію сприймають як конфліктну (причому таке сприйняття є більш типовим для дівчаток), хлопчики більше відчують неповноцінність в сімейній ситуації.

У досліджених нами хлопчиків, хворих на енурез, показники самооцінки були в межах норми (зокрема й оцінка стану здоров'я). У дівчаток когнітивна самооцінка за абсолютно більшою частиною параметрів завищена порівняно з нормативними показниками, за винятком здоров'я (тобто вони вважали себе серйозно хворими) на тлі зниженої афективної. Здебільшого у досліджених дітей домінує мотивація отримання соціального визнання, бажання бути визначним в поєднанні зі страхом втрати репутації або прагненням до особистої безпеки при куди менш вираженій мотивації досягнення успіху в діяльності, набуття нових знань та вмінь. Домінантні поведінкові паттерни в конфліктних і стресових ситуаціях в усіх хворих — психологічний захист за типом заперечення значущості проблеми, що виникла, при невмінні позитивно переосмислити несприятливу ситуацію, реакції самозвинувачення, аутоагресії (здебільшого характерні для дівчаток). Водночас для хлопчиків більш характерною є орієнтація на реальне самостійне розв'язання проблем або активний пошук соціальної підтримки.

Результати дослідження показали, що провідну роль у виникненні неврозоподібного енурезу відіграє незрілість кори головного мозку внаслідок хронічної внутрішньоутробної гіпоксії плода, асфіксії різного ступеня вираженості. Крім того, до провідних чинників, які сприяють розвитку неврозоподібного енурезу, належать системна дисплазія сполучної тканини, часті застудні захворювання, вітряна віспа в анамнезі. Синдром дисплазії сполучної тканини проявляється зниженням її міцності внаслідок несприятливих впливів середовища в період внутрішньоутробного розвитку плода, що сприяє слабкості січового міхура загалом та є чинником його недостатньої скоротності та великого залишкового об'єму сечі після акту сечовипускання. Віддалені наслідки вітряної віспи, яку спричиняє достатньо агресивний вірус *Varicella zoster* з сімейства герпесвірусів (герпесвірус 3-го типу), можуть впливати на виникнення різних проблем в центральній і периферичній нервових системах. Можливо, у таких дітей більш повільно йде дозрівання клітин кори головного мозку та через це частіше виникає енурез. Часті застудні захворювання (гостра респіраторна вірусна інфекція, грип, трахеїт, фарингіт, ринофарингіт, аденоїдит та ін.) та отити знижують опірність та реактивність організму дітей, що також сприяє розвитку енурезу. Інші соматичні патології можуть бути додатковими провокаційними чинниками, тому їхню наявність у пацієнтів з неврозоподібним енурезом треба враховувати, надаючи достатню увагу їх терапії та профілактиці.

В родинях дівчаток були виявлені порушення виховання за типом домінування гіперпротекції, тоді як сприйняття власної родини як конфліктної, почуття неповноцінності в родинній ситуації були більш характерними для хлопчиків. Порушення системи самооцінки в групі хлопчиків, хворих на енурез, не виявлені, тоді як у дівчаток з подібною патологією визначалася завищена когнітивна самооцінка при зниженій афективній. Це є ознакою психічної дезадаптації, оскільки переживання проблем не супроводжується їхнім усвідомленням і спробами змінити щось в собі або в реальній ситуації, а призводить до формування психологічного захисту різного типу. Виявлені також ознаки мотиваційного конфлікту між потребою у соціальному визнанні та відсутністю мотивації реального досягнення успіху, саморозвитку.

Домінантні поведінкові паттерни в конфліктних і стресових ситуаціях — психологічний захист за типом заперечення значущості проблеми, що виникла, при невмінні позитивно переосмислити несприятливу ситуацію, а також реакції самозвинувачення, аутоагресії (здебільшого притаманні дівчаткам) сприяють формуванню та розвитку невротичної та психосоматичної симптоматики. Про більшу адаптованість хлопчиків свідчить більша орієнтація на реальне самостійне розв'язання проблем або активний пошук соціальної підтримки.

Виходячи з наявності суттєвих розладів особистісного розвитку у дітей з неврозоподібним енурезом та патологічних відносин в родині, ми розробили стратегічні напрямки та індивідуально орієнтовані методи клінічної та психологічної реабілітації дітей, хворих на енурез.

Клінічна реабілітація повинна містити метаболічну терапію, яка поліпшує функціональний стан та дозрівання клітин головного мозку; комплексне лікування,

спрямоване на укріплення сполучної тканини, яке передбачає відповідну медикаментозну терапію, лікувальну фізкультуру та корекцію харчування; своєчасне виявлення вогнищ інфекції та їх лікування.

Для психологічної реабілітації, на нашу думку, треба зосередитися на чотирьох основних цілях.

По-перше, треба забезпечити дітям та батькам достатні знання про хворобу (її причини, чинники, які можуть провокувати загострення, обмеження життєдіяльності), режим праці і відпочинку, адекватні фізичні і розумові навантаження. Ця інформація варто доносити у вигляді індивідуальних клінічних рекомендацій (з урахуванням ступеня важкості і перебігу хвороби в кожному конкретному випадку).

По-друге, треба формувати правильне ставлення до хвороби у дитини та її рідних, запобігаючи ставленню до неї як до провідного чинника, який визначає життя всіх членів родини, унеможливити використання симптомів хвороби як засобів отримання будь-яких переваг з боку дитини та виправдань гіперпротекції з боку батьків (це більш стосується хворих дівчаток та їхніх родин).

По-третє, виходячи з розуміння основних цілей виховання, тобто формування відповідальності, самостійності, цілеспрямованості, а також вміння відшукувати адекватні засоби для досягнення своїх цілей, потрібна відповідна організація спільного життя в родині. Для цього треба вчити батьків відшукувати баланс між необхідністю формулювання і прийняття меж відповідальності, режимних та дисциплінарних правил, які регулюють поведінку не тільки дитини, а й усіх членів родини, та врахуванням бажань і звичок кожного; не переходити межу у стосунках, не зловживати владою та не здійснювати нав'язливий контроль, який заважає дитині приймати власні рішення та нести відповідальність за них (коли дитина бачить зв'язок між власною поведінкою та наслідками, вона робить правильні висновки зі своїх помилок та невдач).

По-четверте, робота з батьками має бути спрямована на навчання ефективним методам спілкування з дитиною, які б не провокували страх та агресію, спротив та демонстративну непокору, не призводили до зниження самооцінки та аутоагресії у дитини, а навпаки, вчили розуміти та виражати свої почуття, розуміти причини проблем та конфліктів, що виникають, та шукати їх розв'язання з урахуванням інтересів усіх зацікавлених осіб, вчитися розуміти свої можливості та формулювати реальні цілі та об'єктивні критерії оцінки своєї діяльності та поведінки.

Проведене дослідження дозволило дійти таких висновків.

Результати клінічних досліджень показали, що до формування енурезу призводить сукупна дія різних чинників, серед яких важливу роль відіграють: незрілість кори головного мозку, наявність системної сполучнотканинної дисплазії, часті застудні захворювання, вітряна віспа в анамнезі та наявність хронічного риніту. Інші соматичні патології можуть бути додатковими провокаційними чинниками, тому їх наявність у пацієнтів треба враховувати в процесі лікування неврозоподібного енурезу.

Виходячи з результатів досліджень, клінічна реабілітація повинна мати у своєму складі метаболічну терапію, яка поліпшує функціональний стан та дозрівання клітин головного мозку; комплексне лікування, спрямоване на укріплення сполучної тканини, ліку-

вальну фізкультуру та корекцію харчування; своєчасне виявлення вогнищ інфекції та їх лікування.

3. Результати психодіагностичних досліджень дозволили зробити висновок про наявність ознак невротичного розвитку особистості та соціальної дезадаптації в усіх дітей, що були більш суттєвими у групі дівчаток, хворих на енурез, порівняно з хлопчиками. В родинних досліджених хворих були виявлені суттєві порушення виховання за типом домінування гіперпротекції, недостатність системи вимог, заборон, обов'язків, а також санкцій за порушення норм і правил поведінки; порушення сімейних відносин через наявність особистих проблем у батьків, що призводило до сприйняття дитиною власної родини як конфліктної, до переживання почуття неповноцінності в родинній ситуації.

Виходячи з доказів суттєвого впливу особливостей родинного виховання та сімейних відносин, а також сприйняття їх дитиною не тільки на її особистісний розвиток, а і на перебіг захворювання, ми розробили стратегічні напрямки та індивідуально орієнтовані методи психологічної реабілітації родин дітей, хворих на енурез. Вони містять формування знань про хворобу і правильного ставлення до неї, правильну організацію спільного життя в родині, навчання батьків ефективним методам спілкування з дитиною.

Список літератури

1. Гольбин А. Ц. Патологический сон у детей. Л. : Медицина, 1979. 248 с.
2. Ковалев В. В. Педиатрия детского возраста. М., 1979. С. 19.
3. Сазонов С. А. Особенности возникновения и терапии ночного энуреза у детей // Український вісник психоневрології. 2006. Т. 14, вип. 3 (80). С. 46—50
4. Трошин В. М., Радаева Т. Н., Куркина С. А. Расстройства мочеиспускания у детей : монография. Н. Новгород, 1999. 49 с.
5. Косилов К. В., Антоненко Ф. Ф., Штыфлюк М. В. Реактивность вегетативной нервной системы у детей и подростков // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2002. № 6. С. 48—49.
6. Колесников Г. Ф. Ночное недержание мочи. Киев : «Здоровье», 1989. 168 с.
7. Белова А. Н. Крупин В. Н. Нейрогенный мочевого пузыря // Неврологический журнал. 2004. № 6. С. 4—10.
8. Фесенко Ю. А. Энурез и энкопрез у детей : монография. СПб. : Наука и техника, 2010. 272 с.
9. Лукьянцева О. Ю., Привалова Н. Н. Гендерные психологические особенности детей с неврозоподобным энурезом / Український вісник психоневрології. 2014. Т. 22, вип. 4 (81). С. 72—75.
10. Эйдемиллер Э. Г. Методы семейной диагностики и психотерапии : методическое пособие. М.; СПб. : «Форум», 1996. 63 с.
11. Беляускайте Р. Ф. Рисуночные пробы как средство диагностики развития личности ребенка // Диагностическая и коррекционная работа школьного психолога. М., 1987. С. 67—80.
12. Соколова Е. Т., Федотова Е. Апробация методики косвенного измерения системы самооценки (КИСС) // Вестник Моск. ун-та. Серия 14. «Психология». 1982. № 3. С. 77—81.
13. Тарабрина Н. В. Техника изучения реакций на фрустрирующую ситуацию // Иностранная психология. 1994. Т. 2, № 2 (4). С. 68—76.

Надійшла до редакції 26.07.2019 р.

ЛУК'ЯНЦЕВА Ольга Юріївна, молодший науковий співробітник відділу*; e-mail lukyanc@ukr.net

ПРИВАЛОВА Наталія Миколаївна, старший науковий співробітник відділу*; e-mail: npryvalova@gmail.com

* відділ дитячої психоневрології та пароксизмальних станів Державної установи «Інститут неврології, психіатрії та наркології Національної академії медичних наук України», м. Харків, Україна

LUKYANTSEVA Olga, Junior Researcher of Department*; e-mail lukyanc@ukr.net

PRYVALOVA Nataliya, senior researcher of Department*; e-mail: npryvalova@gmail.com

* Department of child psychoneurology and paroxysmal states of the State Institution "Institute of neurology, psychiatry and Narcology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

Л. Б. Мар'єнко, О. В. Кунта, К. М. Мар'єнко

ПРОБЛЕМА МЕНЕДЖМЕНТУ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ПАЦІЄНТАМ З ЕПІЛЕПСІЄЮ ПРИ ПЕРЕХОДІ З ДИТЯЧОГО/ПІДЛІТКОВОГО ДО ДОРΟΣЛОГО ВІКУ

Л. Б. Мар'єнко, О. В. Кунта, Е. Н. Мар'єнко

Проблема менеджмента медицинской помощи пациентам с эпилепсией при переходе из детского/подросткового во взрослый возраст

L. B. Maryenko, O. V. Kunta, K. M. Marienko

The problem of medical care management for patients with epilepsy during the transition from childhood/adolescence to adulthood

В роботі висвітлені проблеми і труднощі, з якими стикаються пацієнти з епілепсією, що досягли повноліття, та їхні батьки під час зміни медичної установи і лікуючого лікаря через перехід до служби охорони здоров'я, орієнтованої на дорослих.

Обговорюються чималі клінічні та психосоціальні ускладнення несприятливого перебігу епілепсії у дорослих, які захворіли в дитинстві. Подані моделі еволюції дитячої/підліткової епілепсії, які залежать від причини захворювання. Наведені приклади організації плавного і безпечного переходу пацієнтів з епілепсією, які захворіли в дитинстві, під спостереження неврологів/епілептологів для дорослих у різних країнах світу.

Наголошується, що ключем для створення індивідуалізованої програми успішного переходу є врахування етіології епілепсії, особливо якщо молоді пацієнти потребують спеціального догляду в зв'язку зі зниженням інтелекту.

Розглянуто можливості такого переходу в Україні на прикладі роботи Львівського обласного протиепілептичного центру.

Ключові слова: епілепсія, дитяча епілепсія, моделі переходу у дорослий вік

В работе освещены проблемы и трудности, с которыми сталкиваются достигшие совершеннолетия пациенты с эпилепсией и их родители при изменении медицинского учреждения и лечащего врача из-за перехода к службе здравоохранения, ориентированной на взрослых.

Обсуждаются значительные клинические и психосоциальные осложнения неблагоприятного течения эпилепсии у взрослых, заболевших в детстве. Представлены модели эволюции детской/подростковой эпилепсии, которые зависят от причины заболевания. Приведены примеры организации плавного и безопасного перехода заболевших эпилепсией в детстве под наблюдением неврологов/эпилептологов для взрослых в разных странах мира.

Подчеркивается, что ключом для создания индивидуализированной программы успешного перехода является учет этиологии эпилепсии, особенно если молодые пациенты нуждаются в специальном уходе в связи со снижением интеллекта.

Рассмотрены возможности такого перехода в Украине на примере работы Львовского областного противосудорожного центра.

Ключевые слова: эпилепсия, детская эпилепсия, модели перехода во взрослый возраст

The paper highlights the problems and difficulties faced by patients with epilepsy and their parents when changing the medical institution and the attending physician due to the transition to adult health services.

Considerable clinical and psychosocial complications of unfavourable epilepsy course in adults with childhood-onset epilepsy are discussed. The models of the evolution of childhood/adolescent epilepsy, which depend on the cause of the disease, are presented. Examples of the organization of a smooth and safe transition of people with childhood-onset epilepsy under the supervision of adult neurologists/ epileptologists in different countries of the world are given.

It is emphasized that the key to create an individualized program for a successful transition is the epilepsy etiology account, especially if young patients need special care because of mental disorders. The possibilities of such a transition in Ukraine are considered on the example of activities of the Lviv Regional Antiepileptic Centre.

Keywords: epilepsy, childhood epilepsy, models of transition to adulthood

У світі на епілепсію хворіють понад 65 млн осіб, з них 25 % — це діти віком до 15 років [1]. Приблизно 50 % осіб, що захворіли на епілепсію в дитинстві, потребують подальшого лікування і в дорослому житті [2]. Світова практика свідчить, що проблема передачі пацієнтів з епілепсією після досягнення повноліття під спостереження неврологів служби охорони здоров'я для дорослих є актуальною і не розв'язаною. Немає єдиного узгодженого алгоритму такого переходу, що зумовлене, зокрема, відмінностями в системах охорони здоров'я в різних країнах світу. Не спланований належно, а тому невдалий, перехід може мати негативні наслідки для здоров'я і психосоціального стану пацієнта.

Метою нашого дослідження було вивчення світового досвіду в менеджменті переходу пацієнтів з епілепсією від дитячих неврологів (епілептологів) до спеціалістів для дорослих та аналіз цієї проблеми у Львівській області.

Епілепсія є складним захворюванням, при якому епілептичні напади — це тільки частина проблеми. Психосоціальні наслідки у дорослих, які хворіють на епілепсію з дитинства, бувають чималими: знижу-

ється рівень освіти, збільшується соціальна ізоляція і фінансова залежність від батьків, виникають труднощі в подальшому працевлаштуванні і створенні сім'ї, з'являються, або перебігають далі когнітивні, поведінкові і психічні розлади, трапляються випадки незапланованої позашлюбної вагітності. І такі явища спостерігаються навіть у разі припинення нападів [3—6]. Без продуманого, добре спланованого переходу є підвищений ризик перерви в лікуванні, або неадекватної зміни протиепілептичних препаратів, що призводить до погіршення симптомів захворювання, а іноді і до раптової несподіваної смерті (*sudden unexpected death*) [7]. Подібні проблеми виникають не тільки у пацієнтів з епілепсією, але й у дітей та підлітків, які хворіють на інші хронічні захворювання — цукровий діабет, ревматоїдний артрит, астму, генетичні хвороби тощо [8, 9].

Загалом, перехід визначений як «цілеспрямований запланований процес, що стосується медичних, психосоціальних та освітніх/професійних потреб молодих осіб з хронічними фізичними та медичними станами, коли вони переходять від системи заходів, зосереджених на дитинстві, до системи охорони здоров'я, орієнтованої на дорослих» [9]. На відміну від одноразової

події — «передачі» пацієнта (що фактично є передачею послуг від однієї команди до іншої), «перехід» — це динамічний і структурований процес, який передбачає планування, підготовку і залучення кваліфікованої команди до забезпечення бездоганної роботи з подальшого надання допомоги у службах, орієнтованих на дорослих [6, 10].

Для розгляду процесу переходу Geerts A. et al. [3] запропонували три моделі еволюції епілепсії, які залежать від етіології хвороби.

Модель № 1. Епілепсія, що починається в ранньому дитинстві та перебігає далі у зрілому віці і міцно асоціюється з розумовою відсталістю, яка має величезний вплив на процес лікування та соціальну допомогу дорослому пацієнту з епілепсією. Епілептичні синдроми, які характеризують цю першу групу, зазвичай, належать до широкої категорії симптоматичної вогнищевої або симптоматичної генералізованої епілепсії, генетичних епілепсій (наприклад, синдром Ангельмана).

Модель № 2. Епілепсія може початися в ранньому дитинстві з наступною ремісією нападів, але зі збереженням інших, пов'язаних з ними коморбідних станів (когнітивні, поведінкові, моторні порушення). Ремісія епілепсії в дитячому віці ще не гарантує успішного розвитку дорослого життя. Дуже важко відстежити перебіг коморбідних станів «колишнього» пацієнта в дорослому віці, якщо відсутні напади, і пацієнт не приймає лікування. В цієї групі можуть бути пацієнти з вік-залежними ідіопатичними вогнищевими або генералізованими формами епілепсії (роландична епілепсія, синдром Панайотопулоса, абсансна епілепсія).

Модель № 3. Епілепсія може розпочатися у підлітковому віці і потім перебігати далі у зрілому віці. Зазвичай, епілепсія, яка починається після 12 років, навряд чи припиниться. Наприклад, юнацька міоклонічна епілепсія є однією з тих форм, які належать до цієї групи.

Важливість врахування етіології епілепсії в процесі переходу підтверджує і робота A. De Saint-Martin et al. [11], в якій обґрунтовується необхідність переважно нейропсихологічної і соціальної підтримки пацієнтам з епілептичною енцефалопатією з продовженою спайк-хвильовою активністю під час сну (так званий ECSWS синдром), оскільки у хворих зі структурно-генетичною природою цього вік-залежного синдрому на фоні лікування зникають і напади, і епілептиформні порушення на ЕЕГ, але залишаються когнітивні розлади. Водночас пацієнти з невідомою етіологією цієї форми епілепсії одужують без інтелектуального дефіциту і не потребують переходу під опіку епілептолога для дорослих.

Окремі форми дитячої епілепсії в дорослому віці потребують зміни пріоритетів в процесі лікування. Зокрема, при туберозному склерозі, зазвичай, важливою проблемою є перехід від контролю нападів та поліпшення когнітивних функцій в дитинстві — до лікування нервової недостатності та психічних розладів в зрілому віці. При синдромі Стердж — Вебера проблеми з переходом, зазвичай, змінюються — від контролю нападів та реабілітації у дітей — до інвалідності та мігрені у дорослому віці. При енцефаліті Расмуссена з початком в підлітковому віці перехід є особливо складним. Ті пацієнти, які успішно перенесли гемісферотомію, можуть мати кращий потенціал бути успішними у дорослому житті. Тому процес переходу повинен гарантувати, що всі ці еволюційні проблеми будуть обов'язково враховані [12].

