

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ**

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ДОЛИНСЬКИЙ РОМАН ГЕННАДІЙОВИЧ

УДК 616.89-008.45-039.5:616.89-008.1-07-08](477)"364"

**ДИСЕРТАЦІЯ
КОГНІТИВНІ ПОРУШЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ПТСР ТА
ДЕПРЕСИВНИМИ ПРОЯВАМИ**

22 «Охорона здоров'я»

222 «Медицина»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Р.Г. Долинський

Науковий керівник: Напрєєнко Олександр Костянтинович, доктор
медичних наук, професор

Київ - 2025

ЗМІСТ ДИСЕРТАЦІЇ

АНОТАЦІЯ ДОСЛІДЖЕННЯ	5
SUMMARY	14
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	20
ВСТУП	22
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ	23
РОЗДІЛ 1	24
АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	24
1.1 Загальне визначення, класифікація ПТСР, основні та специфічні симптоми ПТСР	24
1.1.1 Розмаїття клінічних проявів при ПТСР	24
1.1.2 Описані когнітивні порушення при ПТСР	26
1.2 Взаємодія нейробіологічних та психосоціальних факторів у формуванні моделей розвитку ПТСР	28
1.2.1 Діатезно-стресова модель ПТСР	30
1.2.2 Біопсихосоціальна модель	33
1.2.3 Моделі ПТСР на тваринах	35
1.3 Патолофізіологічні механізми розвитку основних та додаткових симптомів ПТСР	37
1.3.1 Нейронні ланцюги головного мозку	37
1.3.2 Нейрохімічні фактори	39
1.3.3 Дисфункція гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової осі	45
1.4 Епідеміологія ПТСР в контексті біопсихосоціальних факторів і розладів, пов'язаних зі стресом	48
1.5 Біомаркери ПТСР	51
1.5.1 Біомаркери сприйнятливості	52
1.5.2 Діагностичні біомаркери	53
1.5.3 Терапевтичні біомаркери	58
1.6 Методи і засоби профілактики ПТСР	59
1.6.1 Соціально-екологічна модель профілактики ПТСР	60
1.6.2 Важливі аспекти індивідуальної профілактики	61
1.7 Сучасні концепції і підходи до терапії ПТСР	62
1.7.1 Нефармакологічні методи терапії	63
1.8 Напрямки подальших досліджень щодо ПТСР у світі	68
1.9 Перспективи дослідження когнітивного функціонування	72
РОЗДІЛ 2 ДИЗАЙН, МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	75
2.1 Дизайн дисертаційного дослідження	75
2.2 Загальна характеристика досліджуваного контингенту	76
2.3. Методи дослідження	77
2.3.1 Клініко-анамнестичний метод	78
2.3.2 Експериментальний клініко-психопатологічний метод	79
РОЗДІЛ 3	90
ПТСР І СУПУТНІ З НИМ ДЕПРЕСИВНІ СИМПТОМИ У ОСІБ З РЕГІОНІВ, ЩО ЗНАЧНО ПОСТРАЖДАЛИ ВІД АГРЕСІЇ РФ	90
3.1 Перший етап тестування	90
3.1.1 Скринінгове тестування на ознаки ПТСР	90
3.1.2 Співвідношення симптоматики ПТСР та депресивних проявів	92
3.2 Поглиблене вивчення взаємозв'язку симптомів ПТСР та депресії за допомогою різних психометричних шкал	95
3.2.1 Тестування з використанням психодіагностичної шкали PCL-5	95
3.2.2 Оцінка вираженості та структури реакції на психотравматичну подію з використанням шкали IES-R	96

3.2.3 – Оцінка ризику розвитку супутньої депресії різної тяжкості за опитувальником Бека (BDI) на тлі ПТСР за результатами PCL-5 тесту	98
3.2.4 Оцінка ризику розвитку супутньої депресії різної тяжкості за опитувальником PHQ-9 на тлі ПТСР за результатами PCL-5 тесту	100
3.2.5 Оцінка ризику розвитку супутньої депресії за опитувальником BDI на тлі розладу адаптації різного рівня за Міссісіпською шкалою	102
3.2.6 Оцінка ризику розвитку супутньої депресії за опитувальником PHQ-9 на тлі розладу адаптації різного рівня за Міссісіпською шкалою	105
РОЗДІЛ 4	108
КОГНІТИВНІ ПОРУШЕННЯ НА ТЛІ ПТСР І СУПУТНЬОЇ ДЕПРЕСІЇ У ОСІБ З РЕГІОНІВ, ЩО ЗНАЧНО ПОСТРАЖДАЛИ ВІД АГРЕСІЇ РФ	108
4.1 Когнітивні розлади на тлі симптомів ПТСР у осіб, що зазнали психотравматичної події	108
4.2 Когнітивні порушення на тлі ПТСР зі супутньою депресією за оцінкою з використанням різних психометричних шкал	112
4.2.1 Тестування за шкалами PCL-5 і Beck's Depression Inventory	112
4.2.2 Когнітивні порушення на тлі ПТСР зі супутньою депресією, що оцінювали за Опитувальником пацієнта про стан здоров'я (PHQ-9)	114
4.2.3 Когнітивні порушення на тлі розладу адаптації та супутньої депресії, що оцінювали за Міссісіпською шкалою та шкалою Бека (BDI))	116
4.2.4 Когнітивні порушення на тлі розладу адаптації та супутньої депресії, що оцінювали за Міссісіпською шкалою та шкалою PHQ-9	119
4.3 Кластерна структура когнітивних порушень на тлі ПТСР	121
4.3.1 Кластерна структура когнітивних порушень, виявлених на тлі симптомів ПТСР, що оцінювалися за допомогою PCL-5 тесту	121
4.3.3 Кластерна структура когнітивних порушень під впливом депресії на тлі розладу адаптації, що оцінювали за Міссісіпською шкалою	126
РОЗДІЛ 5	131
ПОРІВНЯЛЬНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ КОГНІТИВНІ ПОРУШЕНЬ НА ТЛІ ПТСР І СУПУТНЬОЇ ДЕПРЕСІЇ У ВІЙСЬКОВИХ ТА ЦИВІЛЬНИХ	131
5.1 Порівняння частоти поширеності симптомів ПТСР у військових та цивільних за результатами PCL-5 тесту	131
5.3 Порівняння ризику розвитку депресії у військових та цивільних на тлі симптомів ПТСР за оцінкою PCL-5 та PHQ-9 тестів	134
5.4 Порівняння ризику та структури когнітивних порушень у військових та цивільних на тлі симптомів ПТСР за оцінкою PCL-5 та МОСА тестів	136
5.4.1 Частота та ризик розвитку когнітивних порушень у військових та цивільних	136
5.4.2 Кластерна структура когнітивних порушень у військових та цивільних на тлі симптомів ПТСР	138
5.5 Порівняння ризику когнітивних порушень у військових та цивільних на тлі ПТСР та депресії різного ступеня тяжкості	142
5.5.1 Частота і ризик когнітивних порушень на тлі ПТСР і депресії різного ступеня тяжкості за результатами PCL-5 і PHQ-9 тестів	142
5.5.2 Частота і ризик когнітивних порушень на тлі різного ступеня розладу адаптації і депресії (оцінка за Міссісіпською і PHQ-9 шкалами)	144
РОЗДІЛ 6 ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ	147
6.1 Результати скринінгу пацієнтів, які звернулися по медичну допомогу, щодо проявів можливого ПТСР	147
6.2 Взаємний вплив ПТСР та депресивних проявів	151
6.3. Вплив ПТСР та супутніх депресивних проявів на когнітивні порушення	152
6.4 Відмінності у поширеності депресивних та когнітивних порушень на тлі ПТСР у цивільних та військових пацієнтів	154

6.5 Інтерпретація результатів та практичні висновки	156
Практичні рекомендації:	158
Перспективи для подальшого дослідження	160
ВИСНОВКИ	161
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	164
ДОДАТКИ	196

АНОТАЦІЯ ДОСЛІДЖЕННЯ

Долинський Р.Г. Когнітивні порушення у пацієнтів із ПТСР та депресивними проявами. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (галузь знань 22 «Охорона здоров'я»). – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, 2025.

Завдання дослідження:

1. Встановити поширеність проявів депресії у осіб, що страждають на ПТСР.
2. Вивчити розповсюдженість та особливості когнітивних порушень у вищенаведеної категорії пацієнтів з ПТСР та наявною в них депресією.
3. Дослідити і порівняти особливості виникнення, перебігу та структури когнітивних порушень у цивільних та військових пацієнтів із депресією при ПТСР.
4. Вивчити додаткові симптоми, що супроводжують депресивні прояви при ПТСР та їх вплив на подальший розвиток когнітивного дефіциту у пацієнтів.
5. Розробити інтегративний клініко-діагностичний та лікувально-профілактичний алгоритм і оцінити його ефективність для різного контингенту пацієнтів із когнітивними порушеннями та депресією при ПТСР.

Обґрунтування і актуальність теми

Актуальність даної теми зумовлена поширеністю стресових розладів в умовах повномасштабної агресії росії, зокрема на територіях, що продовжують страждати від бойових дій упродовж 3 років (Мішиєв В.Д. і співавт., 2023). Складність дослідження наслідків цієї тривалої травми пов'язана з варіабельністю клінічних проявів при посттравматичному

стресовому розладі (ПТСР), поширеністю у сучасній ситуації та складними психопатологічними і соціально-психологічними її наслідками. У залежності від преморбідних особистісних якостей цих пацієнтів та клінічно діагностованих розладів, що сформувалися внаслідок впливу провідного психотравматичного чиннику можна відстежити різний вплив на його перебіг, спостерігаючи суттєву модифікацію клінічної картини захворювання. Внаслідок тривалих депресивних проявів, що часто супроводжують ПТСР, виникають суттєві когнітивні порушення. Це і визначає спорідненість зазначеної патології із загальновідомою когнітивною тріадою Бека (Beck A.T., 1967) з когнітивними порушеннями, що мають органічне (судинне, інтоксикаційне, атрофічне тощо) підґрунтя.

При цьому, слід враховувати нейрофізіологічні особливості (зокрема функціонування вентромедіальної префронтальної кори) через певний вплив на прогресування когнітивних розладів, які погіршують або поліпшують, в цілому, загальний прогноз при захворюванні. (Milad M.R. et al., 2005)

Різна питома вага «афективного компоненту» при ПТСР значно залежить від здатності особистості застосовувати «захисні механізми» (копінг-стратегії) як під час впливу самої травми, так і в найближчий (до 4 тижнів) період (гостра реакція на стрес), так і при самому ПТСР (у період від 4 тижнів). Частина людей, які переживають психотравматичні події та зазнають гострого стресу, у подальшому одужують, однак у пацієнтів із ПТСР дуже часто виявляють ознаки депресивних проявів різного ступеню тяжкості та інших симптомів (наприклад, тривоги та дисоціативних розладів) протягом тривалого часу після психотравматичної події (Пророк Н., 2023)

Когнітивні порушення, спричинені ПТСР, значно погіршують якість життя, поглиблюють дезадаптацію постраждалих, а також зумовлюють суттєве зниження працездатності аж до неможливості виконувати висококваліфіковану та/або повсякденну працю, що, зважаючи на поширеність цих станів в Україні, неминуче призводить до негативного

впливу на загальну соціально-економічну ситуацію та поглиблює дефіцит висококваліфікованих працівників (Марута Н.О., 2019).

Вищезазначене диктує необхідність глибокого та всебічного вивчення зазначеної проблеми.

Мета дослідження

Підвищити ефективність та своєчасність діагностики, диференційної діагностики та профілактики когнітивних порушень, що виявляються на тлі депресивної симптоматики внаслідок ПТСР.

Результати дослідження:

1. Встановлена поширеність депресивних порушень у осіб, що страждають на ПТСР.
2. Вивчені особливості когнітивних порушень у вищенаведеної категорії пацієнтів із ПТСР та наявними в них проявами депресії.
3. Досліджений вплив додаткових чинників ризику на виникнення та перебіг та динаміку когнітивного дефіциту у пацієнтів із депресією при ПТСР.
4. Досліджені додаткові симптоми, що супроводжують депресивні прояви при ПТСР та їх вплив на подальший розвиток когнітивного дефіциту у пацієнтів.
5. Розроблений інтегративний клініко-діагностичний алгоритм і оцінити його ефективність для подальшого вдосконалення лікувально-профілактичних заходів у пацієнтів із когнітивними порушеннями на тлі депресивної симптоматики, що супроводжує ПТСР.

Матеріали і методи дослідження

Було досліджено 159 пацієнтів з підозрою на ПТСР або з діагностованим клінічно ПТСР, серед яких у подальшому виявляли прояви депресивної

симптоматики, а також когнітивні порушення та які відповідно до Уніфікованих клінічних протоколів первинної та спеціалізованої медичної допомоги (УКПМД) «Реакція на важкий стрес та розлади адаптації. Посттравматичний стресовий розлад» (2016 р.) «Гостра реакція на стрес. Посттравматичний стресовий розлад. Порушення адаптації» (2024 р.) отримували традиційне психофармакологічне лікування із залученням коротких психотерапевтичних інтервенцій, психотерапевтичне лікування ПТСР і депресії при ньому (ТФ-КПТ, ДБТ, експозиційна психотерапія тощо).

Для вирішення поставлених задач дисертаційної роботи нами були використані такі методи: клініко-анамнестичний, клініко-психопатологічний, психодіагностичний, соціально-демографічний, а також методи статистичної обробки даних.

Завдання дослідження

1. Встановити поширеність депресивних розладів у осіб, що страждають на ПТСР.
2. Вивчити особливості когнітивних розладів у вищенаведеної категорії пацієнтів з ПТСР та наявною в них депресією.
3. Дослідити вплив преморбідних/коморбідних особливостей особистості на виникнення та перебіг когнітивних функцій у пацієнтів із депресією при ПТСР.
4. Оцінити і порівняти ефективність традиційного лікування ПТСР із когнітивними порушеннями при депресії у пацієнтів із ПТСР
5. Розробити інтегративний клініко-діагностичний та лікувально-профілактичний алгоритм і оцінити його ефективність для пацієнтів із когнітивними порушеннями та депресією при ПТСР.

У дослідженні використовувалися наступні психодіагностичні шкали (Безшейко, В., 2016; Чабан, О. С. та Хаустова, О. О., 2021; Пророк Н., 2023):

- 1) Опитувальник про стан здоров'я: Шкала депресії (PHQ-9);

- 2) Опитувальник для визначення генералізованого тривожного розладу (GAD-7);
- 3) Скринінговий опитувальник симптомів ПТСР для цивільних PCL-C;
- 4) Опитувальник симптомів ПТСР PCL-5;
- 5) Міссісіпська шкала для оцінки посттравматичних реакцій (цивільний та військовий варіанти);
- 6) Опитувальник депресивності Бека (BDI-II);
- 7) IES-R (Шкала оцінки впливу травматичної події);
- 8) Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій (The Montreal Cognitive Assessment). (МОСА-тест).

Додаткові шкали:

- 1) Опитувальник для скринінгу посттравматичного стресового розладу
- 2) Контрольний перелік життєвих подій (LEC)

Об'єкти дослідження: виражений ПТСР, який супроводжується депресивними та когнітивними порушеннями

Предмет дослідження: особливості депресивної симптоматики при ПТСР у цивільних та військових та фактори ризику і перебіг когнітивних порушень у таких пацієнтів

Тип дослідження – когортне крос-секційне

Дизайн даного дослідження був схвалений комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця.

На первинному етапі (з вересня 2022 по березень 2024) був проведений скринінг, а також наявні прояви депресії та тривоги серед 1243 жителів регіонів Чернігівської, Сумської, Дніпропетровської і Харківської областей, які постійно страждають від бойових дій, за опитувальниками PCL-C, GAD-7 та PHQ-9.

За результатами скринінгу були відібрані 783 пацієнти за критеріями включення/виключення, що були включені у другий етап дослідження.

Критерії включення:

- чоловіки та жінки
- вік від 18 до 60 років
- цивільні і військові
- встановлений клінічний діагноз – ПТСР (за критеріями МКХ-10);

Критерії виключення:

- відмова підписувати інформовану згоду на участь у дослідженні;
- прояви тяжких органічних уражень головного мозку внаслідок черепно-мозкової травми;
- в анамнезі генералізовані судомні напади;
- будь-які види залежності;
- стійкі та виражені супутні та фонові хронічні захворювання (артеріальна гіпертензія, ІХС, атеросклероз, цукровий діабет тощо)
- клініко-інструментальні та психодіагностичні ознаки деменцій будь-якого генезу
- коморбідні психічні розлади, в т.ч. психотичні, розлади особистості та інші психічні розлади

На вторинному етапі проведене поглиблене дослідження когнітивних порушень у 159 пацієнтів з підозрою на ПТСР або з діагностованим клінічно ПТСР (у т.ч. із ПТСР з вираженими депресивними проявами), серед яких було 129 цивільних та 30 військових.

На третинному етапі були досліджені найбільш уражені домени когнітивного дефіциту у різних груп населення, зроблені висновки щодо пріоритетності діагностично-лікувальних заходів та розроблений відповідний оптимальний клініко-діагностичний алгоритм.

Отримані результати оброблялися методами варіаційної статистики з використанням програмного забезпечення SPSS v21.0. Для порівняння між двома групами використовували параметричний t-критерій Стюдента-Фішера. При порівнянні понад двох груп використовували однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA). Для оцінки сумісної дії декількох чинників використовували багатфакторний дисперсійний аналіз (MANOVA). Розрахунок ризиків проводили за допомогою таблиць сполученості з використанням Mantel-Haenszel статистики.

Наукова новизна одержаних результатів

Вперше в Україні дисертантом були досліджені порушення когнітивного функціонування, які виявляються у пацієнтів з ПТСР з ознаками депресії та когнітивних порушень. У дисертації було і розроблено, запропоновано та опрацьовано на практиці новий інтегративний клініко-діагностичний підхід для пацієнтів із наявними когнітивними порушеннями за наявності вираженої депресивної симптоматики при ПТСР, що дозволяло суттєво покращити надання медико-психологічної допомоги серед великих груп населення у профільних клініках, а також під час роботи мобільних бригад у регіонах, що суттєво постраждали від тривалих бойових дій.

Така послідовність діагностики дозволяє чітко встановити ознаки і вираженість ПТСР, ускладненого симптомами депресії та прогнозувати імовірні порушення когнітивних функцій у таких пацієнтів і встановлення етапності здійснення втручання для запобігання або мінімізації відповідних порушень.

Алгоритм надасть можливість для розробки спеціалізованих програм раннього виявлення та психологічної підтримки для груп, найбільш схильних до розвитку змішаних за проявами та провідною симптоматикою психопатологічних станів.

Практична значимість одержаних результатів

Суттєва користь дослідження полягає у можливості впровадження оптимального алгоритму діагностики порушень когнітивних функцій у пацієнтів з ПТСР, враховуючи наявні депресивні симптоми у даної категорії пацієнтів, що дозволить у подальшому більш прицільно виявляти таких пацієнтів та підвищити ефективність їхнього лікування.

Раннє і послідовне виявлення даних когнітивних порушень за умови вищезазначених розладів, дозволить також збільшити ефективність та прицільність медичного та психотерапевтичного супроводу для цієї групи населення.

Результати, отримані у дослідженні, не лише підтверджують взаємозв'язок між когнітивними порушеннями на фоні депресивної симптоматики при ПТСР, а й відкривають суттєві перспективи для використання відповідного алгоритму.

Запропонований дисертантом інтегрований підхід може стати ключовим чинником у зниженні частоти хронізації психічних розладів внаслідок стресу та когнітивних порушень при них та покращенні якості життя пацієнтів.

Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри психіатрії та наркології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця «Клінічні та психодіагностичні прояви когнітивних розладів при нециркулярних депресіях в осіб із основними формами психічних захворювань» (2021-2023рр.), (№ держреєстрації 0121U107998); та поточної НДР (2024-2026рр.) «Депресія при посттравматичному стресовому розладі в умовах війни в Україні» (№ держреєстрації 0124U000756).

Запропоновані положення, висновки і практичні рекомендації впроваджені у лікувальну практику психіатричних лікарень та відділень із надання психіатричної допомоги цивільним та військовим м. Києва та Київської області (у т.ч. в рамках вищезазначених НДР до КНП «Клінічна лікарня «ПСИХІАТРІЯ» та Київської клінічної лікарні на залізничному транспорті №1).

Основні положення, викладені у дисертаційній роботі та запропоновані дисертантом використовуються в навчальному процесі на кафедрах психіатрії та наркології та медичної психології, психосоматичної медицини та психотерапії Навчально-наукового інституту психічного здоров'я Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Ключові слова: *когнітивні порушення (дисфункція), депресивні симптоми/прояви, посттравматичний стресовий розлад (ПТСР), повномасштабне вторгнення РФ, цивільне населення, військові, психотравмівні фактори (чинники), стресові реакції, порушення адаптації/деадаптація, психотравматичний стрес, психодіагностичні опитувальники, алгоритм, психотерапевтичні втручання, медикаментозна корекція, психічні розлади.*

SUMMARY

Dolynsky R.G. Cognitive disorders in patients with PTSD and depressive manifestations. – Qualification scientific work in the form of a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in specialty 222 “Medicine” (branch of knowledge 22 “Health Care”). – Bogomolets National Medical University, Kyiv, 2025.

Background

The relevance of this topic is due to the prevalence of stress disorders in conditions of full-scale aggression by Russia, in particular in territories that continue to suffer from hostilities for 3 years. The complexity of studying the consequences of this long-term trauma is associated with the variability of clinical manifestations in post-traumatic stress disorder (PTSD), its high current prevalence complex psychopathological and socio-psychological consequences. Depending on the premorbid personality traits and the clinically diagnosed disorders that have developed as a result of the leading psychotraumatic factor, different clinical patterns of the impact were observed, leading to significant variations of the disease's clinical features. As a result of prolonged depressive manifestations that often accompany PTSD, significant cognitive disorders arise. This determines the relationship between the specified pathology and the well-known cognitive triad of Beck (Beck, A. T., 1967), particularly in the context of cognitive disorders with an organic basis (e.g., vascular, intoxication, atrophic).

At the same time, neurophysiological features (in particular, the functioning of the ventromedial prefrontal cortex) should be taken into account, as they imply the progression of cognitive disorders, either worsening or improving, and generally affect the disease prognosis. (Milad M.R. et al., 2005)

The different specific weight of the “affective component” in PTSD significantly depends on the individual's ability to use “protective mechanisms” (coping strategies) both during the trauma itself, and in the immediate (up to 4 weeks) period (acute stress reaction), and during PTSD (in the period from 4 weeks). Some people who experience psychotraumatic events and experience acute stress subsequently recover, but patients with PTSD very often show signs of depressive manifestations of varying severity and other symptoms (for example, anxiety and dissociative disorders) for a long time after the psychotraumatic event.

Cognitive disorders caused by PTSD significantly worsen the quality of life, deteriorates the victims' disadaptation, and also cause a significant decrease in working capacity up to the inability to perform highly qualified and/or everyday work, which, given the prevalence of these conditions in Ukraine, inevitably leads

to a negative impact on the general socio-economic situation and increases the shortage of highly qualified workers.

Such circumstances necessitate thorough and comprehensive research related to the problem.

Research objective

To increase the efficiency and timeliness of diagnosis, differential diagnosis and prevention of cognitive disorders that occur against the background of depressive symptoms due to PTSD.

Goals of the study:

1. Establish the prevalence of depressive disorders in persons suffering from PTSD.
2. To study the features of cognitive disorders in the above category of patients with PTSD and existing depression.
3. To investigate the effect of premorbid/comorbid personality traits on the onset and course of cognitive function in depressed patients with PTSD.
4. Evaluate and compare the efficacy of conventional PTSD treatment with cognitive impairment in depression in PTSD patients
5. Develop an integrative clinical-diagnostic and therapeutic-preventive algorithm and evaluate its effectiveness for patients with cognitive impairment and depression in PTSD.

Research results:

1. The prevalence of depressive disorders in people suffering from PTSD was established.
2. The features of cognitive disorders and the manifestations of depression in the above category of patients with PTSD were studied.
3. The additional risk factors on the prevalence, features, and dynamics of cognitive deficit in patients with depression with PTSD were studied.
4. Additional symptoms (in particular, anxiety and dissociative) that accompany depressive manifestations in PTSD and their influence on the further development of cognitive deficit in patients were studied.
5. An integrative clinical and diagnostic algorithm was developed, and its effectiveness for further improvement of treatment and preventive measures in

patients with cognitive disorders on the background of depressive symptoms accompanying PTSD was evaluated.

Materials and methods of the study

159 patients with suspected PTSD or with clinically diagnosed PTSD were enrolled, among whom depressive symptoms were subsequently detected, as well as cognitive disorders and who, according to the Unified Clinical Protocols of Primary and Specialized Medical Care (UCPMD) “Reaction to severe stress and adaptation disorders. Posttraumatic stress disorder” (2016) “Acute reaction to stress. Posttraumatic stress disorder. Adaptation disorders” (2024) received conventional psychopharmacology support and brief psychotherapeutic interventions, psychotherapeutic treatment of PTSD and depression (TF-CPT, DBT, exposure psychotherapy, etc.).

To address the tasks of the dissertation work, we employed the following methods: clinical and anamnestic, clinical and psychopathological, psychodiagnostic, socio-demographic, and statistical data processing methods.

The following psychodiagnostic scales were used in the study (Bezsheiko, V., 2016; Chaban, O. S., & Khaustova, O. O., 2021; Prorok, N., 2023):

- Health Questionnaire: Depression Scale (PHQ-9);
- Questionnaire for determining generalized anxiety disorder (GAD-7);
- PTSD symptom checklist for civilians PCL-C;
- PTSD symptom checklist (PCL-5);
- Mississippi scale for assessing posttraumatic reactions (civilian and military versions);
- Beck Depression Inventory (BDI-II);
- IES-R (The Impact of Traumatic Events Scale);
- Montreal Cognitive Assessment (The Montreal Cognitive Assessment). (MOSA-test).
- Additional scales:
- Posttraumatic Stress Disorder Screening Questionnaire
- Life Events Checklist (LEC)

Objects of the study: severe PTSD, accompanied by depressive and cognitive disorders

Subject of the study: features of depressive symptoms in PTSD in civilians and military personnel and risk factors, and the course of cognitive disorders in such patients

Study design - cohort cross-sectional

The design of this study was approved by the Bioethical Expertise and Research Ethics Commission at the Bogomolets National Medical University.

At the initial stage (from September 2022 to March 2024), screening was conducted, as well as for existing manifestations of depression and anxiety among 1243 residents of the regions of Chernihiv, Sumy, Dnipropetrovsk, and Kharkiv regions, who are constantly suffering from hostilities, using the PCL-C, GAD-7 and PHQ-9 questionnaires.

According to the screening results, 783 patients were selected based on the inclusion and exclusion criteria and included in the second stage of the study.

Inclusion criteria:

- • men and women
- • age from 18 to 60 years
- • civilians and military
- • established clinical diagnosis - PTSD (according to ICD-10 criteria);

Exclusion criteria:

- refusal to sign informed consent to participate in the study;
- manifestations of severe organic brain lesions due to traumatic brain injury;
- history of generalized seizures;
- any type of addiction;
- persistent and severe concomitant and background chronic diseases (arterial hypertension, coronary heart disease, atherosclerosis, diabetes mellitus, etc.)
- clinical, instrumental, and psychodiagnostic signs of dementias of any genesis
- comorbid mental disorders, including psychotic, personality disorders, and other mental disorders

At the secondary stage, an in-depth study of cognitive disorders was conducted in 159 patients with suspected or clinically diagnosed PTSD (including PTSD with severe depressive manifestations), among whom there were 129 civilians and 30 military personnel.

At the tertiary stage, the most affected domains of cognitive deficits in different population groups were investigated, conclusions were drawn regarding the priority of diagnostic and therapeutic measures and an appropriate optimal clinical and diagnostic algorithm was developed.

The results obtained were analyzed using methods of variational statistics with SPSS v21.0 software. For comparison between the two groups, the parametric Student-Fisher t-test was used. When comparing more than two groups, a one-way analysis of variance (ANOVA) was used. To assess the combined effect of several factors, a multivariate analysis of variance (MANOVA) was used. The calculation of risks was carried out using concordance tables using Mantel-Haenszel statistics.

Scientific novelty of the results

For the first time in Ukraine, the dissertation student investigated cognitive functioning disorders that are detected in patients with PTSD with signs of depression and cognitive disorders. The dissertation developed, proposed, and worked out in practice a new integrative clinical and diagnostic approach for patients with existing cognitive disorders in the presence of pronounced depressive symptoms in PTSD, which informed significant improvement of medical and psychological care among large groups of the population in regions that were significantly affected by prolonged hostilities.

This diagnostic pathway enables identification of the PTSD signs and severity, as well as complications of depression, predicts cognitive impairment in such patients, and determines the stages of intervention most suitable to prevent or minimize the corresponding disorders.

The algorithm will lay a foundation for specialized programs for early detection and psychological support for groups most prone to the development of psychopathological conditions with combined clinical presentations.

Practical significance of the results

Significant benefit of the study is related to the provision of the optimal algorithm for diagnosing cognitive impairment in patients with PTSD, taking into account the existing depressive symptoms in this category of patients, which will allow for more accurate identification of such patients in the future and increase the effectiveness of therapeutic interventions.

Early and consistent detection of these cognitive disorder features will also increase the effectiveness and specificity of medical and psychotherapeutic support for this population group.

The results obtained in the study not only confirm the relationship between cognitive disorders on the background of depressive symptoms in PTSD, but also open up significant prospects for the use of the appropriate algorithm.

The integrated approach proposed by the dissertation candidate can become a key factor in reducing the frequency of chronicity of mental disorders due to stress and cognitive disorders, and improving the quality patients' life.

The dissertation is a fragment of the state scientific research project of the Department of Psychiatry and Narcology of the Bogomolets National Medical University "Clinical and psychodiagnostic manifestations of cognitive disorders in non-circular depressions in individuals with major forms of mental illness" (2021-2023), (state registration number 0121U107998); and the current research project (2024-2026) "Depression in post-traumatic stress disorder in conditions of war in Ukraine" (state registration number 0124U000756).

The proposed observations, conclusions, and practical recommendations have been implemented in the medical practice of psychiatric hospitals and departments for providing psychiatric care to civilians and military personnel in Kyiv and the Kyiv region.

The proposed provisions, conclusions and practical recommendations have been introduced into the medical practice of psychiatric hospitals and departments for psychiatric assistance for civilians and military in Kyiv and the Kyiv region (including the above-mentioned research to the Clinical Hospital "PSYCHIATRY" and the Kyiv Clinical Hospital on Railway Transport No. 1).

The main provisions set forth in the dissertation and proposed by the dissertation are used in the educational process at the departments of psychiatry and narcology and medical psychology, psychosomatic medicine and psychotherapy of the Educational and Scientific Institute of Mental Health of the Bogomolets National Medical University.

Keywords: *cognitive impairment (dysfunction), depressive symptoms/manifestations, post-traumatic stress disorder (PTSD), full-scale invasion of the Russian Federation, civilian population, military, psychotraumatic factors, stress reactions, adaptation disorders/disadaptation, psychotraumatic stress, psychodiagnostic questionnaires, algorithm, psychotherapeutic interventions, drug correction, mental disorders.*

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ANOVA	однофакторний дисперсійний аналіз
BDI	Опитувальник депресивності Бека (Beck's Depression Inventory)
DSM-5	Діагностичне та статистичне керівництво з психічних розладів Американської психіатричної асоціації (APA), 5-е видання
EMDR	Eye Movement Desensibilization and Reprocessing – десенсибілізація та репроцесуалізація за допомогою руху очей
GAD-7	Опитувальник для визначення генералізованого тривожного розладу
IES-R	Шкала оцінки впливу травматичної події
LEC	Life Events Checklist (Контрольний перелік життєвих подій)
MANOVA	багатофакторний дисперсійний аналіз
MoCA	Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій (The Montreal Cognitive Assessment)
p	значення імовірності
PCL-5	опитувальник симптомів ПТСР для DSM-5
PCL-C	шкала оцінки симптомів ПТСР (критерії DSM-IV) опитувальником симптомів ПТСР (для цивільного населення)
PCL-M	шкала оцінки симптомів ПТСР (критерії DSM-IV) опитувальником симптомів ПТСР (для військових)
PHQ-9	Опитувальник про стан здоров'я: Шкала депресії
t	критерій Стьюдента
MKX-10	Міжнародна класифікація хвороб, 10-го перегляду
MKX-11	Міжнародна класифікація хвороб, 11-го перегляду

АД	антидепресанти
АДП	антипсихотичні засоби другого покоління
АКТГ	адренокортикотропний гормон
ВМ-ПФК	вентромедіальна префронтальна кора
ВШ	відношення шансів
ГАМК	гамма-аміномасляна кислота
ДІ	довірчий інтервал
КПТ	когнітивно-поведінкова терапія
КРГ	кортикотропін-релізінг гормон
ПАР	психоактивні речовини
ПТСР	посттравматичний стресовий розлад
РР	різниця ризиків
ТФ-КПТ	травмо-фокусована когнітивно-поведінкова терапія

ВСТУП

Посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) – хронічний психічний розлад, що призводить до зниження якості життя та зростання економічного тягаря. Вплив психотравматичного стресу є провідним тригером розвитку ПТСР (Roehr B., 2013). Слід розрізняти звичайні і травматичні стресори (тобто ті, що збільшують ризик розвитку ПТСР). Травматичний стрес відноситься до впливу реальних або потенційно загрожуючих (психо)травм, смерті або сексуального насильства. До основних симптомів ПТСР відносять: *вторгнення, уникнення/«наmbінг», гіперреактивність, чутливість до стресорів та негативні когнітивно-афективні зміни* (Roehr B., 2013).

ПТСР продовжує бути суттєвим викликом для сфери ментального здоров'я по всьому світі в умовах воєн і інших збройних конфліктів, стихійних лих, важких психосоціальних обставин у суспільстві, родинному та професійному середовищі, фізичного і психологічного насильства. За останніми оцінками, розповсюдженість цього розладу сягає 4-8 % (в залежності від країни, наявності широкомасштабного стресового фактору, критеріїв діагностики тощо) (Banerjee S.B. et al., 2017).

Повномасштабна війна, через яку наразі потерпає населення України, на жаль, провокує значно більшу розповсюдженість психічних розладів, зокрема поширеність ПТСР та тих чи інших проявів депресії серед цивільного населення, що постраждало від бойових дій, становить до 30%. (Хаустова, 2022). Тому надважливим є також дослідження когнітивних порушень на тлі вищезазначених афективних змін у такій популяції.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

- 1) Долинський, Р. (2024). Когнітивні порушення на тлі депресивних проявів ПТСР у цивільних, які постраждали від агресії РФ. Психосоматична медицина та загальна практика, 9(4). вилучено із <https://uk.e-medjournal.com/index.php/psp/article/view/568>
- 2) Druz O, Bursa A, Dolynskiy R, Shpak S, Rudakevych O. Social and Psychological Rehabilitation of Servicemen with Post-Traumatic Stress Disorder . Open Psychol J, 2024; 17: e18743501314928. <http://dx.doi.org/10.2174/0118743501314928240923052326>
- 3) Долинський, Р., & Напреєнко, О. (2024). Когнітивні порушення у постраждалих від агресії РФ, на тлі посттравматичного стресового розладу (ПТСР). Психосоматична медицина та загальна практика, 9(3), e0903531. <https://doi.org/10.26766/pmgrp.v9i3.531>
- 4) Напреєнко, О., & Долинський, Р. (2024). Посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) і супутні з ним депресивні симптоми в осіб з регіонів, що значно постраждали від агресії РФ. Психосоматична медицина та загальна практика, 9(2), e0902517. <https://doi.org/10.26766/pmgrp.v9i2.517>
- 5) Kohut, A. O., Chaban, O. S., Dolynskiy, R. G., Sandal, O. S., Bursa, A. I., Bobryk, M. I., & Vertel, A. V. (2022). THE FEATURES OF POSTTRAUMATIC STRESS DISORDER DEVELOPMENT IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS 2 TYPE. Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland : 1960), 75(8 pt 1), 1903–1907. <https://doi.org/10.36740/WLek202208115>
- 6) Kohut, A. O., Chaban, O. S., Burdeinyi, A. O., Dolynskiy, R. G., Bursa, A. I., Bobryk, M. I., & Gershanov, A. (2022). POST-COVID COGNITIVE IMPAIRMENT IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS. Wiadomosci lekarskie (Warsaw, Poland : 1960), 75(8 pt 1), 1895–1899. <https://doi.org/10.36740/WLek202208113>
- 7) Напреєнко, О., Напреєнко, Н., & Долинський, Р. (2021). Проблема когнітивних порушень в контексті депресивної симптоматики у хворих на посттравматичний стресовий розлад. Психосоматична медицина та загальна практика, 6(4), e0604333. <https://doi.org/10.26766/pmgrp.v6i4.333>

РОЗДІЛ 1

АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1 Загальне визначення, класифікація ПТСР, основні та специфічні симптоми ПТСР

1.1.1 Розмаїття клінічних проявів при ПТСР

Власне діагноз «ПТСР» почали застосовувати у клінічній практиці з 1980 р. Критерії ПТСР вперше були представлені в Діагностичному та статистичному посібнику з психічних розладів III перегляду (DSM-III), а в наступних переглядах оновлювалися і уточнювались діагностичні критерії цього розладу.

Наразі при діагностиці часто користуються переважно критеріями цього захворювання, визначеними у DSM-5 у 2013 році:

А – факт стресора – має бути присутня конкретна, чітко пов'язана з розладом і переживаннями, психотравматична подія;

В – вторгнення (інтрузія) спогадів – раптове виникнення у повсякденному житті чітких картин спогадів про психотравматичну подію та «флешбеків»;

С – уникнення – у поведінці пацієнта вбачається тенденція усіяким чином уникати стимулів, пов'язаних із дією психотравми;

Д – негативні думки та настрої ;

Е – зміни реактивності – найчастіше проявляються дратівливістю, гіперреактивністю, емоційною лабільністю;

Ф – тривалість – симптоми зберігаються впродовж 4 тижнів або довше. Затримка між психотравматичною подією і появою симптомів не повинна перевищувати 6 місяців, оскільки пізніше причинно-наслідковий зв'язок, як правило, викликає сумніви;

G – функціональна значущість – суттєві обмеження у повсякденному житті та/або професійній сфері;

H – виключення – симптоми не спричинені іншим захворюванням, зловживанням психоактивних речовин (ПАР) або вживанням медикаментів.

Основі групи населення, що страждають на ПТСР, визначаються наступним чином:

- 1) військовослужбовців після перебування у зоні бойових дій,
- 2) цивільне населення, що постраждало від бойових дій або катастроф,
- 3) діти, жінки та чоловіки у цивільному житті мирного часу:
 - жертви сексуального та/або фізичного насильства;
 - жертви торгівлі людьми, сексуального рабства;
 - жертви чи свідки постійного домашнього насильства;
 - жертви булінгу/мобінгу у дошкільних, середніх і вищих навчальних закладах/на робочому місці;
 - діти, якими взагалі не займаються батьки або особи, що їх заміщують, особливо у ранньому віці;
 - жінки, що пережили травматичні пологи і зазнали жорстокого ставлення медичного персоналу;
 - інші категорії цивільного населення у мирний час, які зазнали психотравматичного впливу та виявляють симптоми, що відповідають нижчезазначеним критеріям.

За тривалістю (проміжком у часі від дії чиннику, розвитку перших симптомів до одужання) психічні порушення внаслідок травматичного стресу класифікують наступним чином:

- *гостра реакція на стрес* – перші хвилини після травми до 2 діб;
- *гострий стрес в учасника бойових дій та операцій* (англ. – COSR – combat et operational stress reaction) – до 4 діб;

- **гострий стресовий розлад** (англ. ASD – Acute stress disorder) – 2 дні – 1 місяць;
- **ПТСР** (англ. PTSD — Post-Traumatic Stress Disorder), гостра форма – 4 тижні – 3 місяці;
- **ПТСР, хронічна форма** (за МКХ-11 – **комплексний ПТСР**, англ. cPTSD – complex PTSD) – понад 3 місяці;
- **ПТСР з відтермінованим** проявом – перші симптоми ПТСР з’являються через мінімум 6 міс. від появи травми.

Психотравматичні переживання і спогади при ПТСР частково вписуються у **класичну тріаду Ясперса** для реактивних станів і психогеній (Park S.C., 2019):

- реактивний стан викликаний психотравмою;
- психотравматична ситуація відображається у симптомах і хворобливих переживаннях пацієнта;
- реактивний стан поступово зникає/симптоми зменшуються із втратою актуальності психотравматичної події, її припиненням.

На основі вищезазначених критеріїв був розроблений скринінговий Опитувальник симптомів ПТСР за DSM-5 (PCL-5).

Мета-аналізи вказують на суттєві зв’язки між наслідками психічної травми, розвитком ПТСР та супутніх симптомів у вигляді значно вираженої депресії, тривожності, а подекуди і суїцидальності та вживання ПАР (Fani N.. et al.; 2021).

1.1.2 Описані когнітивні порушення при ПТСР

Суттєва відмінність від інших реактивних і стресових станів полягає в останньому пункті – при ПТСР психотравматична подія навіть через тривалий час після дії чиннику і об’єктивної втрати своєї актуальності продовжує провокувати хворобливі переживання, періодично «втручаючись» у хід

звичного життя пацієнта вже у відносно безпечному середовищі (Snijders C.. et al., 2019).

Частим і майже специфічним для ПТСР і розладів, спричинених травматичним стресом (якщо не брати психічні розлади внаслідок вживання окремих видів ПАР) симптомом є поява так званих «флешбеків» (англ. – *flashbacks*) - старих спогадів, які відтворюються у своїй повній яскравості, при виникненні триггеру, що нагадує про психотравматичну подію.

Важливими для уваги клініцистів є когнітивні порушення при ПТСР без клінічно підтвердженого органічного (судинного, інтоксикаційного, атрофічного тощо) підґрунтя (Логановський К.М. та співавт., 2014). Такі особливості когнітивного функціонування пацієнтів з ПТСР зумовлені у тому числі нейрофізіологічними особливостями (зокрема функціонуванням вентромедіальної префронтальної кори – ВМ-ПФК), які чинять також певний вплив на прогресування когнітивних розладів, погіршуючи або поліпшуючи, в цілому, загальний прогноз при захворюванні (Byllesby V.M. et al, 2017).

Когнітивні розлади при непсихотичних розладах, зокрема розладах психотравматичного генезу, завжди були об'єктами інтересу науковців, оскільки передбачали певні когнітивні «поламки» викривлення та навіть когнітивний дефіцит, що були зумовлені афективним компонентом (Gros D.F. et al., 2012).

У цьому контексті інтерес представляє спектр власне депресивної симптоматики, яку спостерігають при ПТСР. Адже окрім класичних проявів, що застосовують у клініці — інтрузії, гіперреактивності та уникнення, — додаються вагомні симптоми у вигляді пригніченого настрою, що можуть сягати рівня депресивних епізодів, часто середньої тяжкості або тяжких. Часто такі епізоди потребують додаткової медикаментозної та психотерапевтичної корекції (Gros D.F.. et. al., 2012; Tull M.T. et al, 2020).

До основних когнітивних порушень в межах розладу настрою при ПТСР відносять:

- **Важкість збереження (ретенції)** у пам'яті суттєвих моментів, пов'язаних із психотравматичною подією

- Зміни когнітивного функціонування, що вкладаються у загальновідому **когнітивну тріаду Бека** (Beck, A.T., 1979), що проявляється у неконтрольованих, спонтанних негативних думках:

- про себе та свої якості характеру і вчинки («Я нікчемний»);
- про світ, навколишнє середовище («Ніхто мене не цінує»);
- про майбутнє і перспективи («Усе буде тільки гірше»).

Дані когнітивні порушення найчастіше супроводжуються **емоційно-вольовими порушеннями з власне депресивного спектру**:

- Нестерпні, болісні відчуття «гріховності» або провини
- Втрата інтересу і спонукання до діяльності, що зазвичай приносила задоволення пацієнту.

1.2 Взаємодія нейробіологічних та психосоціальних факторів у формуванні моделей розвитку ПТСР

Хоча вплив стресорів є поширеним в загальній популяції, лише у невеликої частки сприйнятливих осіб розвивається ПТСР (Almli L.M. et al., 2014); однак основний механізм сприйнятливості та стійкості до ПТСР досі неясний. В останнє десятиліття були розроблені етіологічні моделі для пояснення взаємодії між біологічними чинниками, навколишнім середовищем і розумовими здібностями у прояві хвороби. До прикладів цих моделей відносять діатезно-стресову і біопсихосоціальну моделі (McKeever V.M. & Huff M.E., 2003). Паралельні масштабні дослідження з виявлення патофізіологічного механізму ПТСР вказували на зв'язок між генетичними варіантами та підвищеним ризиком розвитку ПТСР, дисфункцією гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової осі, дизрегуляцією нейромедіаторів та змінами у нейронних мережах головного мозку.

Упродовж останніх років поширювалися дослідження з метою застосування біологічного системного погляду, що пов'язує зміни на генетичному, молекулярному, хімічному, клітинному та схемотехнічному рівнях, а також для виявлення можливих діагностичних та прогностичних біомаркерів.

Дослідження свідчать, що індивідуальна вразливість або стійкість — це ключові фактори в розвитку ПТСР. Цей розлад наразі розглядають як наслідок провокації зовнішніми стресовими чинниками уже існуючої схильності до травматизації. Вивчення близнюків виявило, що схильність до ПТСР на 40% зумовлена спадковістю. (Banerjee S.B. et al., 2017).).

Для чіткого розуміння механізмів, які призводять до формування ПТСР, важливо розуміти концепцію травматичного стресу. За сучасними уявленнями, так називають розмаїття певних станів та розладів психічної діяльності людини, які можуть виникати і розвиватись після тяжкої фізичної або психічної травми. До найчастіших видів таких травм відносять участь у бойових діях, переживання катастроф та стихійних лих, фізичне (зокрема, сексуальне) і психологічне насильство. (Brewin C.R. et al., 2000).).

За сучасними уявленнями, ПТСР розвивається внаслідок складної взаємодії сукупності пре-, пері- й посттравматичних чинників, які можуть бути біологічними, психологічними або соціальними (рисунок 1.1).

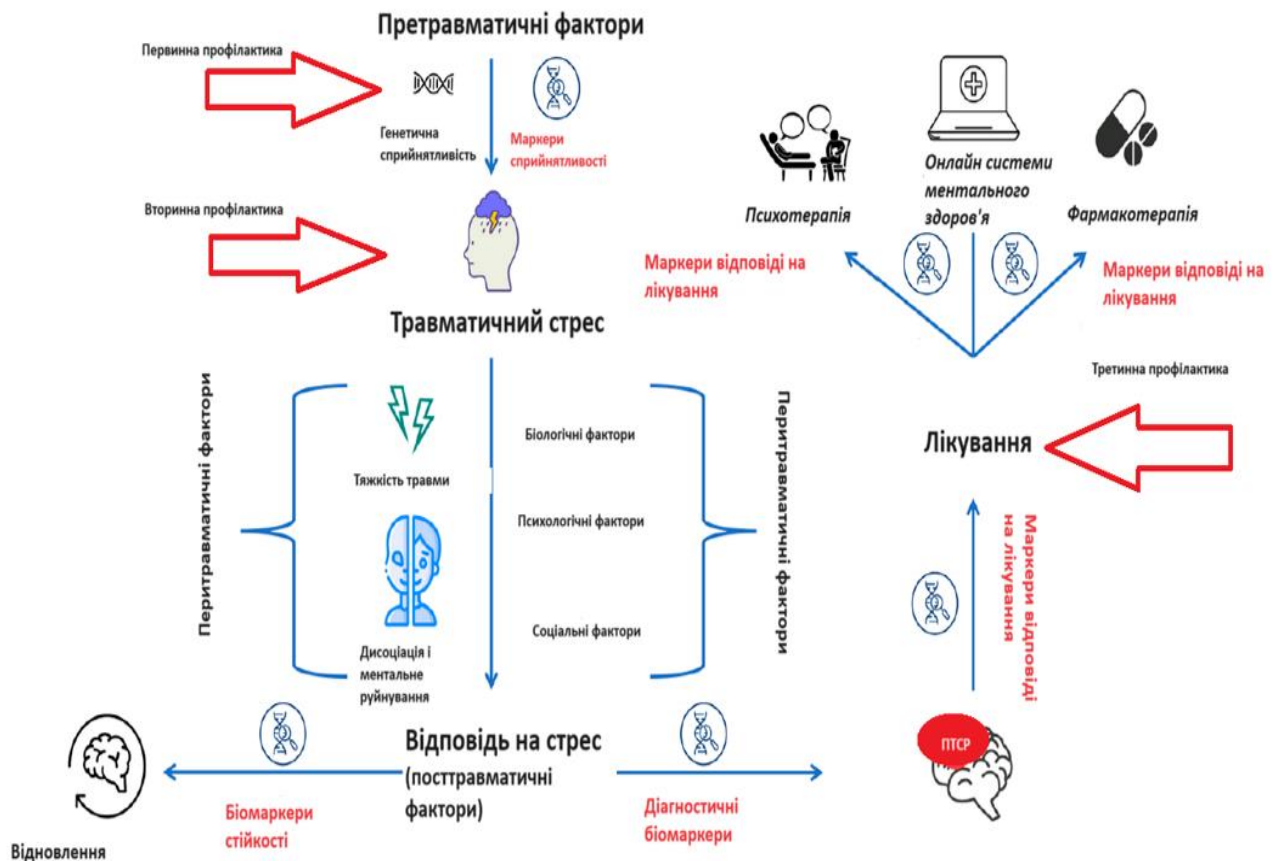


Рисунок 1.1 – Біопсихологічна модель розвитку ПТСР
(Al Jowf G.I. et al., 2023).

1.2.1 Діатезно-стресова модель ПТСР

Процеси ініціювання і підтримання розладу є неоднорідними, відрізняються між особами з однаковим рівнем травми і маніфестуються з різним ступенем тяжкості захворювання. (Хаустова О.О., 2022). Поясненням цієї очевидної варіації є діатезно-стресова модель, перевірена на ПТСР в різних дослідженнях. За моделлю стан індивіда до впливу психотравми (фактори ризику) являє собою схильність сприйнятливості (діатез), який може викликати розлад після психотравматичного досвіду (стресу).

При ПТСР психотравма являє собою стресор, який активує певні процеси у людини з попередньою вразливістю, тим самим призводячи до маніфестації психопатології та соціальної дисфункції. Фактори вразливості можуть включати такі аспекти, як генетична схильність, психічні

захворювання або жорстоке поводження у дитинстві в анамнезі, напружений і нездоровий спосіб життя та інші. Діатез індивіда являє собою гіпотетичний поріг, а вплив стресора на індивіда залежить від діатезу: чим більший несприятливий діатез, тим менш серйозним має бути стресор, щоб ініціювати розлад.

Слід враховувати не тільки передумови психотравми (наприклад, ризик розвитку ПТСР, генетичні та біологічні фактори), але й обставини перебігу травми (зокрема емоційний дистрес) та чинники, що впливали після травми (Франкова І. і співавт., 2023). Існують дані, що ці фактори можуть вплинути на тяжкість перебігу і симптоматику ПТСР (Луньов В. та співавт., 2024). Окрім того, різні типи вразливостей (наприклад, біологічні та психологічні) можуть взаємодіяти один з одним (McKeever V.M. & Huff M.E., 2003).

Оскільки діатезно-стресова модель стверджує, що взаємодія спадкової і біологічної схильності, а також зовнішній стрес призводять до розвитку психічних розладів, дослідники висунули гіпотезу, що під час військової служби початок психопатології може бути прискорений психосоціальним стресом, що призводить до збільшення госпіталізацій з приводу психічних розладів протягом перших місяців періоду військової служби для осіб з більшою чутливістю або меншою стресостійкістю (Логановський К.М. та співавт., 2017). У 59,3% із загальної вибірки з 118 госпіталізованих суб'єктів, які розпочинають військову службу, оціненої щодо вираженості психопатології, були діагностовані тривожні розлади, особливо ПТСР, що передбачає визначальне значення військового стресу у підвищеному ризикі тривожних та стресових розладів. (Сиропятов О.Г. і співавт., 2012). Цікаво, що протягом перших двох місяців ризик виникнення також був вищим для розладів психотичного спектру. Оскільки вибірка складалася з осіб, які зазнавали подібного рівню стресу, ці висновки свідчать про те, що особи з розладами психотичного регістру мають підвищену чутливість до стресу (Chasiropoulou C. et al., 2019).

Ще одне дослідження для тестування моделі було проведено *Edmondson* в 2014 році у відділенні невідкладної допомоги. Спостерігалася вибірка 189 пацієнтів на гострий коронарний синдром для оцінки впливу скупчення, депресивного стану та їх взаємодії на подальший розвиток ПТСР. Скупчення у відділенні значно вплинуло на розвиток симптомів ПТСР упродовж одного місяця, оскільки пацієнти, які лікувалися в часи найбільшого скупчення, частіше проявляли ознаки ПТСР, ніж ті, які лікувалися в періоди з середнім або невеликим скупченням. Аналогічно, депресивний стан та взаємозв'язок між скупченням у відділенні та проявами депресії значно вплинули на подальший розвиток ПТСР (*Edmondson D. et al., 2014*).

Інший приклад висновків, що підтримують діатезно-стресову модель ПТСР, наведений *Elwood L.S. et al. (2009)*, які досліджували зв'язок між когнітивними здібностями/вразливостями та впливом сексуального насильства. Негативний атрибутивний стиль і чутливість до тривожності використовувалися як когнітивні вразливості, а сексуальне насильство – як негативна подія життя. Негативний атрибутивний стиль – це умовивід індивіда про те, що поточні негативні події матимуть негативні наслідки, і що негативна подія відображає його нікчемність, тоді як чутливість до тривожності – це ступінь страху перед шкідливими наслідками, які можуть виникнути внаслідок тривоги та тривожних симптомів (*Alloy L.B. et al., 2006*). Відповідно до діатезно-стресової моделі, автори висунули гіпотезу, що люди, які мали як високий рівень когнітивної вразливості, так і високий рівень негативного життєвого досвіду, матимуть найвищий рівень симптомів. Зв'язок між цими когнітивними вразливостями та негативними життєвими подіями був досліджений для кластерів симптомів ПТСР (*Пилягіна Г. і співавт., 2023*). Як і очікувалося, негативні життєві події значною мірою передбачали зміни в симптомів уникнення, заціпеніння та дисфорії, коли були присутні як негативний атрибутивний стиль, так і чутливість до тривожності. Найбільшу вираженість симптомів зафіксували в учасників, що демонстрували високий рівень когнітивної вразливості та більш психотравматичні життєві події.

Відповідно, низька частота негативних життєвих подій та високий рівень когнітивної нечутливості, були пов'язані зі зниженням вираженості симптомів (Elwood L.S. et al., 2009). Результати цього дослідження підтверджують роль когнітивних вразливостей як передвісників розвитку симптомів ПТСР після впливу травматичних стресорів.

1.2.2 Біопсихосоціальна модель

Сформульована в 1977 році *біопсихосоціальна модель* виникла, виходячи з точки зору недостатності однієї лише біомедичної моделі при поясненні виникнення захворювань (Engel G.L., 1977). Автор пояснив необхідність нової медичної моделі для розширення біомедичної моделі з врахуванням всіх факторів, що впливають на стан пацієнта. Біопсихосоціальна модель передбачає, що біологічні (наприклад, генетичні або хімічні зміни та пошкодження органів), психологічні (наприклад, стрес, психічні захворювання, поведінка та особистість) і соціальні фактори (наприклад, особливості покоління, соціально-економічний статус, переконання та культура) взаємодіють один з одним у проявах здоров'я та хвороби.

Відповіддю на критику такого підходу стали наступні аргументи:

- Тільки біологічного порушення недостатньо для того, щоб викликати захворювання, оскільки прояв захворювання є результатом багатфакторної взаємодії.
- Уразливість скоріше визначається психологічними і соціальними факторами, ніж біологічними змінами.
- На ефективність біологічних методів лікування впливає психологічний статус «ефекту плацебо».
- На результати лікування значною мірою впливають відносини лікар – пацієнт.

Біопсихосоціальна модель враховує всі ці фактори не тільки з точки зору прояву хвороби, але і на рівні соціального функціонування особистості. Також розглядається культурне сприйняття хвороби, обставини, за яких пацієнт не визнає свою хворобу, та навпаки, – за яких він визнає свою хворобу, що спостерігається при звертанні до системи охорони здоров'я (Wade D.T. & Halligan P.W., 2017).

Існуючі дані досліджень як серед військовослужбовців, так і серед цивільних підкреслюють відмінності між силою, тривалістю та інтенсивністю психічної травми та картиною ПТСР. Відповідно саме особистісні та копінг-ресурси є предикторами психологічної реакції на травму і надалі відіграють суттєву роль як у розвитку, так і проявах ПТСР. За даними Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я, 10% цивільних осіб, які пережили війну, мають клінічні ознаки стресових розладів, а ще 10% має проблеми з фізичним і соціальним функціонуванням. (Zasiekina L. et al., 2023)

На відміну від досліджень серед військовослужбовців, поширеність і клінічна картина ПТСР у цивільних в умовах нині триваючої повномасштабної війни в Україні досліджується відносно менш інтенсивно (Zasiekina L. et al., 2023). Це може бути зумовлено хибними уявленнями населення, що ПТСР – це «розлад, притаманний лише військовим», менш однорідним у часі та інтенсивності психотравматичним досвідом переживання війни в цілому і активних бойових дій, ніж у військових, уникнення чи знецінення такого досвіду, як нібито малозначущого, відсутність звички звернення до фахівців з ментального здоров'я та іншими соціально-психологічними факторами (Friedman M.J., 2016).

Одним із факторів, що зміцнює резилієнс військовослужбовців, може бути почуття згуртованості підрозділів, якого цивільні не мають. Існують припущення, що цивільне населення може мати меншу психологічну готовність і менше ресурсів для тривалої витримки і зменшення наслідків психотравми у випадку інтенсивного зіткнення з жорстокістю війни (Sareen J., 2024).

1.2.3 Моделі ПТСР на тваринах

У 1993 році запропоновано перелік моделей стресу для систематичної оцінки на тваринах щодо їх відповідності ПТСР (Yehuda R. & Antelman S.M., 1993). Щоб визначити, наскільки модель придатна для застосування при ПТСР, слід враховувати принаймні п'ять різних факторів відповідно до цього переліку:

- 1) Навіть дуже коротка дія стресорів має викликати біологічні або поведінкові симптоми ПТСР.
- 2) Має бути залежність між інтенсивністю стресора та симптомами, що викликаються.
- 3) Вироблені біологічні зміни мають зберігатися або ставати більш вираженими з часом.
- 4) Спричинені зміни повинні мати потенціал для вираження біоповедінкових проявів в обох напрямках.
- 5) Міжособистісна мінливість відповіді залежить від досвіду та/або генетики.

Пізніше до цього переліку запропонували додати шостий критерій: модель здатна відтворювати коморбідні стани, зокрема збільшення компульсивного споживання і надмірне вживання алкоголю, гіпералгію тощо.

Хоча ці моделі не повністю відтворюють стан людини, вони моделюють симптоми та нейробіологію ПТСР, дозволяючи оцінити поведінкові зміни, нейробіологічні й епігенетичні зміни, експресію біомаркерів, а також лікування. Відповідно до типу стресора, моделі можуть бути класифіковані як фізичні, соціальні або психологічні. (Напрєєнко О. К. та співавт., 2014)

Нижче перелічені найбільш поширені моделі ПТСР, які в основному застосовуються на гризунах:

Фізичні:

- Моделювання відгуку на невідворотний стрес (Foot shock stress (FSS)-модель) (Van Dijken H.H. et al., 1992).
- Провокація симптомів ПТСР шляхом комбінування різноманітних потужних стресорів (Single prolonged stress (SPS)-модель) (Milad M.R. et al., 2009).
- Моделювання продовжуваних ефектів травматичного стресу (Stress-enhanced fear learning (SEFL)-модель) (Rau V. et al., 2005).
- Моделювання невідвотної важкої психологічної травми з хронічними поведінковими та нейрохімічними змінами (Restraint stress (RS)-модель) (Armario A. et al., 2008).
- Моделювання невідвотної важкої психологічної травми (Underwater trauma (UWT)-модель) (Richter-Levin G., 1998).

Соціальні:

- Моделювання тривалого та хронічного стресу як ризику ПТСР (Social defeat (SD)-модель) (Yang R. et al., 2018).
- Моделювання здатності дитячої травми впливати на розвиток ПТСР (Early life stress (ELS)-модель) (Imanaka A. et al., 2006).
- Моделювання наслідків домашньої нестабільності в пацієнтів з ПТСР (Housing instability (HI)-модель) (Kim H.G. et al., 2014).

Психологічні

- Моделювання і відтворення психотравматичних подій та відгуку на стимул, пов'язаний з травмою у людей (Predator scent stress (PSS)-модель (Zoladz P.R. et al., 2008; Albrechet-Souza L. & Gilpin N.W., 2019).

1.3 Патофізіологічні механізми розвитку основних та додаткових симптомів ПТСР

Хоча багато чого стосовно патофізіології ПТСР невідомо, дослідження патофізіологічних аспектів ПТСР швидко розвиваються. (Чабан О.С. та Безшейко В.Г., 2017). Доклінічні дослідження тваринних моделей стресу і оцінки біологічних характеристик у популяціях з цим станом сприяли виявленню біологічних факторів і механізмів, що зумовлюють розвиток ПТСР і можуть бути описані на рівнях нейронних ланцюгів головного мозку, нейрохімічних факторів та гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової осі.

1.3.1 Нейронні ланцюги головного мозку

Основними рисами ПТСР є **страх і занепокоєння** у поєднанні з іншими особливостями та симптомами, включаючи гіперреактивність, уникнення, порушення сну і симптоми вторгнення (наприклад, флешбеки та нічні кошмари). Нейронні схеми та біологічні процеси, що лежать в основі цих ознак, включають структури мозку, такі як:

- 1) *мигдалеподібне тіло (амигдала), передня поясна кора та острівець (insula)* – ідентифікація загрози;
- 2) *лобово-тім'яні ділянки (дорсо- і вентролатеральна, медіальна префронтальна кора)* – емоційна регуляція;
- 3) *медіальна префронтальна кора і гіпокамп* – контекстна обробка (Shalev A. et al., 2017).

Низка досліджень з використанням магнітно-резонансної томографії продемонстрували структурні аномалії в гіпокампі та передній поясній корі у пацієнтів з ПТСР (Cardenas V.A. et al., 2011). Окрім того, дослідження за допомогою функціональної магнітно-резонансної томографії (фМРТ) вказують на підвищення активності амігдали, яка обробляє страх і емоції, і зниження активності префронтальної кори при виконанні завдань, у яких

використовувалися пов'язані з травмою або не пов'язані між собою стимули (скрипт-керовані спогади психотравматичних і не пов'язаних між собою стресових подій) (Bremner J.D., 2007; Chen F. et al., 2018).

У пацієнтів з ПТСР спостерігалися зміни в гіпокампі, включаючи знижені обсяги та рівень активації (Kenniss M. et al., 2016), а також порушення зв'язку у лобово-тім'яних ділянках, як всередині, так і між виконавчими функціями нейронних мереж (van Rooij S.J. et al., 2016). Вищезазначені результати показують, що порушення комунікації цих мереж може бути одним з факторів вразливості для ПТСР. На відміну від цього, люди, які зазнали психотравматичних подій, але без розвитку ПТСР, проявляють більш високу активність префронтальної кори впродовж згасання відгуку (Pitman R.K. et al., 2012; Dahlgren M.K. et al., 2018) і більш міцні зв'язки між передньою поясною корою і гіпокампом порівняно з пацієнтами з ПТСР.

Новітні результати Borgomaneri S. et al. (2020) підтримують ідею, що дорсолатеральна префронтальна кора відіграє вирішальну роль у нейронній мережі, яка опосередковує відновлення спогадів про страх у людей, показуючи, що неінвазивна повторювана транскраніальна магнітна стимуляція (rTMS) префронтальної кори після реактивації пам'яті перешкоджає вираженню страху щодо раніше обумовленого загрозливого стимулу. Ці результати покращують наше розуміння процесів відновлення пам'яті страху, а також мають потенційне терапевтичне застосування при лікуванні спогадів страху.

Визначення ділянок мозку, що беруть участь у відновленні емоційних спогадів та їх особливих взаємодій у загальній мережі обробки страху, залишається проблемою для неінвазивної стимуляції мозку (NIBS) та інтервенцій на основі реконсолідації, які все частіше застосовуються до таких станів, як ПТСР (Battaglia S. et al., 2022).

1.3.2 Нейрохімічні фактори

1.3.2.1 Дизрегуляція норадренергічної системи

Такий катехоламін, як норадреналін, є критичним медіатором у вегетативній нервовій системі й пов'язаний з розвитком вегетативних симптомів при ПТСР. Норадреналін міститься в ядрах клітин центральної нервової системи та деяких норадренергічних шляхів, які беруть участь у патофізіології хвороби. Однією з ділянок високої концентрації норадреналіну є *locus coeruleus*, що знаходиться у варолієвому мості й служить центром нейрохімічної активності, пов'язаної з ПТСР (Naegeli C. et al., 2018).

Клінічні й експериментальні дані свідчать про те, що дизрегуляція норадренергічної сигналізації бере участь у патофізіології ПТСР. Підвищений норадренергічний тонус при ПТСР виникає через посилення центральної та периферичної симпатичної активності, що призводить до збільшення частоти серцевих скорочень у стані спокою та систолічного артеріального тиску. До того ж, рівень норадреналіну в сечі людей з ПТСР вище, ніж у здорових людей, але останні дослідження не змогли встановити такі висновки щодо спинномозкової рідини (Hendrickson R.C. et al., 2018; Pan X. et al., 2018).

Багато симптомів ПТСР виникають через підвищення норадренергічного тону центральної нервової системи (Hendrickson R.C. & Raskind M.A., 2016; Hendrickson R.C. et al., 2018). Підвищена норадренергічна активність була пов'язана з дисфункцією медіальної префронтальної кори (внаслідок порушення префронтальної сигналізації через $\alpha 1$ - та β - адренергічні рецептори у прелімбічній та інфралімбічній ділянках медіальної префронтальної кори) та згасанням тривожного страху, що може лежати в основі збільшення показників тривожності та тяжкості симптомів ПТСР (Keifer O.P. Jr. et al., 2015; Giustino T.F. & Maren S., 2018). Збільшення надмірного викиду норадреналіну було виявлено в гіперактивних зонах амігдали та *locus coeruleus*, що призводить до симптомів інтрузії та вегетативної гіперактивності (Stahl S.M., 2021).

Альтерація норадренергічно-залежних процесів також пов'язана з нічними та сонними симптомами при ПТСР. Людям з ПТСР притаманна підвищена симпатична активність під час сну (наприклад, збільшення частоти серцевих скорочень) (Brown R.E. et al., 2012). Також під час фази швидкого сну у людей з високим рівнем ПТСР-подібних симптомів виявлено збільшення співвідношення між низькочастотною і високочастотною варіабельності серцевого ритму, що зумовлено підвищеним тонусом симпатичної нервової системи.

1.3.2.2 Дизрегуляція серотонінової сигналізації

Серотонін є нейромедіатором з групи моноамінів з численними біологічними функціями, що беруть участь у регуляції настрою, когнітивних функцій, пам'яті та поведінковою регуляцією (Young S.N., 2007). Серотонінова сигналізація в амігдалі відповідає за регуляцією страху та реагування на загрозу. Кілька серотонінових рецепторів, включаючи 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A} і 5-HT_{2C}, пов'язують з патогенезом ПТСР та тривожності (Bailey C.R. et al., 2013; Rège M. et al., 2019).

Згідно з фармакологічними дослідженнями, блокування рецептора серотоніну 5-HT_{2C} у гризунів збільшує локомоцію і зменшує тривожність (Browne C.J. et al., 2017; Nebuka M. et al., 2020), а окрім того, агоніст рецептора 5-HT_{1A} викликає анксиогенні реакції на ЕРМ (Elevated Plus Maze)- тест у мишей. Нещодавнє дослідження ПТСР з використанням моделі на мишах показало, що як 5-HT_{1A}, так і 5-HT_{2A} в гіпокампі опосередковують тривожну поведінку через протеїнкіназний шлях (Xiang M. et al., 2019). Згідно з клінічними даними, у людей з ПТСР більш високий потенціал зв'язування 5-HT_{1A}, особливо у людей з коморбідним великим депресивним розладом (Sullivan G.M. et al., 2013).

1.3.2.3 Вплив обміну дофаміну

Іншим поширеним нейромедіатором в мозку є дофамін, що в основному синтезується в ділянках середнього мозку (Bremner J.D., 2016). Цей нейромедіатор бере участь у регуляції рухової активності, лімбічних функцій, уваги та когнітивних функцій, зокрема виконавчої функції та позитивного підкріплення (Mishra A. et al., 2018; Hahn A. et al., 2021). Дофамін відіграє важливу роль в перебігу випереджаючих процесів, які необхідні для планування довільних дій після наміру, а також поведінкової адаптивності (Ruiz-Tejada A. et al., 2022). Проведено цілу низку досліджень щодо дофамінергічної системи та ПТСР. Наприклад, кілька досліджень намагалися виявити зв'язок ПТСР з генетичними варіантами в деяких генах дофамінових рецепторів (наприклад, DRD2) (Comings D.E. et al., 1996; Gelernter J. et al., 1999; Young R.M. et al., 2002). Інші дослідження були зосереджені на дофамін- β -гідроксилазі, яка каталізує перетворення дофаміну в норадреналін, і показали, що її високий рівень в плазмі може бути пов'язаний з розвитком симптомів інтрузії (Vermetten E. et al., 2016). В молекулярно-генетичних дослідженнях алель 9R локусу SLC6A3 транспортера дофаміну, який опосередковує транспортування дофаміну з синаптичної щілини, був ідентифікований як алель ризику ПТСР (Chang S.C. et al., 2012). Додатково визначено епігенетичний стан промоторної ділянки SLC6A3 як потенційний фактор ризику/показник ПТСР (Stevens J.S. & Jovanovic T., 2019).

1.3.2.4 Роль гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК)

Гальмівний нейромедіатор ГАМК широко поширений по всьому мозку. Складні закономірності були виявлені при дослідженнях рівнів ГАМК в численних ділянках мозку у людей з ПТСР і без нього. Протонна магнітно-резонансна спектроскопія показала нижчий рівень ГАМК у скроневій корі, тім'яно-потиличні корі й *insula* та вищий рівень ГАМК у дорсолатеральній префронтальній корі у людей з ПТСР порівняно з контрольною групою без

ПТСР (Arditte Hall K.A. et al., 2021). Під час екстремального стресу низький рівень ГАМК в плазмі крові пов'язаний з ПТСР і може призвести до перевантаження регуляції гіперадренергічної відповіді.

Існує три основні класи ГАМК-рецепторів: ГАМК-А, ГАМК-В і ГАМК-С. Дослідження на людях показали, що ветерани війни у В'єтнамі з ПТСР мали нижчу здатність ГАМК-А щодо зв'язування бензодіазепіну. Згідно з цими висновками, зміни експресії або зв'язувальної здатності ГАМК-рецептора можуть впливати на психічні захворювання, пов'язані зі стресом, включаючи ПТСР (Bremner J.D. et al., 2000; Geuze E. et al., 2008).

1.3.2.5 Дослідження рівня нейропептиду Y (NPY)

Нейропептид Y є нейропептидом, який експресується у всьому мозку, включно з переднім мозком, лімбічну систему та стовбур мозку. Він бере участь у декількох фізіологічних процесах, зокрема регуляції емоційної та стресової поведінки.

На основі попередніх досліджень була розроблена концепція, згідно якої нейропептид Y протидіє кортикотропінрелізінг-фактору, припиняючи реакцію стресу та перешкоджаючи механізмам гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової осі (Reichmann F. & Holzer P., 2016). Було показано, що рівень нейропептиду Y плазми зростає у відповідь на стрес і що більш високі рівні корелюють із кращою поведінковою реакцією при стресі (Cohen H. et al., 2012; Kautz M. et al., 2017).

Рівень нейропептиду Y плазми оцінювали у солдатів, які проходили курс виживання з імітуванням умов, із якими стикаються військовополонені. Протягом декількох годин після військових допитів під час курсу виживання рівень нейропептиду Y в сироватці крові збільшився. Також у порівнянні з не-спецназівцями або звичайними солдатами, більшість членів спецназу, які отримали підготовку стійкості, мали набагато вищий рівень нейропептиду Y.

Результати кількох доклінічних і клінічних досліджень вказують на зв'язок між ПТСР і зниженням нейропептиду Y в центральній нервовій системі. Окрім того, рівень нейропептиду Y збільшується після ремісії ПТСР, що свідчить про те, що нейропептид Y може діяти як біомаркер ПТСР або принаймні як елемент стійкості.

Разом ці дослідження показують, що рівень нейропептиду Y у пацієнтів з ПТСР близько відображає перебіг захворювання і що нейропептиду Y може працювати як буфер стресу у відповідь на стресовий досвід шляхом зниження норадренергічної гіперактивності. Дослідження поліморфізму генного локусу, який відповідає за синтез нейропептиду Y, показали зв'язок між низьким рівнем нейропептиду Y внаслідок певної мутації і гіперреактивністю, змінами реакції гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової осі на стрес та активацією гіпокампу і амингдалі. Інша мутація в цьому локусі, яка супроводжується низьким вмістом нейропептиду Y у цереброспинальній рідині та амингдалі, пов'язана з більш високим рівнем тривожності, гіперреактивністю, адиктивною поведінкою та зниженням стресостійкості.

1.3.2.6 Експресія нейротрофічного фактору мозку (Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF))

Нейротрофічний фактор мозку є найбагатшим за вмістом серед нейротрофінів у головному мозку, що був вперше охарактеризований завдяки участі у формуванні центральної нервової системи. Він задіяний в забезпеченні виживання, диференціації, розвитку та пластичності нейронів. Зокрема, він забезпечує синаптичну пластичність, необхідну для *згасаючого навчання (extinction learning)* та *довгострокової пам'яті страху (fear memory storage)* (Miranda M. et al., 2019). Генетичні варіанти або варіації експресії нейротрофічного фактору мозку пов'язані з ризиком різних психічних симптомів або розладів, таких як тривога, депресія та ПТСР (Zhang L. et al., 2016).

Серед військовослужбовців США, що знаходилися протягом усього конфлікту як в Іраку, так і в Афганістані, пацієнти з ПТСР мали більш високий рівень нейротрофічного фактору мозку в плазмі периферичної крові, ніж ті, в кого ПТСР не було. У тваринній моделі ПТСР (відгук на невідворотний стрес) у щурів виявлено підвищений рівень нейротрофічного фактору мозку як у плазмі крові, так і в тканинах гіпокампу. Окрім того, поліморфізм гену, що відповідає за синтез нейротрофічного фактору мозку, зумовлював підвищений ризик ПТСР, перебільшену старт-реакцією (startle-response) та зміни у згасанні страху (fear extinction) (Lu Y. et al., 2008; Bountress K.E. et al., 2017). Той же поліморфізм, як виявилось, впливає на об'єм гіпокампу і пам'ять (Frodl T. et al., 2007). Всі ці результати разом дають підстави вважати, що молекули сімейства нейротрофічного фактору мозку можуть бути цікавим об'єктом дослідження як потенційні біомаркери, а також для фундаментальних досліджень, спрямованих на пошук ефективних молекулярних мішеней, пов'язаних з початком та перебігом ПТСР (Zhang L. et al., 2014; Zhang L. et al., 2016).