Велику роль у процесі переходу відіграють батьки пацієнтів. Лікування дитячої епілепсії передбачає дуже близькі і довірливі взаємини між сім'єю і дитячим епілептологом. Батьки стежать за правилами лікування і несуть за це відповідальність. Коли ж дитина стає майже дорослою, то часто бачить лікаря самотійно, і в процесі спілкування акцент робиться на незалежності пацієнта. Відмова від контролю є важкою для багатьох батьків, і їхні потреби варто брати до уваги у перехідному процесі [13]. У Франції 70 % батьків хворих дітей стурбовані необхідністю змінювати лікаря, а ті, так само, не завжди готові до відповідальності, яку вони мають нести, не маючи достатніх знань про дитячі форми епілепсії, які трансформуються у дорослий вік [14]. Згідно з опитуванням батьків, проведеним Davies H. et al. [15] в Монреальській дитячій клініці, з'ясувалось, що вони мали величезне почуття страху і невпевненості, а також відчуття «покинутості» командою медиків під час перехідного процесу. Батьки вважали, що нормальному переходу перешкоджає відсутність достатньої координації в системі охорони здоров'я, уразливість пацієнта, відсутність належних ресурсів у системі охорони здоров'я, орієнтованій на дорослих, які б брали до уваги особливі та багатогранні потреби молодшої людини. Процес переходу відчувався більш простим при налагодженні контактів в новій медичній установі, що потребувало від батьків, як вони вважали, «винахідливості та спритності».

Як же подолати всі бар'єри, які виникають при переході підлітка з епілепсією неврологу для дорослих?

В багатьох країнах з метою створення сприятливих умов для плавного переходу дітей і підлітків з епілепсією під опіку неврологів для дорослих розробляють спеціальні програми, формують групи спеціалістів для оцінювання ефективності того чи того варіанту ведення пацієнтів. Але доказової бази для впровадження в практику певних засад такого переходу поки що немає [16].

Розглянемо деякі моделі обговорюваного процесу переходу.

В США проведено пілотний проєкт (TAP — *transition-age program*) в спеціалізованому центрі 4-го рівня штату Міннесота зі створенням мультидисциплінарної команди [17], яка продемонструвала свою дієвість. Члени групи, яка мала у своєму складі — окрім неврологів — дитячих нейропсихологів та соціальних працівників, проводили огляд пацієнта в присутності батьків/опікунів з оцінюванням готовності до переходу, з'ясовували коморбідні стани, надавали рекомендації щодо перехідного періоду, створювали докладний висновок для фахівця для дорослих. Повторний огляд проводили після переходу пацієнта з оцінюванням його стану та наданням в разі потреби додаткових рекомендацій щодо лікування.

Досвід нідерландських вчених [18] продемонстрував ефективність створення для підлітків так званої клініки перехідного періоду (*epilepsy transition clinic*), в якій працюють спеціалісти, кожен з яких має знання в галузі і дитячої і епілептіології дорослих. Із 117 пацієнтів віком від 15 років, які були залучені у дослідження, у 54,7 % було змінено режим лікування, у 12,0 % переглянуто діагноз епілепсія, 16,2 % увійшли в ремісію нападів.

За французькою моделлю переходу в регіональних центрах передбачений тільки один фахівець — епілептолог для дорослих, який здійснює спостереження і лікування пацієнтів лише з тяжкими формами епілепсії

із супутньою розумовою відсталістю. В Німеччині проекти переходу були організовані на місцевому рівні, кожен з яких фокусувався на одній хворобі або на одній групі захворювань, тому оцінити їхню ефективність майже неможливо [19].

В Канаді, як відомо, є одна з кращих в світі систем охорони здоров'я. Тому, природно, що в цій країні за державної фінансової підтримки розроблено, опубліковано і впроваджено рекомендації щодо процесу переходу пацієнтів з епілепсією до служби охорони здоров'я, орієнтованої на дорослих [20]. В провінції Онтаріо було створено мультидисциплінарну групу, яка залучала дитячих і епілептологів для дорослих, неврологів, психіатрів, спеціалістів із підліткової медицини, сімейних лікарів, реабілітолога, медсестер, соціальних працівників, адвоката, представників пацієнтів та їхніх батьків, менеджерів проєкту. Як результат запропоновано сім основних кроків переходу (окремо для осіб з нормальним інтелектом, окремо — для хворих з помірними і тяжкими розумовими розладами), здійснити які можна під час звичних візитів до лікаря. Перший крок (у віці 12—17 років) полягає у розгляді так званої «Спільної моделі організації переходу» з поступовим перенесенням відповідальності за його здійснення з медичного працівника на батьків, а потім, у кінцевому підсумку, на підлітка з нормальним розвитком, який з віком стає більш самостійним. Другий крок (у віці 12—17 років) передбачає вивчення фінансових, суспільних та юридичних аспектів, які дозволяють мінімізувати прогалини у наданні медичних послуг та їх фінансуванні після того, як пацієнт залишить педіатричну систему охорони здоров'я. У віці 16—17 років (третій крок) визначають фізичну і психологічну готовність пацієнта і його батьків до переходу. Для цього використовують спеціальні анкети (Readiness checklists) окремо для пацієнта і батьків, а також створюють брошуру «Мій паспорт здоров'я» з важливою надрукованою інформацією про перебіг хвороби, її лікування, даними додаткових обстежень. Четвертий крок (12—19 років) здійснюється окремо для пацієнтів з нормальним і зі зниженим інтелектом і полягає в ідентифікації та усуненні ризиків невіддалого переходу: виявлення психічних розладів (депресії, тривоги, розладів аутистичного спектра), рівня комплаєнсу і психосоціальних проблем (здобуття освіти, запобігання незапланованій вагітності та ін.). На п'ятому етапі проходить перегляд коректності діагнозу епілепсії як з клінічного погляду (нові типи нападів, можливість психогенних приступів і т. ін.), так і за допомогою повторних обстежень: ЕЕГ, або відео-ЕЕГ-моніторингу (за показаннями), огляду психіатра, новітніх генетичних досліджень, які можуть мати значення у виборі терапевтичної тактики. У віці 16—17 років (на шостому етапі) з'ясовуються можливі опції для подальшого лікування фармакорезистентних хворих (застосування нейро-модуляції, кетогенної дієти тощо). І, нарешті, сьомий крок — оформлення стандартизованої докладної документації з рекомендаціями подальшого супроводу для переходу до епілептологу для дорослих (у віці пацієнта 17—18 років). Протягом усього періоду переходу пацієнт не втрачає зв'язку і з сімейним лікарем, який розв'язує всі інші медичні проблеми поза епілепсією. Автори проєкту вважають, що багатопрофільні програми переходу ідеально підходять для розв'язання багатьох проблем у підлітків з епілепсією. Проте, як вважають Borlot F. et al. [21], потрібні додаткові дослідження для кращого розуміння потреб популяції пацієнтів, які

перебувають в перехідному періоді, та визначення кваліфікації та компетентності тих, хто візьме на себе надання спеціалізованої медичної допомоги.

В Україні в рамках широкомасштабної медичної реформи ще не розглядалась проблема переходу дітей і підлітків з хронічними захворюваннями під опіку фахівців для дорослих після досягнення повноліття.

Зазвичай, пацієнти з епілепсією разом із батьками після отримання своїх документів у дитячих неврологів (амбулаторних карт або виписок) звертаються до дорослих неврологів за місцем проживання для подальшого спостереження і лікування, отримання групи інвалідності відповідно до настанов експертних комісій для дорослих. Часто пацієнти прагнуть якомога довше контактувати із дитячим неврологом, з яким склалися багатолітні довірливі стосунки, і побоюються звертатись до нового для них лікаря.

Для забезпечення безперервного супроводу пацієнтів з епілепсією у Львівській області за останні два роки була започаткована співпраця між Львівським обласним протиепілептичним центром на базі кафедри неврології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького і відділенням для лікування і реабілітації дітей з ураженням ЦНС і психіки Західноукраїнського спеціалізованого дитячого медичного центру. Щороку це відділення приймає близько 200 дітей з вперше виявленою епілепсією. На цю пору на обліку тут перебувають 1302 пацієнти з епілепсією. Хворих із фармакорезистентним перебігом захворювання регулярно планово направляють на консультації в обласний протиепілептичний центр. Перед переходом такого контингенту хворих в неврологічну службу, орієнтовану на дорослих, проводять їх повторне комплексне обстеження і узгоджують рекомендації щодо подальшого лікування. З районів області і м. Львова уже неврологи для дорослих направляють в центр пацієнтів у разі виникнення труднощів щодо діагностики та лікування після переходу від дитячої неврологічної служби, нерідкими також є самозвернення за допомогою пацієнтів з батьками. Звичайно, таких підхід є далеко не досконалим і не-системним, адже пройшли за цей час спільний огляд тільки 107 пацієнтів, більша частина з яких (75,7 %) — з несприятливим перебігом хвороби.

Вважаємо, що проблему переходу пацієнтів з хронічними захворюваннями і, зокрема, з епілепсією, з дитячого/підліткового віку у дорослий треба розв'язувати на державному рівні через створення пілотних проєктів або продуманих міждисциплінарних програм, ґрунтуючись на досвіді розвинених країн світу.

Список літератури

1. Etiology, syndrome diagnosis, and cognition in childhood-onset epilepsy: A population-based study / A. Sokka, P. Olsen, J. Kirjavainen [et al.] // *Epilepsia Open*. 2017. Vol. 2(1). P. 76—83. DOI: 10.1002/epi4.12036.
2. Nabbout R., Camfield P. Bringing the transition of epilepsy care from children to adults out of the shadows // *Epilepsia*. 2014. Vol. 55. Suppl. 3. P. 52—53. DOI: 10.1111/epi.12598.
3. Course and outcome of childhood epilepsy: a 15-year follow-up of the Dutch Study of Epilepsy in Childhood / A. Geerts, W. F. Arts, H. Stroink [et al.] // *Ibid*. 2010. Vol. 51 (7). P. 1189—1197. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02546.x.
4. Camfield C., Camfield P. The adult seizure and social outcomes of children with partial complex seizures // *Brain*. 2013. Vol. 136 (Pt 2). P. 593—600. DOI: 10.1093/brain/aww352.

5. Determinants of social outcomes in adults with childhood-onset epilepsy / A. T. Berg, C. B. Baca, K. Rychlik [et al.] // *Pediatrics*. 2016. Vol. 137(4). PII: e20153944.
6. Rajendran S., Iyer A. Epilepsy: addressing the transition from pediatric to adult care // *Adolescent Health, Medicine and Therapeutics*. 2016. Vol. 7. P. 77—87. DOI: 10.2147/AHMT.S79060.
7. How can transition to adult care be best orchestrated for adolescents with epilepsy? / P. R. Camfield, D. Andrade, C. S. Camfield [et al.] // *Epilepsy Behav.* 2019. Vol. 93. P. 138—147. DOI: 10.1016/j.yebeh.2018.
8. Lost in the transition from pediatric to adult healthcare? Experiences of young adults with severe asthma / M. Ödling, M. Jonsson, C. Janson [et al.] // *J Asthma*. 2019. Vol. 22. P. 1—9. DOI: 10.1080/02770903.2019.
9. Transition to adult health care for adolescents and young adults with chronic conditions: position paper of the Society for Adolescent Medicine / D. S. Rosen, R. W. Blum, M. Britto [et al.] // *J Adolesc Health*. 2003. Vol. 33 (4). P. 309—311. PMID: 14519573.
10. Transition of care for adolescents from paediatric services to adult health services / F. Campbell, K. Biggs, S. K. Aldiss [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016. Is. 4. Art. No.: CD009794. DOI: 10.1002/14651858.CD009794.pub2.
11. Epileptic encephalopathy with continuous spike-waves during sleep: The need for transition from childhood to adulthood medical care appears to be related to etiology / A. de Saint-Martin, G. Rudolf, C. Seegmuller [et al.] // *Epilepsia*. 2014. Vol. 55. Suppl. 3. P. 21—23. DOI: 10.1111/epi.12724.
12. Transition into adulthood: Tuberous sclerosis complex, Sturge-Weber syndrome, and Rasmussen encephalitis / A. Thiele, T. Granata, S. Matricardi, H. T. Chugani // *Ibid.* P. 29—33. DOI: 10.1111/epi.12722.
13. Camfield P., Camfield C., Pohlmann-Eden B. Transition from pediatric to adult epilepsy care: a difficult process marked by medical and social crisis // *Epilepsy Curr*. 2012. Vol. 12. Suppl 3. P. 13—21. DOI: 10.5698/1535-7511-12.4s.13.
14. A difficult transition from childhood to adult healthcare: the case of epilepsy / A. O. Afddal, M. L. Moutard, T. Billette de Villemeur [et al.] // *Arch Pediatr*. 2015. Vol. 22 (4). P. 337—342. DOI: 10.1016/j.arcped.2015.01.014.
15. Davies H., Rennick J., Majnemer A. Transition from pediatric to adult health care for young adults with neurological disorders: parental perspectives // *Can J Neurosci Nurs*. 2011. Vol. 33 (2). P. 32—39. PMID: 21977770.
16. The transition of adolescents with juvenile idiopathic arthritis or epilepsy from paediatric health-care services to adult health-care services: A scoping review of the literature and a synthesis of the evidence / L. Burke, J. Kirkham, J. Arnott [et al.] // *J Child Health Care*. 2018. Vol. 22 (3). P. 332—358. DOI: 10.1177/1367493517753330.
17. Reger K. L., Hughes-Scalise A., O'Connor M. A. Development of the transition-age program (TAP): Review of a pilot psychosocial multidisciplinary transition program in a Level 4 epilepsy center // *Epilepsy Behav.* 2018. Vol. 89. P. 153—158. DOI: 10.1016/j.yebeh.2018.10.021.
18. Evaluation of a multidisciplinary epilepsy transition clinic for adolescents / R. P. Geerlings, A. P. Aldenkamp, L. M. Gottmer-Welschen [et al.] // *Eur J Paediatr Neurol*. 2016. Vol. 20 (3). P. 385—92. DOI: 10.1016/j.ejpn.2016.01.003.
19. Models for transition clinics / J. Carrizosa, I. An, R. Appleton [et al.] // *Epilepsia*. 2014. Vol. 55. Suppl 3. P. 46—51. DOI: 10.1111/epi.12716.
20. Epilepsy: Transition from pediatric to adult care. Recommendations of the Ontario epilepsy implementation task force / D. M. Andrade, A. S. Bassett, E. Bercovici [et al.] // *Ibid.* 2017. Vol. 58 (9). P. 1502—1517. DOI: 10.1111/epi.13832.
21. Epilepsy transition: Challenges of caring for adults with childhood-onset seizures / F. Borlot, J. F. Tellez-Zenteno, A. Allen [et al.] // *Ibid.* 2014. Vol. 55. Issue 10. P. 1659—1666. DOI: 10.1111/epi.12752.

Надійшла до редакції 10.06.2019 р.

МАР'ЄНКО Лідія Борисівна, доктор медичних наук, професор кафедри неврології Львівського національного медичного університету (ЛНМУ) імені Данила Галицького, м. Львів, Україна; e-mail: lidam@ua.fm

КУНТА Ольга Василівна, кандидат медичних наук, завідувачка відділенням для лікування і реабілітації дітей з ураженням ЦНС і психіки Комунальне некомерційне підприємство Львівської обласної ради «Західноукраїнський спеціалізований дитячий медичний центр», Львів, Україна; e-mail: zusdmc@ukr.net

МАР'ЄНКО Катерина Миколаївна, кандидат медичних наук, доцент кафедри неврології ЛНМУ імені Данила Галицького, м. Львів, e-mail: mkatya@ua.fm

MARYENKO Lidiia, Doctor of Medical Sciences, Professor at Neurology Department of Danylo Halytsky's Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: lidam@ua.fm

KUNTA Olga, MD, PhD, Head of the Department for treatment and rehabilitation of children with CNS damage and mental disorders at Municipal non-profit Enterprise of Lviv regional council "Western Ukrainian Specialized Children's Medical Centre", Lviv, Ukraine; e-mail: zusdmc@ukr.net

MARIENKO Kateryna, MD, PhD, Associate Professor at Neurology Department of Danylo Halytsky's Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine; e-mail: mkatya@ua.fm

Э. А. Михайлова, Т. Н. Матковская, Д. А. Мителев
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ
С НЕВРОЛОГИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Е. А. Михайлова, Т. М. Матковська, Д. А. Мітельов
Особливості перебігу депресивних розладів у дітей та підлітків з неврологічними розладами

Е. А. Mykhailova, T. M. Matkovska, D. A. Mitelov
Features of the course of depressive disorders in children and adolescents with neurological disorders

В работе представлена клинко-психопатологическая оценка феноменологии симптомов и клинических вариантов депрессии у детей в возрастном аспекте. Определена значимость феномена коморбидности в формировании и течении депрессии. Систематизированы клинические, социально-психологические, биологические факторы формирования и рекуррентного течения депрессии у детей. Поиск объективных маркеров депрессии и причин формирования рекуррентной депрессии у детей на различных этапах онтогенетического развития ребенка может быть использован для своевременной диагностики этих расстройств и стратегии эффективного терапевтического вмешательства и психопрофилактики прогрессирования аффективного заболевания в юношеском возрасте.

Ключевые слова: депрессия, коморбидность с неврологическими заболеваниями, дети, подростки

В роботі наведено клініко-психопатологічне оцінення феноменології симптомів і клінічних варіантів депресії у дітей у віковому аспекті. Визначена значущість феномену коморбідності у формуванні і перебігу депресії. Систематизовані клінічні, соціально-психологічні, біологічні фактори формування та рекуррентного перебігу депресії у дітей. Пошук об'єктивних маркерів депресії і причин формування рекуррентної депресії у дітей на різних етапах онтогенетичного розвитку дитини може бути використаний для своєчасної діагностики цих розладів та стратегії ефективного терапевтичного втручання і психопрофілактики прогресування афективного захворювання в юнацькому віці.

Ключові слова: депресія, коморбідність з неврологічними захворюваннями, діти, підлітки

The research represents a clinical and psychopathological assessment of the phenomenology of symptoms and clinical variants of children depression in the age aspect. The significance of comorbidity phenomenon in depression formation and course is determined. Clinical, social-psychological, biological factors of children depression formation and recurrent course are systematized. The search for objective markers of depression and causes of children recurrent depression at different stages of child ontogenetic development can be used for the timely diagnosis of these disorders and the strategy of effective therapeutic intervention and psychoprophylaxis of affective disease progression in adolescence.

Key word: depression, comorbidity with neurological diseases, children, adolescents

Вопрос о взаимосвязи психической коморбидности и уровня социальной адаптации больных депрессивными расстройствами представляется чрезвычайно значимым, так как точкой приложения усилий многих психиатров становится уменьшение выраженности симптомов депрессии [1—4]. Следует подчеркнуть, что психическая коморбидность, включая и когнитивные расстройства, рассматривается в качестве фактора риска для развития как депрессии, так и тревоги, либо является коррелятом психопатологических нарушений или, соответственно, маркером предрасположенности и маркером состояния [1]. К настоящему времени крупномасштабные эпидемиологические исследования во многих странах с применением серьезных статистических расчетов показали, что треть всех текущих заболеваний населения не соответствует диагностическим критериям только одного заболевания или одного расстройства. При этом данные многих исследований подтвердили важность учета сочетания двух и более независимых заболеваний, возникающих в течение жизни [5, 6]. В последние годы стремление к персонификации терапии предполагает изучение взаимовлияния и взаимоопотенцирования различных заболеваний и патологических состояний, которые имеются у одного больного [1]. Персонифицированный подход диктует необходимость разностороннего изучения клинической картины основного, сопутствующих и перенесенных заболеваний, их комплексной оценки и рационального лечения.

Коморбидность (от лат. «со» — вместе (приставка), *morbus* — болезнь) — это сосуществование двух и/или более синдромов (транссиндромальная коморбидность)

или заболеваний (транснозологическая коморбидность) у одного пациента, патогенетически взаимосвязанных между собой или совпадающих по времени (хронологическая коморбидность). Коморбидность может быть связана с единой причиной или едиными механизмами патогенеза этих состояний, а иногда объясняется сходством их клинических проявлений, которое не позволяет четко дифференцировать их друг от друга. Следует учесть, что коморбидность — сочетание двух или нескольких самостоятельных заболеваний или синдромов, ни один из которых не является осложнением другого (в случае, если частота этого сочетания превышает вероятность случайного совпадения). Следовательно, под заболеваниями/нарушениями, коморбидными определенному заболеванию, понимают такие нарушения, которые встречаются при этом заболевании чаще, чем в общей популяции, и имеют с ним некоторые общие этиологические или патогенетические механизмы [7—11]. Некоторые авторы противопоставляют друг другу понятия коморбидности и мультиморбидности, определяя первую как наличие нескольких заболеваний, связанных единым патогенетическим механизмом, а вторую — как наличие заболеваний, не связанных между собой. Коморбидность депрессии с рядом психических и соматоневрологических расстройств значительно затрудняет диагностику аффективного заболевания [7—11]. Трудности диагностики депрессии обусловлены совпадением симптомов различных заболеваний, что особенно выражено при тревожных расстройствах и расстройствах настроения [12—18]. Современные диагностические схемы предполагают большую вероятность диагностики нескольких расстройств у одного пациента. Коморбидность обуславливает сложности диагностики и лечения. В исследованиях показано, что

у 10,7—27,4 % больных два или несколько эпизодов депрессии ошибочно оценивают как рекуррентное депрессивное расстройство, хотя, на самом деле, это начальный этап течения биполярного аффективного расстройства.

Цель исследования: определить течение депрессии у детей и подростков, коморбидных с некоторыми неврологическими заболеваниями. Исследование выполнялось в отделении психиатрии ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины» (ГУ ИОЗДП НАМН Украины) с 2013 по 2018 год.

В основу классификации депрессии у детей были положены клиническая форма, тип течения, длительность заболевания, наличие коморбидности с соматоневрологическими расстройствами. Выбор пациентов осуществляли на основе квалификации депрессий на момент обследования в рамках депрессий непсихотического регистра. Оценку психопатологии проводили на основе двух современных методологических подходов: категориального и дименсионального. Первый обеспечивает клинически необходимое объединение симптомов, что определяет психопатологический статус больного, а второй расширяет возможность детального рассмотрения группы признаков/симптомов.

Для оценки выраженности депрессии использовали тест CDRS-R (Children's Depression Rating Scale-Revised), шкалу общего клинического впечатления Clinical Global Impression (CGI), краткую шкалу оценки психического состояния — MMSE (Mini Mental State Examination). Клинико-неврологические методы исследования заключались в сборе жалоб, изучении анамнеза, исследовании неврологического статуса. Выраженность болевого синдрома оценивали по визуально-аналоговой шкале. Проведено комплексное клинико-психопатологическое, психодиагностическое исследование 168 детей 7—18 лет с тревожными расстройствами (78 мальчиков и 90 девочек), которые находились на стационарном лечении в отделении психиатрии ИОЗДП НАМН Украины в период 2013—2018 гг. Возрастное распределение: дети (7—11 лет) — 64 человека, младший подростковый возраст (12—14 лет) — 56 человек, старший подростковый возраст (15—18 лет) — 48 человек.

Среди наиболее частых жалоб детей с депрессивными расстройствами были беспокойство (100 %), раздражительность (100 %), снижение фона настроения (100 %), поведенческие нарушения (100 %), тревожность (100 %) головная боль (100 %), снижение концентрации внимания (96,5 %), возбудимость (82,6 %), обсессивные действия в виде онихофагии либо ритуальных обсессивных действий (72,4 %), беспокойный сон (72,4 %). В группе как младшего, так и старшего подросткового возраста: раздражительность (100 %), тревожность (100 %), снижение фона настроения (100 %), возбудимость (93,2 %), головная боль (100 %), снижение памяти (77,0 %), учащенное сердцебиение (75,6 %), нарушение формулы сна в виде затрудненного засыпания и беспокойного сна (66,2 %). Более чем у половины подростков с депрессией обнаружены следующие симптомы: снижение настроения, снижение самооценки, утрата интереса, что достоверно чаще, чем в группе у детей 7—11 лет ($p < 0,001$). Когнитивные нарушения, составляющие клинику депрессивного расстройства детей в виде нарушений памяти, имеют достаточно высокий удельный вес как у детей, так и у подростков

(77,0 % и 86,2 % соответственно, $p < 0,05$). У детей превалировало снижение концентрации внимания (96,5 % и 68,9 % соответственно, $p < 0,001$). Нарушение работоспособности превалировало у подростков (93,2 % и 65,5 % соответственно, $p < 0,001$).

Исследованиями установлено, что симптомы депрессии у детей различались в зависимости от этапа полового созревания. Анализ симптомов депрессии позволил их дифференцировать и выделить основные категориальные блоки. У детей в препубертатном возрасте превалируют симптомы эмоциональной сферы — раздражительность, плаксивость, тревога, обидчивость, подавленность, скука; в соматической — снижение аппетита, утомляемость, головная боль, в психологической — снижение самооценки и уверенности в себе, снижение памяти и концентрации внимания. У подростков 12—14 лет с депрессией превалируют преимущественно следующие симптомы эмоциональной сферы — тревога, подавленность, напряженность, утрата интереса к деятельности, скука. В соматической сфере — утомляемость, различные висцеральные проявления, нарушение пищевого поведения. Обращает внимание факт, что психологические симптомы депрессии для пациентов младшей подростковой группы (12—14 лет) включают снижение самооценки, снижение памяти, суицидальное поведение, коммуникативные девиации, социальную отчужденность, аддиктивное поведение, социальную агрессию. У подростков 14—18 лет иерархия симптомокомплексов аналогична симптоматике депрессии у взрослых пациентов — тревога, подавленность, напряженность, утрата интереса к деятельности. В соматической сфере у них превалируют диссомнические расстройства, аллергии. Психологические симптомы представлены снижением самооценки, пессимизмом, чувством собственной ненужности. В моторной сфере у одной трети пациентов зарегистрирована частичная утрата спонтанности, а в социальной — агрессия (78,6 %), указывающие на нарастание тяжести аффективного заболевания по мере взросления ребенка.

Среди неврологических расстройств у детей 7—11 лет зарегистрирована гиперактивность с дефицитом внимания (57,8 %), синдром субкомпенсированной ликворной гипертензии (76,5 %), когнитивные нарушения (90,6 %). У пациентов младшей подростковой группы (12—14 лет) превалировала хроническая головная боль напряжения (92,8 %), когнитивные нарушения встречались у почти у двух третей пациентов (66,1 %), аналогичная закономерность сохраняется и у пациентов старшей подростковой группы (15—18 лет) — 81,2 % и 77,1 % соответственно. Клинические варианты депрессии у детей имеют ряд особенностей в зависимости от этапа полового созревания. У детей в препубертатном возрасте депрессия представлена клиническими вариантами: соматическим (42,1 %), поведенческим (36,8 %), тревожным (15,8 %), реже — астеническим (5,8 %). У подростков младшей возрастной группы превалирует поведенческий вариант депрессии (42,8 %), у одной пятой (21,4 %) — тревожный вариант, ипохондрический (14,3 %), соматический (14,3 %), реже — астенический (7,1 %) варианты. У подростков старшей возрастной группы сохраняется та же аналогия поведенческого варианта (33,3 %) с тенденцией к некоторому снижению: тревожный вариант депрессии зарегистрирован у 22,2 % больных; апатический вариант депрессии (22,2 %) достоверно чаще

реєструється у підлітків цієї вікової групи; соматичний варіант депресії реєструється в 11,1 % випадків.

В 56,5 % випадків реєструється рекуррентний тип течії депресивного розладу.

Рекуррентний тип течії зареєстрований у дітей 7—11 років з гіперактивністю з дефіцитом уваги, а у підлітків — з хронічною головною боллю напруження достовірно частіше в групах з неврологічними захворюваннями.

В таблиці представлені показники кореляційних зв'язків клінічних, соціально-психологічних, конституційно-біологічних факторів формування і рекуррентної депресії у дітей.

Взаємозв'язок клінічних, соціально-психологічних, конституційно-біологічних факторів формування і рекуррентного типу течії депресії у дітей

Фактори	Коефіцієнт кореляції, r
Хронічні психотравмуючі фактори	0,578
Перший епізод депресії в молодшому шкільному віці	0,768
Хронічна головна біль напруження	0,788
Нарушення в системі діади «мати — дитина» на ранньому етапі онтогенезу	0,432
Гіперактивність з дефіцитом уваги	0,746
Інфантизм	0,890
Синдром ликворної гіпертензії	0,496
Важке перинатальне період	0,329
Важке перинатальне період	0,491
Емоційно-лабільні розлади органічного генезу	0,566
Церебральна органічна недостатність	0,460
Наявність в анамнезі закритих черепно-мозгових травм або нейроінфекцій	0,184
Тревога	0,835
Когнітивна дефіцитність	0,948
Кількість епізодів депресії на попередніх етапах онтогенезу	0,835
Хронічні психотравмуючі фактори	0,600
Возбудимість як риса характеру	0,608
Гіпоактивність на першому році життя	0,211
Недостатність емоційних зв'язків	0,708
Низька самооцінка	0,703
Аддиктивне поведіння	0,799
Відхилення в середовищі ровесників	0,625

Примітка: $p < 0,05$ — рівень значимості коефіцієнта кореляції

Встановлено, що серед факторів формування і несприятливого перебігу депресії у дітей позитивну кореляційну зв'язок мають показники: когнітивна дефіцитність ($r = 0,948$), інфантизм ($r = 0,890$), тривога ($r = 0,835$), кількість епізодів депресії на попередніх етапах онтогенезу ($r = 0,835$),

хронічна головна біль напруження ($r = 0,788$), гіперактивність з дефіцитом уваги ($r = 0,746$), перший епізод депресії — в молодшому шкільному віці ($r = 0,768$). В розвитку рекуррентної депресії у дітей суттєво впливали психологічні фактори: недостатність емоційних зв'язків ($r = 0,708$), низька самооцінка ($r = 0,703$), «відхилення в середовищі ровесників» ($r = 0,625$), «хронічні психогенії» ($r = 0,600$). Отже, визначені клінічні, психологічні, біологічні фактори перебігу депресивних розладів у дітей, що необхідно врахувати при формуванні програм медико-соціального супроводу.

Пошук об'єктивних маркерів депресії і причин формування рекуррентної депресії у дітей на різних етапах онтогенетичного розвитку дитини може бути використаний для своєчасної діагностики цих розладів, стратегії терапевтичного втручання і ефективних програм психопрофілактики прогресування депресивного розладу в юнацькому віці.

Список літератури

1. Марута Н. О. Сучасні проблеми коморбідних розладів в психіатрії: погляд фахівців // Український медичний часопис. 2013-06-14. С. 1—4. URL : www.umj.com.ua.
2. Interrelationships between depression, anxiety and cognitive deficit in primary care patients / A. E. Bobrov, V. N. Krasnov, T. V. Dovzhenko, D. M. Tsarenko // Nordic Congress of Psychiatry Abstract Book. 2012. P. 23.
3. Копейко Г. І. Смішані афективні стани в юнацькому віці (історичний аспект, сучасний стан проблеми, психопатологія) // Журнал неврології і психіатрії ім. С. С. Корсакова. 2011. № 10. С. 4—11.
4. Ollendick T. H., Ost L. G., Reuterskiöld L., Costa N. Comorbidity in Youth with Specific Phobias: Impact of Comorbidity on Treatment Outcome and the Impact of Treatment on Comorbid Disorders // Behav Res Ther. 2010. № 48(9). P. 827—831. DOI: 10.1016/j.brat.2010.05.024.
5. Михайлов Б. В. Проблема оцінки ефективності і якості надання психотерапевтичної допомоги // Український вісник психоневрології. 2010. Т. 18, вип. 3 (64). С. 137—138.
6. Mykhailova E., Proskurina T. Cognitive and Neurophysiological Markers of Depression in Children // Focusing on Access, Quality and Humane Care: XVI World Congress of Psychiatry. Spain, Madrid, 2014. P. 1074.
7. Депресія у підлітків (клініко-віковий, нейрокогнітивний, генетичний аспекти) / Е. А. Михайлова, Т. Ю. Проскуріна, Н. В. Багацька, Д. А. Мітельов [та ін.] // Український вісник психоневрології. 2015. Т. 23, вип. 2 (83). С. 75—78.
8. Clinical, Psychological, Social and Biological Risk Factors of Depression in Children / E. Mykhailova, T. Proskurina, T. Matkovska, D. Mitelov // World Psychiatric Association International Congress; Austria. Vienna, 2013. P. 224.
9. Combined Treatment with Cognitive-Behavioural Therapy in Adolescent Depression: Meta Analysis / Dubicka B., Elvins R., Roberts C. [et al.] // Br J Psychiatr. 2010. No. 197(6). P. 433—440. DOI: 10.1192/bjp.bp.109.075853.
10. Adolescent Depression: Clinical Features and Therapeutic Strategies / Nardi B., Francesconi G., Catena-Dell'osso M., Bellantuono C. // European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 2013. No. 17 (11). P. 1546—1551. PMID: 23771545.
11. Comparative efficacy and acceptability of psychotherapies for acute anxiety disorders in children and adolescents: study protocol for a network meta-analysis / Yuqing Zhang, Xinyu Zhou, Anthony C. James [et al.] // BMJ Open. 2015. No. 5(10). P. 207—222.
12. From Childhood to Adult Age: 18-year Longitudinal Results and Prediction of the Course of Mental Disorders in the Community / Fichter M. M., Kohlboeck G., Quadflieg N. [et al.] //

Soc Psychiatry Psychiatr. Epidemiol. 2009. No. 44(9). P. 792—803. DOI: 10.1007/s00127-009-0501-y.

13. Lang N. D., Ferdinand R. F., Verhulst F. C. Predictors of Future Depression in Early and Late Adolescence // J Affect Disord. 2007. No. 97. P. 137—144. DOI: 10.1016/j.jad.2006.06.007.

14. Sourander A., Helsta L. Childhood Predictors of Externalizing and Internalizing Problems in Adolescence. A Prospective Follow-up Study from Age 8 to 16 // Eur Child Adolesc Psychiatry. 2005. No. 14. P. 415—423. DOI: 10.1007/s00787-005-0475-6.

15. Марценковский И. А., Бикшаева Я. Б. Депрессивные и дисморфные нарушения у детей: взгляд через призму психиатрии развития // Здоров'я України. 2007. № 11(1). С. 52—54.

16. Алгические расстройства у детей с депрессией (онтогенетический аспект) / Э. А. Михайлова [и др.] // Russian Course on Pediatric Neurology and Related Specialities: материалы IV Балтийского конгресса по неврологии. С.-Пб., 2014. С. 36.

17. Suicidal Ideation, Deliberate Self-Harm Behaviour and Suicide Attempts among Adolescent Outpatients with Depressive Mood Disorders and Comorbid Axis I Disorders / Tuisku V., Pelkonen M., Karlsson L. [et al.] // Eur Child Adolesc Psychiatry. 2006. No. 15(4). P. 199—206. DOI: 10.1007/s00787-005-0522-3.

18. Nardi B., Francesconi G., Catena-Dell'osso M., Bellantuono C. Adolescent Depression: Clinical Features and Therapeutic Strategies // European Review for Medical and Pharmacological Sciences. 2013. No. 17(11). P. 1546—1551. PMID: 23771545.

Надійшла до редакції 19.07.2019 р.

МИХАЙЛОВА Эмилия Ауреловна, доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, заведующая отделением психиатрии Государственного учреждения «Институт охраны здоровья детей и подростков Национальной академии медицинских наук Украины» (ГУ «ИОЗДП НАМН Украины»), г. Харьков, Украина; e-mail: emiliam2013@ukr.net

МАТКОВСКАЯ Татьяна Николаевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения психиатрии ГУ «ИОЗДП НАМН», г. Харьков, Украина; e-mail: 2396366@gmail.com

МИТЕЛЕВ Дмитрий Анатольевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения психиатрии ГУ «ИОЗДП НАМН», г. Харьков, Украина; e-mail: docdim2000@ukr.net

MYKHAILOVA Iemiliia, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Psychiatry of the State Institution "Institute of the health of children and adolescents of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" ("IHCCA of the NAMS" SI), Kharkiv, Ukraine; e-mail: emiliam2013@ukr.net

MATKOVSKA Tetiana, MD, PhD, Senior Researcher at the Department of Psychiatry of the "IHCCA of the NAMS" SI, Kharkiv, Ukraine; e-mail: 2396366@gmail.com

MITELOV Dmytro, MD, PhD, Senior Researcher of the Department of Psychiatry of the "IHCCA of the NAMS" SI, Kharkiv, Ukraine; e-mail: docdim2000@ukr.net

В. М. Петренко
ОСОБЛИВОСТІ СПОЛУЧНОТКАНИННОГО ОБМІНУ У ДІТЕЙ ІЗ ЗАКРИТОЮ
ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЮ ТРАВМОЮ

В. Н. Петренко
Особенности соединительнотканного обмена у детей с закрытой черепно-мозговой травмой

V. M. Petrenko
Specific features of connective tissuing metabolism of children with closed craniocerebral injury

В цієї роботі, з метою діагностики порушення обміну сполучної тканини, проаналізовано результати лабораторних досліджень крові та сечі за біохімічними показниками у хворих із закритою черепно-мозковою травмою (ЗЧМТ) з різним ступенем важкості та встановлено їх клініко-діагностичне значення.

Було обстежено 100 дітей, які перенесли закриту черепно-мозкову травму, серед них — 79 хлопчиків (79 %) і 21 дівчинка (21 %), віком від 3 до 17 років. Розподіл дітей на групи проводили за клінічними формами черепно-мозкової травми: I група — закрыта черепно-мозкова травма, струс головного мозку — 50 дітей (50 %), середній вік — $(14,6 \pm 2,5)$ років; II група — закрыта черепно-мозкова травма з забоем головного мозку середнього ступеня тяжкості — 20 дітей (20 %), середній вік — $(13,5 \pm 4,5)$ років; III група — закрыта черепно-мозкова травма з забоем головного мозку важкого ступеня — 30 дітей (30 %), середній вік — $(14,5 \pm 3,5)$ років.

У сироватці крові хворих було визначено хондроїтинсульфати — за методом М. Németh-Csóka у модифікації Л. І. Слуцького, фракції глікозаминогліканів (ГАГ). В сечі було визначено вміст оксипроліну — за реакцією з хлораміном-Б, уронових кислот — за реакцією з карбазолом.

При легкій ЗЧМТ (струсі головного мозку) показники біохімічного дослідження крові та сечі залишались в межах норми, тоді як зі зростанням тяжкості травми спостерігалось збільшення хондроїтинсульфату та зниження рівня загального ГАГ, його II і III фракцій, та збільшення оксипроліну в сечі, що свідчить про порушення обміну сполучної тканини, що може бути підґрунтям для несприятливого перебігу закритої черепно-мозкової травми у дітей в період реабілітації.

Виявлення змін з боку обміну сполучної тканини дозволяє додатково прогнозувати перебіг захворювання в період реабілітації та можливості відновлення у дітей після ЗЧМТ.

Ключові слова: діти, черепно-мозкова травма, дисплазія сполучної тканини, глікозаминоглікани, оксипролін

В данной работе, с целью диагностики нарушения обмена соединительной ткани, проанализированы результаты лабораторных исследований, биохимические показатели крови и мочи у больных с закрытой черепно-мозговой травмой (ЗЧМТ) разной степени тяжести и установлено их клинико-диагностическое значение.

Было обследовано 100 детей, которые перенесли закрытую черепно-мозговую травму, среди них — 79 мальчиков (79 %) и 21 девочка (21 %), в возрасте от 3 до 17 лет. Распределение детей на группы проводили по клиническим формам черепно-мозговой травмы: I группа — закрытая черепно-мозговая травма, сотрясение головного мозга — 50 детей (50 %), средний возраст $(14,6 \pm 2,5)$ лет; II группа — закрытая черепно-мозговая травма с ушибом головного мозга средней степени тяжести — 20 детей (20 %), средний возраст $(13,5 \pm 4,5)$ лет; III группа — закрытая черепно-мозговая травма с ушибом головного мозга тяжелой степени — 30 детей (30 %), средний возраст $(14,5 \pm 3,5)$ лет.

В сыворотке крови больных были определены хондроитинсульфаты — по методу М. Németh-Csóka в модификации Л. И. Слуцкого, фракции гликозаминогликанов (ГАГ). В моче были определены содержания оксипролина, путём реакции с хлорамин-Б, уоновых кислот, путём реакции с карбазолом.