1.3.2.7 Канабіноїдні і опіїдні рецептори

Ендогенні канабіноїди, включаючи анандамід (AEA) і 2-арахідоноліфліцерол (2-AG), діють через канабіноїдні рецептори (CB1R, CB2R), які беруть участь у патогенезі ПТСР (Bassir Nia A. et al., 2019). Результати доклінічних досліджень показали, що рівень АЕА знижується в мозку тварин у моделях хронічного стресу (Hill M.N. et al., 2005). Це узгоджується з даними отриманими на людині, які показують, що у пацієнтів з ПТСР знижується рівень ендоканабіноїдної плазми (Bailey C.R. et al., 2013; Hill M.N. et al., 2013). Окрім того, дефектна ендоканабіноїдна сигналізація корелює з глюкокортикоїдною дизрегуляцією, що пов'язана з ПТСР (Hill M.N. et al., 2013). Рецептори CB1 є найбільш поширеними G-протеїн-зв'язаними рецепторами у центральній нервовій системі та мають високу експресію в

ланцюзі страху кортикальних і підкіркових ділянок мозку, пов'язаних з ПТСР (Neumeister A. et al., 2013). Цікаво, що порушення роботи гена рецептора СВ1 (моделі нокауту) збільшувало тривожність, тоді як фармакологічна блокада рецептора навпаки, мала анксиолітичний ефект (Haller J. et al., 2004). Дослідження стресу на тваринах також показали, що експресія рецептора СВ1 була збільшена у самок, але не у самців.

1.3.2.8 Синтез окситоцину

Окситоцин — нейропептид, що утворюється в гіпоталамічних перивентрикулярних і супраоптичних ядрах. Він виходить із задньої частини гіпофіза і потрапляє в кров. Окситоцин транспортується в різні частини мозку через аксони нейронів гіпоталамуса. Амигдала, стовбур мозку, нюхове ядро і передня поясна кора є провідними ділянками людського мозку, де експресується окситоцинові рецептори і тому, ймовірно, мають бути чутливими до окситоцину (Воссіа M.L. et al., 2013). Зважаючи на дію на ті ділянки мозку, що пов'язані з розвитком ПТСР, а також потенційний антистресовий і анксиолітичний ефекти, окситоцин, як вважають, залучений у комплекс дизрегуляційних реакцій, виявлених при ПТСР (Knobloch H.S. et al., 2012; Cardoso C. et al., 2014).

1.3.3 Дисфункція гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової осі

Гіпоталамус, гіпофіз і наднирники складають гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникову вісь — ієрархічну систему, що контролює реагування організму на стрес від навколишнього середовища та збереження гомеостазу (Hill M.N. & Tasker J.G., 2012; Al Jowf G.I. et al., 2021). Оскільки вісь є однією з основних систем реагування на стрес, яка контролює вивільнення кортизолу та гормонів стресу, її надано було багато уваги. Вплив стресу викликає збільшення вироблення кортикотропін-рилізінг гормону (КРГ) з гіпоталамуса (Yehuda R. et al., 2015; Mendoza C. et al., 2016). Гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова вісь

спершу активується продукцією КРГ, який транспортується через гіпофізарні портальні артерії інфундибулярного стебла до переднього гіпофіза, де зв'язується з рецепторами CRF1, викликаючи вивільнення адренотропічного фактора (АКТГ) в кровотік. Кортизол, основний хімічний ефектор гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової осі, виділяється, коли АКТГ зв'язується з рецепторами меланокортину 2 типу в пучковій зоні кори наднирників. Для того, щоб сприяти реакції на стрес, кортизол має низку фізіологічних ефектів по всьому організмі, у тому числі блокування інсулінової сигналізації і підвищення утилізації глюкози, регулювання імунних реакцій, і зміна електролітного балансу (Dunlop B.W. & Wong A., 2019; Schumacher S. et al., 2019).

Після введення КРГ гризуни демонструють схожу з симптомами ПТСР поведінку (Laryea G. et al., 2012). Також у CRF1-нокаутних мишей спостерігалися порушення реакції на стрес і зниження тривожності (Bale T.L. et al., 2000; Bale T.L. et al., 2002). У той же час у CRF2-нокаутних мишей проявлялася підвищена чутливість до стресу і підвищена тривожність (Bale T.L. et al., 2000; Coste S.C. et al., 2000). Пацієнти з ПТСР мають високий рівень КРГ в цереброспинальній рідині й дисфункцію гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової осі (Ressler K.J. et al., 2011; Yehuda R. et al., 2015). Показано, що гіперактивність КРГ з відповідною гіперчутливістю глюкокортикоїдного рецептора призводить, за принципом негативного зворотного зв'язку, до пригнічення вивільнення кортизолу та КРГ (Somvanshi P.R. et al., 2020). У групі пацієнтів з ПТСР та контрольній групі – тих, хто зазнав психотравматичного впливу без ПТСР, спостерігався значно нижчий рівень базального кортизолу порівняно з особами, що не зазнали такого впливу. Також виявлено, що у людей, які зазнали травми у дитинстві, був значно нижчий рівень кортизолу вранці порівняно з тими, хто зазнав травми в дорослому віці (Morris M.C. et al., 2012).

Викладені вище відомості узагальнені на рисунку 1.2. При ПТСР секреція КРГ з гіпоталамуса зростає (позначено товстою чорною лінією). В

той же час вивільнення АКТГ з переднього гіпофіза, отже і кортизолу з кори наднирників зменшено (позначено тонкою чорною лінією). Інгібування кортизолом за принципом зворотного негативного зв'язку гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової осі при ПТСР зростає (позначено товстою червоною лінією).

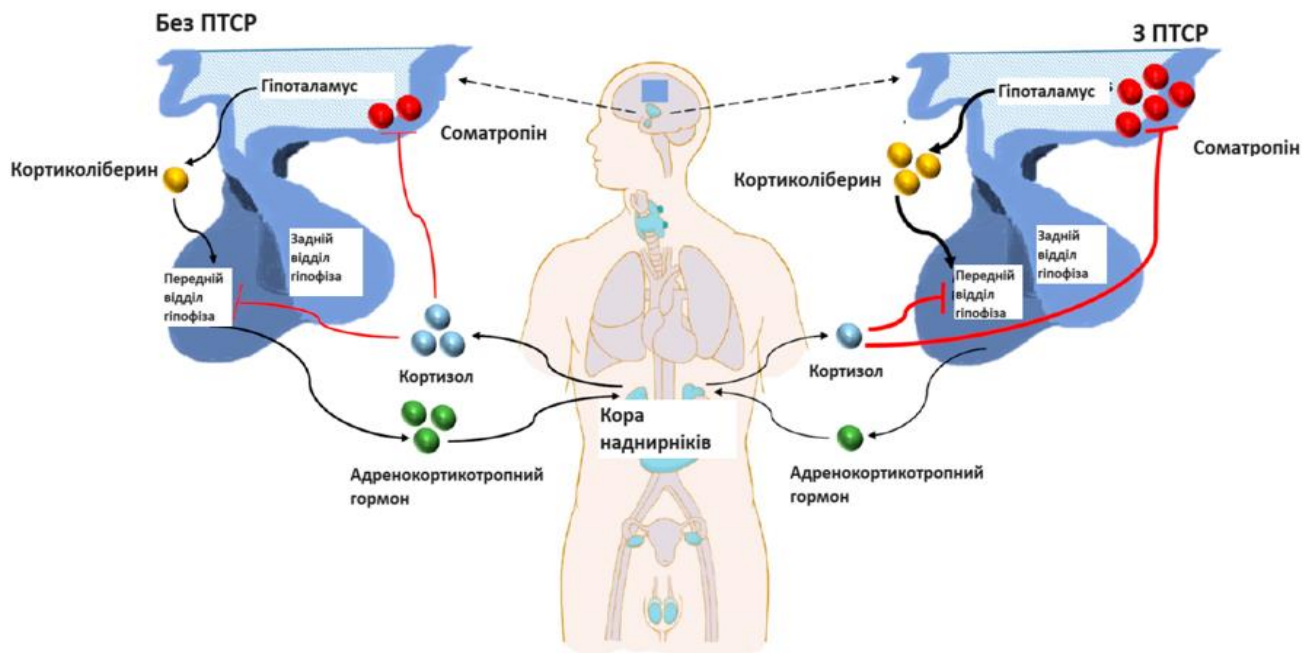


Рисунок 1.2 — Базальна активність гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової осі без і при ПТСР (Al Jowf G.I. et al., 2023).

Незважаючи на значні досягнення, сучасне розуміння нейрохімічних факторів ПТСР все ще обмежене і вимагає додаткових досліджень. Існує низка недооцінених, але значущих факторів, які впливають на сприйнятливість і стійкість до ПТСР. Наприклад, перспективним має бути дослідження з метою з'ясувати, чи може екзогенне введення окситоцину та нейропептиду Y – двох нейробиологічних компонентів, які захищають від стресу – сприяти стійкості до ПТСР. До того ж, визначення зв'язків між спадковими факторами (генетичними та епігенетичними) і впливом травми має вирішальне значення для розуміння ризику ПТСР та прогнозування реакції на лікування. Важливо ретельно оцінити, як травма впливає на експресію генів, нейропластичність в

центральної нервовій системі, ремоделювання нейронних мереж і нейротрофічні фактори.

Наявні суперечності та конфлікти в дослідженнях, що оцінюють функцію гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової осі й добові рівні кортизолу, можуть бути результатом методологічної неоднорідності (наприклад, різні методи й терміни вимірювання кортизолу) та/або статистичних обмежень досліджень (Schumacher S. et al., 2019). Щоб зробити певні висновки, необхідні подальші дослідження з більшою однорідністю, зокрема спрямовані на пошук адекватних біомаркерів ПТСР.

1.4 Епідеміологія ПТСР в контексті біопсихосоціальних факторів і розладів, пов'язаних зі стресом

У перспективі в галузі охорони здоров'я провідну роль буде відігравати популяційний підхід щодо травматичного стресу і сформульована стратегія, що заснована на ньому. Епідеміологічні дослідження стосуються розподілу та детермінант травматичного стресу та стресових психічних розладів у зазначених популяціях. Вони показали, що травматичний стрес часто виникає серед населення, яке пережило бойові дії, біженців, особливо жінок, працівників охорони здоров'я та корінного населення (Vallejo-Martín M. et al., 2021).

За даними Національного центру з вивчення ПТСР (National Center for PTSD), приблизно 7-8 серед кожних 100 людей хоча б один раз в житті мали ознаки ПТСР. У жінок імовірність розвитку ПТСР вище, ніж у чоловіків (Salelew E. et al., 2024). Деякі психотравматичні обставини можуть підвищити ступінь ризику для людини. Водночас, схильність людини до розвитку ПТСР може бути зумовлена генетично (Brewin C.R. et al., 2000).

Населення, що зазнало стресу внаслідок війни, має високу поширеність ПТСР і депресії. Це підтверджується багатьма епідеміологічними дослідженнями, зокрема в 43 країнах з нещодавніми війнами (1989-2019).

езультати мета-аналізу і авторитетного дослідження *Millennium Cohort study* підтверджують зв'язок між соціально-економічним статусом і ПТСР (Brewin C.R., et al., 2000). За даними досліджень, особи, що пережили війну і мають діагноз ПТСР та/або депресії, в основному живуть в країнах з низьким/середнім прибутком (Horpen T.H. et al., 2021). Тому прибуток або соціальний статус, очевидно, впливають на відповідь на травматичний стрес. Ризик розвитку ПТСР також пов'язаний із сексуальним або гендерним чинником: так, в популяції біженців жінки, що зазнали сексуальної травми, мали більшу поширеність ПТСР, ніж чоловіки (Vallejo-Martín M. et al., 2021).

Повідомляється про відмінності між соціальними групами. Наприклад, корінне населення різних країн показує більшу поширеність розладів, пов'язаних зі стресом, ніж інші. Стандартизована (за статтю, віком, тощо) поширеність 12-місячного ПТСР у австралійського корінного населення була втричі більшою за таку для всієї країни. Незалежними детермінантами ПТСР серед австралійського корінного населення є жіноча стать, проживання у сільській місцевості, (психо)травми у віці до 10 років та сексуальне або фізичне насильство (Nasir B.F. et al., 2021). Такі висновки можна пояснити тим, що австралійське корінне населення часто відчуває депривацію у різних аспектах (Paradies Y., 2016).

Працівники охорони здоров'я зазнали величезного травматичного стресу під час пандемії COVID-19. Серед 26 174 опитаних працівників охорони здоров'я в США 53% повідомили про симптоми принаймні одного порушення психічного стану за попередні два тижні, особливо ті, хто не міг взяти відпустку або відчував перевтому (Bryant-Genevier J. et al., 2021). Цей результат свідчить про те, що перевтома пов'язана з негативним впливом травматичного стресу.

Наведені вище дослідження показують, що конкретні популяції з певними особливостями частіше страждають від впливу психотравматичних подій. Цими особливостями можуть бути зовнішні факторами, такі як психотравматичні події, включаючи війну/насильство та надмірне

навантаження, соціальні фактори, такі як соціальний статус, або біологічні фактори, зокрема жіноча стать. Припускається подвійний вплив соціальних і біологічних факторів на жінок. Жінки частіше зазнають фізичного та сексуального насильства, а клінічні дані вказують на можливість того, що циклічні виділення естрогену протягом усього репродуктивного циклу можуть сприяти більшій сприйнятливості жінок до ПТСР та тяжкості симптомів після психологічного стресу (Хаустова, Goldstein J.M. et al Mu E. et al., 2022).

Мета-аналізи останніх років свідчать про те, що прояви вираженості і специфічності симптомів ПТСР серед цивільного населення, постраждалого від збройних конфліктів та затяжних повномасштабних воєн, як правило, не завжди детально досліджені (Fani N., et al., 2021).

Останніми роками українці пережили багато психотравматичних подій, пов'язаних з військовою агресією РФ (з 2014 року), і повномасштабним військовим вторгненням Росії, яке триває з 2022 року по теперішній час. Поточний довгостроковий вплив цієї війни відзначається не тільки безпосередніми військовими і цивільними втратами, а і тривалим стресовим напруженням населення на тлі соціально-політичної, економічної невизначеності в Україні, а також постійного відчуття небезпеки в умовах воєнного стану. Всі ці фактори в комплексі сприяють розвитку психічних розладів, пов'язаних зі стресом (Khaustova O. & Assonov D., 2020; Zasiakina L., et al., 2023).

1.5 Біомаркери ПТСР

Біомаркер – це вимірювана характеристика, яка може бути речовиною (молекулярною або гістологічною), реакцією (фізіологічною) або структурою (радіографічною); це показник біологічних чи патологічних процесів, або відповідей на вплив чи втручання (Group F.-N.B.W., 2016). Останнім часом ідентифікація біомаркерів для ПТСР привертає все більше уваги (Stein D.J. et al., 2014). Біомаркери ПТСР в даний час використовуються для дослідницьких цілей, але незабаром вони можуть допомогти в скринінгу та підтримці раннього виявлення розладу, що призведе до своєчасного втручання та кращих результатів (Yang S. et al., 2018). Ці біомаркери можуть бути структурними змінами, речовинами та реакціями, які можуть допомогти оцінити ризик захворювання, провести діагностику і прогнозувати реакцію на лікування.

Наразі існує значна кількість біомаркерів, що супроводжують ризики, симптоми та перебіг ПТСР (Romash, I., Neyko, V., 2023). Незважаючи на цей зв'язок, перспектива використання одного маркера діагностично або прогностично обмежена через розповсюджену коморбідність з іншими психічними захворюваннями та неоднозначність результатів досліджень. Наприклад, можливо, що зменшення обсягу гіпокампу зумовлене як ПТСР, так і коморбідною депресією, і може бути біомаркером низки симптомів, пов'язаних з обома станами. Щоб максимізувати специфічність, чутливість та повторюваність діагностичних засобів, необхідні панелі біомаркерів (на відміну від використання одного біомаркеру). Майбутні дослідження мають більш детально вивчити біологічні та психологічні аспекти ПТСР, щоб змістовно визначити комбінацію біомаркерів, які можуть кластеризуватися навколо симптомів та розвитку симптомів, наприклад, за допомогою даних мультиоміки та машинного навчання.

1.5.1 Біомаркери сприйнятливості

Маркери сприйнятливості включають такі, що оцінюють ризик розвитку розладу, і спостерігаються до і після впливу травми у людей з ризиком (Schmidt U. et al., 2013). Очевидно, вразливість людини до ПТСР важко виміряти, тому багато моделей були розроблені для пояснення складності його розвитку (Snijders C. et al., 2018). На розвиток і прогресування захворювання можуть вплинути як передтравматичні, перитравматичні, так і посттравматичні фактори (Romash, I. R., Romash, I. B., 2023). Виходячи з цього, як предиктори захворювання в передтравматичний і посттравматичний періоди досліджувалися кілька біомаркерів сприйнятливості.

Серед потенційних біомаркерів сприйнятливості до ПТСР наразі описані наступні:

- **Кількість глюкокортикоїдних рецепторів у лімфоцитах і моноцитах.** Більше число глюкокортикоїдних рецепторів у передтравматичному періоді пов'язано з більшими проявами симптомів після маніфестації ПТСР у військовослужбовців.

- **Чутливість Т-клітин до дексаметазону перед маніфестацією ПТСР.** Висока чутливість у передтравматичний період пов'язана з великою кількістю симптомів ПТСР без коморбідних депресивних симптомів. Різні варіанти чутливості асоційовані з різною симптоматикою (van Zuiden M. et al., 2012).

- **Рівень мРНК кошаперонового модулятора рецептора кортизолу FKBP5.** Низький рівень після маніфестації асоційований з великою кількістю симптомів ПТСР

- **Індукований глюкокортикоїдами лейцин-зіппер сплайсінг мРНК.** Високій рівень у претравматичному періоді асоційований з великою кількістю симптомів після маніфестації ПТСР (van Zuiden M., et al., 2012).

- **Ген рецептору типу 1 кортикотропін-релізінг гормону.** Поліморфізм гену пов'язаний з розвитком ПТСР (Amstadter A.B. et al., 2011).

- **Частота серцевих скорочень.** Підвищена частота серцевих скорочень в посттравматичному періоді пов'язана з розвитком ПТСР (Shalev A.Y. et al., 1998).

- **Частота нічних жахів.** Вища частота нічних жахів у претравматичний період була асоційована з вищою сприйнятливості до ПТСР у нідерландських військовослужбовців-комбатантів (van Liempt S. et al., 2013).

- **Підвищена електропровідність шкіри.** Зміни електропровідності шкіри впродовж годин психотравматичного впливу були предиктором розвитку хронічного ПТСР (Hinrichs R. et al., 2019).

Перелічені молекулярні маркери корелюють з ймовірністю та тяжкістю прояву симптомів ПТСР (Bruenig D. et al., 2016; Pitts B.L. et al., 2019), але також важливі інші, немoleкулярні маркери сприйнятливості, особливо в посттравматичний період. Частота серцевих скорочень вважається вторинним маркером ризику захворювання, оскільки збільшення показнику у посттравматичний період пов'язане з розвитком ПТСР (Shalev A.Y. et al., 1998). Треба зазначити, що пацієнти з ПТСР також, як правило, мають більш високу розповсюдженість артеріальної гіпертензії, а також більш високий систолічний і діастолічний артеріальний тиск, тому артеріальний тиск також вважається потенційним маркером ризику ПТСР (O'Toole B.I. & Catts S.V., 2008). Проте недавній мета-аналіз не показав ніякого зв'язку між підвищеним артеріальним тиском і подальшим розвитком симптомів ПТСР (Morris M.C. et al., 2016).

1.5.2 Діагностичні біомаркери

Діагностичні біомаркери використовуються для оцінки та класифікації людей, які вже зазнали психотравматичного впливу, тому ці маркери виявляються у пацієнтів з ПТСР порівняно з тими, хто зазнав травми, але не має розладу (Yehuda R. et al., 2013). Наразі діагноз ПТСР є клінічним, і залежить скоріше від маніфестації захворювання і відповідності певним

критеріям, а не від патофізіології та основних біологічних змін. ПТСР, як і всі психічні розлади, є складним, і прояви фенотипу сильно відрізняються між людьми з однаковим рівнем травматичного досвіду (Dickstein B.D. et al., 2010) і навіть між людьми з подібними біологічними та неврологічними змінами. Отже, ця невідповідність може обмежувати застосовність таких біомаркерів. Тому біомедичні біомаркери ще не використовуються клінічно для діагностики розладу (Yang S. et al., 2018), але очікується, що вже найближчим часом на основі наукових досягнень деякі з них можуть мати клінічне підтвердження у діагностиці. У літературі ці біомаркери класифікуються як структурні (наприклад, нейроанатомічні зміни), пептидні (наприклад, моноаміни та кортизол), нейроендокринні (наприклад, активність гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової осі), відповіді (наприклад, гіперреактивність, старт-реакція), генетичні й епігенетичні біомаркери та інші (Schmidt U. et al., 2013; Michopoulos V. et al., 2015; An N. et al., 2021).

Наразі найбільш обґрунтованими для діагностичного застосування вважаються такі біомаркери:

- **Рівень норадреналіну.** Підвищений рівень норадреналіну в сечі пов'язаний з розвитком ПТСР у чоловіків (Hawk L.W. et al., 2000).
- **Рівень FKBP5.** У пацієнтів з ПТСР виявлено зниження FKBP5 в крові (Yehuda R. et al., 2009).
- **Активність амігдали.** У пацієнтів з ПТСР виявлена гіперактивація *амігдали* (Geuze E. et al., 2012; Pitman R.K. et al., 2012).
- **Об'єм гіпокампу.** Зменшення розміру гіпокампу є характерною анатомічною зміною у хворих на ПТСР (Logue M.W. et al., 2018).
- **Експресія певних мікро-РНК.** У хворих на ПТСР в порівнянні з резистентними особами значно підвищений рівень miR-138-5p плазми та значно пригнічена експресія miR-1246 (Snijders C. et al., 2019).
- **Рівень нейропептиду Y плазми.** У тих, хто зазнав психотравматичного впливу з подальшим розвитком ПТСР, нижчий базовий рівень нейропептиду Y (Rasmusson A.M. et al., 2000; Morgan C.A. 3rd et al.,

2003). У ветеранів-учасників бойових дій, які страждали на ПТСР рівень нейропептиду Y цереброспинальної рідини був нижчий в порівнянні з ветеранами без ПТСР та контрольною групою здорових осіб (Sah R. et al., 2014).

- **Рівень нейротрофічного фактору мозку.** У хворих на ПТСР був вищий рівень нейротрофічного фактору мозку плазми (Mojtabavi H. et al., 2020).

- **Рівень мРНК рецептору окситоцину в плазмі.** Хворі з гіпореактивним підтипом НРА-осі мали нижчий базовий рівень мРНК рецептору окситоцину, який зростав впродовж стрес-тесту (Hofmann J. et al., 2021).

- **Інші.** У пацієнтів з ПТСР були виявлені підвищення маркерів запалення, підвищена старт-реакція, симптоми гіперреактивності та порушення когнітивних функцій (Schmidt U. et al., 2013; Michopoulos V. et al., 2015).

У декількох дослідженнях рівня моноамінів в осіб із ПТСР було виявлено їх підвищення, зокрема норадреналіну, як в центральній нервовій системі, так і на периферії. Проте підвищений рівень моноамінів також спостерігався при інших тривожних розладах, тому цей маркер не є специфічним для ПТСР (Blier P. & El Mansari M., 2007).

Гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова вісь є основним нейроендокринним регулятором в організмі і дизрегулюється при ПТСР. Виходячи з цього чимало досліджень присвячені виявленню різниці рівнів кортизолу у людей з ПТСР, але результати їх доволі суперечливі (Meewisse M.L. et al., 2007). Проте у пацієнтів з ПТСР порівняно з контрольною групою був знижений рівень FKBP5 (Yehuda R. et al., 2009).

Оскільки нейротрофічний фактор мозку регулює синаптичну пластичність, що має важливе значення для стимуляції та згасання реакції страху, передбачається його роль як потенційного біомаркера ПТСР. У

пацієнтів з ПТСР в порівнянні з контролем без ПТСР рівні нейротрофічного фактору мозку плазми були значно вищими (Mojtabavi H. et al., 2020), однак у довгостроковій перспективі це збільшення, як правило, йде на спад.

У пілотному дослідженні Snijders et al., в якому учасники були розділені на суб'єкти ПТСР, стійкі суб'єкти (зазнали травми без діагнозу ПТСР), і здоровий контроль, кілька мікроРНК були визначені як біомаркери-кандидати. Використовуючи, 5 мікроРНК (miR-221-3p, miR-335-5p, miR-138-5p, miR-222-3p, та miR-146-5p), вдалося повністю відокремити суб'єктів ПТСР від контролю після врахування маскувальних факторів. Дослідження також продемонструвало, що у пацієнтів з ПТСР порівняно зі стійкими суб'єктами значно пригнічується експресія miR-1246, що свідчить про його потенціал як діагностичного біомаркери (Snijders C. et al., 2019). Інше дослідження також запропонувало мікро-РНК як потенційні біомаркери, визначивши панель з 9 мікроРНК (miR-142-5p, miR-19b, miR-1928, miR-223-3p, miR-322*, miR-324, miR-421-3p, miR-463*, and miR-674*) (Balakathiresan N.S. et al., 2014).

Однією з важливих нейроанатомічних знахідок у хворих на ПТСР є гіперактивація амігдали (Geuze E. et al., 2012; Pitman R.K. et al., 2012). В кількох дослідженнях із застосуванням функціональної нейровізуалізації спостерігалось підвищення активності мигдалеподібного тіла у пацієнтів з ПТСР при реакції на страхітливі та психотравматичні стимули (Hughes K.C. & Shin L.M., 2011). Ця гіперактивність може бути зумовлена зниженням контролю і гальмівних сигналів регуляторних структур, таких як медіальна префронтальна кора і гіпокамп (Koenigs M. & Grafman J., 2009). Хоча зменшення об'єму гіпокампу є загальною анатомічною зміною у пацієнтів з ПТСР (Logue M.W. et al., 2018), використання цього параметру як біомаркери є ненадійним, оскільки це може бути прямим наслідком впливу самої травми (Admon R. et al., 2013).

Нейропептид Y, що бере участь у патофізіології ПТСР, також може служити діагностичним маркером, враховуючи нижчий рівень нейропептиду Y в цереброспиральній рідині обстежених комбатантів з ПТСР в порівнянні з

тими, в кого ПТСР не розвивався (Sah R. et al., 2014). Також при психотравматичному впливі і ПТСР спостерігають зменшення базового рівня нейропептиду Y плазми (Rasmusson A.M. et al., 2000; Morgan C.A. 3rd et al., 2003).

Особливий інтерес представляє роль окситоцину та його рецепторів у пацієнтів з ПТСР.

У пацієнтів з ПТСР базальний рівень окситоцину в сироватці крові виявився вищим, тоді як рівень мРНК окситоцинового рецептору – нижчим, ніж у здорових осіб в контролі. При проведенні тесту Тріра на соціальний стрес (TSST) збільшення мРНК окситоцинового рецептору помітно корелювало з симптомами ПТСР. Слід зазначити, що ці висновки стосуються лише підтипу ПТСР з гіпоталамо-гіпофізарно-наднирниковою системою зі зниженою реактивністю (Hofmann J. et al., 2021). Проте, через невеликий розмір вибірки та протилежні висновки в інших дослідженнях (Carmassi C. et al., 2021), все ще рано вважати окситоцин надійним біомаркером для ПТСР.

Досліджені також деякі психофізичні маркери у хворих на ПТСР. Одним з перспективних кандидатів є електропровідність шкіри, яка виявилася підвищеною у пацієнтів з ПТСР (Hinrichs R. et al., 2017; Grasser L.R. et al., 2022). Хоча було виявлено, що у пацієнтів з ПТСР артеріальний тиск у стані спокою підвищений (O'Toole B.I. & Catts S.V., 2008), необхідні подальші дослідження, щоб оцінити його доцільність як біофізичного маркера. Інші біомаркери, пропоновані, щоб допомогти передбачити і діагностувати ПТСР, включають зростання медіаторів запалення (CRP, IL-2, IL-6 і т.д.), а також підвищену старт-реакцію, симптоми гіперреактивності і порушення когнітивної функції (Schmidt U. et al., 2013; Michopoulos V. et al., 2015).

Подальші дослідження щодо вказаних біомаркерів є перспективними для вивчення когнітивних порушень при депресії у вищевказаній категорії пацієнтів.

1.5.3 Терапевтичні біомаркери

До терапевтичних біомаркерів відносять такі, що дозволяють прогнозувати і контролювати реакцію на проведене лікування та оцінюються протягом усього процесу лікування (Schmidt U. et al., 2013). Хоча діагностичні біомаркери і біомаркери сприйнятливості можуть бути корисними в процесі лікування, також було досліджено набір біомаркерів, які більш специфічно можуть контролювати ефективність лікування та прогнозувати відповіді на різні модальності «стратифікації» (Stein N.R. et al., 2012). Застосування надійного та економічно ефективного біомаркеру для моніторингу лікування може призвести до значного поліпшення надання допомоги хворим на ПТСР (Yang S. et al., 2018), у тому числі профілактики, лікування та реабілітації стосовно когнітивних функцій.

Багато досліджень були проведені щодо пошуку біомаркерів для прогнозування реакції на лікування і прогресування ПТСР. У пацієнтів з ПТСР успішна когнітивно-поведінкова терапія (КПТ) супроводжувалась зниженням активності правої амігдали при одночасному збільшенні активності правої передньої поясної кори. Також спостерігалася зміна мозкового кровотоку, що проявляється різницею в поглинанні ^{99m}Tc -HMPAO між тими, хто чутливий і хто не чутливий до EMDR. У порівнянні з групою контролю, пацієнти мали підвищене поглинання в медіальній скроневій корі, скроневою полюсі та орбітофронтальній корі. Після EMDR різниця поглинання більше не спостерігалася в медіальній скроневій корі, яка бере участь у процесах кодування, консолідації та відновлення пам'яті, завдяки чому пацієнт знову відчуває симптоми ПТСР (Stevens J.S. et al., 2018), але поширювалася на латеральну скроневу кору і гіпоталамус. Так само було виявлено кореляцію між більшим об'ємом ростральної передньої поясної кори і зменшенням симптомів ПТСР, а також позитивною відповіддю на КПТ. При цьому, більша активація двостороннього амігдалярного та вентрального переднього поясів вказувала на гіршу відповідь на лікування (Bryant R.A. et al., 2008). Виявлено,

що поліморфізм у промоторі гену транспортера серотоніну LL-5HTTLPR пов'язаний із кращою відповіддю на сертралін порівняно з іншими генотипами (SS і SL). У той же час, нижчі рівні нейротрофічного фактору мозку в сироватці крові пов'язували зі зменшенням симптомів у хворих на хронічний ПТСР при лікуванні селективним інгібітором зворотного захоплення серотоніну есциталопрамом (Berger W. et al., 2010).

1.6 Методи і засоби профілактики ПТСР

На відміну від інших психічних захворювань, ПТСР має передбачувану схему розвитку і слідує конкретній події. Ранні симптоми ПТСР з'являються через кілька днів після впливу стресу. Працівники невідкладної допомоги і парамедики отримують інформацію про багатьох травмованих людей, використання якої надає можливості виявити тих, хто знаходиться в небезпеці і запропонувати запобіжні заходи. Незважаючи на ці переваги, ефективна профілактика ПТСР залишається складною, тому захворюваність на розлад як військових, так і цивільних осіб протягом останніх десятиліть залишається відносно стабільною (Kilpatrick D.G. et al., 2013).

Розробка моделей профілактики на основі сучасних уявлень про патогенез ПТСР, а також сучасна підтримка їхнього впровадження в електронній формі закладами охорони здоров'я, дадуть змогу запропонувати заходи профілактики і втручань, необхідних для підвищення якості життя і зменшення фінансових та медичних витрат від захворювання на даний розлад із депресією та когнітивною дисфункцією (Михайлов Б.В. та співавт., 2014; Хаустова О.О., 2022).

1.6.1 Соціально-екологічна модель профілактики ПТСР

Федеральна агенція США з контролю та профілактики захворювань пропонує як основу для профілактики ПТСР соціально-екологічну модель, що враховує фактори ризику на декількох рівнях, включаючи індивідуальний рівень, рівень відносин, рівень громади та соціальний рівень (рисунк 1.3).

Фактори ризику на індивідуальному рівні стосуються особистісних характеристик, які є ядром моделі. У той же час, фактори ризику на рівні відносин стосуються якості відносин для людини в сім'ї, з друзями або інших міжособистісних взаємодій. Факторами ризику на рівні соціуму можуть бути відчуття безпеки та економічний статус. Нарешті, факторами ризику на соціальному рівні можуть бути соціальні норми, культурний фон і толерантність (Magruder K.M. et al., 2016).

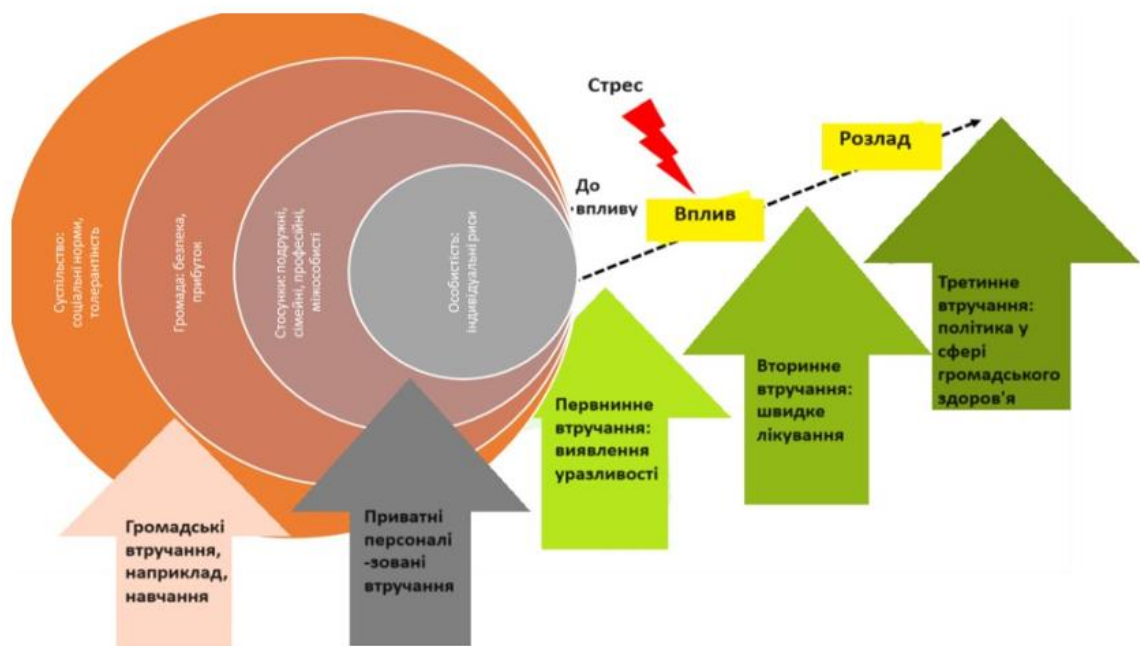


Рисунок 1.3 — Соціально-екологічна модель травматичного стресу і відповідні профілактичні заходи (Al Jowf G.I. et al., 2022)

Громадські заходи для поліпшення психічного здоров'я людей у країнах з низьким та середнім рівнем прибутку зазвичай використовують рядових

членів спільноти як провідників впливу та застосовують трансдіагностичні підходи й індивідуальні інструменти оцінки результатів (Al-Tamimi S.A.G. & Leavey G., 2021). Дуже важливо, щоб державний сектор приймав закони, нормативні акти і проводив політику запобігання дискримінації для захисту певних верств населення (Kleber R.J., 2019).

1.6.2 Важливі аспекти індивідуальної профілактики

Виходячи з вищеперерахованого, профілактичні заходи на індивідуальному рівні й рівні відносин мають бути індивідуальними і особистими. Наприклад, екстрені гарячі лінії та послуги психологічного консультування мають бути доступні таким чином, щоб до них було легше дістатися. В свою чергу, превентивні заходи на рівні громади і суспільства є публічними, правовими і пов'язаними з освітою. Наприклад, громадам або громадському сектору охорони здоров'я слід підвищувати обізнаність про вплив травматичного стресу, організуючи лекції, публічні заходи, або видання брошур з інформацією про травматичний стрес, першу допомогу та профілактичні заходи (рисунки 1.3).

Вкрай необхідним є вжиття профілактичних заходів на різних стадіях психотравматичного впливу. До впливу первинна профілактика полягає в запобіганні фактичному виникненню захворювання або хворобливого стану. Після стресового впливу вторинна форма профілактики полягає в лікувальному втручанні на початку перебігу захворювання для отримання оптимальних результатів. Коли виникає розлад, вживаються заходи третинної профілактики для запобігання інвалідності, яка часто супроводжує захворювання або хворобливий стан (рисунки 1.3). Для оптимальних результатів первинні, вторинні та третинні заходи профілактики мають бути доказовими, оскільки вони є частиною процесу лікування (Watson P., 2019).

1.7 Сучасні концепції і підходи до терапії ПТСР

ПТСР часто являє собою хронічний розлад. Багато пацієнтів не звертаються по медичну допомогу, а інші мають стійкі до лікування симптоми. Раннє лікування, щойно діагноз встановлений, рекомендується для запобігання хронізації та інвалідності (Ursano R.J. et al., 2004). Основна мета лікування полягає в поліпшенні якості життя, підтримці безпеки пацієнта та інших, зменшенні депресивних, тривожних симптомів, гіперреактивності та уникнення, а також відновлення когнітивного функціонування (Романчук О.І., 2012).

Основними ефективними напрямками лікування ПТСР є психо- і фармакотерапія. Однак значні контингенти осіб, що потребують лікування, мають симптоми, які важко піддаються лікуванню. Часто потрібна зміна напрямку лікування або поєднання методів лікування (поєднання психотерапії з фармакотерапією). Як було виявлено, дієвими при лікуванні цієї категорії пацієнтів є наступні різновиди травмо-фокусованої психотерапії: КПТ, експозиційна терапія тривалого впливу (PE), десенсибілізація та репроцесування рухів очей (EMDR) тощо (Hamblen J.L. et al., 2019; Coventry P.A. et al., 2020).

Втручанням першої лінії є психотерапія: травмо-фокусована психотерапія або психотерапія, не пов'язана з травмою (терапія, орієнтована на теперішній час, міжособистісна терапія або майндфулнес-орієнтована терапія). У разі невдачі психотерапії наступним вибором є варіанти фармакотерапевтичного лікування. До того ж, якщо пацієнт має інвалідність, яка перешкоджає успіху травмо-фокусованої психотерапії, фармакотерапія вважається підходящим вибором, поки психотерапія не може бути розпочата (Hamblen J.L. et al., 2019; Coventry P.A. et al., 2020). На додаток до сучасних методів лікування наразі привертає увагу такий напрямок, як електронне здоров'я, що має цікавий потенціал для навчання, оцінки, профілактики та

лікування негативних наслідків після впливу травм у глобальному масштабі (Morland L.A. et al., 2017).

1.7.1 Нефармакологічні методи терапії

1.7.1.1 Травмо-фокусована психотерапія

- **КПТ** – має когнітивний і поведінковий компонент. Когнітивний компонент в основному зосереджений на когнітивній реконструкції впливу психотравматичної події на життя індивіду, звертаючись до всіх дезадаптивних переконань і думок про безпеку, владу, довіру і контроль, в той час як поведінковий компонент полягає в тому, щоб навчитися справлятися з цими думками і оскаржувати їх через мислення або реальний досвід, щоб досягти регресії симптомів (Beck J.S., 2020).

- **Експозиційна терапія (PE)** – може бути уявною експозицією, експозицією *in vivo* або експозицією віртуальної реальності. Усі вони зосереджені на тому, щоб поставити пацієнта в конфронтацію з психотравматичною подією та пам'яттю про неї, щоб вони стали менш тривожними. Під час PE проводяться кілька сеансів навчання щодо реакції на травму і пов'язані з цим спогади та навчання диханню. Була показана ефективність PE у пацієнтів з коморбідними станами, такими як психози, розлади особистості та розладами, пов'язаними із вживанням ПАР (van Minnen A. et al., 2012; Forman-Hoffman V. et al., 2018). У письмовому варіанті PE, пацієнт записує свої психотравматичні події у відповідь на певні стимуляції і обговорює їх з терапевтом, щоб звернути увагу на думки і події, які викликають симптоми пацієнта під впливом уяви про них (Sloan D.M., Marx B.P., 2019).

- **EMDR** – це комбінація між когнітивно-поведінковою терапією та PE на додаток до саккадичних рухів очей під час терапії. Пацієнт згадує психотравматичну подію, а терапевт, зосереджуючись на когнітивних

аспектах, водночас рухає пальцями перед пацієнтом і неодноразово просить слідувати за ними, поки тривога не спаде (Shapiro F., 1996).

1.7.1.2 Психотерапія, не фокусована на травмі

Цей підхід включає терапію, орієнтовану на теперішній час (PCT), міжособистісну терапію та майндфулнес-асоційовану терапію зниження стресу (MBSR). PCT зосереджується на поточних життєвих стресових факторах та способах їх подолання (Belsher B.E. et al., 2019). Міжособистісна терапія фокусується на специфічному симптомі та порушеннях у контексті міжособистісних відносин (Markowitz J.C. et al., 2015). MBSR в основному вчить пацієнта, як бути повністю зосередженим на поточному моменті, а не думати про психотравматичну подію, і повертатися в даний час в безоціночний спосіб (Polusny M.A. et al., 2015).

1.7.1.3 Електронне ментальне здоров'я та віртуальна реальність

Щоб інтегрувати розуміння травматичного стресу як проблеми громадського здоров'я, необхідні комплексні міждисциплінарні та сучасні, включаючи дослідження медичних послуг (Frewen P. et al., 2017), цифрові підходи на основі Інтернету, такі як електронне здоров'я (Bakker A. et al., 2020), та програми штучного інтелекту, такі як віртуальна реальність (Rizzo A.S. et al, 2021).

У галузі травматичного стресу, електронне ментальне здоров'я, що визначається як «використання інформаційно-комунікаційних технологій для підтримки, поліпшення та охорони ментального здоров'я», має великий потенціал для надання інструкцій, оцінки, профілактики та лікування негативних наслідків після впливу травм. Можна також ефективно проводити інтенсивне лікування тяжкого або ускладненого ПТСР за допомогою телемедицини на дому. Це може бути заміною травмо-фокусованого лікування, яке проводиться особисто (Bongaerts H. et al., 2021). Електронне

здоров'я, як напрямок, запропонований під час пандемії COVID-19, виявився ефективним способом підтримки, профілактики та подекуди і лікувального втручання, в умовах дефіциту ресурсів (Wind T.R. et al., 2020).

Виходячи з цього, напевне, такий підхід може бути ефективним стосовно ПТСР. Для переконання пацієнтів щодо доцільності застосування електронного здоров'я, слід впроваджувати наступні заходи:

По-перше, оптимізація прихильності та залучення користувачів (включаючи пацієнтів, клініцистів та родичів) можуть бути досягнуті шляхом розробки підходів, які відповідають вимогам користувачів і реалізації цілісного підходу, а не фокусуванням на одному розладі (наприклад, використання для залучення пацієнтів до взаємодії в режимі реального часу, програм віртуальної та доповненої реальності).

По-друге, збільшення високоякісних клінічних досліджень ПТСР з метою застосування принципів доказової медицини для перевірки ефективності терапевтичних втручань.

Широке впровадження таких втручань може принести велику користь, особливо коли місцеві фахівці та клініки недоступні. Проте така широка реалізація має подолати кілька ймовірних перешкод, включаючи уникнення лікарями та пацієнтами інтернет-терапії та перевагу пацієнтів щодо особистої взаємодії з терапевтом (Bakker A. et al., 2020).

Як продемонстровано дослідженнями останніх років, використання у системі охорони здоров'я в умовах пандемії COVID-19, а також в умовах збройних конфліктів, віртуальна реальність для РЕ або психофізіологічної оцінки та тренування стійкості у відповідь на травматичний стрес, може зменшити його негативні наслідки і підвищити якість життя (Rizzo A.S. et al, 2021).

Зі швидким розвитком новітніх технологій, поширюються дослідження в галузі Е-ментального здоров'я, що водночас потребує збереження високого стандарту оцінки ефективності та прийнятності нових технологій, враховуючи можливість побічних ефектів і небезпек.

1.7.1.4 Психофармакотерапія

Фармакотерапія є найкращим вибором для лікування у випадку резистентності до психотерапії, різних вподобань пацієнта або нездатності пацієнта брати участь у психотерапії, і в основному включає селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) та селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну і норадреналіну (СІЗЗСіН). Іноді можуть бути використані антипсихотичні засоби другого покоління (АДП), такі як рисперидон або оланзапін (Хаустова О. та Скриннік О., 2025). За умови досягненні клінічного ефекту фармакотерапія має бути продовжена протягом принаймні шести-дванадцяти місяців для запобігання рецидиву (Davidson J. et al., 2001).

Завдяки своїй ефективності щодо зниження симптомів ПТСР, СІЗЗС і СІЗЗСіН є першими препаратами в фармакотерапії ПТСР. Лікування за допомогою СІЗЗС призвело до більш значного зниження тяжкості ПТСР, ніж лікування плацебо, причому найбільш ефективними серед СІЗЗС були пароксетин і сертралін (Stein D.J. et al., 2006). Підхід до використання СІЗЗС полягає в тому, щоб «почати тихо і йти повільно», поки не буде досягнута відповідь, щоб уникнути небажаних побічних ефектів. Однак невдача не може бути визначена, поки не буде надана максимальна терапевтична доза і не завершиться період 6–8 тижнів, при цьому до констатації невдачі лікування мають бути використані принаймні два різних засоби (MacNamara A. et al., 2016). Рандомізовані дослідження показали, що венлафаксин перевершує плацебо у зменшенні симптомів ПТСР (Davidson J. et al., 2006). АДП можуть бути використані як монотерапія або як аугментаційна терапія у випадку супутнього психозу або у випадку безуспішного лікування СІЗЗС/СІЗЗСіН (Ursano R.J. et al., 2004; Mohamed S. & Rosenheck R.A., 2008; Katzman M.A. et al., 2014). У дослідженні за участю 247 американських військових ветеранів, які не відповіли на два або більше курсів СІЗЗС і СІЗЗСіН, учасники отримували або 4 мг рисперидону або плацебо. Однак суттєвої різниці між

двома групами не спостерігалось (Krystal J.H. et al., 2011). В іншому рандомізованому клінічному дослідженні вісімдесяти американським військовим ветеранам з стійким ПТСР була надана монотерапія кветіапіном або плацебо. Через 12 тижнів люди, які отримували кветіапін, мали значне зменшення тяжкості ПТСР, ніж ті, хто отримував плацебо (Villarreal G. et al., 2016). Рандомізовані контрольовані дослідження та систематичні огляди, проведені на інших АДП (тобто, оланзапін, арипіпразол), показують, що ці засоби є показаними для монотерапії або аугментаційної терапії (Carey P. et al., 2012; Britnell S.R. et al., 2017).

α -1 блокатор празозин в основному використовується для полегшення симптомів, особливо під час сну. Це кращий засіб у пацієнтів, які відчують кошмари або розлади сну. Він може бути використаний як доповнення до СИЗЗС/СИЗЗСін (Hudson S.M. et al., 2012).

Результати попередніх клінічних досліджень рилузолу (глутаматергічний модулятор), 3,4-метилендіоксиметамфетаміну (MDMA) і кетаміну є перспективними, але ці препарати ще не затверджені (Spangler P.T. et al., 2020; Feder A. et al., 2021).

Бензодіазепіни не рекомендовані, оскільки їхнє застосування не приносить явної користі, проте було показано, що вони зменшують ефективність психотерапії, зменшуючи ефект згасання травматичних почуттів, тому їх слід уникати, особливо у пацієнтів з розладами, пов'язаними із вживанням ПАР (Rothbaum B.O. et al., 2014; Guina J. et al., 2015).

Ефективність протисудомних препаратів зі стабілізуючою дією для зменшення симптомів ПТСР не була адекватно вивчена в клінічних дослідженнях. З іншого боку, введення інтраназального окситоцину в ранньому посттравматичному періоді було визнано перспективним підходом для запобігання та зменшення симптомів ПТСР (Frijling J.L., 2017). До того ж, було виявлено, що інтраназальний окситоцин зменшує вираженість симптомів у жінок з ПТСР під впливом нагадувань про психотравматичні події. Окситоцин також був запропонований для покращення результатів

психотерапії, хоча для оцінки такого використання препарату все ще необхідні адекватні рандомізовані дослідження (Flanagan J.C. et al., 2018).

Новітній метод лікування ПТСР застосовує переривання реконсолідації пам'яті (Milton A.L., 2019). Фармакологічно це може бути зроблено шляхом реактивації пам'яті про травму з введенням препарату з амнезуючою дією, що призводить до порушення консолідації пам'яті. Незважаючи на обмеження, такі як короткострокове спостереження та суперечливі результати останніх досліджень, одним з перспективних в такому підході до використання препаратів є пропранолол, оскільки було показано, що він порушує відновлення пам'яті страху в амігдалі у гризунів (Debiec J. & Ledoux J.E., 2004).

Хоча останні розробки, що використовують методологічно обґрунтовані конструкції, підвищили впевненість в ефективності терапії ПТСР, значна частина пацієнтів не реагує на лікування, перериває його або не отримує ніколи. Дослідження таргетних засобів щодо патофізіологічних механізмів ПТСР можуть поліпшити як профілактику, так і лікування. Завдяки широкому спектру доступних методів психотерапії та фармакотерапії, схеми індивідуалізованого лікування, що відповідають профілям тяжкості та індивідуальних симптомів ПТСР і коморбідних станів, а також використання прогностичних терапевтичних біомаркерів, у тому числі депресії та когнітивних порушень, можуть значно підвищити ефективність лікування (Напреєнко О.К., 2013).

1.8 Напрямки подальших досліджень щодо ПТСР у світі

З моменту введення ПТСР як діагнозу чотири десятиліття тому розуміння розладу надзвичайно зросло. Однак здатність допомогти одужанню та підвищити якість життя пацієнтів з ПТСР все ще відстає. Багато пацієнтів діагностуються не своєчасно, якщо взагалі діагностуються. Хоча розроблені

ефективні схеми лікування, багато пацієнтів його не отримують, а для інших воно не є оптимальним.

Нещодавні дослідження нейробиологічних моделей дали безпрецедентне уявлення про потенційні причини ПТСР. Проте важливо підкреслити, що сукупність обмежених робочих моделей навряд чи адекватно описує повну багатовимірність хвороби. Здатність цих нейронних моделей прокладати шлях від нового патофізіологічного розуміння до новаторського лікування ПТСР може бути їх найважливішим внеском. Обмеження на поточні дослідження в основному стосуються дизайну та методології дослідження. Наприклад, змішані результати, які спостерігаються в дослідженнях, що оцінюють функцію гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової осі, в значній мірі можуть бути пов'язані з психотравматичним впливом у контрольних групах, що є маскувальним фактором у деяких дослідженнях. Отже необхідні подальші дослідження, що оцінюють зв'язок між впливом травми (на відміну від ПТСР) та дисфункцією гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової осі. Стандартизація дизайну досліджень, методів і протоколів для вимірювання добового кортизолу повинна бути ще однією важливою метою майбутніх досліджень. Наприклад, Ryan et al. запропонували вимірювання добового ритму кортизолу слини протягом періоду принаймні двох днів до та після певного впливу, оскільки це може детальніше характеризувати функцію НРА-осі та зв'язок між добовим кортизолом і ПТСР (Ryan R. et al., 2016).

З введенням DSM-5 і МКХ-11 були внесені значні зміни в діагностичні критерії і категоризацію розладів, пов'язаних з травмами і стресорами. Окрім висвітлення суттєвих досліджень щодо розуміння цих явищ, неодноразові зміни в діагностичних критеріях та категоризації також привертають увагу до труднощів, які виникають при оцінці розладів, викликаних психотравматичним досвідом. Враховуючи сьогоденне розуміння, існує ряд необхідних наступних кроків, щоби з'ясувати, як найкраще класифікувати травматичні та стресові розлади, а саме:

1) подальше уточнення часткового фенотипічного прояву ПТСР та визначення того, що буде кориснішим – категоризація за розмірністю чи суто категоріальний підхід;

2) подальше уточнення оцінки, щоби переконатися, що травматичний досвід ретельно оцінюється і симптоми після цього досвіду найкраще фіксуються;

3) вивчення можливих фенотипів стресових і пов'язаних з травмою захворювань в більш детальній формі (Чабан О. та співавт., 2023).

Доцільно, щоб дослідження враховували і можливі біологічні підтипи реакції НРА-осі при ПТСР, оскільки вони значно відрізняються за інтенсивністю симптомів та супутніми симптомами тривоги, депресії та когнітивних порушень (Zaba M. et al., 2015).

Оскільки ПТСР часто не піддається повному лікуванню, а вплив травми непередбачуваний, важливо виявити сприйнятливості, щоб знайти ефективні методи зміцнення стійкості та уникнення таких розладів. Сприйнятливості, вочевидь, існує, адже лише невелика частина популяції, яка зазнає травм, має ПТСР. Нові відкриття в галузі генетики та епігенетики можуть значно допомогти не тільки виявленню сприйнятливих осіб, але й діагностиці та новим схемам цільового фармакологічного лікування. Основним обмеженням наявних досліджень є той факт, що багато з них є доклінічними, заснованими на тваринних моделях ПТСР (Al Jowf G.I. et al., 2021). Тим не менш також були проведені ряд когортних досліджень на людях, що призвело до визначення потенційних епігенетичних та генетичних маркерів (Mehta D. et al., 2017; Rutten B.P.F. et al., 2018; Logue M.W. et al., 2020; Snijders C. et al., 2020). Отже необхідні трансляційні дослідження на людях, з клінічним використанням цих маркерів, що може допомогти у виявленні сприйнятливості та ранній діагностиці.

Тільки біологічні показники ще не достатні для оцінювання ПТСР, на відміну від інших захворювань, на кшталт раку, гіпертонії та аутоімунних

захворювань, які мають об'єктивні процедури біологічного тестування для діагностики, оцінки тяжкості захворювання та відповіді на терапію. Натомість скринінгові тести та клінічні інтерв'ю використовуються для діагностики ПТСР, а не для ідентифікації базової патології. Зростаючий інтерес до біомаркерів ПТСР має значний потенціал і перспективи; проте наразі важко зробити висновки на основі існуючих фундаментальних і трансляційних досліджень біомаркерів ПТСР, які можуть бути використані практично. Після того, як буде зібрано достатньо даних, підходи з використанням машинного навчання можуть допомогти об'єднати біомаркери в надійні, дійсні та економічно ефективні інтегровані панелі, які можуть значно покращити прогнозування, діагностику та моніторинг розладу.

Окрім того, замість базування на біологічній етіології, лікування в основному було обмежено методами контролю симптомів та поведінкової адаптації. Розробка ліків для ПТСР до сих пір була в основному опортуністична, заснована майже повністю на емпіричних висновках з використанням ліків, вже ліцензованих для інших розладів. Досі ще не було створено жодної фармакотерапії безпосередньо ПТСР. Майбутні дослідження мають визначити стратегії підвищення ефективності лікування, зокрема у конкретних популяціях (наприклад, військовослужбовців), для подальшого дослідження рекомендованих та перспективних методів лікування, для розробки стратегій індивідуалізації лікування, для підтримки участі пацієнта в лікуванні (тобто запобігання відсіву) та для виявлення окремих факторів, що прогнозують відповідь або відсутність відповіді. Наприклад, існують втручання, які обіцяють поліпшення симптомів ПТСР, включаючи повторювану транскраніальну магнітну стимуляцію (rTMS), біологічний зворотний зв'язок, фізичні вправи (наприклад, йога, аеробні вправи, тощо) та глибоку стимуляцію мозку (DBS) (Berlim M.T. & Van Den Eynde F., 2014; Reiter K. et al., 2016; Reznikov R., Hamani C., 2017).

Однак багато з цих досліджень є доклінічними, в той час як результати інших суперечливі, і потребують подальшої оцінки їх ефективності при

лікуванні ПТСР. У майбутньому дослідження щодо лікування ПТСР мають зосереджуватися на виявленні порушень, що лежать в основі розвитку розладу, для розробки цілеспрямованих та більш ефективних втручань.

1.9 Перспективи дослідження когнітивного функціонування

ПТСР часто може сприяти хронізації та інвалідності. Хоча нейробиологічне підґрунтя залишається не ясным, було встановлено кілька механізмів, які суттєво вплинули на підходи до лікування, зокрема, порушення функціонування нейронних мереж головного мозку через дизрегуляцію вивільнення нейромедіаторів, а саме норадреналіну та серотоніну серед багатьох інших (наприклад, дофамін, ГАМК та нейропептид Y), дисфункцію гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової осі, а також невідповідну канабіноїдну та опіїїдну активність.

Хоча ПТСР частково пов'язаний із дизрегуляціями цих процесів, були розроблені такі моделі, як біопсихосоціальна модель та діатезно-стресова модель, щоб підкреслити, що біологічна основа не є єдиним учасником розладу, але існує взаємодія між біологічними (наприклад, генетика, хімічні зміни та пошкодження органів), психологічними (наприклад, стрес, психічні захворювання, поведінка та особистість) та соціальними факторами (наприклад, субкультура однолітків, соціально-економічний статус, релігійні переконання та культура) у проявах хвороби (Хаустова О. та Авраменко О., 2023). Сучасне лікування ПТСР включає в себе два основних способи, а саме психотерапію і фармакотерапію. Хоча психотерапія вважається лікуванням першого вибору, при необхідності фармакотерапія може бути використана як альтернатива або в поєднанні з психотерапією.

Запобігання захворюванню на різних стадіях (первинна, вторинна та третинна профілактика) може значно знизити вплив захворювання на якість життя пацієнтів, а також економічні витрати та навантаження системи охорони здоров'я (Maruta N.A. et al., 2021). Таким чином, велике значення мають

розробка і застосування моделей профілактики захворювання. Зрештою, необхідні подальші дослідження сприйнятливості та стійкості, патофізіології та можливого цілеспрямованого втручання для кращого розуміння та лікування ПТСР. Створення надійних і економічно ефективних біомаркерів може значно посилити первинну профілактику, діагностику, моніторинг терапії та профілактику інвалідності (Михайлов Б.В. та співавт., 2014). Жоден з потенційних біомаркерів ПТСР, про які повідомлялося досі, не використовується в клінічних умовах, що підкреслює гостру необхідність додаткових досліджень з великими розмірами вибірки та використанням трансляційних стратегій дослідження, спрямованих на розуміння основних молекулярних причин ПТСР.

Значущим є встановлення різниці між порушенням когнітивного функціонування внаслідок власне депресивних порушень, що часто супроводжують ПТСР та когнітивними порушеннями іншого генезу, не спричиненими власне депресивними проявами. Тому для клінічної практики дуже важливим є проведення окремих досліджень, які б дозволяли встановити взаємозв'язок між афективними розладами (зокрема, найчастіше – клінічною депресією) при ПТСР та порушенням когнітивного функціонування.

Тож, для подальших досліджень важливим є встановлення взаємозв'язку між афективними розладами (найчастіше – проявами депресії різного ступеню вираженості) на тлі наявного ПТСР та порушенням когнітивного функціонування (погіршенням інтелектуально-мнестичних здібностей, формуванням специфічних спогадів, специфічного хворобливого світогляду) у категорії населення, що зазнали вищезазначеного стресу для розробки стратегій мінімізації виникнення цих когнітивних порушень та у разі наявності сполучення цих симптомів - здатності більш прицільно впливати саме на когнітивний дефіцит у таких пацієнтів.

Визначаючи значні досягнення вітчизняних та зарубіжних дослідників, що вказані в даному огляді, слід зазначити, що в доступній нам науковій літературі не було виявлено ґрунтовних публікацій щодо поширеності

когнітивних порушень, асоційованих із депресією при ПТСР, алгоритмів їхньої діагностики, диференційованого лікування профілактики і реабілітації.

РОЗДІЛ 2

ДИЗАЙН, МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Дизайн дисертаційного дослідження

Дослідження проводилось у декілька послідовних етапів згідно з поставленими задачами. Схематичний алгоритм послідовного використання психодіагностичних та експериментальних клініко-психопатологічних методів дослідження наведений на рисунку 2.1.

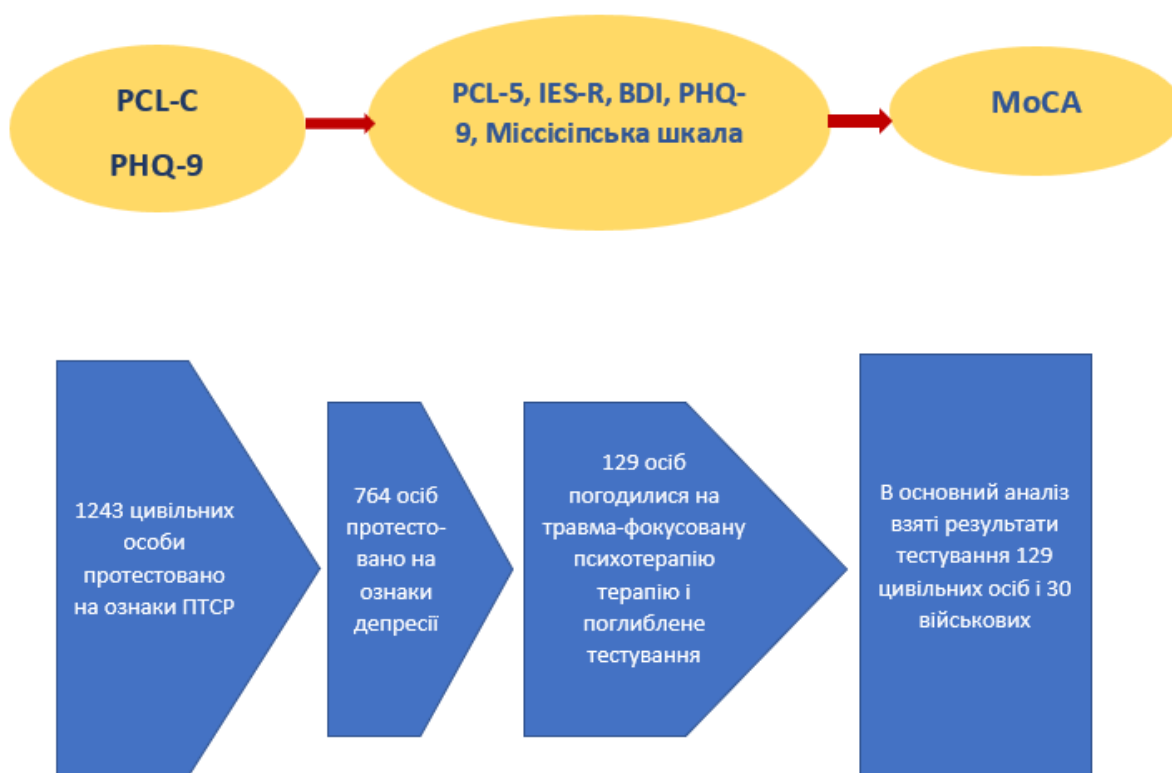


Рисунок 2.1 – Послідовний алгоритм використання психодіагностичних та експериментальних клініко-психопатологічних методів дослідження

На першому етапі в ході кроссекційного дослідження нами були обстежені потенційно вразливі особи, які мешкають на територіях, що перебували під окупацією або потерпають від бойових дій, які звернулися по психологічну допомогу.

Для цього був розроблений і застосований алгоритм з кількох етапів скринінгу із використанням психодіагностичних та експериментально-психологічних досліджень.

Даний алгоритм, на нашу думку, допомагає досить чітко встановити ознаки і вираженість ПТСР, ускладненого симптомами депресії.

На другому етапі в ході проспективного когортного дослідження нами були досліджені пацієнти, що страждають на ПТСР із проявами депресії, зокрема серед них ті, що мають преморбідні акцентуації характеру/розлади особистості, з наступним катамнестичним спостереженням протягом року та моніторингом психопатологічної симптоматики в порівняльних групах: пацієнтів, які отримуватимуть традиційне психофармакологічне лікування, психофармакологічне лікування із залученням коротких психотерапевтичних інтервенцій, психотерапевтичне лікування ПТСР і депресії при ньому (травмо-фокусована КПТ, експозиційна психотерапія тощо).

2.2 Загальна характеристика досліджуваного контингенту

Пацієнти з ПТСР набиралися під час роботи мобільних команд з надання медичної, психологічної та психотерапевтичної допомоги, що працювали за підтримки гуманітарної організації CORUS International. Скринінг за допомогою анкет PCL-C та PHQ-9, що був проведений серед 1243 цивільних мешканців деокупованих та найбільш постраждалих від російської агресії районів Харківської, Чернігівської та Сумської областей, а також внутрішньо переміщених осіб (ВПО), що мешкають у Полтавській і Чернігівській областях.

Окрім того, до групи досліджуваних були включені цивільні особи та військові, що зазнали вищезазначених психотравмівних чинників, що проживали у м. Києві та Київській області та були проконсультовані співробітниками кафедри психіатрії та наркології НМУ імені О.О. Богомольця.

Пацієнти, в яких за результатами скринінгу були виявлені ознаки ПТСР, проходили подальше дослідження з використанням наступного набору **валідизованих експериментально-психологічних опитувальників:**

- Опитувальник для скринінгу посттравматичного стресового розладу;
- Контрольний перелік життєвих подій (LEC);
- PCL-5;
- PCL-C;
- IES-R;
- Шкала депресії Бека (BDI – Beck’s Depression Inventory);
- PHQ-9;
- Міссісіпська шкала для оцінки посттравматичних реакцій (для цивільних););
- Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій – МоСА-тест (The Montreal Cognitive Assessment).

Загалом за допомогою вищенаведеної батареї тестів було виявлено і обстежено 129 осіб з потенційними ознаками ПТСР.

Така ж батарея тестів (у відповідній модифікації для комбатантів) була застосована для 30 військових, що знаходились на лікуванні та реабілітації у відділеннях КНП “Клінічна лікарня “Психіатрія” .

2.3. Методи дослідження

Для вирішення поставлених задач дисертаційної роботи нами були використані такі методи: *клініко-анамнестичний, експериментальний клініко-психопатологічний, психодіагностичний, соціально-демографічний, а також методи статистичної обробки даних.*

2.3.1 Клініко-анамнестичний метод

Основою методу є застосування принципів клініко-діагностичного інтерв'ю та клініко-біографічного анамнезу, що здійснювався за наступним алгоритмом (згідно Наказу МОЗ України від 23 лютого 2016 року № 121):

1. Збір та оцінка анамнезу життя пацієнта та його родини, оцінка скарг щодо самопочуття з урахуванням психотравматичного впливу та діагностичних критеріїв ICD-10/ICD-11 (World Health Organization, 1993/2019) та DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013a & 2013b).

2. Збір анамнезу захворювання та оцінка особливостей його перебігу, способу життя пацієнта, світогляду, та преморбідних особистісних якостей. Враховувались також психотравмівні чинники, особливості фізичного та психічного розвитку, соматичні захворювання, які були наявні впродовж життя пацієнта. Звертали увагу на шкідливі звички, досвід вживання препаратів (у тому числі зловживання медикаментами або вживання їх поза призначенням лікарів, в т.ч. з “рекреаційною” метою), доступність і якість соціальної підтримки, зокрема соціально-психологічні стабілізуючі фактори.

3. Оцінка та/або виявлення клінічних і психосоціальних чинників, що можуть становити ризик для себе або оточуючих (Пустовойт М., 2023):

- суїцидальні думки (їх вираженість, частота, стійкість, наявність чи відсутність планів щодо самогубства);
- наявність в анамнезі будь-яких психічних розладів та/або розладів, що пов'язані зі ПАР;
- суїцидальні спроби (незавершені суїциди) та/або психотравматичний досвід насильства (фізичного, сексуального, емоційного і т.д.);
- доступність засобів, що можуть становити небезпеку при застосуванні не за призначенням (наприклад зброя, надлишок ліків, в т.ч. і психотропних тощо);
- схильність до агресивної та імпульсивної поведінки ;
- стресові фактори, що впливають на пацієнта на момент обстеження.

4. Проведення диференційної діагностики (із затяжною реакцією горювання, іншими стресовими розладами (гострими стресовими розладами, розладом адаптації тощо), тривожними розладами, депресивними розладами/епізодами різного генезу і ступеню тяжкості, синдромами хронічного болю (у т.ч. соматоформного походження) розладами особистості, алкогольною чи наркотичною залежністю, психозами різної етіології та інш.

5. Виявлення коморбідності (зокрема, із депресивними розладами, біполярним афективним розладом, синдромами залежності від ПАР, невротичними розладами (генералізованим тривожними, тривожно-депресивним, панічним, фобічним розладом тощо), розладами особистості тощо.

2.3.2 Експериментальний клініко-психопатологічний метод

Дослідження психічного стану пацієнтів проводили за допомогою напівструктурованого діагностичного інтерв'ю SCID-5, структурованого діагностичного інтерв'ю CAPS-5 та опитувальника симптомів ПТСР (PTSD, CheckList-PCL) (Безшейко В., 2016).

З метою попередньої клінічної діагностики ми використовували також валідизовані нижче викладені і описані опитувальники:

2.3.2.1 Стандартизований «Опитувальник для скринінгу посттравматичного стресового розладу»

Даний опитувальник входить до Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Реакція на важкий стрес та розлади адаптації. Посттравматичний стресовий розлад» (Наказ МОЗ України №121, 2024).

Опитувальник складається з семи питань, на які передбачені лише дві відповіді: “так” чи “ні”. Чотири і більше позитивні відповіді вказують на ймовірність ПТСР.

2.3.2.2 Опитувальник з генералізованої тривоги – GAD-7

Шкала GAD-7 – особистісний опитувальник для оцінки рівня тривожності та скринінгу генералізованого тривожного розладу (ГТР). Додатково може застосовуватися для скринінгу панічного розладу, соціофобії та посттравматичного стресового розладу. У якості скринінгового інструменту і шкали оцінки ГТР використовувався опитувальник для самостійного заповнення пацієнтом GAD-7, що був запропонований в 2006 році Spitzer R.L. et al. і став значущим інструментом діагностики цієї патології (Swinson R.P., 2006).

За шкалою GAD-7 підсумовувалися відповіді на сім питань по категоріях «зовсім ні», «кілька днів», «більш ніж половину днів» і «майже кожен день», що оцінюються 0, 1, 2 і 3 бали, відповідно. Оцінка в 5, 10 і 15 балів використовувалась як порогова для слабого, помірного та вираженого тривожного розладу, відповідно. При застосуванні в якості скринінгового інструменту, подальше ведення пацієнта рекомендовано, якщо сума балів дорівнює або перевищує 10. При використанні 10-бального порогу, GAD-7 має чутливість 89% і специфічність 82% щодо ГТР. Ця шкала також помірно валідна для скринінгу інших трьох загальних тривожних розладів – панічного розладу (чутливість 74%, специфічність 81%), соціального тривожного розладу (чутливість 72%, специфічність 80%) і ПТСР (чутливість 66%, специфічність 81%) (Kroenke K. et al., 2007).

2.3.2.3 Опитувальник LEC (Контрольний перелік життєвих подій)

Цей опитувальник є інструментом самооцінки, розробленим для виявлення потенційно психотравматичних подій впродовж життя респондента. LEC оцінює наслідки впливу 16 подій, які потенційно можуть призвести до ПТСР або дистресу, а також включає один додатковий пункт, що оцінює будь-яку екстраординарну стресову подію, не зазначену серед перших 16-ти (Weathers F.W. et al., 2013). LEC призначений для збору інформації щодо

потенційно психотравматичного досвіду людини. При інтерпретації результатів враховується, чи зазнала людина однієї або більше з перелічених подій. Респонденти відмічають різні рівні перенесення кожного типу потенційно травматичних подій, що оцінюються за 6-бальною шкалою, а також можуть вказувати численні рівні для того ж самого типу травматичної дії. Шкала LEC не має сумарного числового результату. Вона часто використовується спільно з іншими тестами (наприклад, PCL-5) з метою встановити, чи зазнав респондент психотравматичної події, що відповідає критерію А для ПТСР:

- смерть, загроза смерті (зокрема і під час бойових дій як для комбатантів, так і некомбатантів) ;
- серйозне ураження або його надмірна загроза;
- сексуальне насильство або загроза такого.

Передбачається, що респондент зазнавав впливу цієї події:

- шляхом безпосередньої дії на нього чиннику;
- був свідком психотравматичної події,
- дізнався про психотравматичну подію, що трапилася з близьким родичем або другом.

2.3.2.4 Шкала оцінювання впливу психотравматичної події (IES-R)

Ця шкала була розроблена і затверджена як зручний опитувальник, що містить 22 запитання стосовно певних психотравматичних подій, які впливали на респондента за останній тиждень. Хоча IES-R не є діагностичною для ПТСР, вона належним чином оцінює суб'єктивну відповідь на певну травматичну подію, особливо щодо **інтрузії** (нав'язливі спогади про подію, нічні жахи, “флешбеки”, дисоціативні включення), **уникнення** (реакції заціпеніння, уникнення почуттів, ситуацій і думок про подію) і **збудливості (гіперреактивності)** (гнівливність, дратівливність, настороженість, утруднена концентрація, експлозивність), а також надає загальну сумарну оцінку стресу.

Шкала IES-R не вважається діагностичною, тому не має певного порогового значення, але сума балів вища за 24 потребує уваги і чим вона вище, тим більша ймовірність ПТСР та супутніх розладів (McCabe D., 2019; Пророк Н. 2023).

За різними дослідженнями запропоновані такі градації сумарної оцінки:

- 24 – 32: настороженість щодо ПТСР. У цих випадках спостерігаються не всі прояви або окремі симптоми ПТСР (Asukai N., et al., 2002);
- 33 – 38: поріг для можливого діагнозу ПТСР (Creamer M. et al., 2002);
- 39 і вище: поріг щодо порушення функціонування нейроендокринної та імунної системи (навіть через 10 років після психотравматичної події) (Kawamura N. et al., 2001).

2.3.2.5 Опитувальник Бека для оцінювання рівня депресії (Beck's Depression Inventory, BDI)

Опитувальник був розроблений на основі клінічних спостережень симптомів пацієнтів, що зверталися по психіатричну допомогу та часто виявлялися у пацієнтів із депресією і нечасто у пацієнтів без депресії (Beck A.T. et al., 1961).