При легкой ЗЧМТ (сотрясении головного мозга) показатели биохимического исследования крови и мочи оставались в пределах нормы, тогда как с ростом тяжести травмы наблюдалось увеличение хондроитинсульфата и снижение уровня общего ГАГ, его II и III фракций и увеличение оксипролина в моче, что свидетельствует о нарушении обмена соединительной ткани может быть основанием для неблагоприятного течения закрытой черепно-мозговой травмы у детей в период реабилитации.

Полученные изменения со стороны обмена соединительной ткани позволяют дополнительно прогнозировать течение заболевания в период реабилитации и возможности восстановления у детей после ЗЧМТ.

Ключевые слова: дети, черепно-мозговая травма, дисплазия соединительной ткани, глюкозаминогликаны, оксипролин

The author of this paper, in order to diagnose the imbalance of connective tissue metabolism, has analyzed the results of laboratory tests of blood and urine according to biochemical parameters of the patients with closed craniocerebral injury (CCI) with different severity and has established their clinical and diagnostic value.

100 children who had closed craniocerebral trauma were examined. There were 79 boys (79 %) and 21 girls (21 %), aged from 3 to 17 years among them. Distribution of children into groups was conducted according to the clinical forms of craniocerebral trauma: Group I — closed craniocerebral trauma, cerebral concussion — 50 children (50 %), average age $(14,6 \pm 2,5)$ years; Group II — closed craniocerebral trauma with cerebral contusion of moderate severity — 20 children (20 %), average age $(13,5 \pm 4,5)$ years; Group III — closed craniocerebral trauma with severe cerebral contusion — 30 children (30 %), average age $(14,5 \pm 3,5)$ years.

Chondroitin sulfates were determined in the blood serum of patients — according to the M. Németh-Csóka method in the modification of L. I. Slutsky, fraction of glycosaminoglycans (GAG).

The content of oxyproline was determined in the urine — by the reaction with chloramine-B, uronic acids — by the reaction with carbazole.

In case of mild CCI (cerebral concussion), the indicators of biochemical studies of the blood and urine remained within the normal range, while with the increase in the severity of the injury, we observed an increase in chondroitin sulfate, and a decrease in the level of general GAG, its II and III fractions, and an increase in oxyproline in the urine, indicating the dysgenesis of the connective tissue metabolism and which may be the basis for the unfavorable course of closed craniocerebral injury of children during the rehabilitation period.

Detection of changes in the connective tissue metabolism allows additionally predict the course of the disease in the period of rehabilitation and the possibility of recovery of children after CCI.

Key words: children, craniocerebral injury, connective tissue dysgenesis, mucopolysaccharides, oxyproline.

Черепно-мозкова травма (ЧМТ) є поширеним захворюванням, що вражає дітей в усьому світі, і становить глобальну проблему суспільної охорони здоров'я.

В усьому світі частота випадків ЧМТ у дітей коливається в широких межах і сильно варіює залежно від країни (від 47 до 280 на 100 тис. дитячого населення) [1].

В Україні ЧМТ щороку отримують 100—200 тис. осіб, з них 11,5—13,5 тис. — це діти. У структурі загального

травматизму внутрішньочерепні травми становлять 4 % [2]. Підвищена увага до проблеми черепно-мозкової травми в дитячому віці залежить і від того, що цей контингент потерпілих становить до 40 % від загальної кількості госпіталізованих у профільні відділення [3].

Черепно-мозкова травма у дітей призводить до серйозних фізичних, когнітивних і поведінкових наслідків [4]. У 50—90 % випадків після перенесеної травми мозку зберігається неврологічна симптоматика або формуються нові неврологічні синдроми, які є провідним фактором обмеження в подальшому навчанні дитини і професійній орієнтації [3].

Клінічний перебіг черепно-мозкової травми у дітей, на відміну від дорослих, характеризується низкою особливостей. Ці особливості виражаються в специфічних для зростаючого організму реакціях, що відображають, з одного боку, підвищену чутливість, вразливість мозку дитини, з другого — широкі компенсаторні можливості навіть в умовах важкої черепно-мозкової травми. Крім цього, в прогнозі результату важкої черепно-мозкової травми треба зважати на високий репаративний потенціал і високу пластичність дитячого мозку [5].

Також треба брати до уваги в перебігу ЧМТ і той факт, що несприятливі демографічні процеси в суспільстві супроводжуються різким погіршенням стану здоров'я дітей і підлітків. Аналіз стану здоров'я дитячого населення свідчить про те, що вже в дошкільному віці у 68 % дітей формуються багато функціональних порушень, а за час навчання кількість функціональних порушень з боку судинної системи збільшується в 2 рази.

У роботах останніх десятиліть повідомляють про збільшення синдромальної патології, в основі якої лежить дисплазія сполучної тканини. Сполучна тканина є «конституціональною базою організму», дисплазія сполучної тканини є «аномалією конституції». Слід брати до уваги і той факт, що клінічні прояви будь-якого із захворювань на тлі дисплазії сполучної тканини істотно відрізняються від перебігу хвороби при її відсутності [6]. Порушення обміну сполучної тканини призводить до патології кістково-суглобової системи, внутрішніх органів а також до різних аномалій центральної нервової системи [7].

Відомо, що основу міжклітинної (основної) речовини сполучної тканини утворюють протеоглікани, які складаються з невеликої білкової частини (5—10 %) і глікозаміногліканів (90—95 %). Глікозаміноглікани (ГАГ) містять N-ацетилгексозаміни, глюкозу, галактозу, манозу, фукозу і N-ацетилнейрамінову (сіалову) кислоту. Кислі ГАГ відрізняються високим вмістом уронових кислот (глюкуронової, ідуринової) і сульфатів. Найважливіші представники ГАГ — гіалуринова кислота, хондроїтин-4-сульфат, хондроїтин-6-сульфат, дерматансульфат, кератансульфат, гепарансульфат і гепарин [8]. Хондроїтин — нессульфатований ГАГ, основний полісахарид протеогліканів хряща. Найважливішими компонентами хряща є хондроїтин-4-сульфат та хондроїтин-6-сульфат, які різняться за фізико-хімічними властивостями, а також розподілом у сполучній тканині різних видів. Зокрема, хондроїтин-4-сульфат переважає у кістковій тканині, хрящі, склері, аорті, а хондроїтин-6-сульфат — у тканинах суглобових хрящів, сухожилках, шкірі, клапанах серця, міжхребцевих дисках [9].

У сполучній тканині всі ГАГ ковалентно з'єднані з білками, створюючи макромолекулярні протеогліканові агрегати. Під час руйнування сполучної тканини кількість вільних ГАГ у крові збільшується, що зумовлює

підвищення їх екскреції із сечею. Зростання вмісту компонентів сполучної тканини у біологічних рідинах також може бути зумовлено нездатністю печінки синтезувати та руйнувати ГАГ внаслідок розвитку гепатопатій. Все це дає можливість визначити порушення метаболізму компонентів сполучної тканини за різних захворювань органів і систем дитини [10].

З метою діагностики порушення обміну сполучної тканини на біохімічному рівні, прогнозування перебігу захворювання визначають екскрецію оксипроліну в сечі, який є маркером обміну колагену. У вільному вигляді перебуває тільки 1 % оксипроліну. Тому збільшення кількості вільного і, відповідно, зниження рівня зв'язаного оксипроліну може побічно свідчити про порушення синтезу колагену.

Мета дослідження: дослідити обмін сполучної тканини та проаналізувати отримані результати лабораторних досліджень крові та сечі за біохімічними показниками у хворих із закритою черепно-мозковою травмою (ЗЧМТ) з різним ступенем важкості.

Обстежено 100 дітей, які перенесли закриту черепно-мозкову травму. Діти перебували на лікуванні в неврологічному відділенні міської дитячої лікарні № 5 м. Харкова. Серед них — 79 хлопчиків (79 %) і 21 дівчинка (21 %), віком від 3 до 17 років. Середній вік дітей в групах становив $(13,5 \pm 4,5)$ років.

Обстеження дітей проводили через $6,1 \pm 0,8$ місяців після перенесеної черепно-мозкової травми. Розподіл дітей на групи був здійснений за клінічними формами черепно-мозкової травми:

I група — ЗЧМТ, струс головного мозку — 50 дітей (50 %), середній вік — $(14,6 \pm 2,5)$ років;

II група — ЗЧМТ, забій головного мозку середнього ступеня тяжкості — 20 дітей (20 %), середній вік — $(13,5 \pm 4,5)$ років;

III група — ЗЧМТ, забій головного мозку важкого ступеня — 30 дітей (30 %), середній вік $(14,5 \pm 3,5)$ — років.

Усі хворі підлягали лабораторному обстеженню (біохімічні аналізи крові та сечі), які дозволяють оцінити стан обміну сполучної тканини.

Усім пацієнтам лабораторні дослідження проводили на базі ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Сітенка НАМН України» (м. Харків) 2016 року. Як матеріал для дослідження була використана кров та сироватка крові. Пробі крові для досліджень відбирали з ліктьової вени натщесерце.

У сироватці крові хворих було визначено вміст хондроїтинсульфатів — за методом М. Németh-Csóka у модифікації Л. І. Слуцького, фракції глікозаміногліканів (ГАГ) — за М. П. Штерн із співавторами.

В сечі було визначено вміст оксипроліну — за реакцією з хлораміном-Б, уронових кислот — за реакцією з карбазолом [11].

Статистичний аналіз результатів лабораторних досліджень було проведено за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу (*analysis of variance*, ANOVA) з апостеріорним тестом Дункана. Обчислення проводили у програмі IBM Statistic SPSS 20.0 [12].

За результатами біохімічного дослідження крові було встановлено, що вміст хондроїтинсульфатів в крові в усіх хворих був вищим норми ($N < 0,100$), і якщо між групами вірогідних відмінностей не було ($p > 0,05$), то у хворих I групи спостереження $(0,11 \pm 0,15)$ відмінності від норми не виявлено, а у дітей II $(0,13 \pm 0,06)$ і III $(0,14 \pm 0,05)$ груп спостереження рівень хондроїтинсульфатів вже статистично значущо вищий норми (табл. 1).

Таблиця 1. Показники біохімічного дослідження крові з визначенням хондроїтинсульфатів та фракцій глікозаміногліканів у хворих з ЗЧМТ

Показники	Норма, N	I група	II група	III група	ANOVA
Хондроїтинсульфати, г/л	до 0,100	0,11 ± 0,15 0,01 ÷ 0,87	0,13 ± 0,06* 0,02 ÷ 0,25	0,14 ± 0,05** 0,03 ÷ 0,25	F = 0,625 p = 0,539
Глікозаміноглікани (загальні), у. о.	11,1—13,1	10,9 ± 1,8 6,2 ÷ 13,1	9,2 ± 1,5*** 6,7 ÷ 11,9	9,5 ± 1,7*** 7,5 ÷ 13,5	F = 6,293 p = 0,003
I фракція (Хондроїтин-6-сульфат), у. о.	5,4 — 6,3	5,8 ± 0,6 4,2 ÷ 7,5	6,6 ± 1,0 4,3 ÷ 7,9	6,7 ± 1,0 5,2 ÷ 8,3	F = 7,946 p = 0,001
II фракція (Хондроїтин-4 сульфат), у. о.	3,5 — 4,3	3,4 ± 0,8 1,5 ÷ 4,2	1,9 ± 0,9*** 1,0 ÷ 3,9	1,8 ± 0,7*** 1,0 ÷ 3,5	F = 30,488 p = 0,001
III фракція (Високосульфатовані ГАГ), у. о.	2,2—3,1	2,4 ± 0,6 0,5 ÷ 3,1	1,1 ± 0,5*** 0,5 ÷ 2,4	1,1 ± 0,3*** 0,5 ÷ 2,1	F = 56,304 p = 0,001

Примітка. Статистична значущість: * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$; *** — $p < 0,001$

Було встановлено, що у пацієнтів III групи спостерігається зменшення змісту загальних ГАГ, при цьому якщо в I групі рівень ГАГ ($10,9 \pm 1,8$ у. о.) статистично не відрізняється від нижньої межі норми, то у хворих II ($9,2 \pm 1,5$ у. о.) і III ($9,5 \pm 1,7$ у. о.) груп ця відмінність була вже статистично значущою ($p < 0,001$).

Вміст I фракції ГАГ у хворих I групи лежить в межах норми ($5,8 \pm 0,6$ у. о.), в II ($6,6 \pm 1,0$ у. о.) та III ($6,7 \pm 1,0$ у. о.) — вже вищий норми ($p > 0,05$).

Для II фракції ГАГ характерний зворотний процес, тобто, якщо в групі зі струсом головного мозку ($3,4 \pm 0,8$ у. о.) зменшення не досягає статистично значущого рівня, то в групах із забоем головного мозку середнього ступеня ($1,9 \pm 0,9$ у. о.) і ($1,8 \pm 0,7$ у. о.) спо-

стерігається зменшення практично в 2 рази від нижньої межі референтної норми ($p < 0,001$). Аналогічні спостереження для III фракції ГАГ, які в I групі хворих ($2,4 \pm 0,6$ у. о.) є на рівні нижньої межі референтних значень, а в II і III групах ($1,1 \pm 0,5$ у. о.) в 2 рази нижчі норми ($p < 0,001$).

Проведений статистичний аналіз показав, що рівень оксипроліну в сечі значуще ($p < 0,001$) збільшується у хворих II та III груп спостереження. Якщо в I групі ($41,1 \pm 8,6$ ммоль/л) він у середньому в групі в межах норми, то в II ($65,1 \pm 26,9$ ммоль/л) і III ($63,4 \pm 29,7$ ммоль/л) групах його рівень значуще ($p < 0,001$) більший норми, а у деяких хворих спостерігається збільшення в три рази і більше (табл. 2).

Таблиця 2. Рівень екскреції оксипроліну та уронових кислот із сечею у хворих з ЗЧМТ

Показники	Норма, ммоль/л	I група	II група	III група	ANOVA
Оксипролін	11,0—44,0	41,1 ± 8,6 15,0 ÷ 74,0	65,1 ± 26,9*** 31,0 ÷ 147,0	63,4 ± 29,7*** 19,0 ÷ 157,0	F = 8,580 p = 0,001
Уронові кислоти	3,3—5,5	4,9 ± 0,8 3,4 ÷ 7,1	5,9 ± 2,0 2,3 ÷ 10,7	4,4 ± 1,7 1,6 ÷ 7,1	F = 5,149 p = 0,009

Примітка: *** — статистична значущість $p < 0,001$

Середній вміст уронових кислот в групах був у межах норми, хоча і спостерігається статистично значуще розходження ($p < 0,01$) між ними. У 17 (17,1 %) хворих рівень уронових кислот в сечі вищий норми: в I групі — у 2 (7,1 %), у II групі — у 9 (60 %), в III групі — у 6 (37,5 %) хворих. За даними біохімічного аналізу крові (табл. 3)

були отримані більш повні дані про залежність змін показників крові від тяжкості структурних пошкоджень головного мозку. У таблиці наведені тільки ті показники біохімічного дослідження крові, за якими під час проведення статистичного аналізу були виявлені значущі відмінності між підгрупами.

Таблиця 3. Показники глікозаміногліканів в крові у хворих на ЗЧМТ з різними за МРТ-ознаками пошкодженнями

Показник, у. о.	I підгрупа — без структурних пошкоджень	II підгрупа — крововиливи	III підгрупа — контузії	IV підгрупа — крововиливи та контузії	ANOVA
Глікозаміноглікани (загальні)	10,5 ± 1,8	9,1 ± 1,6	9,5 ± 1,9	9,6 ± 1,6	F = 2,413 p = 0,076
I фракція (хондроїтин-6-сульфат)	6,0 ± 0,7	6,6 ± 1,2	6,6 ± 1,1	6,7 ± 1,1	F = 2,940 p = 0,040
II фракція (хондроїтин-4-сульфат)	3,1 ± 1,0	1,6 ± 0,5	1,7 ± 0,8	1,9 ± 0,6	F = 12,903 p = 0,001
III фракція високосульфатовані ГАГ	2,2 ± 0,8	1,1 ± 0,5	1,1 ± 0,1	1,0 ± 0,2	F = 15,036 p = 0,001

Примітка: статистична значущість $p < 0,05$

Максимальний рівень загальних ГАГ був у хворих I підгрупи ($10,5 \pm 1,8$ у. о.), в інших підгрупах — помітно, але статистично не значуще ($p > 0,05$) був меншим. Вміст хондроїтин-6-сульфату з тяжкістю травми, навпаки, значуще збільшувався, і максимальний його рівень був у хворих IV підгрупи. Особливо показовим був рівень хондроїтин-4-сульфату, спостерігалось його значуще зниження (до $1,6—1,9$ у. о.) нижче референтної норми за наявності будь-яких ушкоджень мозку, при цьому у хворих I підгрупи рівень хондроїтин-4-сульфату залишався на рівні нижньої межі норми. Аналогічно змінювались й високо-

сульфатовані ГАГ, вдвічі зменшуючись за наявності пошкодження мозку.

За даними дослідження сечі видимі зміни стосувалися тільки оксипроліну (табл. 4).

Спостерігається статистично значуще ($p < 0,01$) збільшення вмісту оксипроліну у сечі хворих з пошкодженням структур головного мозку. Водночас і у хворих без структурних змін головного мозку спостерігаємо перевищення його норми ($N = 44$ ммоль/л) до $(45,1 \pm 13,0)$ ммоль/л. Максимальний рівень оксипроліну в сечі визначали у хворих IV підгрупи ($70,0 \pm 43,9$) ммоль/л.

Таблиця 4. Показники оксипроліну у сечі хворих на ЗЧМТ з різними за МРТ-ознаками пошкодженнями головного мозку

Показник	I підгрупа — без структурних пошкоджень	II підгрупа — крововиливи	III підгрупа — контузії	IV підгрупа — крововиливи та контузії	ANOVA
Оксипролін, ммоль/л	$45,1 \pm 13,0$	$63,2 \pm 28,6$	$68,0 \pm 24,0$	$70,0 \pm 43,9$	$F = 4,771; p = 0,005$

Також було проаналізовано зміни показників крові та сечі у хворих досліджуваних груп залежно від неврологічних синдромів. Статистичний аналіз дозволив виявити статистично значущі відмінності у змінах вмісту в крові (що виходять за межі референтної норми) хондроїтин-6-сульфату при наявності епілепсії ($p < 0,05$) і статистично значуще ($p < 0,05$) збільшення рівня оксипроліну в сечі при атактичному синдромі. Слід наголосити, що при епілепсії, атактичному синдромі та геміпарезах істотно знижувався і рівень хондроїтин-4-сульфату. Також варто зазначити, що у дітей цієї групи частим вегетативним порушенням були головний біль, стомлюваність, запаморочення, порушення пам'яті.

Проведене дослідження дозволило дійти таких висновків.

При легкій ЗЧМТ (струсі головного мозку) показники біохімічного дослідження сполучнотканинного обміну крові та сечі залишаються в межах норми, тоді як зі зростанням тяжкості травми спостерігається збільшення хондроїтинсульфату та зниження рівня загального ГАГ, його II і III фракцій та збільшення оксипроліну в сечі, що свідчить про порушення обміну сполучної тканини та може бути підґрунтям для несприятливого перебігу закритої черепно-мозкової травми у дітей в період реабілітації.

Виявлення змін з боку обміну сполучної тканини дозволяє додатково прогнозувати перебіг захворювання в період реабілітації та можливості відновлення у дітей після ЗЧМТ.

Список літератури

1. Epidemiology of Global Pediatric Traumatic Brain Injury: Qualitative Review / Dewan M. C., Mumma N., Wellons J. C., Bonfield C. M. // World Neurosurg. 2016 Jul; 91: 497—509.e1. DOI: 10.1016/j.wneu.2016.03.045.
2. Епидемиологія інвалідності вследствие черепно-мозгових травм в Україні / Н. К. Хобзей, Е. К. Педаченко, В. А. Голик [и др.] // Україна. Здоров'я нації. 2011. № 3. С. 30—34. URL : http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uzn_2011_3_7.
3. Школьник В. М., Фесенко Г. Д. Прогнозування ризику пролонгації інвалідності у віддаленому періоді черепно-

мозкової травми // Международный медицинский журнал. 2017. Т. 17, № 2 С. 86—88. URL: <http://dspace.nbuv.gov.ua/handle/123456789/133039>.