Опитувальник складається з 21 питання, що оцінюють за чотирибальною шкалою від 0 (відсутність симптомів) до 3 (виражені симптоми). Симптоми тривожності не оцінюються, але враховуються афективні, когнітивні, соматичні та вегетативні симптоми, що відповідають критеріям DSM-5 для великого депресивного розладу. Вища сума балів відповідає вираженості симптомів. Для респондентів без попереднього діагнозу сума балів вища за 20 свідчить про депресію.

У пацієнтів з діагностованою депресією сума 0-13 балів вказує на мінімальну депресію, 14-19 – легку депресію, 20-28 – помірну депресію, 29-63 – виражену депресію (Beck A.T. et al., 1996a). Валідність шкали Бека виявилася

надзвичайно високою: 0,92 для амбулаторних психіатричних пацієнтів і 0,93 для студентів коледжів (Beck A.T. et al., 1996b).

2.3.2.6 Опитувальник пацієнта про стан здоров'я (PHQ-9)

PHQ-9 – є інструментом первинної діагностики загальних ментальних розладів, що стосується депресії, в якому оцінюється кожний з 9 критеріїв DSM-5 за шкалою від 0 (зовсім немає) до 3 (майже кожен день). Сума балів 5, 10, 15 і 20 відповідає легкій, помірній, помірно вираженій і вираженій депресії. За даними повторного діагностичного інтерв'ю по розширених тестах, сума балів PHQ-9 ≥ 10 мала чутливість 88% і специфічність 88% для великого депресивного розладу (Kroenke K. et al., 2001).

2.3.2.7 Міссісіпська шкала для оцінки посттравматичних реакцій (цивільний і військовий варіанти)

Міссісіпська шкала для оцінки посттравматичних реакцій є самоопитувальником, що містить 35 питань для оцінки ПТСР, пов'язаного з бойовими діями, у військових. По кожному з питань респонденти дають відповідь за 5-бальною шкалою. Отримані бали підсумовуються (десять запитань при підрахунку мають зворотне оцінювання) і складають індекс вираженості симптомів ПТСР (від 35 до 175) (Keane T.M. et al, 1988). Порогові значення ймовірного ПТСР валідизовані для деяких контингентів, але не завжди можуть бути поширені на інші (Lyons J.A. et al., 1994).

На основі оригінального інструмента була також розроблена версія для цивільних, що охоплює інші (невійськові) психотравматичні події.

У цивільній версії замінені 11 питань і додані ще чотири для оцінки симптомів повторного переживання, психогенної амнезії, надмірної настороженості та гіперреактивності (Norris F.H. & Perilla J.L., 1996).

2.3.2.8 Монреальський когнітивний тест (MoCA)

MoCA (Montreal Cognitive Assessment) – це когнітивний тест з високою чутливістю і специфічністю для виявлення легких нейрокогнітивних розладів та/або легких когнітивних порушень (Nasreddine Z.S. et al., 2005). Тест проводиться до 15-20 хвилин і складається з 30-ти завдань для оцінки таких когнітивних доменів, як:

- візуально-просторова/виконавча функція;
- функція понятійного апарату;
- запам'ятовування;
- увага;
- мовлення;
- абстрактне мислення;
- довгострокова пам'ять;
- орієнтація (в часі, просторі).

Оцінку тесту здійснює тільки профільний фахівець; рекомендований пороговий рівень 26 балів, причому обов'язково враховувати рівень освіти пацієнта (Hobson J., 2015). При рекомендованому пороговому рівні 26 балів MoCA мав чутливість 97% щодо когнітивних порушень, але специфічність на рівні 35-50%. Проте при пороговому рівні 23 бали чутливість і специфічність виявилися відмінними – 96% і 95%, відповідно (Luis C.A et al., 2009).

Тест MoCa також є показовим при виявленні когнітивних порушень у пацієнтів з ПТСР (Prieto S. et al., 2022).

2.3.2.9 SCID-5 (Structured Clinical Interview for DSM-5)

SCID-5 є напівструктурованим посібником з інтерв'ю для постановки основних діагнозів DSM-5. Респондентами можуть бути як пацієнти психіатричних, так і загальномедичних закладів, а також особи, які не ідентифікують себе як пацієнти, зокрема учасники громадського опитування

щодо скринінгу психічних захворювань або члени сімей пацієнтів із розладами психіки.

SCID розбито на окремі модулі відповідно до категорій діагнозів. Здебільшого опитування починається з вступних запитань, які інтерв'юер може опустити, як недоцільні. Для будь-якого діагнозу симптоми кодуються як «наявні», «підпорогові» або «відсутні». Діагноз ПТСР виставляється згідно з відповідним алгоритмом (Green J.D. et al., 2017).

2.3.2.10 CAPS-5 (Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-5)

CAPS-5 – це структуроване діагностичне інтерв'ю, яке оцінює діагностичний статус і вираженість симптомів ПТСР. Розроблений в 1989 році в Національному центрі ПТСР, CAPS був валідизований і широко використовується в клінічних, дослідницьких та судових установах (Elhai J.D. et al., 2005). Інтерв'ю CAPS-5 наразі вважається референтним, золотим стандартом для діагностики та оцінки тяжкості ПТСР (Blevins C.A. , 2015).

Провідними особливостями CAPS-5 є:

- оцінювання всіх критеріїв ПТСР та пов'язаних з ним порушень функціонування;
- загальна оцінка тяжкості дистресу та вираженості симптомів, валідації відповідей та змін стану в динаміці;
- оцінювання як дихотомічно (наявність/відсутність), так і безперервно окремих симптомів та розладу в цілому;
- спеціальна оцінка частоти та інтенсивності симптомів;
- сформовані патерни поведінки та рейтингові шкали;
- визначення зв'язку із психотравмою окремих симптомів, які з'явилися ще до дії психотравматичних чинників або не пов'язуються пацієнтом з ним (наприклад, втрата інтересу до життя та зниження активності, відчуження, тривожність, зниження концентрації уваги і працездатності тощо).

CAPS-5 – це версія, яка оновлена задля оцінки вираженості симптомів ПТСР, що відповідають певним кластерам, визначеним у DSM-5 (Weathers F.W. et al., 2018, Безшейко В., 2016):

- Критерій В (симптоми інтрузії);
- Критерій С (симптоми уникнення);
- Критерій D (негативні думки та емоції);
- Критерій Е (симптоми надмірної реактивності);
- Критерій F позитивний (порушення впродовж одного місяця);
- Критерій G позитивний (порушення викликають або клінічно значущий дистрес, або функціональні розлади).

2.3.2.11. Опитувальник симптомів PCL-5

Цей опитувальник являє собою тест для самооцінки щодо 20 симптомів ПТСР згідно з DSM і, за потреби, може бути застосований для встановлення попереднього діагнозу ПТСР (Bovin M.J. et al., 2016; Безшейко В., 2016; Marx B.P. et al., 2022; Пророк Н., 2023).

Отже використання PCL-5 має низку цілей:

- Персональний скринінг щодо ПТСР
- Встановлення попереднього діагнозу ПТСР
- Моніторинг зміни симптомів впродовж і після лікування

PCL-5 містить 20 питань для оцінки наявності і тяжкості прояву 20 симптомів ПТСР, що відповідають критеріям В, С, D, Е згідно з DSM-5, за останній місяць. Вираженість кожного з симптомів оцінюється в балах від 0 (“зовсім ні”) до 4 (“дуже сильно”). Попередній діагноз ПТСР може бути встановлений за наявності суми таких критеріїв DSM-5:

- Критерій А – наявність психотравматичної події;
- Критерій В (симптоми інтрузії, питання 1-5) – відповідь ≥ 2 хоча б на одне з питань;

- Критерій С (симптоми уникнення, питання 6-7) – відповідь ≥ 2 хоча б на одне з питань;
- Критерій D (негативні думки та емоцій, питання 8-14) – відповідь ≥ 2 щонайменше на 2 з питань;
- Критерій E (симптоми надмірної реактивності, питання 15-20) – відповідь ≥ 2 щонайменше на 2 з питань.

Можлива загальна сума балів – від 0 до 80. Зміна загального підрахунку на 5-10 балів вважається як невинна, а на 10-20 – як клінічно значуща. За критерій ПТСР вважається поріг о 38 балів (Weathers F.W. et al., 2013, Безшейко В., 2016).

2.3.1.12 Психодіагностичний метод

Масштаб психодіагностичного обстеження визначався його метою:

- встановленням діагнозу (з оцінкою симптомів та синдромів);
- оцінкою відповіді на попередні лікувально-реабілітаційні інтервенції (за умови їх попереднього проведення);
- визначення мішеней для психокорекції/психотерапії та особистісних ресурсів, копінг-стратегій тощо;

Діагностика і втручання розглядалися з урахування часу, що пройшов з моменту психотравматичної події та появи перших симптомів, пов'язаних з травмою. Коморбідні психічні розлади оцінювалися відповідно до діагностичних критеріїв ICD-10/ICD-11 та DSM 5.

2.3.2.13 Соціально-демографічний метод

Соціально-демографічні характеристики досліджуваного контингенту (гендерно-вікова структура, соціальний статус, рівень прибутків, міграція, тощо) вивчалися в контексті впливу на ментальне здоров'я (Kokou-

Krolou C.K. et al., 2020), з використанням методики, яка описана в нещодавно опублікованому дослідженні, що демонструє зв'язок між соціально-демографічними факторами в умовах російської військової агресії в Україні та розвитком депресивного стану (Fel S. et al., 2023).

2.3.2.14 Методи статистичної обробки даних

Всі результати, як онлайн- (опитувальники у вигляді онлайн-форм), так і офлайн-тестування зводили до загальної бази даних, після чого здійснювали первинну обробку спеціалізованими програмами зі спеціально розробленими макрокомандами для підрахунку необхідних показників. Результати узагальнювали і підсумовували за допомогою інтерфейсу, що явним чином відрізняє наявні градації застосованих шкал оцінки (рисунок 2.2).

Отримані результати оброблялися методами варіаційної статистики (Aron A. et al., 2013) з використанням програмного забезпечення SPSS v21.0.

Для порівняння між двома групами використовували параметричний t-критерій Стьюдента-Фішера. При порівнянні понад двох груп використовували однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA). Для оцінки сумісної дії декількох чинників використовували багатфакторний дисперсійний аналіз (MANOVA). Розрахунок ризиків проводили за допомогою таблиць сполученості з використанням Mantel-Haenszel статистики (Somes G.W., 1986).

MoCA	PCL-5	Шкала IES-R Реакція на стресову ситуацію:				Опитувальник Бека (BDI) Інтенсивність депресії:	PHQ-9 Рівні тяжкості депресії:	Місісіпська шкала оцінювання ПТСР Рівні розладу адаптації:
						Нема	Депресії нема	Низький (норма)
						Помірно виражена	Легка («субклінічна») депресія	Знижений (окремі прояви невротичних розладів)
						Критичний рівень	Депресія помірної тяжкості	Середній (невротичні розлади)
						Явно виражена	Депресія середньої тяжкості	Підвищений (підозра на розвиток ПТСР)
							Тяжка депресія	
Σ	Σ	Σ	Вторгнення	Уникнення	Збудливість	Σ	Σ	Σ
25	39	45	23	10	12	31	14	102
23	34	56	12	22	22	38	15	132
25	44	64	23	23	18	32	21	105
27	21	77	30	24	23	34	18	113
25	46	61	24	19	18	39	14	135
23	43	30	8	12	10	25	10	116
27	10	2	0	2	0	2	2	71
28	23	9	2	2	5	12	10	76
21	40	67	19	29	19	12	11	101
27,5	32	39	19	12	8	17	10	84
26	38	48	18	16	14	15	5	78
21	28	23	7	5	11	10	5	80
27	25	39	6	19	14	5	6	85
19	31	64	21	17	26	33	13	99
22,5	15	15	4	5	6	5	2	67
26	27	37	17	14	6	11	6	99
23	22	56	14	22	20	10	13	91
25	31	58	8	26	24	5	4	71
29	19	4	0	2	2	11	6	82
28	32	27	13	5	9	15	8	106
29	57	88	35	31	22	34	21	136
25	66	94	29	33	32	32	20	153

Рисунок 2.2. Приклад вигляду інтерфейсу попередньої обробки даних анкетування з підрахунком балів по шкалах і виділенням рівня ризику ПТСР

РОЗДІЛ 3

ПТСР І СУПУТНІ З НИМ ДЕПРЕСИВНІ СИМПТОМИ У ОСІБ З РЕГІОНІВ, ЩО ЗНАЧНО ПОСТРАЖДАЛИ ВІД АГРЕСІЇ РФ

3.1 Перший етап тестування

3.1.1 Скринінгове тестування на ознаки ПТСР

При проведенні дослідження нами було виявлено, що серед усіх, хто звертався по допомогу до мобільних бригад психологів і психотерапевтів в тяжко уражених війною регіонах, значно переважали жінки (84% обстежених). Найбільшою мірою були представлені вікові групи 40-49 та 50-59 років (19,1% та 20,0% відповідно). Загалом близько 60% охоплених скринінговим обстеженням становили особи у віці до 60 років (таблиця 3.1).

Тож, виявлена більша схильність до звернень за допомогою у сфері ментального здоров'я цих демографічних категорій населення, імовірно через велику кількість значних поточних стресів та проблемних переживань кризових станів. До цього ж, такі показники вказують на більшу обізнаність цих категорій населення щодо необхідності психолого-психотерапевтичної допомоги та відкритість до неї.

Особи, які зверталися по допомогу, у половині випадків демонстрували прояви ПТСР. У середньому, по регіонах, охоплених дослідженням, ознаки, що дозволяють запідозрити ПТСР (не менше 44 балів за PCL-C), мали 24,7% (ДІ 95: 22,3% – 27,1%) обстежуваних різного віку та ознаки настороги щодо ПТСР (не менше 34 балів за PCL-C) мали 50,3% (ДІ 95: 47,5%-53,1%) обстежених.

Таблиця 3.1 – Результати скринінгу за опитувальником PCL-C

Вікова група	Чисельність		PCL-C ≥ 34		PCL-C ≥ 44	
	N	%	n	%	N	%
18 – 29	86	6,9	53	61,6	28	32,6
30 – 39	168	13,5	77	45,8	47	28,0
40 – 49	238	19,1	121	50,8	66	27,7
50 – 59	249	20,0	119	47,8	70	28,1
60 – 69	314	25,3	166	52,9	72	22,9
70 – 79	166	13,4	77	46,4	19	11,4
80 – 86	22	1,8	12	54,5	5	22,7
Разом	1243	100,0	625	50,3	307	24,7

Запит щодо допомоги лише частково відображав фактичну частоту ПТСР у вказаній популяції. Так серед пацієнтів вікової групи 40-59 років (39,1%), ознаки ПТСР були виявлені у приблизно 28% випадків. Натомість, хоча представники вікової групи 18-29 років складали лише 6,9%, поширеність ПТСР виявилася серед них найбільшою і становила 32,6%, а особи у віці 80-86, хоча становили лише 1,8% серед тих, хто звернувся, продемонстрували клінічно значущі ознаки ПТСР у 22,7% випадків.

Загалом, серед вікової категорії 18-59 років за результатами анкетування за допомогою опитувальника PCL-C: 28,2% набрали 44 і вище балів (далі – підозра на ПТСР) і 50,1 % – PCL-C (далі – насторога щодо ПТСР). Серед пацієнтів у віці 60 років та старше мала місце значно менша частота настороги щодо ПТСР (18,7%, $p < 0,05$), хоча її поширеність була практично такою самою (50,7%). Ця відмінність спостерігалася у порівнянні із сусідньою віковою

групою 50-59 років, у якій поширеність підозри на ПТСР становила 28,1 % ($p < 0,05$).

Серед пацієнтів у віці 30-59 років не було виявлено достовірних відмінностей у поширеності ознак, які б дозволяли запідозрити ПТСР, серед кожної з вікових груп (відповідно 30-39, 40-49 та 50-59 років). Натомість у віковій групі 18-29 років відзначалося різке підвищення частоти ознак настороги щодо ПТСР, яка сягала 61,6%, причому її середня частота становила 50,3 % ($p < 0,05$).

3.1.2 Співвідношення симптоматики ПТСР та депресивних проявів

Окремо у 764 респондентів вікової групи 18 – 59 років, у 605 з яких (79,1%) були виявлені ознаки ПТСР різного ступеня вираженості, було досліджено взаємозв'язок між результатами тестування за опитувальниками PCL-C та PHQ-9. Прояви депресії різного ступеню вираженості спостерігалися у переважної більшості осіб із ознаками ПТСР.

Лише 7,0% респондентів з ознаками настороги щодо ПТСР та 2,7% респондентів із клінічними проявами ПТСР (за PCL-C) не мали ознак депресії (таблиця 3.2).

На відміну від поширеності неускладненого ПТСР, за яким домінувала вікова група 18 – 29 років, вираженість додаткових клінічних проявів була більшою у віковій групі 30 – 39 років, де всі пацієнти з клінічними проявами ПТСР мали ознаки депресії різної тяжкості. Вони складали третину вибірки пацієнтів із тяжкою депресією (понад 20 балів за PHQ-9), причому ці результати не відрізнялися у підгрупах з підозрою на ПТСР та ознаками настороги щодо ПТСР (36,1% та 35,3% відповідно).

Таблиця 3.2 – Поширеність і тяжкість депресивних проявів у пацієнтів з підозрою на ПТСР (тестування за опитувальниками PCL-C та PHQ-9)

PHQ-9	Немає депресії, <5 балів		Легка депресія, 5 – 9 балів		Депресія помірної тяжкості, 10 – 14 балів		Депресія середньої тяжкості, 15 – 19 балів		Тяжка депресія, ≥20 балів	
Порогова сума балів за шкалою PCL-C: ≥34										
Вік	N	%	n	%	N	%	n	%	N	%
18 – 29	7	25,9	19	13,7	14	10,8	10	17,9	3	8,3
30 – 39	3	11,1	25	18,0	28	21,5	10	17,9	10	27,8
40 – 49	6	22,2	48	34,5	35	26,9	18	32,1	13	36,1
50 – 59	11	40,8	47	33,8	53	40,8	18	32,1	10	27,8
Разом: N=388	27	7,0	139	35,8	130	33,5	56	14,4	36	9,3
Порогова сума балів за шкалою PCL-C: ≥44										
Вік	N	%	n	%	N	%	N	%	N	%
18 – 29	1	16,7	7	15,6	8	9,5	9	18,8	3	8,8
30 – 39	0	0,0	7	15,6	22	26,2	8	16,7	9	26,5
40 – 49	3	50,0	16	35,5	19	22,6	15	31,2	12	35,3
50 – 59	2	33,3	15	33,3	35	41,7	16	33,3	10	29,4
Разом: N=217	6	2,8	45	20,7	84	38,7	48	22,1	34	15,7

Примітка. PHQ-9 – оцінка за шкалою Patient Health Questionnaire

Загалом, хоча прояви депресії середнього і високого ступеня тяжкості (15 та більше балів за PHQ-9) очікувано зустрічалися частіше у пацієнтів із

більшою вираженістю проявів ПТСР (9,3% проти 15,7% для значення 20 і більше балів та 14,4 проти 22,1% для значення 15-19 балів), розподіл пацієнтів з депресивними проявами зазначеної тяжкості за віком не відрізнявся у підгрупах настороги та клінічних проявів, тобто головні закономірності асоціації ПТСР та депресивної симптоматики проявлялися вже за ознак настороги щодо ПТСР, які за своєю вираженістю і клінічною картиною ще не дозволяли встановити діагноз цього розладу.

Оцінювання впливу ПТСР на депресивні розлади найбільш наочно ілюструє відношення шансів. Навіть за PCL-C-34 (насторога щодо ПТСР) ризик депресивних розладів підвищувався у понад 11 разів, а за клінічно значущого результату (44 і вище балів за PCL-C) ризик підвищувався у понад 15 разів. Пацієнти з клінічно значущими ознаками ПТСР наражалися на ризик розвитку депресії, що на 59,1% перевищував ризик у референтній групі. Загалом 46,8% випадків депресії були асоційовані з ПТСР навіть за помірно виражених ознак ПТСР («насторога»), у той час коли саме психотравмою були зумовлені ознаки депресії у 59,1% пацієнтів з клінічно значущими проявами ПТСР (таблиця 3.3).

Таблиця 3.3 – Ризик розвитку депресивних і тривожних розладів в залежності від наявності і тяжкості ПТСР

Групи порівняння	Відношення шансів (ДІ 95)	Різниця ризиків (ДІ 95)	P
PCL-C <34 та PHQ-9 ≥10	ref	ref	—
PCL-C ≥34 та PHQ-9 ≥10	11,5 (7,8 – 17,0)	46,8 (41,0 – 52,6)	<0,05
PCL-C ≥44 та PHQ-9 ≥10	15,4 (10,5 – 22,7)	59,1 (52,6 – 65,5)	<0,05

Примітка: ref – референтні показники

3.2 Поглиблене вивчення взаємозв'язку симптомів ПТСР та депресії за допомогою різних психометричних шкал

3.2.1 Тестування з використанням психодіагностичної шкали PCL-5

Серед 129 обстежених цивільних осіб у віці 18 – 60 років, які надали згоду на участь у подальшому дослідженні, а також проходження травмо-фокусованої психотерапії, переважну більшість складала жінки – 117 осіб (90,7%). Результати додатково тестування із верифікації ПТСР з використанням психодіагностичної шкали PCL-5 наведені в таблицях 3.4-3.5.

Кількісним критерієм імовірності розвитку ПТСР відповідно до цієї шкали вважалася порогова сума балів 38 і вище. Сумарна кількість пацієнтів, у яких результат тестування за PCL-5 перевищував вищевказаний діагностичний поріг, складала 49,6%. Хоча спостерігалася тенденція до більшого ризику розвитку ПТСР у жінок, ніж у чоловіків, статистично значимого рівня вона не набула (таблиця 3.4).

Таблиця 3.4 – Частота випадків верифікації ПТСР у чоловіків та жінок

Стать	Всіх		PCL-5 $\geq$ 38		PCL-5<38		Відношення шансів	P
	n	%	n	%	N	%	(ДІ 95)	
Чоловіки	12	9,3	3	2,3	9	7,0	ref	0,07
Жінки	117	90,7	61	47,3	56	43,4	3,3 (0,8 – 12,7)	
Разом	129	100	64	49,6	65	50,4	—	—

Примітка: ref – референтні показники

Як можна побачити із таблиці 3.5, розподіл обстежених за віковими групами також не виявив суттєвої різниці щодо імовірності розвитку ПТСР. Тож, залучення пацієнтів з окремими, більше або менше вираженими

ознаками ПТСР до більш цілеспрямованого тестування певною мірою виявляє однорідність проявів та тяжкості розладу у різних демографічних групах.

Таблиця 3.5 – Частота випадків верифікації ПТСР по вікових групах

Вік	Всіх		PCL-5 $\geq$ 38		PCL-5<38		P
	n	%	n	%	n	%	
18-30	37	28,7	18	13,9	19	14,8	>0,05
31-40	29	22,5	14	10,9	15	11,6	
41-50	33	25,6	18	13,9	15	11,6	
51-60	30	23,3	14	10,9	16	12,4	
Разом	129	100	64	49,6	65	50,4	—

3.2.2 Оцінка вираженості та структури реакції на психотравматичну подію з використанням шкали IES-R

Додаткова інформація про структуру стресової реакції була отримана тестування за шкалою IES-R. Хоча ця шкала не вважається основною у діагностиці та спостереженні симптомів ПТСР, тестування за допомогою неї ілюструє адаптивне і соціальне значення проявів ПТСР, а також дозволяє певною мірою прогнозувати відхилення у поведінці постраждалих та предиктори подальших клінічних проявів.

Результати оцінювання впливу стресової події, пов'язаної з військовою агресією РФ, викладені в таблиці 3.6, де наведено розподіл обстежених за загальною силою стресової реакції, а також середні оцінки за кожною із субшкал за симптомами: «вторгнення» (інтрузія – нав'язливі спогади про подію, нічні жахи, «флешбеки», дисоціативні включення), «уникнення» (реакції заціпеніння, уникнення почуттів, ситуацій і думок, пов'язаних із подією) та «гіперзбудливість» (гнівливність, дратівливність, настороженість, утруднена концентрація, експлозивність). Низький ступень реактивності зустрічався у 19,4% обстежених, помірна реакція – у 38,0%, а виражена реакція – у 42,6%.

Таблиця 3.6 – Реакція на психотравматичну подію за шкалою IES-R

Реакція (балів)	Низька (<30) n=25		Помірна (30-50) n=49		Виражена (≥50) n=55	
Субшкали IES-R	Середній бал за субшкалою					
	$\bar{x}$ (SD)	P_{1-2}	$\bar{x}$ (SD)	P_{2-3}	$\bar{x}$ (SD)	
Вторгнення	0,67 (0,20)	<0,001	1,98 (0,94)	<0,001	3,34 (0,87)	
Уникнення	0,68 (0,25)	<0,001	2,11 (0,91)	<0,001	2,67 (0,78)	
Збудливість	0,90 (0,46)	<0,001	2,14 (0,89)	<0,001	3,36 (0,84)	

Наочно структура реакції на психотравматичну подію представлена на діаграмі нижче (рисунок 3.1).

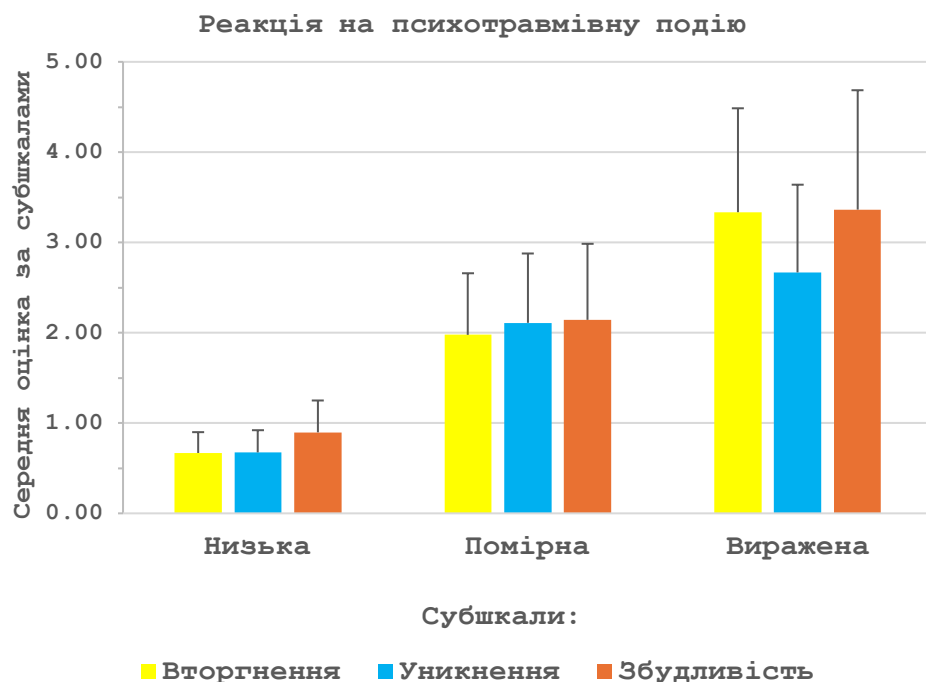


Рисунок 3.1 – Структура реакції на психотравматичну подію за результатами опитувальника IES-R- тесту серед осіб, що постраждали внаслідок військової агресії РФ

Середня поширеність основних компонентів клінічних симптомів достовірно зростає у міру підвищення сили реакції на психотравму. Поширеність усіх трьох компонентів зростає рівномірно аж до виникнення вираженої реакції: на цій стадії наочно починають превалювати прояви вторгнення та гіперзбудливості. Така динаміка може вказувати на більший ризик несприятливої поведінки у суспільстві, тобто збільшувати несприятливе соціальне значення ПТСР.

3.2.3 – Оцінка ризику розвитку супутньої депресії різної тяжкості за опитувальником Бека (BDI) на тлі ПТСР за результатами PCL-5 тесту

З усіх 129 обстежених у 83,7% були виявлені симптоми депресії, причому на тлі показника за PCL-5 38 і більше балів – у 96,9%, а на тлі PCL-5 нижче 38 балів – у 70,8% (таблиця 3.7).

Таблиця 3.7 – Частота депресії різного ступеня тяжкості на тлі ПТСР

BDI	Всіх		PCL-5 ≥ 38		PCL-5 < 38	
	n	%	n	%	n	%
≤ 9	21	16,3	2	1,6	19	14,7
10–18	50	38,8	19	14,7	31	24,0
19–29	35	27,1	26	20,1	9	7,0
≥ 30	23	17,8	17	13,2	6	4,7
Разом	129	100	64	49,6	65	50,4

Примітка. BDI – оцінка за шкалою Beck's Depression Inventory

При порівнянні результатів BDI на тлі підпорогового рівня PCL-5 та такого, що відповідає розвитку ПТСР, сумарний ризик депресивних розладів виявився в 14,5 разів більшим.

Крім того спільне використання психометричних шкал PCL-5 та BDI дало можливість провести оцінку ризиків виникнення депресивних симптомів на тлі ПТСР шляхом стратифікації отриманих даних за ступенем тяжкості проявів депресії (таблиця 3.8).

Таблиця 3.8 – Ризик розвитку депресивних симптомів різного ступеня тяжкості на тлі ПТСР за результатами BDI тесту

Групи порівняння		Відношення шансів (ДІ 95)	Різниця ризиків (ДІ 95)	P
PCL-5 ≥ 38 / PCL-5 < 38	BDI ≤ 9	ref	ref	—
	BDI [10–18]	5,8 (1,2 – 27,8)	28,5 (10,1 – 46,9)	<0,02
	BDI [19–29]	27,4 (5,3 – 141,8)	60,7 (41,0 – 80,5)	<0,001
	BDI ≥ 30	26,9 (4,8 – 151,7)	64,5 (43,8 – 87,2)	<0,001
	Сумарний ризик	Відношення шансів (ДІ 95)		<0,001
		Без поправки	МН-поправка	
		12,8 (5,1 – 32,2)	14,5 (5,5 – 37,8)	

Примітка. BDI – оцінка за шкалою Beck's Depression Inventory, ref – референтні показники, МН – Mantel-Haenszel статистика

Ризик депресії на тлі ПТСР, за застосування поправки Mantel-Haenszel виявлений на рівні, що у 14,5 перевищує ризик для пацієнтів без ПТСР. Ризик депресивних проявів помірної та значної тяжкості збільшувався приблизно у 27 разів, у порівнянні з ризиком легких проявів, що збільшується щ 5,8 разів. Використання методу Mantel-Haenszel виявило, що переважна більшість випадків середніх та тяжких проявів депресії (60,7% та 64,5% відповідно) асоційовані із ПТСР. Водночас, оскільки різниця між відношенням шансів, обчисленим без поправки та з поправкою з використанням Mantel-Haenszel статистики складає понад 13%, ступень тяжкості депресії є фактором, що необхідно враховувати при аналізі отриманих залежностей. Взаємний вплив

ПТСР та депресивних проявів різного ступеня тяжкості не дозволяє відокремити генезу кожного окремого симптому та приналежність його до симптомокомплексу ПТСР або депресивного розладу, а також первинність депресивних проявів або проявів ПТСР.

Тож, зв'язок ПТСР та депресивних проявів є переконливим, хоча є імовірність того, що особи з більшою схильністю до депресивних реакцій є більш вразливими до ПТСР тобто вплив двох розладів взаємним.

3.2.4 Оцінка ризику розвитку супутньої депресії різної тяжкості за опитувальником PHQ-9 на тлі ПТСР за результатами PCL-5 тесту

Тісний зв'язок депресивних проявів та ПТСР підтверджує також порівняльний аналіз результатів тестування за шкалами PCL-5 та PHQ-9. Слід підкреслити, що майже у всіх пацієнтів, відібраних на попередньому етапі дослідження, як група високого ризику щодо ПТСР, були депресивні прояви, у тому числі часто у тих, у кого за результатами подальшого обстеження ПТСР не був підтверджений. Так, серед тих, у кого пороговий рівень PCL-5 був перевищений, частка пацієнтів з пороговим значенням PHQ-9 тесту понад 5 балів складала 96,9%, а серед тих, хто мав суму балів PCL-5 нижче порогового рівня, – 75,4%, причому зі значною перевагою тяжкої форми у перших і легкої форми – у останніх (таблиця 3.9).

Сумарний ризик розвитку депресивних симптомів на тлі перевищення порогового значення PCL-5 був в 11,5 разів вище, ніж у тих, хто мав за оцінкою PCL-5 тесту менше 38 балів.

Для оцінки ризиків виникнення депресії різного ступеня тяжкості на тлі ПТСР, була проведена стратифікація отриманих даних за частотою тяжкості проявів депресії, результати якої наведені у таблиці 3.10.

Таблиця 3.9 – Частота і тяжкість депресії на тлі ПТСР за результатами PHQ-9 тесту

PHQ-9	Всіх		PCL-5 ≥ 38		PCL-5 < 38	
	n	%	n	%	N	%
≤ 4	18	14,0	2	1,6	16	12,4
5–9	30	23,3	11	8,5	19	14,7
10–14	42	33,3	20	16,3	22	17,1
15–19	28	20,9	21	15,5	7	5,4
≥ 20	11	8,5	10	7,8	1	0,8
Разом	129	100	64	49,6	65	50,4

Примітка. PHQ-9 – оцінка за шкалою Patient Health Questionnaire

Таблиця 3.10 – Ризик розвитку депресивних симптомів різного ступеня тяжкості на тлі ПТСР за результатами PHQ-9 тесту

Групи порівняння		Відношення шансів (ДІ 95)		Р
PCL-5 ≥ 38 / PCL-5 < 38 (ref)	PHQ-9 ≤ 4	ref		—
	PHQ-9 [5–9]	4,6 (0,9 – 24,0)		$> 0,05$
	PHQ-9 [10–14]	7,3 (1,4 – 35,7)		$< 0,01$
	PHQ-9 [15–19]	24,0 (4,4 – 131,5)		$< 0,001$
	PHQ-9 ≥ 20	80,0 (6,4 – 1001,5)		$< 0,001$
	Сумарний ризик	Відношення шансів (ДІ 95)		$< 0,001$
		Без поправки	МН-поправка	
		10,1 (4,4 – 23,1)	11,5 (4,8 – 27,5)	

Примітка. PHQ-9 – оцінка за шкалою Patient Health Questionnaire, ref – референтні показники, МН – Mantel-Haenszel статистика

Сукупні результати PCL-5 та PHQ-9 тестів продемонстрували підвищення ризику депресивних розладів на тлі ПТСР більш, ніж в 11 разів, причому ризик зростає від легкої до тяжкої форми, сягаючи за вираженої тяжкості депресії підвищення ризику у 80 разів та 77,5% рівня асоціації.

Як і в попередньому тестуванні з використанням PCL-5 та BDI тестів, різниця між нескоригованим сумарним ризиком і ризиком, обчисленим з поправкою Mantel-Haenszel, сягала майже 14%, що свідчить про суттєвий вплив ступеня тяжкості депресії. Використання методики PHQ-9 також підтвердило імовірність взаємного обтяження ПТСР та депресивних розладів іі можливу більшу вразливість до ПТСР пацієнтів зі схильністю до депресивних проявів.

3.2.5 Оцінка ризику розвитку супутньої депресії за опитувальником BDI на тлі розладу адаптації різного рівня за Міссісіпською шкалою

Співставлення результатів виявлення розладів адаптації за Міссісіпською шкалою дедалі розкриває механізм зв'язку між посттравматичними та депресивними проявами (таблиця 3.11).

Таблиця 3.11 – Частота депресії різного ступеня тяжкості за даними BDI тесту на тлі різних рівнів розладу адаптації за Міссісіпською шкалою

BDI (балів)	Рівні розладу адаптації					
	Знижений МШ [41–78] балів		Середній МШ [79–117] балів		Підвищений МШ ≥ 118 балів	
	п	%	п	%	п	%
≤ 9	10	7,6	11	8,5	—	—
10–18	5	3,8	44	34,0	1	0,8
19–29	1	0,8	25	19,4	9	6,7
≥ 30	—	—	9	6,7	14	10,9
Разом	16	12,4	89	69,0	24	18,6

Примітка. BDI – оцінка за шкалою Beck's Depression Inventory, МШ – оцінка за Міссісіпською шкалою

У всіх 129 обстежених осіб з імовірним ПТСР за результатами скринінгу, були виявлені розлади адаптації (поріг – 40 балів). Як видно з таблиці 3.11, найбільш поширеним виявилось поєднання середнього рівня розладу адаптації з помірно вираженою депресією (34,0%). Крайні значення (незначний розлад адаптації з легкою депресією, та навпаки, тяжкі прояви депресії та дезадаптації, зустрічалися рідше.

Враховуючи результати, наведені в таблиці 3.10, для оцінки ризиків розвитку депресивних симптомів різного ступеня, оцінюваних з використанням опитувальника Бека, проводили порівняння їх частоти на тлі зниженого та середнього рівнів розладу адаптації і середнього та підвищеного рівнів розладу адаптації за Міссісіпською шкалою (таблиця 3.12).

З таблиці 3.12 видно, що ступінь тяжкості депресії є суттєвим фактором впливу при порівнянні осіб зі середнім та зниженим рівнем адаптації (різниця 21% між сумарним результатом без поправки та з поправкою Mantel-Haenszel). При порівнянні підвищеного та середнього рівня дезадаптації за Міссісіпською шкалою різниця між сумарними показниками ризику критичного рівня та явно виражених симптомів депресії не була суттєвою (4,5%). Оцінка проявів обох розладів за двома найбільш диференційованими шкалами продемонструвала найбільш виражений ступінь зв'язку: середній рівень ризику депресії був у майже 39 разів вищий за вираженої дезадаптації. Ризик тяжкої депресії за шкалою Бека на тлі підвищеного або середнього рівня дезадаптації був у 85,6 разів вище референтного значення, а асоціація (різниця ризиків становила у цьому випадку 79,3%.

Таким чином, у міру посилення симптомів ПТСР, особливо таких, що відповідали середньому рівню дезадаптації за Міссісіпською шкалою, спостерігалось підвищення ризику прояву більш тяжких симптомів депресії.

Таблиця 3.12 – Ризик розвитку депресивних симптомів за даними BDI тесту на тлі різних рівнів розладу адаптації за Міссісіпською шкалою

Групи порівняння			Відношення шансів (ДІ 95)	Різниця ризиків (ДІ 95)	Р
Рівні розладу адаптації	середній / знижений (ref)	BDI ≤9	ref	ref	—
		BDI [10–18]	8,0 (2,3 – 28,2)	46,7 (20,6 – 72,8)	<0,001
		BDI [19–29]	22,7 (2,6 – 200,0)	60,4 (37,7 – 83,0)	<0,001
		BDI ≥30	н/в	45,0 (23,2 – 66,8)	<0,015
		Сумарний ризик	Відношення шансів (ДІ 95)		<0,001
			Без поправки	МН-поправка	
			11,8 (4,5 – 31,1)	14,3 (4,9 – 41,7)	
	підвищений / середній (ref)	BDI ≤9	ref	ref	—
		BDI [10–18]			
		BDI [19–29]	19,8 (2,4 – 164,9)	58,8 (37,6 – 79,9)	<0,001
		BDI ≥30	85,6 (10,0 – 732,8)	79,3 (64,0 – 94,5)	<0,001
		Сумарний ризик	Відношення шансів (ДІ 95)		<0,001
			Без поправки	МН-поправка	
			37,2 (8,3 – 166,0)	38,9 (8,6 – 176,8)	

Примітка. BDI – оцінка за шкалою Beck's Depression Inventory, ref – референтні показники, н/в – не визначено, МН – Mantel-Haenszel статистика

Як і під час застосування інших інструментів виявлення депресивних розладів, залучення додаткового інструменту оцінювання тяжкості ПТСР у вигляді Міссісіпської шкали виявило глибокий взаємний вплив депресивних та посттравматичних розладів. Оскільки і шкала Бека, і Міссісіпська шкала фокусуються на індивідуальних особливостях проявів обох розладів,

порівняльний аналіз результатів оцінювання їх поєднання, імовірно, демонструють найбільшу варіативність в залежності від внутрішньої особливості реагування людини на несприятливі події.

3.2.6 Оцінка ризику розвитку супутньої депресії за опитувальником PHQ-9 на тлі розладу адаптації різного рівня за Міссісіпською шкалою

Порівняння проявів дезадаптації та результатів PHQ-9 також свідчить на користь середніх проявів обох розладів. Найбільш частим серед обстежених осіб результатом (29,5%) було поєднання середнього рівня розладу адаптації за Міссісіпською шкалою з депресією помірної тяжкості (таблиця 3.13)

Таблиця 3.13 – Частота депресії різного ступеня тяжкості за даними PHQ-9 тесту на тлі різних рівнів розладу адаптації за Міссісіпською шкалою

PHQ-9 (балів)	Рівні розладу адаптації					
	Знижений МШ [41–78] балів		Середній МШ [79–117] балів		Підвищений МШ ≥ 118 балів	
	п	%	п	%	п	%
≤ 4	12	9,3	6	4,7	—	—
5–9	3	2,3	26	20,2	1	0,8
10–14	1	0,8	38	29,5	3	2,3
15–19	—	—	14	10,9	14	10,9
≥ 20	—	—	5	3,9	6	4,7
Разом	16	12,4	89	69,0	24	18,6

Примітка. PHQ-9 – оцінка за шкалою Patient Health Questionnaire, МШ – оцінка за Міссісіпською шкалою

Оцінка відповідних ризиків наведена в таблиці 3.14.

Таблиця 3.14 – Ризик розвитку депресії за результатами PHQ-9 тесту на тлі різних рівнів розладу адаптації за Міссісіпською шкалою

Групи порівняння			Відношення шансів (ДІ 95)	Різниця ризиків (ДІ 95)	Р
Рівні розладу адаптації	середній / знижений (ref)	PHQ-9 ≤4	ref	ref	—
		PHQ-9 [5–9]	17,3 (3,7 – 81,3)	61,3 (36,9 – 85,6)	<0,001
		PHQ-9 [10–14]	76,0 (8,3 – 695,8)	78,7 (61,0 – 96,4)	<0,001
		PHQ-9 [15–19]	н/в	70,0 (49,9 – 90,1)	<0,001
		PHQ-9 ≥20	н/в	45,5 (16,0 – 74,9)	<0,01
		Сумарний ризик	Відношення шансів (ДІ 95)		<0,001
	Без поправки		МН-поправка		
	41,5 (13,6 – 126,8)		46,1 (13,4 – 158,2)		
	підвищений / середній (ref)	PHQ-9 ≤4	ref	ref	—
		PHQ-9 [5–9]			
		PHQ-9 [10–14]	2,5 (0,25 – 25,5)	20,7 (-23,3 – 64,7)	>0,05
		PHQ-9 [15–19]	32,0 (3,8 – 267,6)	62,9 (44,6 – 81,2)	<0,001
		PHQ-9 ≥20	38,4 (3,8 – 389,7)	72,2 (44,0 – 100,4)	<0,001
		Сумарний ризик	Відношення шансів (ДІ 95)		<0,001
	Без поправки		МН-поправка		
	12,9 (3,7 – 44,9)		15,2 (4,2 – 54,4)		

Примітка. PHQ-9 – оцінка за шкалою Patient Health Questionnaire, ref – референтні показники, н/в – не визначено, МН – Mantel-Haenszel статистика

З даних таблиці видно, що на тлі середнього рівня розладу адаптації в порівнянні зі зниженим зростає ризик легкої депресії і депресії помірної тяжкості, тоді як на тлі підвищеного рівня розладу адаптації в порівнянні зі середнім – ризик депресії середньої тяжкості та важкої депресії. Значна різниця не скоригованого та скоригованого з використанням Mantel-Haenszel статистики значення сумарного відношення шансів також вказує на суттєвий вплив фактору тяжкості депресії, як на тлі середнього, так і на тлі підвищеного рівня розладу адаптації за Міссісіпською шкалою.

Таким чином, використання комплексу різноманітних психометричних тестів з високою специфічністю демонструє суттєве підвищення ризику депресивних розладів різної тяжкості в залежності від наявності й вираженості симптомів ПТСР. Несприятливий взаємний вплив (взаємне обтяження) посттравматичних та депресивних проявів варіюють у значній мірі, яка, вірогідно, є відображенням як тяжкості психотравматичної події, так і індивідуальної психоемоційної вразливості, схильності до депресивних реакцій.

РОЗДІЛ 4

КОГНІТИВНІ ПОРУШЕННЯ НА ТЛІ ПТСР І СУПУТНЬОЇ ДЕПРЕСІЇ
У ОСІБ З РЕГІОНІВ, ЩО ЗНАЧНО ПОСТРАЖДАЛИ ВІД АГРЕСІЇ РФ4.1 Когнітивні розлади на тлі симптомів ПТСР у осіб, що зазнали
психотравматичної події

Зниження когнітивної функції виявилось другим за частотою після депресивних симптомів супутнім проявом серед 129 обстежених у віці 18 – 60 років, які надали згоду на проведення травмо-фокусованої психотерапії. Когнітивні порушення були виявлені у 49,6% обстежених. Важливо, що навіть серед підгрупи пацієнтів, у яких подальше поглиблене дослідження не підтвердило ПТСР, 15,5% респондентів продемонстрували зниження когнітивної функції ($MoCA \leq 25$). Достовірних розбіжностей у частоті цих проявів в залежності від віку не спостерігалось (таблиця 4.1).

Таблиця 4.1 – Частота когнітивних порушень на тлі ПТСР у осіб
різного віку

Когнітивні функції	Групи за віком	Всіх		PCL-5 ≥ 38		PCL-5 < 38	
		N	%	n	%	N	%
MoCA ≤ 25	18–30	14	10,9	10	7,8	4	3,1
	31–40	12	9,3	8	6,2	4	3,1
	41–50	20	15,5	15	11,6	5	3,9
	51–60	18	14,0	11	8,5	7	5,4
	Разом	64	49,6	44	34,1	20	15,5
MoCA > 25	18–30	23	17,8	8	6,2	15	11,6
	31–40	17	13,2	6	4,7	11	8,5
	41–50	13	10,1	3	2,3	10	7,8
	51–60	12	9,3	3	2,3	9	7,0
	Разом	65	50,4	20	15,5	45	34,9

Для виявлення зв'язку зниження когнітивної функції з психотравматичною ситуацією і виключення модифікуючих факторів у вигляді статі та віку, проведено розрахунок ризику розвитку когнітивних порушень у пацієнтів з ПТСР в залежності від віку та статі (таблиця 4.2).

Таблиця 4.2 – Ризик розвитку когнітивних порушень на тлі ПТСР для різних вікових груп

Групи порівняння		Когнітивні порушення		Р
		МоСА ≤25 – наявні / МоСА >25 – немає		
Вплив	Групи за віком	Відношення шансів (ДІ 95)	Різниця ризиків (ДІ 95)	
PCL-5 ≥38 / PCL-5 <38 (ref)	18–30	4,7 (1,1 – 19,8)	34,5 (5,1 – 63,9)	<0,04
	31–40	3,7 (0,7 – 18,7)	30,5 (-3,8 – 64,7)	>0,05
	41–50	10,0 (1,9 – 51,5)	50,0 (20,6 – 79,4)	<0,004
	51–60	4,7 (0,9 – 23,7)	34,8 (2,4 – 67,3)	>0,05
	Сумарний ризик	Відношення шансів (ДІ 95)		<0,001
		Без поправки	МН-поправка	
		4,9 (2,3 – 10,4)	5,2 (2,4 – 11,4)	

Примітка: ref – референтні показники, МН – Mantel-Haenszel статистика

Статистично значуще підвищення ризиків когнітивних порушень та їхня асоційованість з фактором психотравматичної ситуації була виявлена у двох віддалених одна від одної вікових групах - 18–30 років і 41–50 років. Так пацієнти з ПТСР у віці 18–30 років з наражалися на майже в п'ять разів більший ризик когнітивних порушень, у пацієнтів у віці 41–50 років ризик був більший в 10 разів. З ПТСР було асоційовано 34,5 % когнітивних порушень у пацієнтів молодшої вікової групи, у пацієнтів 41-50 року різниця ризику становила 50%. Хоча відсутність вікового градієнту, тобто наступність

збільшення ризику у близьких вікових групах сама по собі свідчить про незалежність виявлених змін від інволюційних процесів, цей висновок додатково підтверджується і застосуванням статистики Mantel-Haenszel. Різниця сумарного відношення шансів між некоригованим і скоригованим з використанням Mantel-Haenszel статистики значенням, що склала близько 6%,%, свідчить про незначну модифікуючу силу впливу фактору віку на розвиток когнітивних порушень на тлі ПТСР, тобто дозволяє відокремити виявлені порушення від вікового зниження когнітивної функції.

Абсолютна і відносна частота чоловіків та жінок серед виявлених осіб з когнітивними порушеннями на тлі симптомів ПТСР за критеріями PCL-5 тесту наведена в таблиці 4.3. Когнітивні порушення, не залежно від наявності симптомів ПТСР, частіше зустрічалися у жінок, ніж у чоловіків (51,3% і 33,3%,%, відповідно), але ця різниця не була статистично значущою.

Таблиця 4.3 – Розподіл за статтю обстежених з когнітивними порушеннями на тлі ПТСР

Стать	Групи тестування	MoCA ≤ 25		MoCA > 25		Загальна частота когнітивних порушень, %
		N	%	n	%	
Чоловіки	PCL-5≥ 38	2	1,6	1	0,8	33,3
	PCL-5< 38	2	1,6	7	5,4	
Жінки	PCL-5≥ 38	42	32,6	19	14,7	51,3
	PCL-5< 38	18	14,0	38	29,5	
Разом	PCL-5≥ 38	44	34,1	20	15,5	P $> 0,05$
	PCL-5< 38	20	15,5	45	34,9	

Невелика частка чоловіків у групі обстежених не дозволяє оцінити достовірність даних, хоча і демонструє вдвічі більшу поширеність когнітивних порушень. Оскільки тестування проводилося лише серед пацієнтів, які дали

згоду на проведення тривалої травмо-фокусованої психотерапії, необхідно зважати на специфіку отриманих результатів.

Отримані у жінок результати переконливо свідчать про у 4,7 разів більший ризик когнітивної дисфункції на тлі ПТСР та асоційованість цих розладів з психотравмою у 36,7% випадків. Проте, враховуючи більший ризик зниження когнітивних функцій з віком у чоловіків виявлені у них несприятливі тенденції можуть також мати клінічне значення, що, ймовірно, буде підсилюватись із віком (таблиця 4.4).

Таблиця 4.4 – Ризик розвитку когнітивних порушень на тлі ПТСР у чоловіків та жінок

Групи порівняння		Когнітивні порушення		P
		MoCA ≤25 – наявні / MoCA >25 – немає		
Вплив	Групи за статтю	Відношення шансів (ДІ 95)	Різниця ризиків (ДІ 95)	
PCL-5 ≥38 / PCL-5 <38 (ref)	Чоловіки	7,0 (0,4 – 123,4)	44,4 (-15,4 – 104,3)	>0,05
	Жінки	4,7 (2,1 – 10,2)	36,7 (19,8 – 53,6)	<0,001
	Сумарний ризик	Відношення шансів (ДІ 95)		<0,001
		Без поправки	МН-поправка	
		5,0 (2,3 – 10,4)	4,8 (2,3 – 10,2)	

Примітка: ref – референтні показники, МН – Mantel-Haenszel статистика

У подальшому для обчислення ризиків розвитку когнітивних порушень на тлі ПТСР ми використовували результати всієї обстеженої когорти без поділу за статтю.

4.2 Когнітивні порушення на тлі ПТСР зі супутньою депресією за оцінкою з використанням різних психометричних шкал

Оскільки на тлі ПТСР підвищується також частота як депресивних симптомів, так і когнітивних порушень, ми проаналізували вплив супутньої депресії як потенційного модифікуючого фактору, використовуючи стратифікацію за тяжкістю депресії згідно критеріям опитувальників Бека і PHQ-9.

4.2.1 Тестування за шкалами PCL-5 і Beck's Depression Inventory

Частота когнітивних порушень на тлі ПТСР в залежності від тяжкості супутньої депресії і відповідні показники ризику наведені в таблицях 4.5 – 4.6.

Таблиця 4.5 – Частота когнітивних порушень на тлі ПТСР та депресії різного ступеня тяжкості за даними BDI тесту

Групи порівняння		MoCA ≤ 25		MoCA > 25	
		n	%	n	%
PCL-5 ≥ 38	BDI ≤ 9	—	—	2	1,6
	BDI [10–18]	14	10,9	5	3,9
	BDI [19–29]	18	14,0	8	6,2
	BDI ≥ 30	12	9,3	5	3,9
	Разом	44	34,1	20	15,5
PCL-5 < 38	BDI ≤ 9	2	1,6	17	13,2
	BDI [10–18]	10	7,8	21	16,3
	BDI [19–29]	4	3,1	5	3,9
	BDI ≥ 30	4	3,1	2	1,6
	Разом	20	15,5	45	34,9

Примітка. BDI – оцінка за шкалою Beck's Depression Inventory

Таблиця 4.6 – Ризик розвитку когнітивних порушень на тлі ПТСР та депресії різного ступеня тяжкості за даними BDI тесту

Групи порівняння		Когнітивні порушення		P
		MoCA ≤25 – наявні / MoCA >25 – немає		
Вплив	Симптоми депресії	Відношення шансів (ДІ 95)	Різниця ризиків (ДІ 95)	
PCL-5 ≥38 / PCL-5 <38 (ref)	BDI ≤9	(н/в)	-10,5 (-24,3 – 3,3)	>0,05
	BDI [10–18]	5,9 (1,7 – 20,9)	41,4 (15,7 – 67,2)	<0,005
	BDI [19–29]	2,8 (0,6 – 14,4)	24,8 (-12,2 – 61,8)	>0,05
	BDI ≥30	1,2 (0,2 – 8,8)	3,9 (-39,6 – 47,4)	>0,05
	Сумарний ризик	Відношення шансів (ДІ 95)		<0,015
		Без поправки	МН-поправка	
		5,0 (2,3 – 10,4)	3,2 (1,4 – 7,3)	

Примітка. BDI – оцінка за шкалою Beck's Depression Inventory, ref – референтні показники, н/в – не визначено, МН – Mantel-Haenszel статистика

З наведених у таблиці 4.6 даних видно, що достовірний вплив на розвиток когнітивних порушень на тлі ПТСР мала лише помірно виражена супутня депресія. Сумарний ризик розвитку когнітивних порушень на тлі депресивних розладів різної тяжкості збільшився у 3,2 рази (дані після застосування поправки Mantel-Haenszel). Суттєва різниця між первинним і отриманим з використанням Mantel-Haenszel статистики показниками сумарного ризику (36%) вказує на сильний вплив наявності супутньої депресії на розвиток когнітивних порушень на тлі ПТСР, тобто на неможливість відокремити фактор, який зіграв первинну роль у виникненні комплексного порушення у емоційній та когнітивній сфері.

4.2.2 Когнітивні порушення на тлі ПТСР зі супутньою депресією, що оцінювали за Опитувальником пацієнта про стан здоров'я (PHQ-9)

Результати аналізу впливу на розвиток когнітивних порушень ПТСР та супутньої депресії, що була виявлена за допомогою опитувальника PHQ-9, наведені в таблицях 4.7 – 4.8.

Таблиця 4.7 – Частота когнітивних порушень на тлі ПТСР та депресії різного ступеня тяжкості за даними PHQ-9 тесту

Групи порівняння		MoCA ≤ 25		MoCA > 25	
		N	%	n	%
PCL-5 ≥ 38	PHQ-9 ≤ 4	1	0,8	1	0,8
	PHQ-9 [5–9]	3	2,3	8	6,2
	PHQ-9 [10–14]	15	11,6	5	3,9
	PHQ-9 [15–19]	17	13,2	4	3,1
	PHQ-9 ≥ 20	8	6,2	2	1,6
	Разом	44	34,1	20,0	15,5
PCL-5 < 38	PHQ-9 ≤ 4	3	2,3	13	10,1
	PHQ-9 [5–9]	6	4,7	13	10,1
	PHQ-9 [10–14]	8	6,2	14	10,9
	PHQ-9 [15–19]	3	2,3	4	3,1
	PHQ-9 ≥ 20	—	—	1	0,8
	Разом	20	15,5	45,0	34,9

Примітка. PHQ-9 – оцінка за шкалою Patient Health Questionnaire

Таблиця 4.8 – Ризик розвитку когнітивних порушень на тлі ПТСР та депресії різного ступеня тяжкості за даними PHQ-9 тесту

Групи порівняння		Когнітивні розлади		P
		MoCA ≤25 – наявні / MoCA >25 – немає		
Вплив	Симптоми депресії	Відношення шансів (ДІ 95)	Різниця ризиків (ДІ 95)	
PCL-5 ≥38 / PCL-5 <38 (ref)	PHQ-9 ≤4	4,3 (0,2 – 90,9)	31,3 (-40,6 – 103,1)	>0,05
	PHQ-9 [5–9]	0,8 (0,2 – 4,2)	-4,3 (-37,9 – 29,3)	>0,05
	PHQ-9 [10–14]	5,3 (1,4 – 19,9)	38,6 (11,0 – 66,3)	<0,015
	PHQ-9 [15–19]	5,7 (0,9 – 36,1)	38,1 (-2,2 – 78,4)	>0,05
	PHQ-9 ≥20	н/в	80,0 (55,2 – 104,8)	>0,05
	Сумарний ризик	Відношення шансів (ДІ 95)		<0,007
		Без поправки	МН-поправка	
		5,0 (2,3 – 10,4)	3,2 (1,4 – 73)	

Примітка. PHQ-9 – оцінка за шкалою Patient Health Questionnaire, ref – референтні показники, н/в – не визначено, МН – Mantel-Haenszel статистика

Дані про ризик, отримані за цією психометричною шкалою повторювали дані, отримані зі застосуванням шкали Бека. Так само, достовірний вплив на розвиток когнітивних розладів на тлі ПТСР мала лише помірно виражена супутня депресія. Дані про сумарний ризик повторювали числові результати, отримані при аналізі тестування за шкалою Бека навіть з більшою достовірністю ($P < 0,007$). Отримані результати також свідчать про достовірний вплив супутньої депресії помірної тяжкості на розвиток когнітивних розладів на тлі ПТСР.

4.2.3 Когнітивні порушення на тлі розладу адаптації та супутньої депресії, що оцінювали за Міссісіпською шкалою та шкалою Бека (BDI)

Відносна частота когнітивних порушень неухильно збільшувалася зі збільшенням тяжкості розладу адаптації (рисунок 4.1).

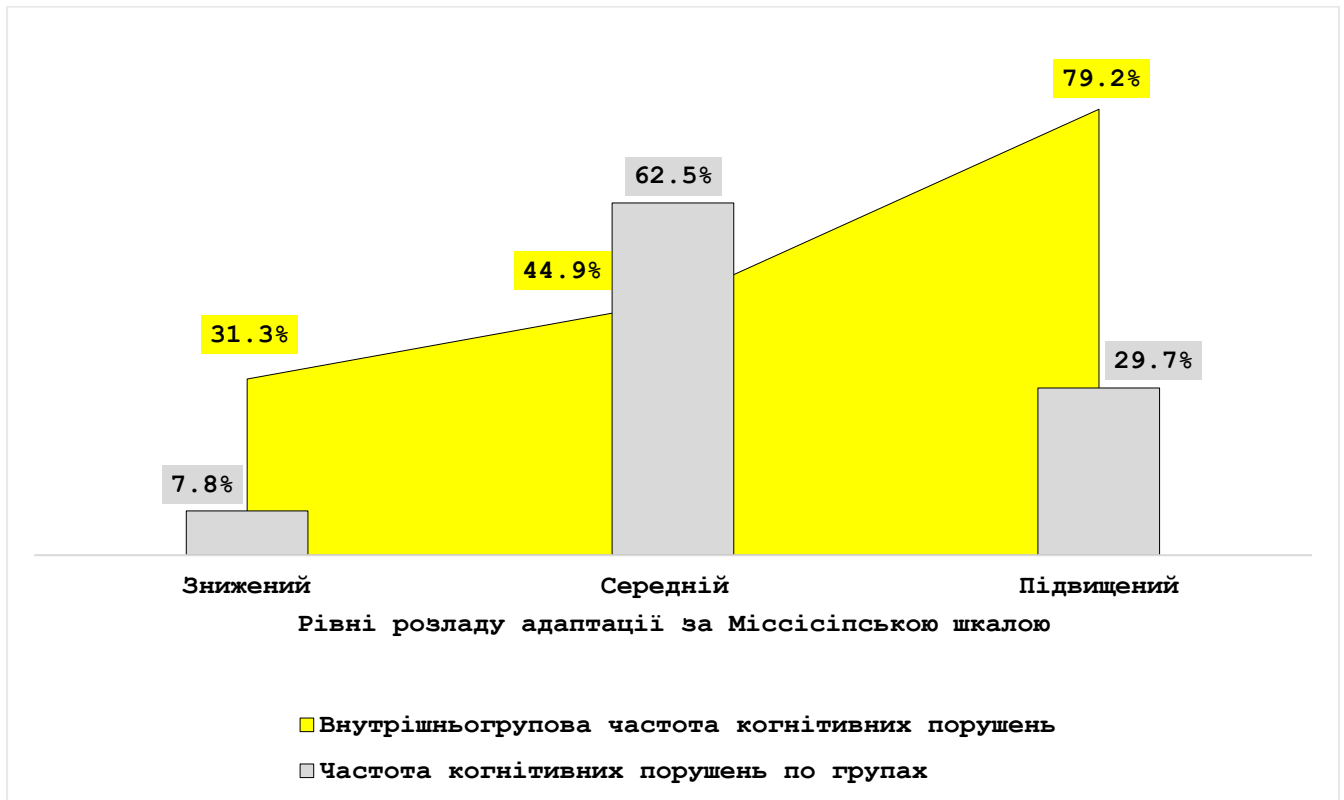


Рисунок 4.1 – Відносна частота когнітивних порушень на тлі різної реакції на психотравматичну подію

Співставлення рівню депресії за шкалою Бека, тяжкість рівню розладу адаптації та прояву когнітивних порушень вказує на те, що переважна більшість випадків когнітивних порушень на тлі депресії припадає на середній рівень розладу адаптації за Міссісіпською шкалою (таблиця 4.9).

Таблиця 4.9 – Частота когнітивних порушень на тлі різних рівнів розладу адаптації та депресії різного ступеня тяжкості за даними BDI тесту

Групи порівняння			MoCA ≤25		MoCA >25	
			N	%	N	%
Рівні розладу адаптації за Міссісіпською шкалою	Знижений	BDI ≤9	2	1,6	8	6,2
		BDI [10–18]	2	1,6	3	2,3
		BDI [19–29]	1	0,8	0	0,0
		BDI ≥30	—	—	—	—
		Разом	5	3,9	11	8,5
	Середній	BDI ≤9	1	0,8	11	8,5
		BDI [10–18]	20	15,5	23	17,8
		BDI [19–29]	13	10,1	12	9,3
		BDI ≥30	6	4,7	3	2,3
		Разом	40	31,0	49	38,0
	Підвищений	BDI ≤9	—	—	—	—
		BDI [10–18]	1	0,8	—	—
		BDI [19–29]	8	6,2	1	0,8
		BDI ≥30	10	7,8	4	3,1
		Разом	19	14,7	5	3,9

Примітка. BDI – оцінка за шкалою Beck's Depression Inventory

На тлі середнього рівня розладу адаптації за Міссісіпською шкалою продемонстрована переконлива залежність ризику когнітивних порушень від ступеня тяжкості депресії (таблиця 4.10). Натомість збільшення ризику когнітивних розладів и як на тлі зниженого, так і підвищеного рівня розладу адаптації виявилося недостовірним.

Таблиця 4.10 – Ризик розвитку когнітивних порушень на тлі середнього рівня розладу адаптації в залежності від тяжкості депресії за BDI тестом

Групи порівняння		Когнітивні порушення		Р
		MoCA ≤ 25 – наявні / MoCA > 25 – немає		
МШ	Симптоми депресії	Відношення шансів (ДІ 95)	Різниця ризиків (ДІ 95)	
Середній рівень розладу адаптації	BDI ≤ 9	ref	ref	
	BDI [10–18]	9,6 (1,1 – 80,7)	38,2 (16,6 – 59,8)	<0,02
	BDI [19–29]	11,9 (1,3 – 106,7)	43,7 (18,6 – 68,7)	<0,015
	BDI ≥ 30	22,0 (1,9 – 260,7)	58,3 (23,8 – 92,9)	<0,005
	Сумарний ризик	Відношення шансів (ДІ 95)		<0,001
		Без поправки	МН-поправка	
		11,3 (3,2 – 39,9)	12,4 (3,3 – 46,7)	

Примітка. МШ – Міссісіпська шкала оцінювання, BDI – оцінка за шкалою Beck's Depression Inventory, ref – референтні показники, МН – Mantel-Haenszel статистика

Отже, на тлі середнього рівня розладу адаптації (79 – 117 балів за Міссісіпською шкалою) ризик розвитку когнітивних порушень зростає у міру наростання тяжкості супутньої депресії, сягаючи 22-разового відношення шансів та ймовірної частоти прояву на 58,3% відсотків вищий, ніж у осіб без депресії. Сумарний ризик розрахований за Mantel-Haenszel статистикою майже на 10% перевищує цей показник без поправки, тому ступінь тяжкості супутньої депресії є значущим фактором впливу на розвиток когнітивних порушень на тлі симптомів ПТСР.

4.2.4 Когнітивні порушення на тлі розладу адаптації та супутньої депресії, що оцінювали за Міссісіпською шкалою та шкалою PHQ-9

Близькі до викладених в пункті 4.2.3 результати отримані також при використанні для оцінки тяжкості депресії шкали PHQ-9 (таблиці 4.11–4.12).

Таблиця 4.11 – Частота когнітивних порушень на тлі різних рівнів розладу адаптації та депресії різної тяжкості за даними PHQ-9 тесту

Групи порівняння			MoCA ≤ 25		MoCA > 25	
			n	%	n	%
Рівні розладу адаптації за Міссісіпською шкалою	Знижений	PHQ-9 ≤ 4	3	2,3	9	7,0
		PHQ-9 [5–9]	2	1,6	1	0,8
		PHQ-9 [10–14]	—	—	1	0,8
		PHQ-9 [15–19]	—	—	—	—
		PHQ-9 ≥ 20	—	—	—	—
		Разом	5	3,9	11	8,5
	Середній	PHQ-9 ≤ 4	1	0,8	5	3,9
		PHQ-9 [5–9]	7	5,4	19	14,7
		PHQ-9 [10–14]	20	15,5	18	14,0
		PHQ-9 [15–19]	8	6,2	6	4,7
		PHQ-9 ≥ 20	4	3,1	1	0,8
		Разом	40	31,0	49	38,0
	Підвищений	PHQ-9 ≤ 4	—	—	—	—
		PHQ-9 [5–9]	—	—	1	0,8
		PHQ-9 [10–14]	3	2,3	—	—
		PHQ-9 [15–19]	12	9,3	2	1,6
		PHQ-9 ≥ 20	4	3,1	2	1,6
		Разом	19	14,7	5	3,9

Примітка. PHQ-9 – оцінка за шкалою Patient Health Questionnaire (Опитувальник пацієнта про стан здоров'я)

Таблиця 4.12 – Ризик розвитку когнітивних порушень на тлі середнього рівня розладу адаптації в залежності від тяжкості депресії за PHQ-9 тестом

Групи порівняння		Когнітивні порушення		P
		MoCA ≤25 – наявні / MoCA >25 – немає		
МШ	Симптоми депресії	Відношення шансів (ДІ 95)	Різниця ризиків (ДІ 95)	
Середній рівень розладу адаптації	PHQ-9 ≤4	ref	ref	
	PHQ-9 [5–9]	1,8 (0,2 – 49,7)	10,2 (-24,1 – 44,6)	>0,05
	PHQ-9 [10–14]	5,6 (0,6 – 52,2)	36,0 (2,2 – 59,7)	>0,05
	PHQ-9 [15–19]	6,7 (0,6 – 73,0)	40,5 (1,0 – 80,0)	>0,05
	PHQ-9 ≥20	20,0 (0,9 – 429,9)	63,3 (17,3 (109,4)	<0,05
	Сумарний ризик	Відношення шансів (ДІ 95)		<0,01
		Без поправки	МН-поправка	
		4,4 (1,4 – 14,1)	5,2 (1,5 – 17,4)	

Примітка. МШ – Міссісіпська шкала оцінювання, PHQ-9 – оцінка за шкалою Patient Health Questionnaire, ref – референтні показники, МН – Mantel-Haenszel статистика

Важливо відмітити, що, на відміну від двохфакторного порівняльного аналізу (співставлення ризику розвитку когнітивних порушень на тлі депресії виявленої з використанням шкал PHQ-9 і Бека) додання третього фактору у вигляді оцінки порушень адаптації за Міссісіпською шкалою виявило набагато більшу чутливість шкали Бека до виявлення ризику розвитку когнітивних порушень: за шкалою Бека сумарний ризик, розрахований за Mantel-Haenszel статистикою становив 12,4, у порівнянні з ризиком 5,2 розрахованим для PHQ-9.

Таким чином, у осіб, що зазнали психотравматичної події пов'язаної з військовою агресією РФ проти України, на тлі симптомів ПТСР розвиваються

депресивні й когнітивні розлади, причому тяжкість супутньої депресії є фактором, що впливає на частоту проявів когнітивних розладів. Максимальні зміни когнітивних функцій реєструються на тлі помірної вираженості депресивних проявів та порушень адаптації і потім вже не посилюються зі збільшенням тяжкості зазначених проявів.

4.3 Кластерна структура когнітивних порушень на тлі ПТСР

Викладені нижче результати охоплюють оцінки по шістьох субшкалах тесту МоСА, а саме: «Зорово-просторова», «Увага», «Мова», «Абстракція», «Пам'ять», «Орієнтація».

4.3.1 Кластерна структура когнітивних порушень, виявлених на тлі симптомів ПТСР, що оцінювалися за допомогою PCL-5 тесту

Середні оцінки за кожною з субшкал та достовірність і величина різниці (коефіцієнт *Cohen's d*) при порівнянні з відповідними максимальними оцінками викладені в таблицях 4.13 – 4.14.

Як видно з даних, наведених в таблиці 4.13, навіть в групі обстежених без когнітивних порушень і на тлі прояву симптомів ПТСР нижче порогового рівня, всі середні оцінки статистично відрізнялися від відповідних максимумів по субшкалах. Проте різниця між групами зі збереженим та зниженим рівнем когнітивних функцій полягала у розмірі ефекту по кожній з субшкал.

Проведений MANOVA аналіз для порівняння груп зі збереженими та зниженими когнітивними функціями на тлі підпорогового значення оцінки за PCL-5 тестом, продемонстрував статистично значущу середнього рівня міжгрупову різницю:

$$F(14, 118) = 5.35, p < 0.001, \text{ Pillai's } V = 0.777, \text{ partial } \eta^2 = 0.39.$$

Таблиця 4.13 – Частота розвитку когнітивних порушень на тлі підпорогового рівня оцінки за PCL-5 тестом

Групи порівняння	Субшкали оцінки когнітивних функцій					
	Зорово-просторова	Увага	Мова	Абстракція	Пам'ять	Орієнтація
	$\bar{x}$ (SD)					
Максимум балів	5,0	6,0	3,0	2,0	5,0	6,0
PCL-5<38, MoCA≤25	3,3 (0,8)	4,8 (0,9)	1,2 (0,9)	1,2 (0,7)	2,8 (1,5)	5,7 (0,6)
* <i>P</i>	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,035
* <i>Cohen's d</i>	2,2	1,4	2,1	1,1	1,4	0,5
PCL-5<38, MoCA>25	4,6 (0,6)	5,2 (0,7)	2,6 (0,5)	1,8 (0,5)	4,3 (0,8)	5,9 (0,3)
* <i>P</i>	<0,001	<0,001	<0,001	<0,003	<0,001	<0,05
* <i>Cohen's d</i>	0,7	1,2	0,7	0,5	0,9	0,3
** <i>P</i>	<0,001	>0,05	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05
** <i>Cohen's d</i>	0,2	0,1	0,2	0,1	0,2	0,1

* – значення відносно максимуму балів для субшкали,

** – значення між двома групами

В групах обстежених зі збереженими та зниженими когнітивними функціями на тлі симптомів ПТСР (таблиця 4.14) всі середні значення для кожної з субшкал також достовірно відрізнялися від максимальних. MANOVA аналіз продемонстрував статистично значущу середнього рівня міжгрупову різницю:

$$F(14, 116) = 3.6, p < .001, Pillai's V = 0.606, partial \eta^2 = .3.$$

Проте різниця величини ефекту по групах виявилася значно більшою, ніж в когорті з підпороговим рівнем PCL-5 (таблиці 4.13 – 4.14, значення графі **Cohen's *d*).

Таблиця 4.14 – Частота розвитку когнітивних порушень на тлі надпорогового рівня оцінки за PCL-5 тестом

Групи порівняння	Субшкали оцінки когнітивних функцій					
	Зорово-просторова	Увага	Мова	Абстракція	Пам'ять	Орієнтація
	$\bar{x}$ (SD)					
Максимум балів	5,0	6,0	3,0	2,0	5,0	6,0
PCL-5 ≥ 38 , MoCA ≤ 25	3,5 (1,0)	4,7 (1,0)	1,7 (0,9)	1,4 (0,7)	3,0 (1,4)	5,7 (0,5)
* <i>P</i>	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
*Cohen's <i>d</i>	1,5	1,3	1,4	0,9	1,4	0,6
PCL-5 ≥ 38 , MoCA >25	4,4 (0,8)	5,7 (0,6)	2,5 (0,8)	1,8 (0,4)	4,2 (0,8)	6,0 (0,2)
* <i>P</i>	<0,004	<0,04	<0,015	<0,04	<0,001	>0,05
*Cohen's <i>d</i>	0,7	0,5	0,6	0,5	1,0	0,0
** <i>P</i>	<0,002	<0,001	<0,002	<0,02	<0,001	<0,025
**Cohen's <i>d</i>	0,9	1,2	0,9	0,7	1,1	0,7

* – значення відносно максимуму балів для субшкали,

** – значення між двома групами

Порівняння між двома відповідними групами різних когорт (з підпороговим та надпороговим значенням PCL-5) не виявили статистично достовірної різниці, крім однієї з субшкал в кожному випадку:

– для $MoCA > 25$

MANOVA тест продемонстрував статистично не значущу дуже маленьку різницю ($F(14, 118) = 0.61, p = 0.852, \text{Pillai's } V = 0.135, \text{partial } \eta^2 = 0.068$), крім субшкали «Увага», за якою середня оцінка вище в когорті з надпороговим значенням PCL-5 ($5,7 \pm 0,6$ проти $5,2 \pm 0,7, P < 0,009$);

– для $MoCA \leq 25$

MANOVA тест продемонстрував статистично не значущу дуже маленьку різницю ($F(14, 116) = 0.43, p = .961, \text{Pillai's } V = 0.0994, \text{partial } \eta^2 = .05$), крім субшкали «Мова», за якою середня оцінка вище також в когорті з надпороговим значенням PCL-5 ($1,7 \pm 0,9$ проти $1,2 \pm 0,9, P < 0,03$).