4. Hussain E. Traumatic Brain Injury in the Pediatric Intensive Care Unit // Pediatric Annals. 2018; 47(7): e274—e279. DOI: 10.3928/19382359-20180619-01.

5. Рекомендации по лечению детей с черепно-мозговой травмой / Семёнова Ж. Б., Мельникова А. В., Саввина И. А. [и др.] // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. 2016. Т. VI, № 2 С. 112—127.

6. Евтушенко С. К., Лисовский Е. В., Евтушенко О. С. Дисплазия соединительной ткани в неврологии и педиатрии. Донецк : Заславский издательский дом, 2009. 372 с.

7. Neuroimaging Findings in Pediatric Genetic Skeletal Disorders: A Review / [Wagner M. W., Poretti A., Benson J. E., Huisman T. A.] // J Neuroimaging. 2017 Mar; 27(2): 162—209. DOI: 10.1111/gon.12413.

8. Омеляненко Н. П., Слуцкий Л. И. Соединительная ткань (гистофизиология и биохимия). Т. 1. М. : Известия, 2009. 380 с.

9. Омеляненко Н. П., Слуцкий Л. И. Соединительная ткань (гистофизиология и биохимия). Т. 2. М. : Известия, 2010. 600 с.

10. Мухлынина Е. А. Реакция волокнистой соединительной ткани при действии на организм экстремальных факторов : автореф. дис. на соискание уч. степени канд. биол. наук : спец. 03.03.01 — Физиология. Екатеринбург, 2013. 24 с.

11. Морозенко Д. В., Леонтьева Ф. С. Методи дослідження маркерів метаболізму сполучної тканини у клінічній та експериментальній медицині // Молодий вчений. 2016. № 2 (29). С. 168—172.

12. Гланц С. Медико-биологическая статистика / пер. с англ. М. : Практика, 1998. 459 с.

Надійшла до редакції 10.07.2019 р.

ПЕТРЕНКО Вікторія Миколаївна, дитячий невролог, завідувачка неврологічним відділенням Комунального некомерційного підприємства «Харківська міська дитяча лікарня № 5» Харківської міської ради, м. Харків, Україна; e-mail: hospitalvictoria78@gmail.com

PETRENKO Viktoriia, Children's Neurologist, Head of the Neurology Department of the Municipal Non-Profit Enterprise "Kharkiv City Children's Hospital No. 5" of Kharkiv City Council, Kharkiv, Ukraine; e-mail: hospitalvictoria78@gmail.com

УДК 615.853-056.7:616.08-039:615.355-08

Л. М. Танцура, О. Ю. Пилипець, Є. О. Танцура, Д. В. Третьяков
МОЖЛИВОСТІ ОПТИМІЗАЦІЇ ПІДХОДІВ ДО ЛІКУВАННЯ РЕЗИСТЕНТНИХ ЕПІЛЕПСІЙ
У ДІТЕЙ З ВИКОРИСТАННЯМ ДАНИХ ФАРМАКОГЕНЕТИЧНОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

Л. Н. Танцура, Е. Ю. Пилипец, Е. А. Танцура, Д. В. Третьяков
Возможности оптимизации подходов к лечению резистентных эпилепсий у детей
с использованием данных фармакогенетического исследования

L. M. Tantsura, O. Yu. Pylypets, Ye. O. Tantsura, D. V. Tretiakov
Possibilities of optimizing approaches to the treatment of resistant epilepsy in children
using pharmacogenetic studies data

Проведено обстеження 83 дітей з резистентними до терапії формами епілепсії віком від 11 місяців до 18 років. Виявлено наявність поліморфізмів генів CYP2C9, CYP2C19 та CYP3A4 у 60 із обстежених, тобто у 72,29 % з них, у 33 пацієнтів (39,76 %) — поліморфізми гену CYP2C19, у 17 (20,48 %) — гену CYP2C9, у 10 (12,05 %) — поліморфізми гену CYP3A4. Частота поліморфізмів CYP2C19*2 та CYP3A4*1B виявилася вірогідно вищою, ніж в українській та інших європейських популяціях, статистичної вірогідності відмінностей в частоті поліморфізмів гену CYP2C9 порівняно з українськими популяційними даними не визначено. Поліморфізми гену CYP2C19 вірогідно частіше зафіксовані в нашому дослідженні порівняно з відповідними показниками, отриманими в Росії та Туреччині у схожих за дизайном дослідженнях.

Встановлено, що дітям з поліморфізмами генів системи цитохрому P450 показані: більш частий клінічний, інструментальний та лабораторний моніторинг стану пацієнтів з метою запобігання побічних ефектів терапії; моніторинг (не одноразове дослідження) концентрації антиепілептичних препаратів (АЕП) в плазмі крові.

Продемонстровано необхідність проведення фармакогенетичного дослідження на етапі дебюту епілепсії при підозрі на резистентну до терапії форму захворювання та при неефективності або тяжких побічних ефектах першого призначеного АЕП.

Ключові слова: діти, лікування, резистентні епілепсії, цитохром P450, поліморфізм генів

Проведено обследование 83 детей с резистентными к терапии формами эпилепсии в возрасте от 11 месяцев до 18 лет. Вывявлено наличие полиморфизмов генов CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4 у 60 из обследованных, то есть у 72,29 % из них, у 33 пациентов (39,76 %) — полиморфизмы гена CYP2C19, у 17 (20,48 %) — гена CYP2C9, у 10 (12,05 %) — полиморфизмы гена CYP3A4. Частота полиморфизмов CYP2C19*2 и CYP3A4*1B была достоверно выше, чем в украинской и других европейских популяциях, статистической достоверности отличий в частоте полиморфизмов гена CYP2C9 в сравнении с украинскими популяционными данными не выявлено. Полиморфизмы гена CYP2C19 достоверно чаще зафиксированы нами в сравнении с показателями, полученными исследователями в России и Турции в близких по дизайну исследованиях.

Показано, что детям с полиморфизмами генов системы цитохрома P450 рекомендуются: более частый клинический, инструментальный и лабораторный мониторинг состояния пациентов с целью предотвращения побочных эффектов терапии; мониторинг (не однократное исследование) концентрации антиэпилептических препаратов (АЭП) в плазме крови.

Продемонстрирована необходимость проведения фармакогенетического исследования на этапе дебюта эпилепсии при подозрении на резистентную к терапии форму заболевания и при неэффективности или тяжелых побочных эффектах первого назначенного АЭП.

Ключевые слова: дети, лечение, резистентные эпилепсии, цитохром P450, полиморфизм генов

We conducted an observation of 83 children with therapy-resistant forms of epilepsy between the ages of 11 months and 18 years. The presence of CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A4 gene polymorphisms was detected in 60 of the examined patients, that is, 72.29 % of them, 33 patients (39.76 %) had CYP2C19 gene polymorphisms, CYP2C9 gene polymorphisms had 17 (20.48 %) children, and 10 (12.05 %) of them had CYP3A4 gene polymorphisms. The frequency of CYP2C19*2 and CYP3A4*1B polymorphisms was significantly higher than in the Ukrainian and other European populations, no statistical data significance of differences in the frequency of CYP2C9 gene polymorphisms compared with the Ukrainian population was found. CYP2C19 gene polymorphisms are significantly more frequently recorded by us compared to the results obtained by researchers in Russia and Turkey in closely related studies.

It is shown that children with cytochrome P450 gene polymorphisms are recommended: more frequent clinical, instrumental, and laboratory monitoring of patients to prevent side effects of therapy; monitoring (not a one-time study) of AED concentration in blood plasma. The necessity of conduction of pharmacogenetic research at the stage of debut of epilepsy in the case of suspicion of treatment-resistant form of the disease and in the case of inefficiency or severe side effects of the first assigned AED was demonstrated.

Key words: children, treatment, resistant epilepsy, cytochrome P450, gene polymorphism.

Основою лікування епілепсії є медикаментозна терапія з використанням антиепілептичних препаратів (АЕП), можливості якої постійно розширюються, як завдяки синтезу та застосуванню в практиці нових лікарських засобів, так і завдяки поглибленню знань щодо механізмів дії та взаємодії та метаболічних особливостей АЕП.

Загальноновизнаним є надзвичайне значення правильного вибору першого препарату для лікування епілепсії. S. Shorvon [1] чинники, які треба брати до уваги під час вибору стартової терапії епілепсії, систематизував отак: 1) фактори, пов'язані з пацієнтом: стать та вік; коморбідність (супутні психічні та соматичні

захворювання) та емоційний настрій; соціальні чинники (робота, родина, навчання); ставлення до ризику нападів та необхідності лікування; 2) фактори, пов'язані з епілепсією: форма епілепсії та тип нападів; тяжкість епілепсії та нападів, етіологія захворювання; 3) фактори, пов'язані з препаратами: механізм дії, медикаментозна взаємодія та кінетика; терапевтична широта та сила ефекту; доступність та вартість.

Згідно з цим, найбільш частими причинами не-ефективності першого АЕП є невідповідність обраного препарату типу епілептичних нападів та формі епілепсії; призначення препарату в неадекватній (найчастіше — нижче ніж терапевтична) дозі; неправильний вибір режиму приймання препарату; порушення режиму

лікування з боку самого пацієнта та/або його родини; недостатнє урахування супутньої психоневрологічної та соматичної патології.

Основним негативним наслідком відсутності ефекту від призначення першого препарату є прогресування епілептичного процесу з негативним впливом на всі сфери життя дитини, її когнітивне і соціальне функціонування та формуванням резистентності захворювання до терапії [2, 3]. Важливість правильного вибору першого АЕП зумовлює також той факт, що, за сучасними даними, досягнення контролю нападів та ремісії епілепсії при всіх подальших спробах є менш ймовірним. Зокрема, успішність другого варіанту терапії оцінюють на рівні 13—15 %, третього — лише 3—5 % [4, 5].

Як одну з причин неефективності або недостатньої ефективності адекватно обраного та призначеного АЕП, у разі дотримання режиму його приймання, можна розглядати недосконалість його метаболізму у конкретного пацієнта, зокрема — пов'язану з особливостями функціонування системи цитохромів P450 внаслідок поліморфізмів відповідних генів.

Метою цього дослідження було — визначити особливості підбору антиепілептичної терапії, її ефективності та безпечності у дітей з резистентними епілепсіями та поліморфізмами генів системи цитохромів P450, запропонувати напрямки корекції терапії з урахуванням результатів даних фармакогенетичного дослідження.

В процесі роботи було обстежено 83 дитини з істинно резистентними епілепсіями віком від 11 місяців до 18 років (хлопчиків — 49, дівчаток — 34), середній вік дітей — $9,09 \pm 7,23$ роки.

Обстежені діти — мешканці України, слов'яни. До моменту звернення до відділу дитячої неврології та пароксизмальних станів ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», тривало лікувались в різних профільних медичних закладах України з приводу фармакорезистентних епілепсій. Генетичні обстеження були проведені в Інституті геронтології НАМН України, лабораторії епігенетики, м. Київ, після попереднього отримання письмової згоди батьків або дитини і батьків на дослідження.

Було використано такі методи: клініко-анамнестичний; клініко-неврологічний; клініко-психопатологічний; нейрофізіологічний — електроенцефалографічний (ЕЕГ); рутинний запис з функціональними навантаженнями, ЕЕГ після депривації нічного сну, тривалого моніторингу та відеомоніторингу ЕЕГ, моніторингу ЕЕГ під час нічного та/або денного сну; методи нейровізуалізації (ядерно-магнітно-резонансна томографія головного мозку); генетичний (алельспецифічна полімеразно-ланцюгова реакція); методи математичної статистики (аналіз вірогідності відмінностей за низкою показників між групами пацієнтів проводили з використанням критерію χ -квадрат, різницю вважали вірогідною при $p < 0,05$).

Тривалість захворювання на епілепсію у дітей була у межах від 7 місяців до 17 років, переважали пацієнти з тривалістю хвороби понад 2 роки — 32,53 % та понад 5 років — 45,78 %. Вік дебюту епілепсії був від кількох днів від народження до 13 років, у 28 дітей (33,73 %) напади з'явилися у віці до 1 року. Чітко переважали симптоматичні епілепсії у 78 дітей (93,98 %). Серед типів епілептичних нападів переважали фокальні — 21 дитина (25,30 %) та фокальні в поєднанні з вторинно-генералізованими — 51 дитина (61,44 %). В структурі етіологічних чинників симптоматичних епілепсій переважали антенатальні гіпоксично-ішемічні уражен-

ня головного мозку, хронічні вірусні інфекції з млявим перебігом та наслідки перенесених нейроінфекцій.

Провідною причиною резистентності епілепсій до лікування були тяжкі органічні ураження ЦНС з формуванням структурних змін речовини головного мозку. Однак, крім цих причин, під час аналізу масиву анамнестичних даних було виявлено низку чинників, які на різних етапах могли сприяти формуванню фармакорезистентності (табл. 1).

Таблиця 1. Можливі чинники формування фармакорезистентності епілепсій у дітей

Чинники	Діти з фармакорезистентними епілепсіями (N = 67)	
	абс. кількість	%
Ятрогенні	19	22,89
Чинники, пов'язані з порушенням комплаєнсу	31	37,35
Поєднання чинників	17	20,48

Навіть настільки висока частота описаних вище чинників негативного впливу, виявлена у пацієнтів з резистентними епілепсіями, не надає нам можливості стверджувати про саме їхню провідну роль в генезі рефрактерності, проте її було взято до уваги під час аналізу ролі генетичних факторів.

Варіанти відповіді на перший АЕП у пацієнтів обстеженої групи (табл. 2) наочно демонструють, з одного боку, тяжкість перебігу епілепсій у дітей, які увійшли в дослідження, а з іншого — підтверджують прогностичне, з погляду формування резистентності, значення показника «відповідь на перший призначений АЕП».

Таблиця 2. Варіанти відповіді на перший призначений АЕП

Варіант відповіді	Діти з фармакорезистентними епілепсіями (N = 83)	
	абс. кількість	%
Тимчасовий контроль нападів	12	14,46
Зниження частоти нападів	17	20,48
Відсутність динаміки	54	65,06

Усі обстежені нами пацієнти до моменту звернення до відділу протягом тривалого часу (від 6 місяців до 11 років) перебували під спостереженням в різних лікувальних закладах країни, де їм проводили підбір АЕП.

Дані щодо кількості спроб призначення антиепілептичної терапії, які здійснювали в процесі лікування до досягнення задовільного результату, або (за його відсутності) на теперішній час наведено в таблиці 3.

Таблиця 3. Кількість спроб протиепілептичної терапії

Кількість спроб протиепілептичної терапії	Діти з фармакорезистентними епілепсіями (N = 83)	
	абс. кількість	%
1	4	4,82
2	8	9,64
3	17	20,48
4	16	19,28
5	7	8,43
від 5 до 10	31	37,35

Отже, у близько 85 % пацієнтів було здійснено три та більше спроб антиепілептичної терапії, причому йдеться й про монотерапію, й про комбінації різних препаратів.

Протягом захворювання обстеженим дітям призначали всі АЕП, зареєстровані в Україні, найчастіше використовували вальпроати — у 63 дітей (75,90 %), карбамазепіни — у 57 дітей (68,67 %), леветірацетам — у 55 дітей (66,27 %), ламотригін — у 46 дітей (55,42 %) і топірамаат — у 43 дітей (51,81 %).

Обсяг медикаментозного лікування (АЕП), який проводиться пацієнтам на теперішній час, наведено в таблиці 4.

Таблиця 4. Кількість отримуваних на теперішній час АЕП

Кількість отримуваних АЕП	Діти з фармакорезистентними епілепсіями (N = 83)	
	абс. кількість	%
1	5	6,02
2	20	24,09
3	31	37,35
4	24	29,92
5	3	3,61

Наведені дані відображають складнощі підбору лікування, ступінь медикаментозного навантаження, необхідність урахування фармакокінетичних та фармакодинамічних особливостей всіх АЕП, що долучені до схеми лікування, їхньої взаємодії між собою та з іншими медикаментозними засобами (етіопатогенетичними та симптоматичними).

Тривалість захворювання, кількість спроб терапії та отримуваних АЕП (протягом захворювання та на теперішній час) робить надзвичайно гострим питання про можливі побічні ефекти антиепілептичної терапії.

Необхідність ґрунтовного аналізу усіх випадків небажаних ефектів терапії зумовлена також метою роботи, адже зв'язок деяких поліморфізмів генів системи цитохрому P450 з частотою та тяжкістю побічних ефектів АЕП дослідники здебільшого визнають доведеним фактом [6—10]. У 42 пацієнтів обстежуваної групи на різних етапах захворювання були зафіксовані різного ступеня тяжкості побічні ефекти терапії.

Клінічна характеристика небажаних ефектів терапії наведена в таблиці 5.

Таблиця 5. Небажані побічні ефекти терапії обстежених пацієнтів (N = 42)

Небажаний побічний ефект	Важкий		Неважкий	
	абс. кількість	%	абс. кількість	%
Агравация нападів	11	26,19	5	11,90
Алергічні реакції	8	19,04	3	7,14
Розлади шлунково-кишкового тракту	5	11,90	2	4,76
Розлади психіки та поведінки	2	4,76	3	7,14
Розлади дихання	1	2,38	—	—
Порушення терморегуляції	1	2,38	1	2,38

Задля визначення побічної реакції як важкої було обрано таку позицію — чи призвела побічна реакція до госпіталізації пацієнта і проведення йому медикаментозного лікування та скасування призначеного АЕП. Агравация нападів найчастіше була спричинена призначенням препаратів групи карбамазепіну. Також було зафіксовано випадки агравации на тлі приймання ламотригину, топірамаату, етосукциміду. Алергічні реакції були виражені в основному висипаннями на шкірі, в одному випадку — тяжкий набряк Квінке. З боку органів шлунково-кишкового тракту фіксували нудоту, блювання, зниження апетиту, значуще підвищення рівня ферментів печінки. Поведінкові розлади, наявність яких призвела до скасування АЕП, полягали у вираженій «загальмованості», сонливості та, навпаки, вираженому збудженні. Порушення терморегуляції спостерігалися на фоні приймання топірамаату.

Генетичне дослідження містило вивчення поліморфізмів генів CYP2C9, CYP2C19 та CYP3A4, а саме: CYP2C9*1, CYP2C9*2, CYP2C9*3, CYP2C19*1, CYP2C19*2, CYP2C19*3, CYP3A4*1, CYP3A4*1B. Наявність відповідних поліморфізмів було встановлено у 60 із обстежених, тобто у 72,29 % з них, у 33 пацієнтів (39,76 %) — поліморфізми гену CYP2C19, у 17 (20,48 %) — поліморфізми гену CYP2C9, у 10 (12,05 %) — поліморфізми гену CYP3A4. Частота поліморфізмів CYP2C19*2 та CYP3A4*1B виявилася вірогідно вищою, ніж в українській та інших європейських популяціях [11—20], статистичної вірогідності відмінностей в частоті поліморфізмів гену CYP2C9 порівняно з українськими популяційними даними [21] не визначено. Поліморфізми гену CYP2C19 вірогідно частіше зафіксовані в нашому дослідженні порівняно з відповідними показниками, отриманими в Росії та Туреччині у схожих за дизайном дослідженнях [22, 23].

Зіставлення характеристик отримуваної фармакотерапії, її ефективності та чинників впливу на її ефективність між підгрупами пацієнтів з поліморфізмами генів системи цитохромів P450 та без них показало, що статистично вірогідних відмінностей за показниками ефективності терапії (ремісія різної тривалості, зменшення частоти нападів, відсутність динаміки) між групами не спостерігається, також невірогідними виявилися відмінності за показниками: відповідь на перший АЕП, кількість «спроб» антиепілептичної терапії, медикаментозне навантаження на теперішній час. Водночас встановлено, що в анамнезі пацієнтів групи «без генних мутацій» вірогідно частіше ($p < 0,05$) виявляли ятрогенні чинники негативного впливу на перебіг епілепсії та їх поєднання з порушеннями комплаєнсу ((60,86 % проти 8,33 % та 47,82 % проти 6,66 % відповідно). Аналіз та оцінювання значення цього показника окремо від всього масиву даних не є коректними і, на перший погляд, його інформативність не є важливою. Водночас, відкинути настільки високу частоту чинників негативного впливу як ймовірну причину недостатньої ефективності лікування також не видається можливим. Можемо висловити припущення, що саме велика кількість випадків з наявністю негативних ятрогенних чинників та факторів комплаєнсу в групі дітей без генетичних мутацій зумовила недостатню ефективність терапії цих пацієнтів.

Щодо безпечності терапії, то в групі пацієнтів з виявленими поліморфізмами вірогідно частіше ($p < 0,05$) були зафіксовані побічні ефекти терапії взагалі (51,71 % проти 47,8 %), важкі побічні ефекти (35,00 % проти

8,69 %) та агравація нападів (23,33 % проти 8,69 %). Отримані результати загалом відповідають даним зазначених вище літературних джерел про зв'язок поліморфізмів генів системи цитохрому P450 з частотою небажаних побічних реакцій на антиепілептичну терапію та свідчать про необхідність зважати на ці генетичні особливості під час відпрацювання терапевтичної тактики.

Аналіз даних пацієнтів підгрупи «з виявленими генними мутаціями» щодо можливої ролі виявлених поліморфізмів у відсутності позитивної відповіді на перший призначений АЕП проводили ретроспективно. З цього аналізу було вилучено 7 випадків, коли призначення першого препарату не відповідало загальновизнаним принципам та/або його доза була набагато нижчою ніж середньотерапевтична.

Зіставлення варіантів стартової антиепілептичної терапії з виявленими поліморфізмами показало, що в 35 випадках (66,00 %) наявність генної мутації могла мати значення в неефективності першого препарату (виявлено поліморфізми генів цитохромів, що відповідають за метаболізм саме тих препаратів, які призначали на етапі дебюту захворювання). Тривалість приймання першого АЕП в цих випадках, навіть за умов його неефективності або недостатньої ефективності, становила в середньому 7,34 місяці. Однак, однозначно оцінити ступінь впливу на резистентність до першого адекватно призначеного АЕП визначених поліморфізмів, з огляду на «стаж» захворювання та його терапії, складно.

Водночас, цей показник — частота поліморфізмів досліджуваних генів — вірогідно вища у дітей з резистентними епілепсіями, порівняно з відповідними даними української та інших європейських популяцій та показниками, отриманими у дітей з рефрактерними епілепсіями в інших країнах. Переважання побічних ефектів антиепілептичної терапії саме у дітей з встановленими поліморфізмами свідчить про вплив генетичних особливостей на перебіг епілепсії.

Однак залишається відкритим питання щодо можливості практичного застосування даних про наявність відповідних поліморфізмів задля корекції терапії (скасування, заміна, корекція доз АЕП). На наш погляд, у випадках вже сформованої терапевтичної резистентності, коли кількість відпрацьованих варіантів терапії та отримуваних на теперішній час АЕП є чималою (в досліджуваній нами групі — близько 70 % дітей отримували три та більше препаратів, а в близько 85 % випадків три та більше схем лікування не привели до задовільного результату) чітко визначити роль саме виявленого поліморфізму і базувати лише на цьому подальшу тактику видається сумнівним.

З практичного погляду важливо, що в метаболізмі певних АЕП беруть участь кілька ферментів системи цитохрому P450. Зокрема, обмін вальпроатів, фенітоїну і барбітуратів здійснюється за участю CYP2C9 та CYP2C19, клобазаму та зонізаміду — CYP2C19 та CYP3A4. Тому встановлення наявності мутації лише за одним з відповідних генів не може бути приводом для вилучення препарату зі схеми лікування або можливості його застосування в терапії. Також слід брати до уваги, що найчастіше до терапевтичної схеми при політерапії введено як інгібітори (солі вальпроєвої кислоти), так і індуктори (карбамазепіни, окскарбазепін, топірамат, фенобарбітал) цитохромів P450 і зважити всі аспекти взаємодії препаратів між собою, особливо

на тлі метаболічних генетично зумовлених відхилень, не є можливим.

Проте, навіть при чималій тривалості епілепсії, численних спробах корекції лікування, політерапії та визначенні відповідних поліморфізмів може бути рекомендовано: 1) більш частий клінічний, інструментальний та лабораторний моніторинг стану пацієнтів з метою запобігання побічних ефектів терапії; 2) моніторинг концентрації АЕП в плазмі крові; 3) при відпрацюванні подальшої терапевтичної тактики — урахування впливу на обмін низки АЕП кількох ферментів системи цитохрому P450; 4) при необхідності корекції схеми антиепілептичного лікування за наявності клінічних показань розглянути можливості введення в терапію препаратів, в метаболізмі яких не задіяна система цитохромів P450, насамперед йдеться про леветірацетам та ламотригін.

На етапі дебюту епілепсії можливості використання фармакогенетичних показників є більшими. Безумовно, вибір першого АЕП має базуватися на загальновизнаних правилах, однак, за умов його неефективності або виникнення важких побічних ефектів терапії, перед прийняттям рішення про заміну препарату, дослідження відповідних поліморфізмів має бути проведено, це дозволить зробити вибір другого АЕП більш обґрунтованим, а реакцію організму дитини на нього — більш прогнозованою. У разі, коли з високою ймовірністю вже на початковому етапі можна очікувати резистентності терапії, відсутності ефекту від монотерапії (епілептичні енцефалопатії, симптоматичні епілепсії внаслідок тяжких органічних уражень головного мозку з формуванням його структурних змін), генетичне дослідження є показаним якомога раніше.

Результати проведеного дослідження дозволили дійти таких висновків.

Частота поліморфізмів CYP3A4*1B та CYP2C19*2 у обстежених нами пацієнтів є вірогідно вищою ($p < 0,05$), ніж в загальній українській та інших європейських популяціях. Статистичної вірогідності відмінностей в частоті поліморфізмів гену CYP2C9 порівняно з українськими та іншими європейськими популяційними даними не визначено.

Частота поліморфізмів гену CYP2C19 у обстежених нами пацієнтів є вірогідно вищою порівняно з відповідними даними (діти з резистентними епілепсіями) російських і турецьких дослідників.

Дітям з поліморфізмами генів системи цитохрому P450 показані: більш частий клінічний, інструментальний та лабораторний моніторинг стану пацієнтів з метою запобігання побічних ефектів терапії; моніторинг (не одноразове дослідження) концентрації АЕП в плазмі крові.

Фармакогенетичне дослідження показане на етапі дебюту епілепсії при підозрі на резистентну до терапії форму захворювання та при неефективності або важких побічних ефектах першого призначеного АЕП.

Список літератури

1. Shorvon S. Handbook of epilepsy treatment. 3rd ed. Singapore : Wiley-Blackwell, 2010; 75—146.
2. Effect of dosage failed of first antiepileptic drug on subsequent outcome / Brodie M. J., Barry S. J., Bamagous G. A. [et al.] // *Epilepsia*. 2013; 54: 194—198.
3. Treatment outcome after failure of a first antiepileptic drug / [Bonnnett L. J., Turud Smith C., Donegan S., Marson A. G.] // *Neurology*. 2014; 83(6): 552—560. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000673.

4. Kwan P., Brodie M. J. Early identification of refractory epilepsy // *N Engl J Med.* 2000, Feb 3; 342(5): 314—9. DOI: 10.1056/NEJM200002033420503.
5. The consequences of refractory epilepsy and its treatment / Laxer K. D., Trinka E., Hirsch L. J. [et al.] // *Epilepsy Behav.* 2014 Aug; 37: 59—70. DOI: 10.1016/j.yebeh.2014.05.031.
6. The clinical impact of cytochrome P450 polymorphisms on the anti-epileptic drug therapy / Saruwatari J., Ishitsu T., Seo T. [et al.] // *Epilepsy Seizure.* 2010; 3: 34—50. DOI: <https://doi.org/10.3805/eands.3.34>.
7. Klotz U. The role of pharmacogenetics in the metabolism of antiepileptic drugs: pharmacokinetic and therapeutic implications // *Clin. Pharmacokinet.* 2007; 46: 271—279. DOI: 10.2165/00003088-200746040-00001.
8. Severe phenytoin intoxication in a subject homozygous for CYP2C9*3 / Brandolese R., Scordo M. G., Spina E. [et al.] // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2001; 70(4): 391—394. PMID: 11673755.
9. Genetic polymorphism of the CYP2C subfamily and excessive serum phenytoin concentration with central nervous system intoxication / Ninomiya H., Mamiya K., Matsuo S. [et al.] // *Ther. Drug Monit.* 2000; 22(2): 230—232. PMID: 10774639.
10. Дмитренко Д. В. Генетические особенности метаболизма вальпроатов как фактор риска развития нежелательных лекарственных явлений // *Современные проблемы науки и образования.* 2015. № 5. С. 237.
11. Кресюн В. Й., Антоненко П. Б. Поліморфізм гену цитохрому-450 2C19 на південному заході України // *Запорожский медицинский журнал.* 2011. № 13 (6). С. 36—38.
12. Poludenko H. O., Antonenko P. B. An impact of CYP3A4*1B polymorphism on rifampicin metabolism // *Journal of Education, Health and Sport.* 2017; 7(8): 1082—1090.
13. Pharmacogenetically relevant polymorphisms in Portugal / Oliveira E., Marsh S., van Booven D. J. [et al.] // *Pharmacogenomics.* 2007; 8: 703—712. DOI: 10.2217/14622416.8.7.703.
14. Prevalence of CYP2C9 polymorphisms in the south of Europe / Sanchez-Diz P., Estany-Gestal A., Aguirre C. [et al.] // *Pharmacogenomics J.* 2009; 9: 306—310. DOI: 10.1038/tpj.2009.16.
15. Frequency of cytochrome P450 2C9 allelic variants in the Chinese and French populations / Yang J. Q., Morin S., Verstuyft C. [et al.] // *Fundam Clin Pharmacol.* 2003; 17: 373—376. PMID: 12803577.
16. Analysis of CYP3A4*1B and CYP3A5*3 polymorphisms in population of Bosnia and Herzegovina / Semiz S., Dujic T., Ostanek B. [et al.] // *Med Glas (Zenica).* 2011; 8(1): 84—9. PMID: 21263403.
17. Genetic polymorphisms of cytochromes P450: CYP2C9, CYP2C19, and CYP2D6 in Croatian population / Bozina N., Granic P., Lalic Z. [et al.] // *Croat Med J.* 2003; 44: 425—428. PMID: 12950145.
18. Interethnic differences in the relevance of CYP2C9 genotype and environmental factors for diclofenac metabolism in Hispanics from Cuba and Spain / Llerena A., Alvarez M., Dorado P. [et al.] // *Pharmacogenomics J.* 2014; 14: 229—234. DOI: 10.1038/tpj.2013.28.
19. Rosemary J. Adithan C. The pharmacogenetics of CYP2C9 and CYP2C19: ethnic variation and clinical significance // *Curr Clin Pharmacol.* 2007; 2(1): 93—109. PMID: 18690857.
20. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2 and of P-glycoprotein in a Russian population / Gaikovitch E. A., Cascorbi I., Mrozikiewicz P. M. [et al.] // *Eur J Clin Pharmacol.* 2003; 59(4): 303—12. DOI: 10.1007/s00228-003-0606-2.
21. Левкович Н. М., Горовенко Н. Г. Характеристика генетичної структури населення України за поліморфними варіантами генів системи детоксикації ксенобіотиків // *Фактори експериментальної еволюції організмів.* 2014. № 14. С. 208—211.
22. Гузева О. В. Оптимизация диагностики и обоснование персонализированной терапии эпилепсии у детей : дис. на соискание уч. степени доктора мед. наук : 14.01.11 : защищен. 14.04.14 : утвержд. 23.09.14 / Гузева Оксана Валентиновна. СПб., 2014. 266 с.
23. The Effect of Genetic Polymorphisms of Cytochrome P450 CYP2C9, CYP2C19, and CYP2D6 on Drug-Resistant Epilepsy in Turkish Children / Seven Mehmet, Bahadir Batar, Selin Unal [et al.] // *Molecular Diagnosis & Therapy.* 2014; 18(2): 229—236.

Надійшла до редакції 11.07.2019 р.

ТАНЦУРА Людмила Миколаївна, доктор медичних наук, науковий керівник відділу*; e-mail: _tantsura@ukr.net

ПИЛИПЕЦЬ Олена Юріївна, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу*; e-mail: pelya_71@ukr.net

ТАНЦУРА Євген Олександрович, асистент кафедри загальної практики, відділення сімейної медицини Харківського національного університету ім. В. Н. Каразіна, м. Харків, Україна

ТРЕТЬЯКОВ Дмитро Володимирович, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник відділу*; e-mail: dmitrii_tretiakov@ukr.net

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

TANTSURA Lyudmyla, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department*; e-mail: _tantsura@ukr.net

PYLYPETS Olena, MD, PhD, Senior Researcher of Department*; e-mail: pelya_71@ukr.net

TANTSURA Yevhen, Teaching Assistant of Department of General Practice-Family Medicine of the V. N. Karazin's National University, Kharkiv, Ukraine

TRETIKOV Dmytro, MD, PhD, junior researcher of Department*; e-mail: dmitrii_tretiakov@ukr.net

* — Department of child psychoneurology and paroxysmal states of the State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine

УДК 616-007.17:616.74-008

А. В. Шатилло, А. В. Федоренко

АНАЛИЗ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ БОЛЬНЫМ МЫШЕЧНОЙ ДИСТРОФИЕЙ ДЮШЕННА, ДИНАМИКА ЗА СЕМЬ ЛЕТ

А. В. Шатілло, Г. В. Федоренко

Аналіз надання медичної допомоги хворим на м'язову дистрофію Дюшенна, динаміка за сім років

A. V. Shatillo, H. V. Fedorenko

Analysis of medical aid in patients with Duchenne muscular dystrophy, seven years' dynamics

В статье представлены результаты анализа показателей соответствия существующей в Украине практики помощи детям, страдающим мышечной дистрофией Дюшенна (МДД), современному международному консенсусу.

МДД — заболевание, относящееся к категории орфанных, имеющее фатальное злокачественное течение, приводящее к гибели больного к двадцатилетнему возрасту. Однако современные возможности ухода за больными значительно продлевают как периоды качественной функциональной жизни, так и продолжительность жизни в целом.

Анализ проведен на материалах Украинского реестра больных мышечной дистрофией Дюшенна. Для анализа были отобраны 75 записей, соответствующих критериям полноты и непротиворечивости. Также проанализированы рекомендации выписок на предмет их обоснованности и соответствия консенсусу.

Отмечено улучшение, по сравнению с ситуацией на 2012 год, показателей охвата кортикостероидной терапией и возраста установления диагноза. Наиболее трудноразрешимой проблемой, прогресс в разрешении которой — минимальный, это техническое обеспечение больных МДД (моторизованные кресла, откашливатели, аппараты для неинвазивной вентиляции).

Отмечается, что с расширением предоставления специфической помощи детям с МДД возросло количество ошибочных, неадекватных рекомендаций. Обсуждается возможность улучшения помощи больным МДД и страдающим аналогичными орфанными состояниями путём создания «центров экспертизы».

Ключевые слова: мышечная дистрофия Дюшенна, МДД, Украинский реестр больных мышечной дистрофией Дюшенна, медицинская помощь, анализ

В статі наведені результати аналізу показників відповідності наявної в Україні практики допомоги дітям, які хворіють на м'язову дистрофію Дюшенна (МДД), сучасному міжнародному консенсусу.

МДД — це захворювання, що належить до категорії орфаних, має фатальний зловідомий перебіг, що призводить до загибелі хворого до двадцятирічного віку. Однак сучасні можливості догляду за хворими значно подовжують як періоди якісного функціонального життя, так і тривалість життя в цілому.

Аналіз проведено на матеріалах Українського реєстру хворих на м'язову дистрофію Дюшенна. Для аналізу відібрано 75 записів, які відповідають критеріям повноти та відсутності суперечностей. Також проаналізовано рекомендації виписок на предмет їх обґрунтованості та відповідності консенсусу.

Відзначено поліпшення порівняно з ситуацією на 2012 рік показників охоплення кортикостероїдною терапією і віку встановлення діагнозу. Найбільш важкою проблемою, прогрес у розв'язанні якої — мінімальний, є технічне забезпечення хворих на МДД (моторизовані візки, відкашливачі, апарати для неінвазивної вентиляції).

Відзначається, що з поширенням надання специфічної допомоги дітям з МДД збільшилася кількість помилкових, неадекватних рекомендацій. Дискутується можливість поліпшення допомоги хворим на МДД та тим, хто страждає на подібні орфанні стани, шляхом створення «центрів експертизи».

Ключові слова: м'язова дистрофія Дюшенна, МДД, Український реєстр хворих на м'язову дистрофію Дюшенна, медична допомога, аналіз

The article represents analysis of current practice of medical aid in Duchenne muscular dystrophy (DMD) patients in Ukraine through its compliance to international consensus.

DMD is disease, which is related to type of rare ones, it has fatal course and leads to death at the age about twenty years. However, recent abilities of medical management substantially increase periods of good functioning and entire life expectancy.

Analysis has been made on data from Ukrainian DMD registry. 75 entries from the registry were selected on basis of data completeness and consistency.

Improvements of corticosteroid therapy prevalence and age of diagnosis, compared to 2012 indexes, have been revealed. Most difficult problem, which does not have visible progress, is equipment (motorized chairs, cough assist machines, BiPAP-machines) supply.

It is noticed that along with widening of specific to DMD children medical aid, number of wrong or inadequate recommendations has been increased. Possibility of medical aid improvement for patients with DMD or similar rare conditions by the help of "centers of expertise" has been discussed.

Keywords: Duchenne muscular dystrophy, DMD, Ukrainian DMD registry, medical management, analysis

Мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) — генетически обусловленное заболевание с рецессивным, сцепленным с полом, типом наследования. Заболевание относится к категории орфанных (1 случай на приблизительно 4 тыс. живых новорожденных мужского пола), при естественном течении приводит к гибели больного в возрасте около 20 лет.

МДД описана более ста лет тому назад, имеет весьма стереотипное течение, характерные клинические проявления, и среди редких заболеваний является одним из частых. Тем не менее, из-за того, что в раннем возрасте мальчики часто не отличаются от сверстников или имеют нарушения, очень распространённые в общей популяции, своевременная диагностика по-прежнему вызывает трудности.

Относительно методов лечения или, точнее, модификации течения МДД, ситуация значительно более сложная. На сегодня основным и единственным лекарственным средством с достаточной доказательной базой и опытом применения являются кортикостероиды (КС). Благоприятное действие КС на течение МДД стало известно ещё в середине XX века, вскоре после начала их широкого клинического применения. Однако произвольное, без учета разнообразных физиологических эффектов, применение КС приводило к выраженным побочным эффектам, которые, в конечном итоге, выработали стойкое отторжение у нескольких поколений врачей, а потом и у общества в целом. Это отторжение, в отношении МДД, хотя и не полностью, было преодолено только в начале XXI века, а в Украине — ещё позже.

Уже получено одобрение Food and Drug Administration (FDA) и European Medicines Agency (EMA) нескольких

лекарственных средств для специфической терапии МДД и больше десятка находятся на различных этапах клинических испытаний. Эти препараты открыли новую, полную надежд, страницу в истории наследственных нервно-мышечных заболеваний, однако не следует забывать, что их долговременная и сравнительная эффективность, в том числе и в сравнении с КС, ещё должны быть оценены. Нужно помнить, что это — «орфанные» препараты, которые получают одобрение регулирующих органов по ускоренной и упрощенной процедуре.

Значительная доля достижений в увеличении продолжительности и улучшении качества жизни больных МДД связана с немедикаментозными средствами и вмешательствами, например, физической терапией и техническими средствами (моторизованные коляски, откашливатели и т. п.). К сожалению, эти подходы и средства стали популяризировать и распространять в Украине только на протяжении последнего десятилетия.

В 2012 году мы провели простейший анализ оказания медицинской помощи больным МДД в Украине [1], который показал удручающее состояние этой сферы медицины.

Целью данной работы стали анализ изменений в состоянии старых проблем, выявление новых и попытка найти их решение с учетом изменившихся социально-экономических и медико-технологических условий. Также будет проведен анализ наиболее распространенных рекомендаций и медикаментозных назначений с точки зрения доказательной медицины и рекомендаций международного консенсуса.

Данная работа выполнена по материалам Украинского реестра больных мышечной дистрофией Дюшенна, функционирующего на базе общественной организации «Всеукраинский родительский проект «МИО-ЛАЙФ»». На момент написания статьи реестр содержит 261 запись. Для целей работы были отобраны 75 записей, которые отбирали по принципу полноты и непротиворечивости информации, т. е. исключали записи с пропущенной и устаревшей (больше 1 года) информацией, или противоречивой информацией (например, приём КС до момента установления диагноза). Кроме того, в анализ не включали больных, чей диагноз установлен по клиническим признакам, без молекулярно-генетического подтверждения наличия мутации гена *DMD*.