Наведені дані імовірно вказують на зниження на тлі ПТСР вихідного рівня когнітивних функцій, як в тих пацієнтів, хто набув сумарного рівня оцінки за шкалою MoCA ≤ 25 балів, так і для тих в кого він залишився в межах норми.

4.3.2 Кластерна структура когнітивних порушень на тлі симптомів ПТСР та супутньої депресії, що оцінювалися за PCL-5 та PHQ-9 тестами

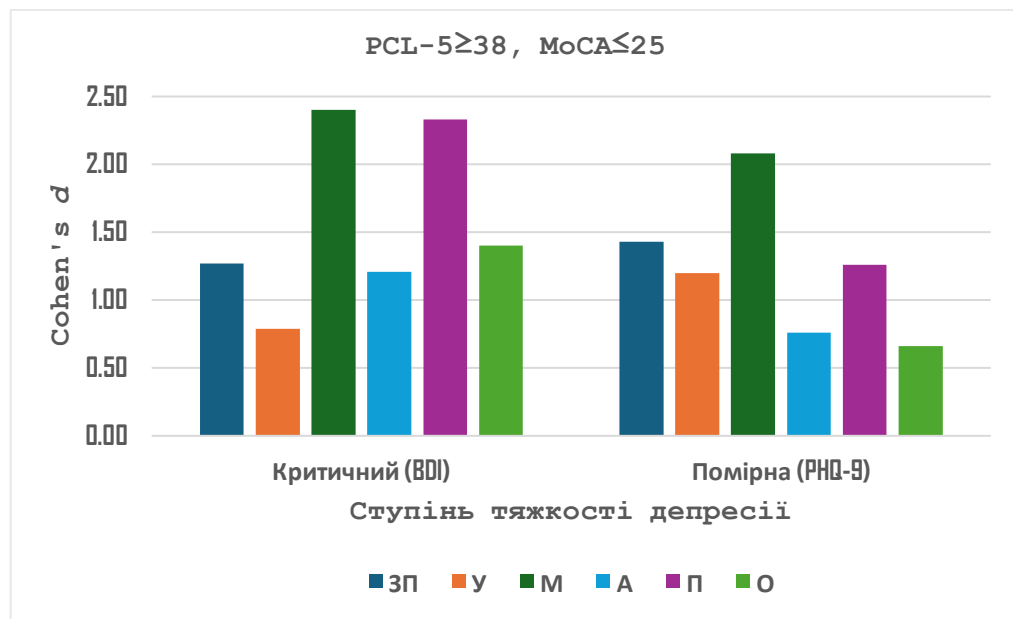
Оскільки достовірне підвищення ризиків когнітивних порушень на тлі надпорогового рівня $PCL-5 \geq 38$ під впливом супутньої депресії (таблиця 4.6 і таблиця 4.8) спостерігалось при її середніх ступенях, що оцінювалися за шкалою Бека о 19 – 29 балів та за шкалою PHQ-9 оо 10 – 14 балів, ми провели порівняння кластерної структури цих порушень саме для зазначених випадків. За критерій впливу супутньої депресії на розвиток когнітивних порушень брали величину ефекту (*Cohen's d*) зниження середньої оцінки відносно максимуму по кожній зі субшкал MoCA (таблиця 4.15, рисунок 4.2).

Таблиця 4.15 – Оцінка порушень когнітивних функцій за субшкалами МоСА під впливом депресії на тлі ПТСР ($PCL-5 \geq 38$, $MoCA \leq 25$)

Групи порівняння $MoCA \leq 25$ на тлі $PCL-5 \geq 38$	Субшкали оцінки когнітивних функцій, $\bar{x}$ (SD)					
	Зорово-просторова	Увага	Мова	Абстракція	Пам'ять	Орієнтація
Максимум	5,0	6,0	3,0	2,0	5,0	6,0
BDI [19–29]	3,2 (1,4)	5,0 (1,3)	1,8 (0,5)	1,3 (0,6)	3,1 (0,8)	5,3 (0,5)
*<i>P</i>	<0,003	<0,03	<0,001	<0,004	<0,001	<0,002
*<i>Cohen's d</i>	1,27	0,79	2,40	1,21	2,33	1,40
PHQ-9 [10–14]	3,2 (1,3)	4,9 (1,0)	1,3 (0,8)	1,4 (0,8)	2,6 (1,9)	5,6 (0,7)
*<i>P</i>	<0,001	<0,001	<0,001	<0,015	<0,001	<0,03
*<i>Cohen's d</i>	1,43	1,20	2,08	0,76	1,26	0,66

Примітка. PHQ-9 – оцінка за шкалою Patient Health Questionnaire

* – значення відносно максимуму балів для субшкали



Примітка. Субшкали MoCA: ЗП – зорово-просторова, У – увага, М – мова, А – Абстракція, П – пам'ять, О – орієнтація

Рисунок 4.2 – Кластерна структура когнітивних порушень на тлі ПТСР та депресії, оціненої за шкалами BDI і PHQ-9.

З наведених результатів видно, що під впливом супутньої депресії помірного рівня превалює розлад кластера «Мова», тоді як при більш тяжкій супутній депресії превалюють вже два кластери – «Мова» і «Пам'ять».

4.3.3 Кластерна структура когнітивних порушень під впливом депресії на тлі розладу адаптації, що оцінювали за Міссісіпською шкалою

Ми проаналізували кластерну структуру когнітивних порушень під впливом депресії різного ступеня, виходячи з того, що ризик їх розвитку статистично достовірно зростає тільки на тлі середнього рівня розладу адаптації за Міссісіпською шкалою (79 – 117 балів).). За критерій впливу супутньої депресії, тяжкість якої оцінювали за BDI і PHQ-9 шкалами, так само (дивись пункт 4.3.2)) брали величину ефекту (*Cohen's d*) зниження середньої оцінки відносно максимуму по кожній із субшкал MoCA (таблиці 4.16 – 4.17).

Таблиця 4.16 – Частота порушень когнітивних функцій на тлі розладу адаптації та супутньої депресії (оцінка за Міссісіпською та BDI шкалами)

Групи порівняння: MoCA $\leq$ 25 на тлі МШ [79–117]	Субшкали оцінки когнітивних функцій, $\bar{x}$ (SD)					
	Зорово-просторова	Увага	Мова	Абстракція	Пам'ять	Орієнтація
Максимум	5,0	6,0	3,0	2,0	5,0	6,0
BDI [10–18]	3,4 (0,8)	4,8 (0,9)	1,5 (1,0)	1,4 (0,5)	2,7 (1,5)	5,6 (0,5)
*P	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,003
*Cohen's d	1,94	1,31	1,51	1,13	1,60	0,77
BDI [19–29]	3,5 (1,1)	4,9 (0,9)	1,5 (0,9)	1,3 (0,8)	2,9 (1,3)	5,4 (0,8)
*P	<0,001	<0,001	<0,001	<0,006	<0,001	<0,015
*Cohen's d	1,30	1,28	1,75	0,92	1,60	0,80
BDI $\geq$30	3,3 (1,2)	5,0 (1,1)	1,7 (0,8)	1,0 (0,6)	2,3 (1,9)	6,0 (0,0)
*P	<0,015	<0,05	<0,006	<0,006	<0,01	—
*Cohen's d	1,38	0,91	1,63	1,58	1,43	—

Примітка. МШ – Міссісіпська шкала, BDI – шкала Beck's Depression Inventory

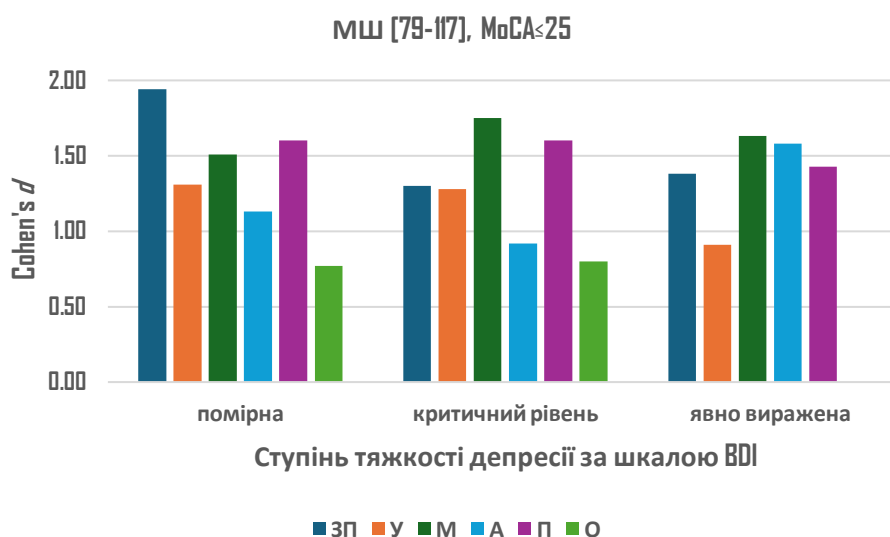
* – значення відносно максимуму балів для субшкали

Таблиця 4.17 – Частота порушень когнітивних функцій на тлі розладу адаптації та супутньої депресії (оцінка за Міссісіпською та PHQ-9 шкалами)

Групи порівняння: MoCA $\leq$ 25 на тлі МШ [79–117]	Субшкали оцінки когнітивних функцій, $\bar{x}$ (SD)					
PHQ-9 [5–9]	3,3 (0,8)	4,7 (1,1)	1,6 (1,1)	1,4 (0,5)	3,0 (0,8)	5,6 (0,5)
* <i>P</i>	<0,001	<0,015	<0,01	<0,02	<0,001	>0,05
* <i>Cohen's d</i>	2,27	1,16	1,26	1,07	2,45	0,80
PHQ-9 [10–14]	3,4 (0,9)	4,9 (0,8)	1,4 (0,9)	1,3 (0,7)	2,7 (1,8)	5,7 (0,6)
* <i>P</i>	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,02
* <i>Cohen's d</i>	1,77	1,40	1,89	1,07	1,30	0,60
PHQ-9 [15–19]	3,9 (0,8)	4,8 (1,0)	1,8 (0,7)	1,4 (0,5)	2,8 (1,3)	5,6 (0,5)
* <i>P</i>	<0,005	<0,008	<0,001	<0,008	<0,001	>0,05
* <i>Cohen's d</i>	1,35	1,21	1,77	1,21	1,76	0,72
PHQ-9 $\geq$ 20	3,5 (1,7)	5,3 (1,0)	2,3 (0,5)	1,3 (1,0)	2,3 (1,0)	5,3 (1,0)
* <i>P</i>	>0,05	>0,05	<0,025	>0,05	<0,003	>0,05
* <i>Cohen's d</i>	0,87	0,78	1,50	0,78	2,87	0,78

Примітка. МШ – Міссісіпська шкала, PHQ-9 – шкала Patient Health Questionnaire
* – значення відносно максимуму балів для субшкали

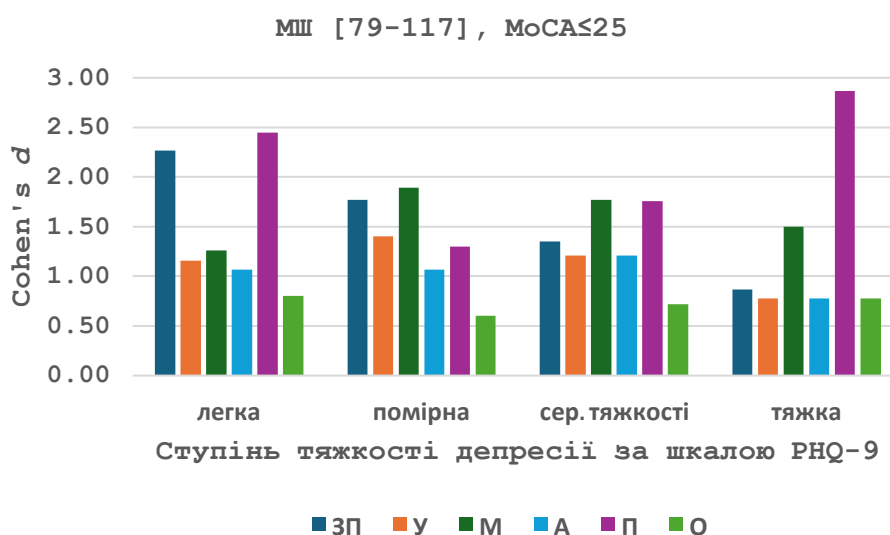
Як можна побачити з даних, що приведені вище в таблицях 4.16 – 4.17, різниця по всіх субшкалах, крім кластера «Орієнтація», мала високий коефіцієнт *Cohen's d*, причому кластерна структура змінювалася в залежності від ступеня тяжкості супутньої депресії. Більш наочно це демонструють діаграми кластерної структури когнітивних порушень на тлі середнього рівня розладу адаптації за Міссісіпською шкалою та супутньої депресії, ступінь тяжкості якої оцінювалася за шкалами BDI (рисунок 4.3) і PHQ-9 (рисунок 4.4).



Примітка 1. МШ – Міссісіпська шкала

Примітка 2. Субшкали МоСА: ЗП – зорово-просторова, У – увага, М – мова, А – абстракція, П – пам'ять, О – орієнтація

Рисунок 4.3 – Оцінка порушень когнітивних функцій на тлі середнього рівня розладу адаптації і супутньої депресії різної тяжкості (за шкалою BDI)



Примітка 1. МШ – Міссісіпська шкала

Примітка 2. Субшкали МоСА: ЗП – зорово-просторова, У – увага, М – мова, А – абстракція, П – пам'ять, О – орієнтація

Рисунок 4.4 – Оцінка порушень когнітивних функцій на тлі середнього рівня розладу адаптації і супутньої депресії різної тяжкості (за шкалою PHQ-9)

Отже, майже при всіх ступенях тяжкості депресії були на високому рівні або превалювали когнітивні порушення, пов'язані з кластером «Пам'ять». При легких ступенях депресії найбільшими були прояви порушень просторових функцій, а у міру зростання тяжкості депресії посилювалися і починали превалювати порушення, що пов'язані з кластером «Мова».

Отримані дані переконливо вказують на якісні зміни, що відбуваються у когнітивних функціях із наростанням тяжкості порушень адаптації та депресії та зачіпляють більш стійкі кластери когнітивних функцій, як-от «Мова» і «Пам'ять». Важливо, що ці якісні зміни продовжують відбуватися і за розвитку тяжкої депресії, коли кількісні показники, що ілюструють ризики розвитку когнітивних функцій вже не зростають.

РОЗДІЛ 5

ПОРІВНЯЛЬНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ КОГНІТИВНІ ПОРУШЕНЬ НА ТЛІ ПТСР І СУПУТНЬОЇ ДЕПРЕСІЇ У ВІЙСЬКОВИХ ТА ЦИВІЛЬНИХ

У цьому розділі наведені результати психодіагностики 30 військових осіб з можливим ПТСР, у 13 з яких діагноз був підтверджений за результатами тестування за тестом PCL-5 (версія для військових). Оскільки вся група була представлена чоловіками, отримані результати були порівняні з групою чоловіків з контингенту цивільних осіб (разом 12 пацієнтів).

5.1 Порівняння частоти поширеності симптомів ПТСР у військових та цивільних за результатами PCL-5 тесту

При порівнянні частоти специфічних симптомів за результатами PCL-5 тесту, ризик розвитку ПТСР у військових виявився дещо більшим, ніж у цивільних, але ця різниця не була статистично достовірною (таблиця 5.1).

Таблиця 5.1 – Ризик розвитку ПТСР у військових та цивільних

Групи порівняння	PCL-5 $\geq$ 38		PCL-5<38		Відношення шансів (ДІ 95)	Різниця ризиків (ДІ 95)	P
	N	%	n	%			
Військові	13		17		2,3 (0,5 – 10,2)	18,3 (-99,9 – 48,6)	>0,05
Цивільні	3		9		ref	ref	

Примітка: ref – референтні показники

5.2 Порівняльна характеристика реакції на психотравматичну ситуацію у військових та цивільних за оцінкою IES-R тесту

Сила реакції на психотравматичну ситуацію, при деяких варіаціях не достовірно не відрізнялася у військових та цивільних пацієнтів (рисунок 5.1).

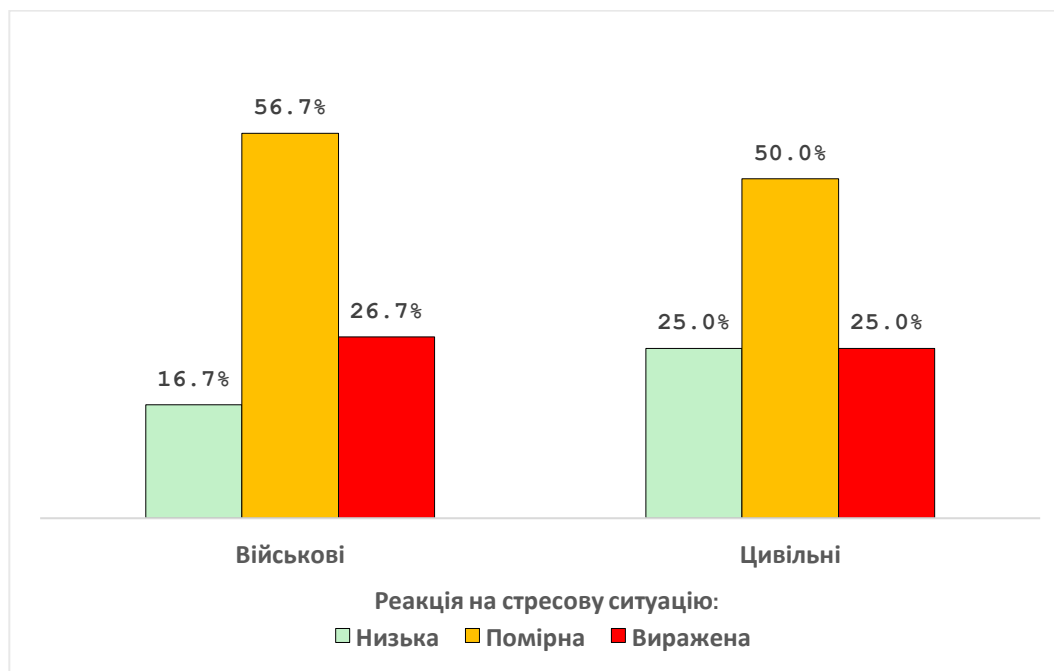


Рисунок 5.1 – Сила реакції на психотравматичну ситуацію у військових та цивільних згідно оцінки за шкалою IES-R

Натомість вираженість змін за окремими субшкалами вже на тлі низької інтенсивності реакції характеризувалася значним переважанням у військових (рисунок 5.2).

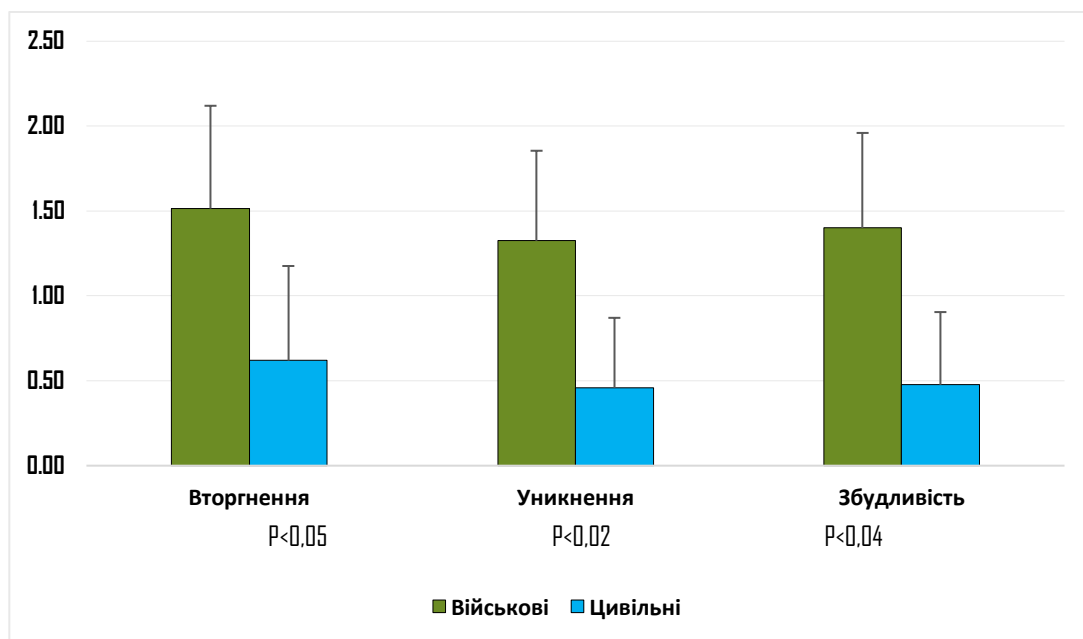


Рисунок 5.2 – Середні оцінки за субшкалами IES-R при низькій реакції на психотравматичну ситуацію у військових та цивільних

На тлі середньої інтенсивності реакцій спостерігалось достовірне збільшення за субшкалою вторгнення у військових. Уникнення було достовірно більш вираженим у цивільних, а гіперзбудливість сягала високих значень в обох групах (рисунок 5.3).

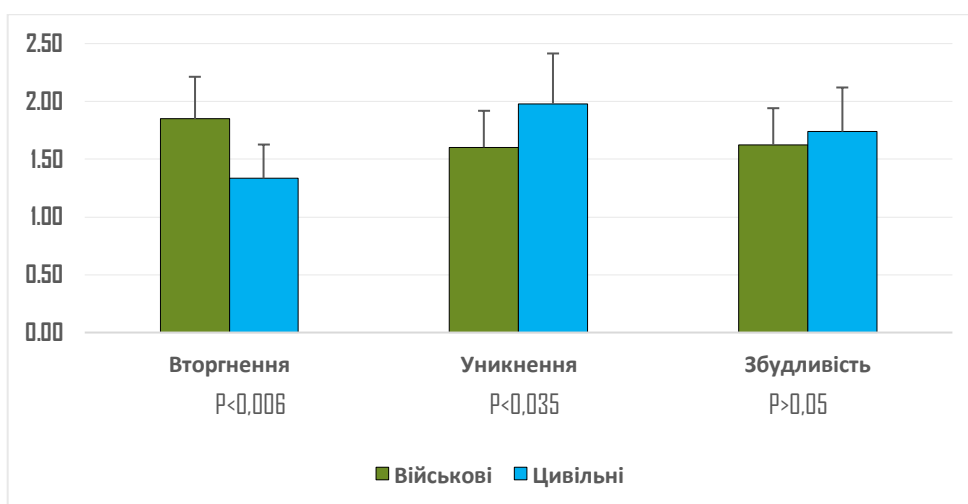


Рисунок 5.3 – Середні оцінки за субшкалами IES-R при помірній реакції на психотравматичну ситуацію у військових та цивільних

На тлі значної інтенсивності реакцій відбувалося подальше збільшення реактивності за всіма субшкалами та дедалі згладжувалася різниця між військовими та цивільними пацієнтами (рисунок 5.4).

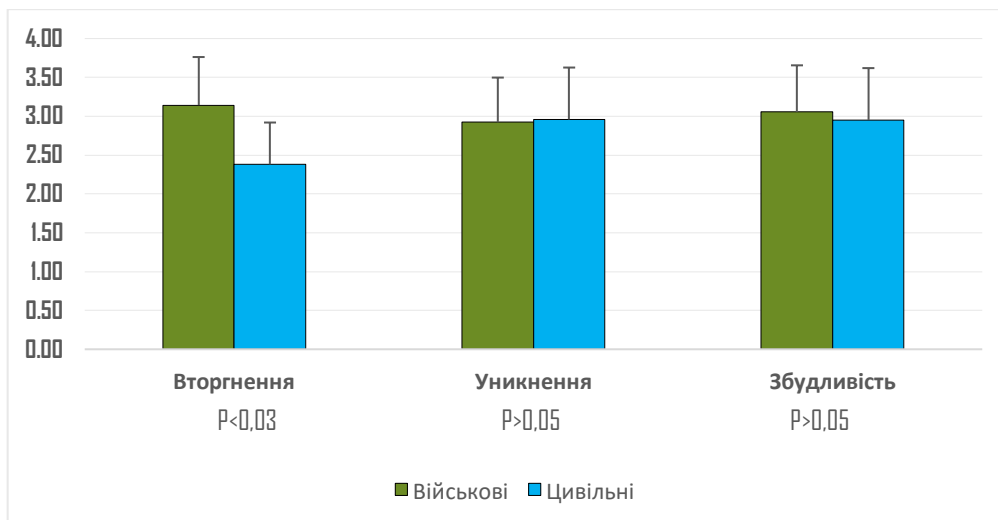


Рисунок 5.4 – Середні оцінки за субшкалами IES-R при вираженій реакції на психотравматичну ситуацію у військових та цивільних

5.3 Порівняння ризику розвитку депресії у військових та цивільних на тлі симптомів ПТСР за оцінкою PCL-5 та PHQ-9 тестів

В обох групах спостерігалися подібні тренди, які демонструють більш тяжкі прояви депресії у пацієнтів з клінічно значущим ПТСР, що характеризувалися результатом понад 38 балів за оцінкою версії PCL-5 для військових осіб (таблиця 5.2).

Таблиця 5.2 – Частота і тяжкість депресії на тлі ПТСР у військових та цивільних за результатами PHQ-9 тесту

PHQ-9, балів	Військові, n (%)		Цивільні, n (%)	
	PCL-5 ≥ 38	PCL-5 < 38	PCL-5 ≥ 38	PCL-5 < 38
≤ 4	—	2 (6,6)	—	3 (25,0)
5–9	—	3 (10,0)	—	4 (33,3)
10–14	5 (16,7)	3 (10,0)	1 (8,3)	2 (16,7)
15–19	3 (10,0)	6 (20,0)	1 (8,3)	—
≥ 20	5 (16,7)	3 (10,0)	1 (8,3)	—
Разом	13 (43,4)	17 (56,6)	3 (25,0)	9 (75,0)

Натомість на тлі ПТСР цивільні особи наражалися на більш ніж втричі вищий ризик депресивних проявів, ніж військові (відношення шансів 4,5 та 1,4, відповідно). Саме ПТСР було зумовлено 29,4% депресії у військових осіб і 77,8%— у цивільних (таблиця 5.3, рисунок 5.5).

Таблиця 5.3 – Ризик розвитку депресії на тлі ПТСР у військових та цивільних за результатами PHQ-9 тесту

Групи порівняння			Відношення ризиків (ДІ 95)	Різниця ризиків (ДІ 95)	P
PCL-5 ≥38 / PCL-5 <38 (ref)	Військові	PHQ-9 ≤9	ref	ref	—
		PHQ-9 ≥10	1,4 (1,0 – 1,9)	29,4 (7,8 – 51,1)	<0,04
	Цивільні	PHQ-9 ≤9	ref	ref	—
		PHQ-9 ≥10	4,5 (1,3 – 15,3)	77,8 (50,6 – 104,9)	<0,025
Достовірність різниці між когортами					<0,015

Примітка: ref – референтні показники

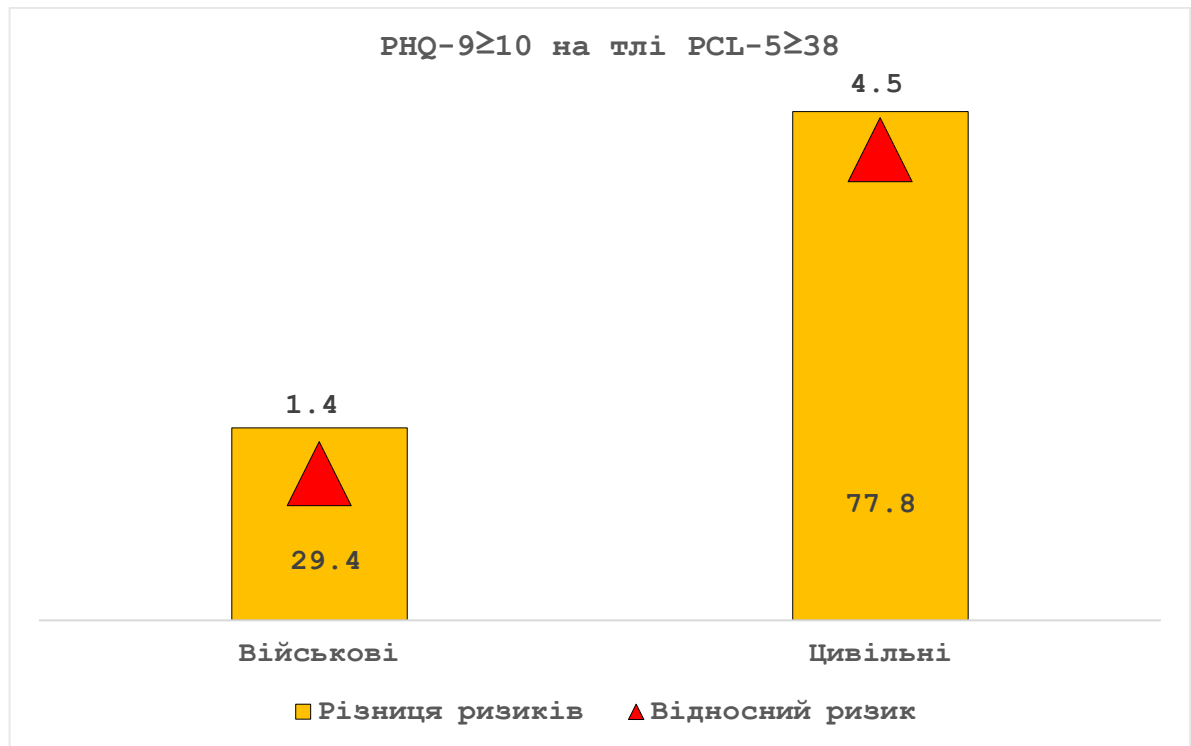


Рисунок 5.5 – Ризик розвитку депресії на тлі симптомів ПТСР у військових в порівнянні з цивільними (за результатами PHQ-9 та PCL-5 тестів)

5.4 Порівняння ризику та структури когнітивних порушень у військових та цивільних на тлі симптомів ПТСР за оцінкою PCL-5 та МОСА тестів

Зниження когнітивних функцій на тлі симптомів ПТСР серед військових, як і серед цивільних були в діапазоні «Легкі когнітивні порушення» (в діапазоні 18 – 25 балів за шкалою МоСА). Параметри ризику для цих двох когорт та структурні особливості зниження когнітивних функцій наведені в наступних пунктах

5.4.1 Частота та ризик розвитку когнітивних порушень у військових та цивільних

Виявилося, що в когорті військових когнітивні порушення превалювали над нормальним рівнем, тоді як у цивільних – навпаки (таблиця 5.4).

Таблиця 5.4 – Частота когнітивних порушень на тлі ПТСР у військових та цивільних за результатами МоСА тесту

Групи порівняння	Військові n (%)		Цивільні n (%)	
	МоСА ≤ 25	МоСА > 25	МоСА ≤ 25	МоСА > 25
PCL-5 ≥ 38	11 (36,6)	2 (6,7)	2 (16,7)	1 (8,3)
PCL-5 < 38	8 (26,7)	9 (30,0)	2 (16,7)	7 (58,3)
Разом	19 (63,3)	11 (36,7)	4 (33,4)	8 (66,6)

За клінічно значущого ПТСР, ризик розвитку депресивних проявів був порівняним у військових і у цивільних (відношення шансів 7,0 для цивільних порівняно з 6,2 для військових). Саме ПТСР було зумовлено 37,6% когнітивних порушень у військових та 44,4% – у цивільних (таблиця 5.5, рисунок 5.6).

Таблиця 5.5 – Ризик розвитку когнітивних порушень на тлі ПТСР у військових та цивільних за результатами PCL-5 і МоСА тестів

Групи порівняння			Відношення шансів (ДІ 95)	Різниця ризиків (ДІ 95)	P
PCL-5 ≥38 / PCL-5 <38 (ref)	Військові	MoCA ≤25	6,2 (1,0 – 36,8)	37,6 (6,8 – 68,3)	<0,04
		MoCA>25	ref	ref	—
	Цивільні	MoCA ≤25	7,0 (0,4 – 123,4)	44,4 (-15,4 – 104,3)	>0,05
		MoCA>25	ref	ref	—
	Достовірність різниці між когортами				

Примітка: ref – референтні показники

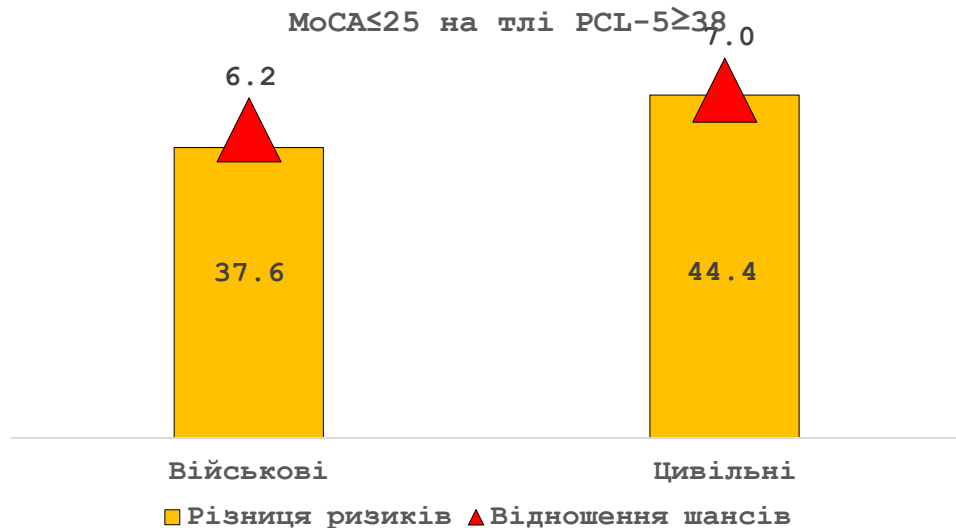


Рисунок 5.6 – Ризик розвитку когнітивних порушень на тлі симптомів ПТСР у військових і цивільних (за результатами MoCA та PCL-5 тестів)

Отже показники ризиків у військових були статистично значущими, на відміну від цивільних, не зважаючи на те, що середні значення відношення шансів та різниці ризиків у цивільних були дещо вищими.

5.4.2 Кластерна структура когнітивних порушень у військових та цивільних на тлі симптомів ПТСР

Порівняння структури когнітивних порушень проводилося на основі середніх оцінок за шістьма субшкалами тесту MoCA: «Зорово-просторова», «Увага», «Мова», «Абстракція», «Пам'ять», «Орієнтація».

Середні оцінки за кожною з субшкал та достовірність і величина різниці (коефіцієнт *Cohen's d*) при порівнянні з відповідними максимальними оцінками викладені в таблицях 5.6 – 5.7).

Таблиця 5.6 – Частота розвитку когнітивних порушень різного типу у військових та цивільних на тлі підпорогового рівня оцінки за PCL-5 тестом

Групи порівняння	Субшкали оцінки когнітивних функцій					
	Зорово-просторова	Увага	Мова	Абстракція	Пам'ять	Орієнтація
	$\bar{x}$ (SD)					
Максимум балів	5,0	6,0	3,0	2,0	5,0	6,0
Військові						
PCL-5<38, MoCA≤25	4,0 (0,5)	4,8 (0,5)	2,0 (0,8)	1,6 (0,5)	2,3 (0,7)	4,9 (0,6)
* <i>P</i>	<0,001	<0,001	<0,005	>0,05	<0,001	<0,001
* <i>Cohen's d</i>	1,87	2,70	1,32	0,72	3,90	1,76
Цивільні						
PCL-5<38, MoCA≤25	4,0 (1,4)	3,5 (0,7)	1,5 (0,7)	1,5 (0,7)	3,0 (1,4)	5,5 (0,7)
* <i>P</i>	>0,05	<0,015	<0,035	>0,05	>0,05	>0,05
* <i>Cohen's d</i>	0,71	3,52	2,12	0,71	1,41	0,71
** <i>P</i>	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

* – значення відносно максимуму балів для субшкали,

** – значення між двома когортами

MANOVA тест вказує на статистично не значущу велику різницю між векторами двох когорт:

$$F(14, 8) = 0.42, p = 0.924, \text{ Pillai's } V = 0.85, \text{ partial } \eta^2 = 0.42.$$

Але *post hoc* аналіз виявив достовірне превалювання у цивільних розладу за субшкалою «Увага» (рисунок 5.7 А).