Анализ назначений и рекомендаций мальчикам, страдающим МДД, был проведен на материалах официальных выписок, которые были предоставлены семьями больных для целей этой работы (с деперсонализированными фотокопиями выписок можно ознакомиться по ссылке на рисунке). Собственно, анализ назначений проводили путем сопоставления их с рекомендациями консенсуса [2—4], а также введения их в качестве поисковых запросов в базу данных медицинских публикаций PubMed. Запросы формировали в виде ("*generic drug name*") AND (*Duchenne muscular dystrophy*), анализ проводили в июле 2019 года.



<https://drive.google.com/open?id=11ROHlgN7RGAA2aS4Owd9zEYSLmz340H1>

Средний возраст анализируемой группы детей на момент написания статьи составил $10,01 \pm 3,46$ лет. Средний возраст установления диагноза — $5,53 \pm 1,96$ лет, что демонстрирует положительную динамику относительно предыдущего показателя ($6,75 \pm 1,6$ лет).

Один ребёнок из когорты обеспечен и активно пользуется аппаратом для неинвазивной вентиляции лёгких и откашливателем, ещё трое обеспечены откашливателями, пользуются ими эпизодически.

Моторизованными средствами передвижения обеспечены 7 человек (9,33 %), 5 — электрическими (специализированными) колясками, двое — «скутерами».

Терапию кортикостероидами получают 34 ребёнка (45,33 %), средний возраст начала терапии — $7,60 \pm 1,53$ года, один ребёнок из данной когорты получал 2 года метилпреднизолон, затем прекратил. Эти показатели демонстрируют выраженную положительную динамику.

В то же время, популяризация терапии КС сопровождается грубыми ошибками в их назначении, что, в основном, не отражается в реестре. Упомянутый выше случай назначения метилпреднизолон — не единственный, но относительно редкий вариант неадекватной терапии КС. Более «популярные» ошибки — это низкие дозы препаратов и трёхкратный приём КС, включая приём в вечернее время.

Учитывая очевидные успехи в первичной диагностике и явный прогресс в назначении КС, в настоящее время наибольшее беспокойство вызывают перечень рекомендаций и общая тактика ведения больных МДД. Причем, следует обратить внимание, что неадекватные рекомендации, в том числе и относительно ключевых интервенций, например, назначения КС, дают в учреждениях высокоспециализированной медицинской помощи. Ниже приводим несколько примеров и их анализ.

Выписка 1 (см. ссылку рисунок). Наиболее грубая ошибка — дефлазокорт впервые назначен в необоснованно низкой дозе ($0,69$ мг/кг/сут.), которая к тому же разбита на 2 приёма. Назначение таких дозировок может иметь смысл после выявления каких-то существенных нежелательных явлений, после периода приёма в средних или высоких дозах. Такая схема в качестве стартовой терапии — потеря драгоценного времени и путь к дискредитации терапии КС.

Относительно безобидная, но ошибочная рекомендация — выполнение рентгеновской денситометрии каждые 6 месяцев — такая частота выполнения этого исследования рекомендуется, если состояние остеопороза уже установлено и необходим контроль эффективности вмешательств, направленных на его лечение.

Рекомендация «контроля» показателей КФК, АЛТ и АСТ может быть либо опечаткой или технической ошибкой, либо свидетельствовать о полном непонимании природы этих показателей и патогенеза МДД. Следует упомянуть, что повторные исследования уровней КФК очень популярны как среди врачей, так и в семьях больных. КФК является важным и информативным показателем на начальном этапе диагностики нервно-мышечных заболеваний, однако в качестве биомаркера тяжести заболевания и прогностического показателя этот фермент имеет очень низкую ценность. КФК подвержен влиянию многих эндогенных и экзогенных факторов, в том числе интенсивности и объёма физической нагрузки. Например, более сильный и активный мальчик будет иметь высокие показатели, а у лежачего ребёнка в поздних стадиях болезни КФК

может приходит в норму, но это не свидетельствует о его выздоровлении. Таким образом, «контроль» КФК практически бесполезен. Показатели АЛТ и АСТ при мышечных дистрофиях не отражают состояния печени и их не стоит определять вообще или игнорировать, если такие исследования выполнены.

Аналогичная абсолютно необоснованная, но весьма популярная, рекомендация — выполнение различных вариантов электроэнцефалографии (ЭНМГ), например, выписка № 3. Если необходимость этого исследования на этапе первичной диагностики ещё как-то можно обосновать, то повторные исследования, кроме практической бесполезности, значительно более финансово обременительны для родителей, чем определение КФК и весьма дискомфортны для ребёнка.

Рекомендация «наблюдения» у перечня узких специалистов (кардиолога, эндокринолога и т. п.) логична и выглядит как реализация «правильного» мультидисциплинарного подхода, лежащего в основе ведения больных МДД. Однако, на практике, такая рекомендация — формальность. Упомянутые специалисты вероятно не знакомы с особенностями ведения МДД или имеют

свой особый подход, отличный от предлагаемого консенсусом [2—4].

Так, за весь период наблюдения, со времени предыдущей публикации в 2012 году, информация о назначениях эндокринологами тестостерона или гормона роста мальчикам с МДД не попадала в наше поле зрения, ни при анализе меддокументации, ни при опросе семей, также мы не сталкивались со случаями выявления нарушения толерантности к глюкозе и соответствующих рекомендаций по её лечению.

Реестр собирает информацию о приёме «кардиологических» препаратов. Согласно данным реестра, в отобранной когорте основным, и практически единственным, «кардиологическим» препаратом, назначаемым кардиологами, является комбинированный препарат, основным действующим веществом которого является карнитина хлорид. Обоснованность его назначения, в сравнении, например, с КС представлена в таблице.

Детей с такими назначениями было 8 (10,7 %), ещё 1 ребёнок получал препарат АТФ (каким специалистом было сделано назначение — не известно).

Результаты поисковых запросов относительно лечебных интервенций в базе данных медицинских публикаций PubMed

Название препарата, процедуры	Количество ссылок	Характеристика публикаций (клиническое, интервенционное, популяционное исследование и т. п.)
Карнитин	32	Подавляющее большинство работ — экспериментальные и/или неинтервенционные, много работ более чем 20-летней давности. Клинические испытания отсутствуют
Омепразол	0	Не применимо
Калий	86	Нет клинических исследований. Экспериментальные неинтервенционные исследования
Массаж	8	Популяционные и низкокачественные интервенционные исследования. Есть указания на негативное влияние
Кортикостероиды	344	Все возможные варианты исследований, в т. ч. клинические испытания

В реестре присутствует 18 (24 %) мальчиков, которые получают ингибиторы АПФ, большая часть из них получила это назначение в нашем центре, остальные — либо за границей, либо в качестве самолечения. Складывается впечатление, что детские кардиологи либо сознательно избегают подобных назначений, либо не знают о возможности/необходимости приёма таких препаратов при МДД [3].

В ряде выписок (выписки 1 и 2, см. рисунок) прослеживается «профилактический» подход в виде назначения ингибиторов препаратов, которые, вероятно, должны предотвратить возникновение гастроэнтерологической патологии как побочного действия КС. Таких рекомендаций нет в консенсусе, база данных PubMed не находит исследований на эту тему (см. таблицу), а наш опыт назначения КС (без антацидных препаратов) указывает на отсутствие жалоб или задокументированных гастроэнтерологических нарушений, которые можно было бы расценивать как побочное действие КС, по крайней мере, в первые годы приёма КС.

Нередко в назначениях можно найти препараты калия (выписки 1, 2). Теоретическим обоснованием для такого назначения может быть нейтрализация негативного влияния КС на минеральный обмен или/и некое кардиопротекторное действие препаратов калия. Однако PubMed поиск находит очень мало публикаций на эту тему (см. таблицу) и все они не относятся к клиническому применению добавок, содержащих соли калия.

Следует сказать, что данный анализ, по соображениям сопоставимости с предыдущей публикацией и лёгкости восприятия, не включает в себя важные аспекты, связанные с физической терапией, ортопедической и ортезиологической помощью детям, страдающим МДД.

В этом контексте следует обратить внимание на часто встречающиеся при МДД шаблонные рекомендации «массажа» и лечебной физкультуры (ЛФК) (выписки 2—5). Этот шаблон взят из практики реабилитационных центров, где он показывает хорошие результаты среди преобладающей популяции детей с ДЦП и другой патологией опорно-двигательного аппарата. Однако при МДД ЛФК имеет свои особенности и если ЛФК проводят в тех же центрах, где и массаж, то возникают сомнения в её целесообразности.

Слово «массаж» отсутствует в используемом консенсусе [2—4]. PubMed находит лишь 8 ссылок на работы с сочетанием этого слова и МДД, причем две последних публикации являются исследованиями распространённости этой практики в популяции МДД. Публикация de Valle K. L., 2016 [5] лишь констатирует популярность такого вмешательства в Австралии и его несоответствие рекомендуемым стандартам. Во второй, аналогичной, работе Zhu Y., 2014 [6] проводится косвенный анализ эффективности массажа. В ней обнаружена статистически значимая связь между применением массажа и ранней потерей способности к самостоятельному

передвиженню, термин массаж упоминается в негативном контексте: "Aquatherapy, prayer and/or blessing, special diet, and massage were the most frequently used therapies. Compared with nonusers, male patients who used any therapy were more likely to have an early onset of symptoms and use a wheel chair...".

В отношении технического обеспечения (дыхательным оборудованием и моторизованными колясками) — прогресс очень скромный и системного подхода или усилий в этом направлении пока не видно.

Анализ показывает хорошую динамику охвата больных терапией КС, однако средний возраст начала терапии, около 7 лет, остаётся неудовлетворительным. Необходимость назначения КС до начала утраты моторных навыков является доминирующим подходом в ведении МДД, и его оправданность показана во многих публикациях и в наиболее современном клиническом исследовании [7]. Более того, в последние годы начинается превалировать точка зрения, что терапия КС должна быть начата немедленно после установления диагноза, желательно — до 5 лет [8].

В связи с активным внедрением новых препаратов, тактика раннего назначения КС, вероятно, будет пересматриваться, однако новые препараты не способны вызывать обратное развитие болезни и пока они не доступны в Украине, альтернатива этому подходу не просматривается.

Подытоживая вышесказанное, можно констатировать наличие положительной динамики в оказании помощи детям, больным МДД. Однако распространение информированности и повышение настороженности в отношении МДД имеет свою оборотную сторону в виде частых ошибочных или неоправданных рекомендаций со стороны специалистов, сталкивающихся с МДД.

Большинство таких ошибочных рекомендаций относительно безобидны, однако нередко встречаются и грубые ошибки, например, назначение метилпреднизолона. В выписке 2 (см. рисунок) можно видеть, что препарат назначен в рекомендованной для преднизолона дозе, что указывает на знакомство с консенсусом, в то же время возникает вопрос: почему не была проведена конвертация дозировок преднизолона в соответствующую по активности дозу метилпреднизолона? Однако это вопрос риторический, так как все возможные объяснения перечеркиваются высокой вероятностью развития стероидной миопатии. Это нечастое в общей популяции побочное действие метилпреднизолона при его применении в группе больных миопатиями и/или мышечными дистрофиями становится очень вероятным — это рекомендация, которая может навредить больному и дискредитировать метод лечения.

В связи с этим стоит упомянуть о необходимости создания института «центров экспертизы» или «экспертов» [9] в сфере ограниченных групп редких болезней. Кроме накопления опыта в отношении диагностики и специфической терапии определённого редкого заболевания, важнейшей задачей такого эксперта является создание и координация действий мультидисциплинарных бригад, без которых невозможна полноценная курация больных с заболеваниями, подобными МДД.

Создание в последние годы «центров орфанных заболеваний» заслуживает всяческого одобрения, однако они во многом дублируют уже существовавшую медико-генетическую помощь, и они физически и технически не в состоянии обеспечить адекватную помощь

даже в небольшой части наиболее изученных редких заболеваний. Основной задачей центров орфанных заболеваний (ЦОЗ), как и медико-генетических центров, в системе помощи при орфанных заболеваниях могла бы являться первичная диагностика или «сортировка» больных по направлениям профильных экспертов. При этом, если такой ЦОЗ обладает опытом и возможностями для курации определённого орфанного заболевания или группы заболеваний, ЦОЗ сам может выступать в роли такого центра экспертизы. Объять же необъятное — все редкие болезни — не сможет ни одна медицинская структура.

Список литературы

1. Шатилло А. В. Аналіз стану надання медичної допомоги хворим на м'язову дистрофію Дюшенна в Україні // Український вісник психоневрології. 2012. Т. 20, вип. 3 (72). С. 150—151.
2. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management / Birnkrant D. J., Bushby K., Bann C. M. [et al.] // *Lancet Neurol.* 2018; 17(3): 251—267. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30024-3.
3. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management / Birnkrant D. J., Bushby K., Bann C. M. [et al.] // *Ibid.* 2018; 17(4): 347—361. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30025-5.
4. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 3: primary care, emergency management, psychosocial care, and transitions of care across the lifespan / Birnkrant D. J., Bushby K., Bann C. M. [et al.] // *Ibid.* 2018; 17(5): 445—455. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30026-7.
5. Physical activity and the use of standard and complementary therapies in Duchenne and Becker muscular dystrophies / de Valle K. L., Davidson Z. E., Kennedy R. A. [et al.] // *J Pediatr Rehabil Med.* 2016; 9(1): 55-63. DOI: 10.3233/PRM-160364.
6. Complementary and alternative medicine for Duchenne and Becker muscular dystrophies: characteristics of users and caregivers / Zhu Y., Romitti P. A., Conway K. M. [et al.] // *Pediatr Neurol.* 2014; 51(1): 71—77. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2014.02.003.
7. Prednisone/prednisolone and deflazacort regimens in the CINRG Duchenne Natural History Study / Bello L., Gordish-Dressman H., Morgenroth L. P. [et al.] ; and the CINRG Investigators // *Neurology.* 2015; 85: 1048—55.
8. Early corticosteroid treatment in 4 Duchenne muscular dystrophy patients: 14-year follow-up / Merlini L., Gennari M., Malaspina E. [et al.] // *Muscle Nerve.* 2012; 45: 796—802.
9. Танцупа Л. Н., Шатилло А. В. Редкие заболевания: есть ли проблема, и существует ли решение? // Український вісник психоневрології. 2009. Т. 17, вип. 2 (59). С. 132—134.

Надійшла до редакції 19.07.2019 р.

ШАТИЛЛО Андрей Валериевич, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела детской психоневрологии и пароксизмальных состояний Государственного учреждения «Институт неврологии, психиатрии и наркологии Национальной академии медицинских наук Украины», г. Харьков, Украина; e-mail: shatilo@ukr.net

ФЕДОРЕНКО Анна Валерьевна, руководитель общественной организации «Всеукраинский родительский проект "МИО-ЛАЙФ"», г. Харьков, Украина; e-mail: annfe@meta.ua

SHATILLO Andrii, MD, PhD, Leading Researcher of the Department of child psychoneurology and paroxysmal states of State Institution "Institute of Neurology, Psychiatry and Narcology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine", Kharkiv, Ukraine; e-mail: shatilo@ukr.net

FEDORENKO Hanna, Head of Public organization "Ukrainian parent project "MIO-LIFE", Kharkiv, Ukraine; e-mail: annfe@meta.ua

**Тези доповідей Науково-практичної конференції
«СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАНЬ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ»,
19—20 вересня 2019 року, м. Харків**

УДК 159.922.76-056.34

Н. В. Завязкіна, Г. О. Музичук*****Київський національний університет
імені Тараса Шевченка (м. Київ)****Київський інститут сучасної психології
та психотерапії (м. Київ)*

**Психологічна діагностика дітей з епілептичними
нападами, які виникли внаслідок порушення функцій
прищитоподібних залоз**

Важке хронічне соматичне захворювання суттєво змінює соціальну ситуацію розвитку дитини: знижує рівень психічних можливостей здійснення діяльності, призводить до обмеження контактів тощо.

Певні психічні зміни супроводжують різні хронічні захворювання в будь-якому віці. В зв'язку з цим актуальною стає потреба в дослідженнях, спрямованих на пошук закономірностей, які зумовлюють якісні зміни психіки при тих чи тих соматичних захворюваннях. Особливе місце дослідженню психічних функцій відводиться в психодіагностиці, де вивчення їхніх змін відбувається в межах тієї або тієї нозології та отримує нову значимість, стикаючись з життєво важливими аспектами життя людини.

Велике значення мають цілеспрямовані експериментально-психологічні дослідження когнітивних функцій хворих як з метою точнішої об'єктивної діагностики, так і з метою вивчення незворотності змін інтелектуально-мнестичної діяльності і компенсаторних механізмів.

До таких соматичних захворювань, які можуть призводити до змін психічної діяльності, належить і гіпопаратиреоз. Тяжкий хронічний перебіг хвороби, напади судом, що повторюються, недостатня компенсація стану кальцієво-фосфорного обміну і часто тяжкий соматичний стан цих хворих сприяють порушенню у них когнітивних функцій різного ступеня вираженості. Кальцій та його сполуки відіграють важливу роль у життєдіяльності людини, а питання про тонкі механізми регуляції кальцієвого обміну залишаються в полі зору багатьох дослідників. Тому лікування гіпопаратиреозу становить важливу проблему для фахівців та потребує міцної співпраці ендокринологів, невропатологів, окулістів, психологів. Сучасна терапія гіпопаратиреозу полягає не лише у тому, щоб добиватися максимальної компенсації біохімічних проявів захворювання, але й у нівелюванні психологічних порушень.

Гіпопаратиреоз може спостерігатися в осіб різних вікових груп, але пік захворюваності припадає на вік 12 років. Гіпопаратиреоз, з якого звичайно починається ендокринопатія, за даними дослідників, у 88 % пацієнтів розвивається до 10-річного віку. Недостатність надниркових залоз у 75 % пацієнтів розвивається у межах приблизно 9 років з початку захворювання. Ранній вік розвитку хвороби, дефіцит можливостей психічного розвитку внаслідок змін у пізнавальній діяльності, необхідність контролю когнітивних функцій дитини — все це висуває перед фахівцями завдання проведення психологічної діагностики на різних етапах перебігу хвороби в динаміці.

Вивчення пізнавальної сфери хворих було б неможливим без уявлення про психічну діяльність загалом та врахування сучасних підходів до її вивчення. Зокрема, це може бути вивчення індивідуальних особливостей

окремих когнітивних процесів або виокремлення так званого «когнітивного стилю» тощо. Загальним для всіх цих напрямків є акцент на необхідність вивчення пізнавальних процесів в нерозривному зв'язку з особистістю.

Отже, відображення методами психологічної діагностики індивідуально-психологічних особливостей дітей, хворих на гіпопаратиреоз, є важливішою передумовою для зваженої діагностики та розроблення адекватної системи психологічної допомоги їм та їхнім сім'ям.

УДК 616.853-053.2:577118

*О. Ю. Пилипець**ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології
НАМН України» (м. Харків)*

**Особливості співвідношень макро- та мікроелементів
у дітей з епілепсіями**

Особливості та порушення макро- та мікроелементного обміну при епілепсіях протягом останніх десятиліть привертають стабільний інтерес науковців, що пояснюється значенням біоелементів в забезпеченні функціонування організму людини в нормі, при патологічних станах взагалі та при епілепсії зокрема.

Метою цього дослідження було вивчення ступеня порушень балансу елементного гомеостазу в системі елементів, які взаємодіють в системі регуляції метаболічних процесів за принципом синергізм — антагонізм у дітей з епілепсіями.

В роботі було використано: клініко-неврологічний, клініко-анамнестичний методи, атомно-емісійна спектроскопія з індуктивно зв'язаною плазмою (АЕС-ІЗП), аналітико-статистичні методи.

Було проведено обстеження 222 дітей віком від 2 до 17 років, з них 162 дитини з різними формами епілепсій (основна група) та 60 практично здорових дітей (група контролю).

Методом АЕС-ІЗП досліджували вміст у волоссі дітей таких макро- та мікроелементів: *Al, Ca, Cr, Cu, Fe, K, Mg, Mn, Na, P, Pb, Si, Zn*.

В групі пацієнтів з епілепсіями за всіма елементами були визначені як гіпо-, так і гіперелементні стани. Водночас гіпоелементний стан частіше спостерігається для більшої частини елементів: *Al, Ca, Cu, Fe, Mg, Mn, P, Zn*. Тільки за двома елементами (*Na* та *K*) в 2—4 рази частіше виявлений гіперелементоз. Найчастіше спостерігається гіпоелементоз за *Mn* — $65 \pm 3,7 \%$, *Zn* — $59 \pm 3,8 \%$, *Mg* — $52 \pm 3,9 \%$, *P* — $52 \pm 3,9 \%$.

Встановлено, що порівняно з контролем при епілепсіях вірогідно нижчий вміст *Ca, Fe, Mg, Mn, P* та *Zn* та вірогідно вищий вміст *K* та *Na*. Відмінності вмісту *Al, Cu, Si* виявилися не вірогідними.

Відомо, що, з погляду реалізації основних біохімічних ефектів, велике значення мають не тільки абсолютні показники вмісту того або іншого елемента, а й дані балансу між елементами, які взаємодіють в обмінних процесах за принципами «синергізм — антагонізм».

Ми проаналізували ті співвідношення, які мають найсуттєвіше значення в процесах епілептогенезу, зокрема,

зумовлюють основні фізіологічні константи нейрона, мембранний, структурний та енергетичний його стан. Отже, було обрано 20 співвідношень між елементами, які вивчали в групах пацієнтів, сформованих за всіма можливими принципами. Відповідний аналіз виявив, що у дітей з епілепсіями на рівні показників групи контролю зберігаються співвідношення Zn/P , P/Fe , Zn/Fe , тобто співвідношення між елементами, які пов'язані енергетичною та фермент-регуляторною взаємодією. Встановлено, що у пацієнтів з епілепсіями вірогідно нижче контролю співвідношення: Ca/K ($p < 0,001$), Ca/Na ($p < 0,001$), що характеризує порушення процесів збудження/гальмування при епілепсіях. В групі пацієнтів вірогідно вище контролю співвідношення P/Mn ($p < 0,001$), Ca/Mn ($p < 0,001$), Fe/Mn ($p < 0,01$), Cu/Mn ($p < 0,001$), це свідчить про те, що найбільш складною проблемою адаптації в різних ланках обміну при епілепсіях є Mn -залежні та Mn -контрольовані процеси, від яких залежать як структурні, так і енергетичні системи організму.

Отже, встановлено суттєві особливості співвідношень біологічно активних елементів, характерні для дітей з епілепсіями. Отримані результати свідчать на користь необхідності урахування показників елементного статусу під час розроблення терапевтичних стратегій для цих пацієнтів.

УДК 376-056.34: 616.89

Т. І. Померанцева, О. В. Скоробогатова*
Луганська обласна дитяча клінічна лікарня
(м. Лисичанськ);

*Національний медичний університет
імені О. О. Богомольця (м. Київ)

Характеристика клініко-нейропсихологічного поліморфізму дітей з затримкою психомовного розвитку

В останні роки спостерігається прогресивне збільшення кількості дітей з ознаками затримки психомовного розвитку (ЗПМР). До розв'язання цієї проблеми активно долучаються різні дитячі спеціалісти: неврологи, психіатри, психологи, а також педіатри, логопеди та дефектологи.

В повсякденній практиці спостерігається якісна неоднорідність обстежуваних дітей з ЗПМР з погляду як клінічних її проявів, так і причин, які спричинили цей стан. Ми обстежили 70 дітей у віці від 2,5 до 5 років. Хлопчики становили 70 % пацієнтів, дівчатка — 30 %. Ретельно було проаналізовано анамнез та клініко-нейропсихологічні симптоми у вказаній категорії пацієнтів. Також всім дітям було проведено електроенцефалографічне дослідження.

За результатами клініко-нейропсихологічного обстеження були визначені ознаки незрілості емоційно-вольової сфери: емоційна лабільність, неможливість контролювати свою поведінку, агресивність, конфліктність, придуркуватість, немотивовані порушення настрою, примхливість, загальна розгальмованість. Розлади інтелекту полягали в порушеннях мови, обмеженості словникового запасу, нерозумінні звукової структури слова та неможливості її запам'ятовування, нерозумінні простих інструкцій, нестійкості уваги — спостерігались труднощі її концентрації та фрагментарність сприйняття подразників; виявлялися порушення зорової, слухової та слухомовної пам'яті; були визначені розлади словесно-логічного мислення. Діти 5-річного віку мали здебільшого низький рівень підготовки до школи, відрізнялися від своїх здорових однолітків несаможиттєвостю, наївністю, невпевненістю в собі,

низьким темпом сприйняття та перероблення інформації, підвищеною втомлюваністю.

Внаслідок аналізу отриманих даних було виявлено, що здебільшого у обстежених дітей (78%) спостерігалася багатофакторна анамнестична складова частина ЗПМР. Первинна затримка психомовного розвитку, коли в анамнезі фігурували дані про патологічні ускладнені пологи та складність внутрішньоутробного розвитку, але без формування органічного дефекту, спостерігалась у 11 % пацієнтів. Вторинний варіант ЗПМР, що виник внаслідок довготривалих або хронічних захворювань та визначених розладів метаболізму — у 8 %. Затримка розвитку, яка поєднувалась з дисоційованістю та дисгармонійністю розвитку окремих психічних функцій (з аутистичним синдромом) була визначена у решти дітей (3 %).

Отже, клінічна картина затримки психомовного розвитку пацієнтів з кількома несприятливими чинниками в анамнезі була найбільш неоднорідною та проявлялася як порушенням емоцій, так і порушенням інтелекту з подальшим зниженням формування шкільних навичок. За попередніми даними, порушення в емоційній сфері преувальювали у дітей із вторинним варіантом ЗПМР. Затримка розвитку дітей з аутистичним синдромом супроводжувалась виявленими інтелектуальними розладами та порушенням комунікативних навичок.

Мультидисциплінарний підхід у діагностиці та корекції затримки психомовного розвитку дозволяють своєчасно та комплексно оцінити стан розвитку дитини та надати їй потрібну допомогу з попередженням виникнення чималої шкільної дезадаптації.

УДК 616.831-002-097-053.2-06+616.831-053.2

**Т. І. Стеценко¹, Т. П. Іванова²,
О. І. Савченко², Г. М. Федущка²**

¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика;

²Національна дитяча спеціалізована лікарня «Охматдит» (м. Київ)

Випадок аутоімунного енцефаліту з ураженням мозочка, асоційований з антитілами до глутаматдекарбоксилази (анти-GAD65) у дитини

Аутоімунні хвороби нервової системи в дитячому віці в останні роки діагностують все частіше, відкривають нові і нові антитіла проти нейронів, але на жаль досі не відома точна причина збою в роботі імунної системи організму. У дітей, здебільшого, виявляється паразитичний генез аутоімунних змін в нервовій системі. Хоча ураження мозочкової системи частіше пов'язано з паранеопластичним генезом (нейробластома середостіння при опосередкованій атаке через антитіла до глутаматдекарбоксилази, одного з ферментів для участі в синтезі γ-аміномасляної кислоти (ГАМК, GABA) [Mitoma H., 2019]¹.

Наводимо випадок імуноопосередкованої мозочкової атакії, пов'язаної з антитілами до глутаматдекарбоксилази в дитячому віці.

Хлопчик 3 років, захворів раптово. З'явилося порушення ходи — хитання та слабкість в ногах. Протягом 5 днів стан погіршувався. Дитина перестала ходити. Соматично дитина була здорова. Лихоманки не було. З анамнезу відомо, що за тиждень у дитини були симптоми застуди. Дитина народилася здоровою, від здорових батьків.

Розвиток дитини був в нормі. Дитина госпіталізована в неврологічне відділення обласної лікарні, де відкинули герпетичний енцефаліт. Люмбальна пункція була в нормі. МРТ головного мозку показувала легку вентрикулодилатацію, змін мозочка не було. Після проведеного лікування ацикловіром 5 днів, а далі — пульс-терапією метилпреднізолоном внутрішньовенно, стан дитини поліпшився та вона виписана здоровою. Але через місяць, так само після симптомів застуди та лихоманки до 39 градусів 2 дні, дитина знов почала хитатися під час ходи. Госпіталізована в неврологічне відділення НДСЛ «Охматдит». Під час надходження в неврологічному статусі — в свідомості, адекватна поведінка, виконує команди, психічний розвиток — за віком, легкий опосклонус очей. Хода — атактична. М'язова сила — 4 бали в ногах, 5 балів в руках. М'язова гіпотонія — невелика. Сухожилкові рефлексі — жваві, симетричні. Симптом Бабінського — негативний. Серцева та дихальна системи — в нормі. Аналізи крові та сечі — в нормі. Т-клітинний та В-клітинний імунітет не порушений, імуноглобуліни М, А, G — в нормі. Комп'ютерна томографія середостіння та органів черевної порожнини з контрастом не виявила новоутворення. Виявлено антитела до глютаматдекарбоксилази (анти-GAD) — 376 IE/ml (норма — до 10).

Дитина отримала курс внутрішньовенного імуноглобуліну в стандартній дозі 2 г/кг протягом 5 днів, після якого дитина видужала та виписана додому під нагляд педіатра та дитячого невролога.

У дитини був типовий перебіг паранеопластичного захворювання нервової системи з ураженням мозочка, але вперше ми підтвердили патогенез цього стану, виявили антитіла до глютаматдекарбоксилази, вміст яких збільшується при аутоімунних захворюваннях нервової системи та при цукровому діабеті 1 типу, але меншою мірою. Цей випадок вказує на необхідність виявляти специфічні антитіла до нервової тканини та вивчати стан імунної системи пацієнта.

УДК 616.831-002-097-053.2-06+616.831-053.2

Т. І. Стеценко

Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (м. Київ)

Випадок фокальної лобної епілепсії у дитини трьох місяців з мутацією гену NRPL3

Ген NRPL3 є одним з патогенних генів комплексу GATOR1 і пов'язаний з розвитком фокальної епілепсії у дітей, також може бути причиною фокальних кіркових дисплазій. Описаний 2015 року Ricos M. G. et al.

Наводимо клінічний випадок фокальної лобної епілепсії у дитини з мутацією гену NRPL3, який вперше діагностований в Україні.

Дитина — друга в родині (перша дитина — сестра, 3 роки, здорова), народилася від здорових батьків, які не є родичами, здоровою. У віці 1 місяць виникли епілептичні напади — спазми та фокальні тонічні адверсивні судороги уві сні, з частотою до 10 на ніч, тривалістю до 1—2 хвилин. Під час неврологічного обстеження змін виявлено не було. Дитина розвивається відповідно до віку. На електроенцефалограмі виявлені фокальні зміни — більше в лобних ділянках. На МРТ виявлені недіагностовані зміни в лобних та скроневих частках кори головного мозку, в подальшому ми плануємо провести нове дослідження з метою виключення фокальних кіркових дисплазій

або туберсів. В лікуванні напади були резистентними при використанні вальпроатів (агравация — у разі збільшення дози) та 50 % ефект на малих дозах вігабатрину. 100 % ефект був отриманий на карбамазепіні та триває вже 6 місяців на максимальних дозах, які дитина переносить добре і розвивається за віком. Був проведений генетичний тест з визначенням 187 генів при епілепсії і виявлена патогенна мутація гену NRPL3, що може підтвердити наш діагноз.

Виявлення генетичних мутацій дозволяє удосконалити діагностику кіркових аномалій та спланувати тактику лікування та прогноз життя людини.

УДК 615.213: 616.853: 575.174.

Е. А. Танцура

*Харьковский национальный университет
В. Н. Каразина (г. Харьков)*

Метаболизм антиэпилептических препаратов, ассоциированный с генетическим полиморфизмом

Исследования последних десятилетий показали, что немаловажную роль в эффективности лечения эпилепсий, ответе на применение антиэпилептических препаратов (АЭП) играют генетические особенности пациентов, в частности активность ферментов системы цитохрома P450, участвующих в их метаболизме.

Из существующих цитохромов в организме человека наиболее важное значение в биотрансформации АЭП имеют следующие — CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4.

Так, генотипы CYP2C9*1, CYP2C19*1, CYP3A4*1 связывают с нормальным метаболизмом и хорошим терапевтическим ответом на лечение с помощью АЭП.

Наличие дефектных аллелей CYP2C9*2 и CYP3A4*1B приводят к замедлению метаболизма и повышению концентрации АЭП в крови. Их наличие требует назначения более низких, чем общепринятые терапевтические, доз.

Наиболее неблагоприятными, с точки зрения влияния на переносимость противосудорожных препаратов и вероятность возникновения нежелательных побочных эффектов, являются аллели CYP2C9*3, CYP2C19*2, CYP2C19*3, существенно замедляющие биотрансформацию АЭП (Garcia M. et al., 2014).

Частота, с которой встречаются аллельные полиморфизмы, отличается у людей различных этнических групп (McGraw J., Waller D., 2012).

Цель исследования — определить частоту генетических полиморфизмов CYP2C9*2, CYP2C9*3, CYP2C19*2 и CYP3A4*1B у детей с фармакорезистентными эпилепсиями.

Фармакогенетическое тестирование было выполнено у 83 детей (мальчиков — 49; девочек — 34), в возрасте от 11 месяцев до 17 лет, славянской национальности, жителей Украины, страдающих фармакорезистентными эпилепсиями. Все дети находились на обследовании и лечении в отделении детской психоневрологии и пароксизмальных состояний ГУ «Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины».

Виявлено, что отдельные однонуклеотидные полиморфизмы и их комбинации, влияющие на метаболизм АЭП, замедляя его, встречаются очень часто — у 72,29 % обследованных пациентов с фармакорезистентными эпилепсиями. Обнаружены мутантные аллели генів, обеспечивающие замедление метаболизма АЭП у детей с фармакорезистентными эпилепсиями: CYP2C19*2 — у 39,76 %; CYP2C9*2 и CYP2C9*3 — у 20,48 %; CYP3A4*1B — у 12,05 %; комбинация этих полиморфизмов — у 10,84 %.

Анализ полученных результатов показал взаимосвязь между наличием мутантных генотипов и побочными эффектами на проводимую антиэпилептическую терапию. У детей с фармакорезистентными эпилепсиями и выявленными «медленными» аллелями — *CYP2C19*2*, *CYP2C9*2*, *CYP2C9**, *CYP3A4*1B*, их комбинациями, достоверно чаще ($p < 0,05$), чем у детей с нормальным генотипом, наблюдались побочные эффекты (тяжелые нежелательные реакции, аgravация припадков) и случаи эпилептического статуса, требующие лечения, в том числе и в условиях стационара.

Знание о генетических особенностях пациентов, страдающих эпилепсиями, даст возможность индивидуализировать подбор АЭП, их дозирование, прогнозировать ответ на терапию и возможные побочные эффекты.

УДК 616.036.2-056.7:616.853-053.2

Д. В. Третьяков

*ДУ «Институт неврологии, психиатрии та наркологии
НАМН України» (м. Харків)*

Роль етіологічних та спадково-зумовлених чинників у виникненні епілепсій у дітей

Епілепсії належать до найбільш поширених захворювань нервової системи у дітей та підлітків і займають одне з провідних місць в структурі патологій, які призводять до інвалідизації.

Дослідження вчених в сфері епілепсій, формування уявлень про її залежність від віку форми, розроблення та впровадження нових методів діагностики та терапії призвело до реального поліпшення результатів лікування (Ю. Б. Гречанина, 2005; П. В. Волошин та ін., 2009; В. А. Карлов, 2010; Л. М. Танцура та ін., 2011; О. Ю. Пилипець, 2012; С. К. Євтушенко, 2012; Т. С. Міщенко, А. Є. Дубенко, Н. О. Марута, В. Ю. Мартинюк, 2014).

Однак, незважаючи на досягнення у вивченні етіопатогенезу епілепсій, залишається нез'ясованою проблема співвідношення впливу спадково-генетичних та зовнішніх шкідливих чинників на виникнення цієї патології. Не визначена структура зовнішніх патогенних чинників і роль генетичних факторів у виникненні та конкретних проявах різних форм захворювання.

Метою нашої роботи була спроба визначити вплив різних етіологічних чинників на виникнення та перебіг епілепсій у дітей в різні вікові періоди, розробити диференційовані заходи лікування та профілактики.

Проведено обстеження 272 дітей віком від 1 до 16 років. 172 пробанди з різними формами епілепсій (хлопчиків — 107, дівчат — 65) віком від 1 до 16 років становили основну групу. До групи контролю увійшли 100 дітей (хлопчиків — 59, дівчат — 41), віком від 3 до 16 років, без значущої неврологічної симптоматики, у яких ані на момент дослідження, ані в анамнезі не спостерігалось епілептичних нападів. З метою виявлення спадкової обтяженості на епілепсії, пароксизмальні стани, алкоголізм, психічну та ендокринну патології було вивчено інформацію про 1861 родича дітей основної та 1137 родичів дітей контрольної груп.

Серед етіологічних факторів, які спровокували виникнення епілепсій у дітей з симптоматичними формами захворювання, було виявлено: антенатальну патологію — в 77 (70,00 %) випадках, причому у 47 (61,04 %) з цих спостережень під час вагітності та пологів простежувалася дія не одного, а декількох несприятливих чинників, наслідки нейроінфекцій — у 24 (21,82 %) і наслідки черепно-мозкових травм — у 9 (8,18 %) випадках.

Порівняльний аналіз між основною та контрольною групою, діти з якої були обстежені за аналогічною схемою, спрямований на виокремлення прогностично-несприятливих етіологічних критеріїв з погляду виникнення епілепсій, показав, що пробанди з епілепсіями вірогідно частіше, ніж практично здорові діти, піддавалися дії несприятливих зовнішніх чинників. Водночас докладний аналіз структури кожного з виявлених несприятливих етіологічних чинників, виявив, що з усього спектра патологічних впливів, які виявлені у пацієнтів як основної, так і контрольної груп, вірогідну відмінність на «користь» пробандів з епілепсіями мають такі чинники: «поєднана патологія під час вагітності та пологів» ($p < 0,01$, ДК = 5,18, МІ = 1,10); «асфіксія під час пологів» ($p < 0,05$, ДК = 7,49, МІ = 0,64); вірусні (герпетичні) енцефаліти ($p < 0,05$, ДК = 5,36, МІ = 1,19); черепно-мозкові травми, які супроводжувалися забиттям головного мозку ($p < 0,05$, ДК = 5,51, МІ = 1,76).

Під час вивчення родоводів пацієнтів як основної, так і контрольної груп, було виявлено спадкову обтяженість на епілепсії, пароксизмальні стани, алкоголізм, психічну та ендокринну патології. Порівняльний аналіз отриманих генеалогічних даних дітей основної та контрольної груп показав, що у дітей з епілепсіями вірогідно частіше простежувалася спадкова обтяженість на епілепсії ($p < 0,01$; ДК = 4,54; МІ = 0,38), пароксизмальні стани ($p < 0,01$; ДК = 2,55; МІ = 0,21), алкоголізм ($p < 0,05$; ДК = 1,26; МІ = 0,08) та психічну патологію ($p < 0,05$; ДК = 3,51; МІ = 0,15). Причому при спадковій обтяженості на епілепсії у пробандів основної групи вірогідно переважали випадки зі «злоскисним» перебігом захворювання у родичів ($p < 0,01$; ДК = 11,96; МІ = 0,88).

Більш глибокий аналіз, який мав на меті виявлення ролі спадкової обтяженості щодо кожної з вищезгаданих патологій залежно від ступеня спорідненості, показав, що спадкова обтяженість на епілепсії може бути одним із факторів, які впливають на виникнення епілепсій у потомства, за умови, що обтяженість простежується за I ступенем споріднення ($p < 0,05$; ДК = 8,06; МІ = 0,22). При наявній обтяженості на пароксизмальну патологію, з погляду її ролі в виникненні епілепсій, можна говорити, коли пароксизмальна патологія простежувалася як у родичів I ступеня споріднення, так і у інших родичів ($p < 0,05$; ДК = 6,10; МІ = 0,19). Свідчення про спадкову обтяженість на алкоголізм були вірогідно частіше, коли ця патологія простежувалася у родичів I ступеня споріднення ($p < 0,05$; ДК = 7,64; МІ = 0,18), а при спадковій обтяженості на психічну патологію — за II—III ступенями споріднення ($p < 0,05$; ДК = 8,61; МІ = 0,54).

Усі етіологічні та спадково-зумовлені чинники з достатньою мірою інформативності (МІ $\geq 0,05$) були занесені до комплексної таблиці «Ознаки схильності до виникнення епілепсій».