Таблиця 5.7 – Частота розвитку когнітивних порушень різного типу у військових та цивільних на тлі надпорогового рівня оцінки за PCL-5 тестом

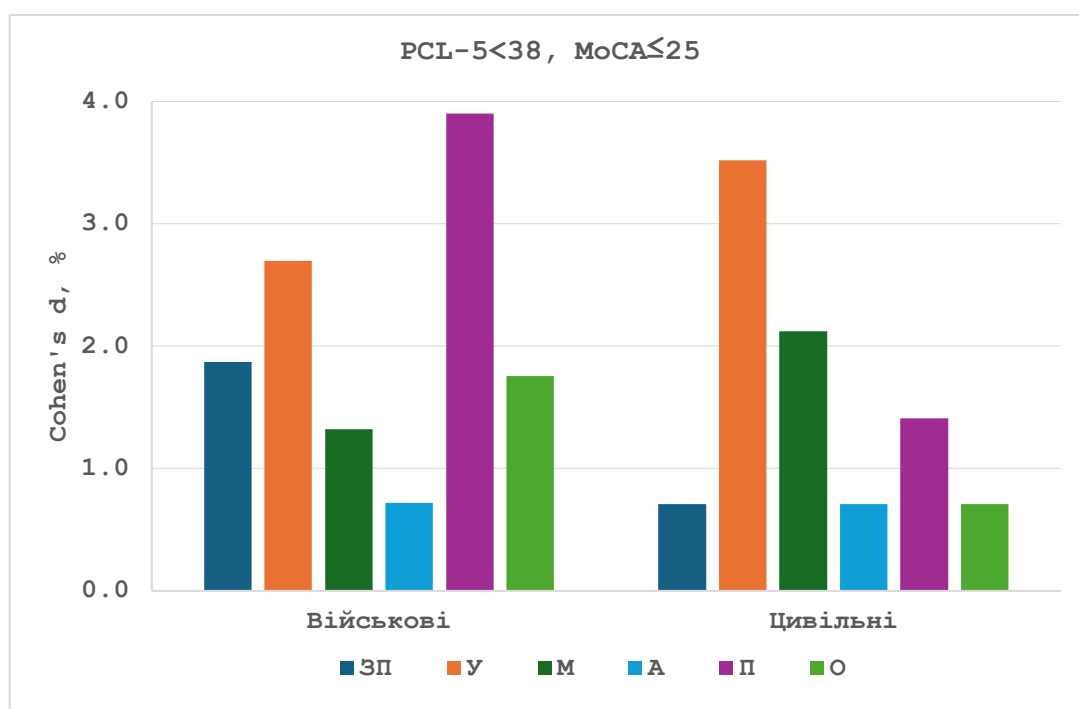
Групи порівняння	Субшкали оцінки когнітивних функцій					
	Зорово-просторова	Увага	Мова	Абстракція	Пам'ять	Орієнтація
	$\bar{x}$ (SD)					
Максимум балів	5,0	6,0	3,0	2,0	5,0	6,0
Військові						
PCL-5 $\geq$ 38, MoCA $\leq$ 25	4,2 (0,8)	4,4 (0,8)	2,0 (0,6)	1,6 (0,5)	1,6 (0,8)	4,6 (0,9)
* <i>P</i>	<0,004	<0,001	<0,002	<0,035	<0,001	<0,001
* <i>Cohen's d</i>	1,09	2,02	1,32	0,72	4,16	1,48
Цивільні						
PCL-5 $\geq$ 38, MoCA $\leq$ 25	3,5 (0,7)	3,5 (0,7)	1,5 (0,7)	1,5 (0,7)	3,5 (0,7)	4,5 (0,7)
* <i>P</i>	<0,035	<0,015	<0,035	>0,05	<0,035	<0,035
* <i>Cohen's d</i>	2,12	3,52	2,12	0,71	1,41	2,12
** <i>P</i>	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,015	>0,05

* – значення відносно максимуму балів для субшкали,

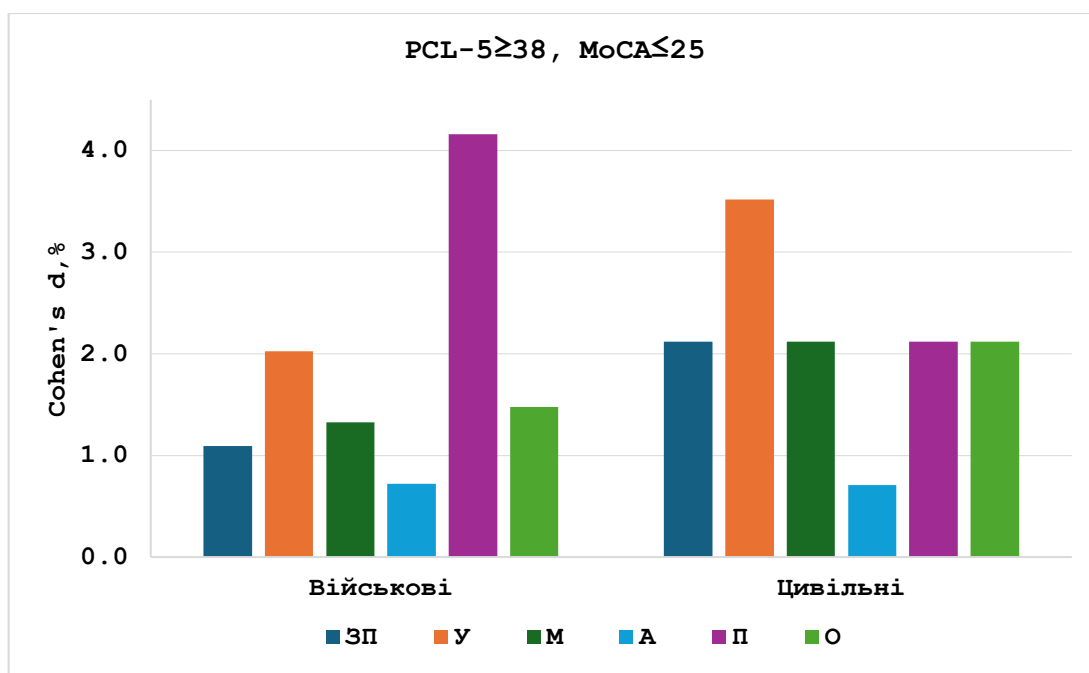
** – значення між двома когортами

MANOVA тест виявив недостовірну середню різницю між векторами двох когорт: $F(14, 14) = 0.46$, $p = 0.921$, Pillai's $V = 0.63$, partial $\eta^2 = 0.31$.

Проте post hoc аналіз виявив достовірне превалювання у військових розладу згідно субшкали «Пам'ять» (рисунки 5.7 А, Б).



А



Б

Примітка. Субшкали MoCA: ЗП – зорово-просторова, У – увага, М – мова, А – Абстракція, П – пам'ять, О – орієнтація

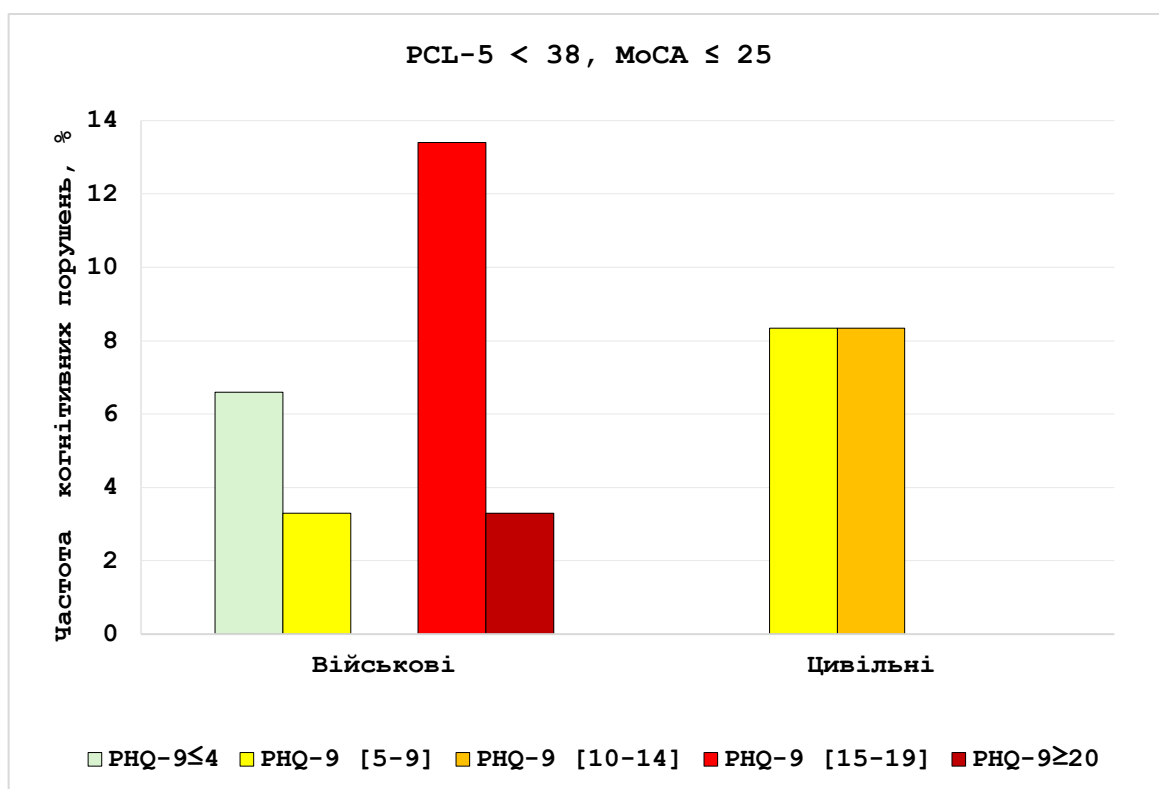
Рисунок 5.7 – Кластерна структура когнітивних порушень без ПТСР (А) і на тлі ПТСР (Б) у військових та цивільних.

Характерно, що і на тлі ПТСР, і за клінічно не значущих проявів психотравми, пам'ять залишалась найбільш вразливим кластером у військових пацієнтів, у той час, як решта кластерів залишалася більш стійкою до впливу психотравми у порівнянні з цивільними особами.

5.5 Порівняння ризику когнітивних порушень у військових та цивільних на тлі ПТСР та депресії різного ступеня тяжкості

5.5.1 Частота і ризик когнітивних порушень на тлі ПТСР і депресії різного ступеня тяжкості за результатами PCL-5 і PHQ-9 тестів

Порівняння частоти зниження когнітивних функцій під впливом депресії різної тяжкості без ПТСР у військових і цивільних приведено на рисунку 5.8.

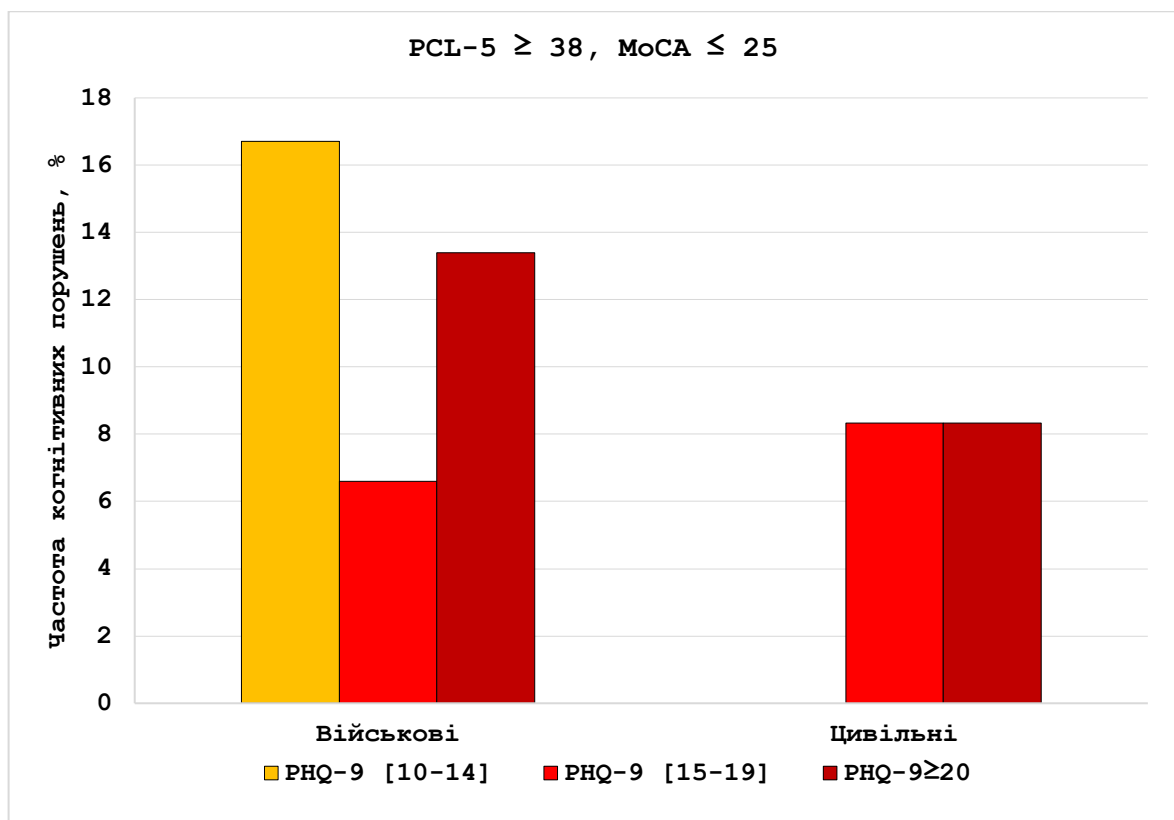


Примітка. PHQ-9 – оцінка тяжкості депресії за Patient Health Questionnaire

Рисунок 5.8 – Частота розвитку когнітивних порушень на тлі депресії різного ступеня тяжкості без ПТСР у військових та цивільних

Максимальна частота зниження когнітивних функцій без ПТСР спостерігалася у військових на тлі депресії середньої тяжкості, тоді як у цивільних – на тлі легкої або помірної депресії.

На тлі ПТСР найбільший відсоток когнітивних порушень у військових спостерігався під впливом помірної, а також тяжкої депресії. Водночас у цивільних на тлі ПТСР відсоток когнітивних порушень був значно меншим і спостерігався під впливом депресії середньої тяжкості і тяжкої (рисунок 5.9)



Примітка. РНQ-9 – оцінка тяжкості депресії за Patient Health Questionnaire

Рисунок 5.9 – Частота розвитку когнітивних порушень на тлі симптомів ПТСР і депресії різного ступеня тяжкості у військових та цивільних

Відповідні показники ризику розвитку когнітивних порушень на тлі РНQ-9 $\geq$ 10, що є інформативним у значенні великого депресивного розладу з чутливістю та специфічністю 83%, наведені в таблиці 5.8.

Таблиця 5.8 – Ризик розвитку когнітивних порушень на тлі ПТСР та депресії у військових та цивільних за результатами PCL-5 та PHQ-9 тестів

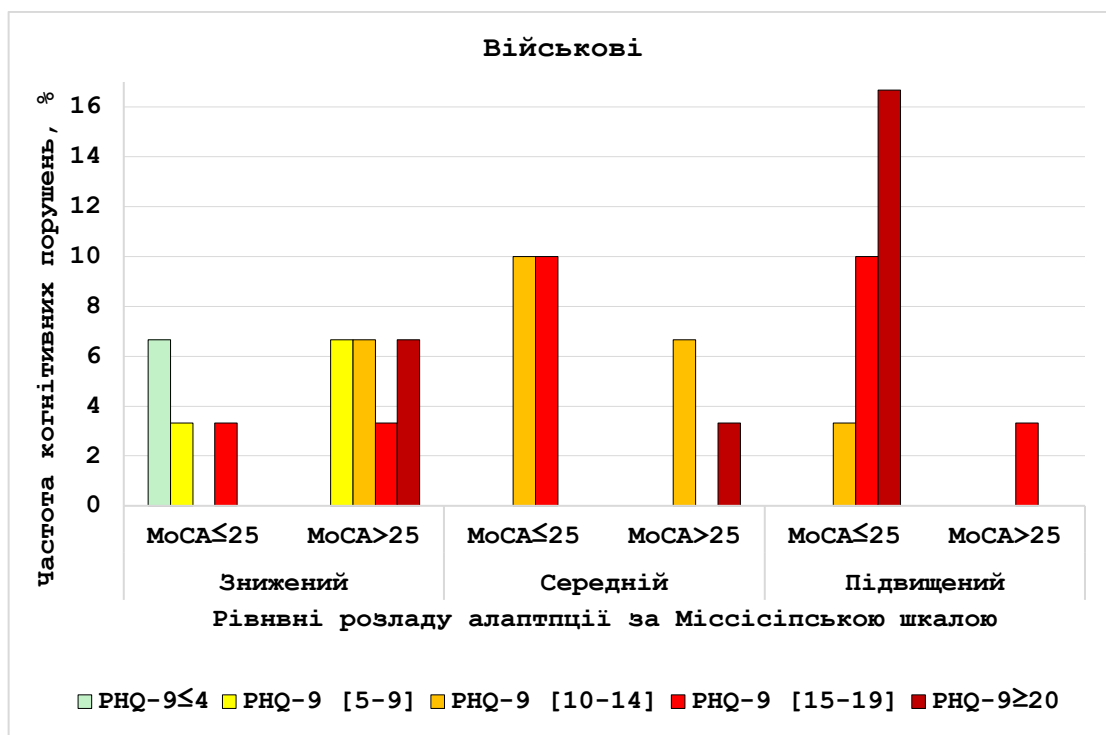
Групи порівняння	Когнітивні порушення		P
	MoCA ≤25 – наявні / MoCA >25 – немає		
Вплив PHQ-9 ≥10	Відношення шансів (ДІ 95)	Різниця ризиків (ДІ 95)	
Військові			
На тлі PCL-5 ≥38	77,7 (1,2 – 51,2)	42,9 (8,8 – 77,0)	<0,03
На тлі PCL-5 <38	ref	ref	
Цивільні			
На тлі PCL-5 ≥38	4,0 (0,1 – 119,2)	33,3 (-42,1 – 108,8)	>0,05
На тлі PCL-5 <38	ref	ref	
Достовірність різниці між когортами			>0,05

Примітка: ref – референтні показники

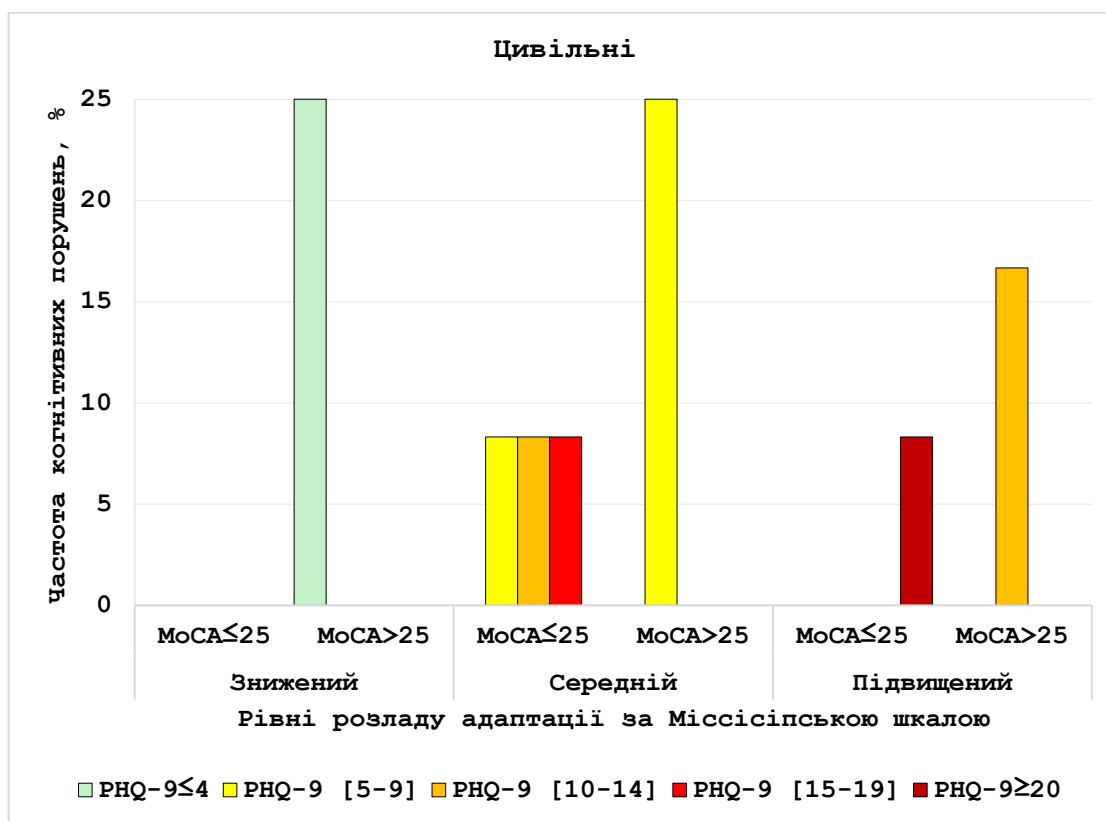
Ризик когнітивних порушень та тлі клінічно вираженої депресії у військових підвищувався у понад 14 разів більше, ніж у цивільних (77,7 проти 4,0). Натомість, достовірної різниці у зумовленості когнітивних порушень саме ПТСР та депресією у двох груп пацієнтів виявлено не було: різниця ризику становила 42,9% у військових і 33,3% у цивільних пацієнтів

5.5.2 Частота і ризик когнітивних порушень на тлі різного ступеня розладу адаптації і депресії (оцінка за Міссісіпською і PHQ-9 шкалами)

У військових частота когнітивних порушень зростала у міру зростання рівнів розладу адаптації та тяжкості депресії (рисунок 5.10 А). Проте у цивільних частота когнітивних порушень була однаковою для всіх рівнів розладу адаптації, хоча при підвищеному рівні когнітивні порушення проявлялися тільки в поєднанні з тяжкою депресією (рисунок 5.10 Б).).



А



Б

Примітка. PHQ-9 – оцінка тяжкості депресії за Patient Health Questionnaire

Рисунок 5.10 – Частота розвитку когнітивних порушень на тлі різного рівня розладу адаптації і супутньої депресії у військових (А) та цивільних (Б)

Статистично достовірний ризик прояву когнітивних порушень у військових в порівнянні з цивільними проявлявся на тлі підвищеного рівня розладу адаптації і депресії, що оцінювалася за шкалою PHQ-9 ≥ 10 балів (таблиця 5.9).

Таблиця 5.9 – Ризик когнітивних порушень на тлі підвищеного рівня розладу адаптації і супутньої депресії у військових в порівнянні з цивільними

Групи порівняння	Когнітивні порушення (MoCA ≤ 25)		P
	Відношення шансів (ДІ 95)	Різниця ризиків (ДІ 95)	
PHQ-9 ≥ 10 на тлі МШ ≥ 118 балів			
Військові	18,0 (0,8 – 427,3)	56,7 (0,2 – 113,2)	<0,05
Цивільні	ref	ref	

Примітка. МШ – оцінка за Міссісіпською шкалою, PHQ-9 – оцінка тяжкості депресії за Patient Health Questionnaire, ref – референтні показники

На відміну від цивільних пацієнтів, не спостерігався феномен «насичення», коли максимум когнітивних порушень проявляється вже за помірних проявів депресії на тлі ПТСР. Погіршення когнітивних розладів продовжувалося і за прогресування депресивних розладів аж до максимальної вираженості за шкалою PHQ-9.

РОЗДІЛ 6

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

6.1 Результати скринінгу пацієнтів, які звернулися по медичну допомогу, щодо проявів можливого ПТСР

Оскільки до первинного скринінгу у рамках проведеного дослідження обстежувані залучались за результатами звернення за психологічною допомогою, то закономірності, що були виявлені, скоріше за все, відображають передусім рівень усвідомлення симптомів порушення як психічного, так і фізичного здоров'я, що пов'язані зі стресом. (Чабан, О. С. та Хаустова, О. О., 2021)

Так, активніше зверталися по допомогу через такі проблеми жінки (у середньому 84%) вікової категорії 40-49 та 50-59 років (19,1% та 20,0% обстежених). Це можна пояснити, на нашу думку, тим, що у такому віці часто накопичуються наслідки багаторічних та різноманітних стресів, серед яких загальний для всього населення пов'язаний із війною стрес, відіграє свою вирішальну роль.

Водночас, широка національна кампанія щодо уваги до ментального здоров'я направлена передусім на вразливі категорії, серед яких є жінки середнього віку, та заохочує саме цю категорію цивільних громадян звертатися по допомогу. Відомо, що жінки середнього віку найчастіше потерпають від таких поширених психічних порушень, як депресія і тривога, частіше звертаються по допомогу у сфері ментального здоров'я (Sumner J.A. et al., 2017). До того ж, ризик психічних захворювань у жінок під час воєнних конфліктів зростає у більший мірі, ніж у чоловіків (Salelew E. et al., 2022, Vallejo-Martín M. et al., 2021). Тому більша активність жінок у зверненні по допомогу у сфері ментального здоров'я зумовила певну нерівномірність у розподілі пацієнтів за віком і статтю та становить обмеження дослідження. Менше з тим, змішаний характер популяції дослідження, зокрема залучення

когорти військових, серед яких переважали чоловіки, та різноманіття психометричних інструментів надає змогу об'єктивно дослідити закономірності розвитку ПТСР та супутніх станів, зокрема когнітивних порушень, у громадян України, які зазнали психотравматичних обставин у зв'язку з агресією Російської Федерації у 2022-2024 роках (Хаустова О.О., 2022; Хаустова О. та Скриннік О., 2025)

За встановленими значеннями, 24,7% учасників отримали результати, що дозволяють запідозрити клінічно значущі ознаки ПТСР (не менше 44 балів за шкалою PCL-C; 95% (ДІ: 22,3%-27,1%). Одночасно, ознаки настороги щодо ПТСР (не менше 34 балів) були виявлені у 50,3% досліджуваних (ДІ 95: 47,5%-53,1%). Отже половина обстежених зазнає значного дистресу та/або підвищеної тривожності, які можуть перейти у подальшому в явні клінічні прояви ПТСР.

Аналіз вікових особливостей контингенту дослідження вказав на наступні закономірності:

1. Незважаючи на те, що особи віком 18-29 років за фаховою допомогою зверталися рідше (6,9% респондентів), поширеність клінічно значущих ознак ПТСР за результатами скринінгу у них була найбільшою і становила 32,6%. Це може свідчити про специфічність проявів стресових реакцій у молодих людей, для яких, на перший погляд, ранні симптоми можуть бути не так помітні, однак будуть виявлятися при детальному скринінгу.

2. Загалом, серед осіб віком 18–59 років частота клінічних проявів ПТСР (44 і більше балів за PCL-C) становила 28,2%, а рівень настороженості щодо симптомів ПТСР (34 і більше балів за PCL-C) складав 50,1%.

3. При цьому серед обстежуваних віком 60+ років було виявлено значно меншу частоту клінічно значущих ознак ПТСР (18,7%, $p < 0,05$), тоді як рівень настороженості не відрізнявся від сусідніх вікових категорій (50,7%). Статистично значуща різниця між сусідніми групами (50–59 років проти 60+ років) може свідчити про вікову адаптацію або специфіку самооцінки симптоматики у літніх людей.

Такі показники можуть свідчити про вплив наступних факторів:

- **Роль адаптаційних механізмів:** Зниження частоти клінічно значущих симптомів ПТСР серед осіб 60+ років може вказувати на розвиток ефективних стратегій подолання стресу або на модифікацію клінічної картини через суб'єктивне сприйняття симптомів з віком.
- **Соціальний контекст та очікування допомоги:** Пацієнти молодого віку можуть рідше звертатися за допомогою через соціокультурні бар'єри, стигматизацію ментального здоров'я, стереотипізовані уявлення старшого населення або недовіру до системи охорони здоров'я. Такі явища небезпечні більшою вразливістю їх до розвитку ПТСР, оскільки симптоматика довго приховується і можуть спостерігатися явища диссимуляції (Kozhyna H.M. et al., 2021).
- **Схожість симптоматики у кількох вікових групах:** Відсутність значущих відмінностей у частоті симптомів між групами 30–39, 40–49 та 50–59 років із клінічно значущими проявами ПТСР свідчить про схожість проявів ПТСР у цих вікових категоріях, що може бути пов'язано із подібними життєвими обставинами у дорослому віці.

Отримані результати підтверджують тезу про необхідність диференційованого підходу у скринінгу та подальшої розробки якісного клініко-діагностичного алгоритму для здійснення подальших інтервенцій.

Для виділення груп ризику щодо розвитку ПТСР необхідно аналізувати та враховувати перелік відповідних факторів, зокрема:

- **Особистісні, соціальні та культурні чинники,** що впливають на прояви симптоматики ПТСР у різних вікових категоріях..
- **Суттєві гендерні відмінності,** що проявляється значним переважанням жіночої статі серед досліджуваних..
- **Структура адаптивних механізмів у літніх людей.** Значно нижча частота клінічно значущих симптомів у віковій групі 60+ років вказує на

потенційні психофізіологічні адаптаційні процеси, які слід враховувати при здійсненні підтримки психічного здоров'я у літніх осіб.

Отримані дані співзвучні літературним даним про домінування серед пацієнтів з ПТСР осіб середнього віку та меншу поширеність у людей після 60. Проте наші дані свідчать про більшу поширеність ПТСР, ніж наводиться в літературі (Rahman et al., 2022;; Ditlevsen and Elklit, 2010). Висока ураженість молодих осіб, очевидно, вказує на несприятливі тренди поширення ПТСР. Зважаючи на те, що ПТСР погіршує соціальну адаптацію та економічну активність, висока вразливість групи населення, від якої очікується більша залученість до відновлення країни, може вказувати на несприятливі зміни у психічному здоров'ї населення в цілому у найближчому майбутньому та очікувано довгу тривалість соціально-економічних наслідків війни в Україні.

Таким чином, аналіз результатів скринінгового обстеження за допомогою опитувальника PCL-C свідчить про високу поширеність як усталених ознак настороги, так і більш важких (власне клінічних) проявів ПТСР у різних вікових категоріях. Ці дані мають важливе практичне значення для оптимізації організації надання психологічної допомоги такому населенню та стимулюють подальші дослідження механізмів стресостійкості в контексті соціально-демографічних чинників.

Проведений нами розгорнутий аналіз допомагає не лише детально дослідити та охарактеризувати результати скринінгового тестування, але й вказує на ключові напрями для подальшого дослідження та практичного застосування отриманих даних у системі психологічної підтримки населення.

Середня поширеність основних компонентів клінічних симптомів ПТСР достовірно зростала у міру підвищення сили реакції на психотравму. Поширеність усіх трьох компонентів зростає рівномірно аж до виникнення вираженої реакції: на цій стадії наочно починають превалювати прояви вторгнення та гіперзбудливості. Така динаміка може вказувати на більший ризик агресивної поведінки, тобто збільшувати несприятливе соціальне значення ПТСР.

6.2 Взаємний вплив ПТСР та депресивних проявів

Для визначення тяжкості проявів ПТСР та імовірності супутніх депресивних на когнітивних порушень, вже на етапі скринінгу важливим виявилось відокремлення пацієнтів не лише з клінічно значущим результатом тестування за скринінговою анкетною PCL-C (≥ 44 балів), але й стану «настороги» (≥ 34 балів). Вже за цього мінімального результату в подальшому можна було виявити супутні прояви, зокрема депресивні. Так, прояви депресії різного ступеню вираженості спостерігалися у 93% респондентів з PCL-C-34. Серед респондентів з PCL-C-44 таких пацієнтів було вже 97,3%. На відміну від поширеності ізольованого ПТСР, за яким домінувала вікова група 18 – 29 років, вираженість поєднаних розладів була більшою у віковій групі 30 – 39 років, де всі пацієнти з клінічними проявами ПТСР мали ознаки депресії різної тяжкості. Вже пацієнтів з підпороговим результатом PCL-C-34 ризик депресивних розладів підвищувався у понад 11 разів і за подальшого підвищення до порогового рівня о 44 бали сягав 15. Пацієнти з клінічно значущими ознаками ПТСР наражалися на ризик розвитку депресії, що на 59,1% перевищував ризик у референтній групі, і 46,8% випадків депресії були асоційовані з ПТСР навіть за помірно виражених ознак ПТСР.

Враховуючи дані літератури, що вказують на зв'язки між наслідками психічної травми, розвитком ПТСР та супутніх симптомів у вигляді значно вираженої депресії та тривожності, а також несприятливий вплив останніх на перебіг та зворотній розвиток ПТСР (Рум'янцев Ю. В. та співавт., 2014; Матяш М. та Худенко Л., 2018), виявлені результати характеризують несприятливі тренди у поширенні і перебігу ПТСР, пов'язаного з війною в Україні (Хаустова, О., 2022; Матяш М., Луньов, В., 2024). Дані досліджень про більш високий потенціал зв'язування 5-HT_{1A} у пацієнтів з ПТСР, особливо у людей з коморбідним великим депресивним розладом (Sullivan G.M. et al., 2013), додають несприятливих прогностичних рис лікуванню депресії у цих пацієнтів, які часто потребують медикаментозної терапії у зв'язку з

додатковими симптомами, що додаються до симптоматики ПТСР, зокрема пригніченим настроєм, що можуть сягати рівня депресивних епізодів (Gros D.F., et. al., 2012; Tull M.T. et al., 2020).

6.3. Вплив ПТСР та супутніх депресивних проявів на когнітивні порушення

Статистично значуще підвищення ризиків когнітивних порушень та їхня асоційованість з фактором психотравматичної ситуації була виявлена у двох віддалених одна від одної вікових групах - 18–30 років і 41–50 років. Так пацієнти з ПТСР у віці 18–30 років мали у майже п'ять разів більший ризик когнітивних порушень, у пацієнтів у віці 41–50 років ризик був більший в 10 разів. З ПТСР було асоційовано 34,5 % когнітивних порушень у пацієнтів молодшої вікової групи, у пацієнтів 41-50 року різниця ризиків становила 50%.

Отримані дані контрастують із загальними стандартними показниками поширеності і тяжкості когнітивних порушень за результатами тесту МоСА, що свідчать про статистично значуще зниження когнітивних функцій лише після 60 років у різних популяціях (Dhupkar and Shaikh, 2020, Sumner, et al., 2017). Проте, отримані дані свідчать, що саме у жінок на тлі ймовірного ПТСР когнітивні порушення більш виражені саме після 41 року, що значно обмежує їхню професійну діяльність (Roberts A.L. et al., 2022). Зважаючи на особливу вразливість до когнітивного зниження жінок середнього віку, що, за даними низки досліджень, у подальшому може прогресувати аж до деменції як атрофічного, так судинного і змішаного генезу тощо (Dossi G. et al., 2020), несприятливе прогностичне значення ПТСР для цієї категорії пацієнтів зростає.

Когнітивні порушення частіше за все супроводжували середній рівень порушення адаптації виявленої за Міссісіпською шкалою (62,5%) . Натомість, питома вага випадків когнітивної дисфункції зростала з тяжкістю стресових

реакцій і становила 31,3% при зниженому, 62,5% – при середньому і 79,2% – при підвищеному рівні.

Найбільша залежність когнітивних порушень від ступеня вираженості депресії спостерігається на тлі середнього рівня стресових реакцій (ВШ – 5,06 та РР – 30,32). У цій групі, за максимальної тяжкості депресивних порушень (20 – 27 балів за PHQ-9) показник ВШ становив 20, а РРРР – 63,33. Важливо, що як при зниженому, так і при підвищеному рівнях, поширеність депресивних проявів та їхній вплив на когнітивні порушення не були такими вираженими (ВШ – 3,0 та РР – 25,0; ВШ – 1,14 та РР – 5,0, відповідно).

Співставлення когнітивних порушень з депресивними проявами, оціненими за двома незалежним шкалами (шкалою Бека та PHQ-9) виявили подібні тенденції. Достовірне підвищення ризиків когнітивних порушень на тлі надпорогового рівня PCL-5 $\geq$ 38 під впливом супутньої спостерігалось при її середніх ступенях, що оцінювалися о 19-29 балів за шкалою Бека та 10-14 балів за PHQ-9. У цих категорій пацієнтів ВШ когнітивних порушень становило 5,7 та 11,9, відповідно.

Подібний феномен досі не був описаний у літературі, присвяченій ПТСР. На нашу думку, він полягає у певному дезадаптаційному «насиченні», коли когнітивні порушення прояви, що супроводжують ПТСР, розвиваються вже за середнього рівня порушення адаптації та розвитку депресивних проявів. Подальше прогресування як ПТСР, так і проявів, що обтяжують його перебіг, хоча об'єктивно і погіршують якість життя, вже не можуть посилити когнітивні розлади.

Зміни у кластерах когнітивних порушень також залежали від тяжкості депресивних порушень. У той час, коли майже при всіх ступенях тяжкості депресії були на високому рівні або превалювали когнітивні порушення, пов'язані з кластером «Пам'ять», при легких ступенях депресії найбільшими були прояви порушень просторо-зорових функцій, а у міру зростання тяжкості депресії посилювалися і починали превалювати порушення, що пов'язані з кластером «Мова». Отримані дані переконливо вказують на якісні зміни, що

відбуваються у когнітивних функціях із наростанням тяжкості порушень адаптації та депресії та зачіпають більш стійкі кластери когнітивних функцій, як-от «Мова» і «Пам'ять». Важливо, що ці якісні зміни продовжують відбуватися і за розвитку тяжкої депресії, коли кількісні показники, що ілюструють ризики розвитку когнітивних функцій вже не зростають.

З отриманих результатів, що стосуються якісних та кількісних показників порушень когнітивної функції за різних ступенів тяжкості депресивних розладів та розладів адаптації у пацієнтів з ПТСР впливають і можливі прогнози що можливостей коригування порушень когнітивної функції (Lunov, V., Maltsev, O., 2023). Можна очікувати, що і втручання щодо корекції ПТСР та когнітивних порушень будуть більш ефективні на ранніх та середніх, більш динамічних, стадіях дезадаптації та, навпаки можуть принести менше користі на пізніх, більш статичних стадіях (Khaustova O. & Assonov D., 2021).

Очевидно, найбільше зусиль слід спрямувати на їх виявлення на ранніх стадіях ПТСР та за відносно помірних проявів порушень адаптації або депресії. На більш просунутих стадіях відновлення когнітивних порушень може бути уповільненим або навіть неможливим, так само як і припиняється їхнє прогресування.

6.4 Відмінності у поширеності депресивних та когнітивних порушень на тлі ПТСР у цивільних та військових пацієнтів

Військові та цивільні особи характеризувалися порівняною частотою ПСТР. Натомість на тлі ПТСР цивільні особи наражались на більш ніж втричі вищий ризику депресивних проявів, ніж військові (відношення шансів 4,5 та 1,4 відповідно). Саме ПТСР було зумовлено 29,4% депресії у військових осіб і 77,8% у військових. Під час оцінювання проявів ПТСР за субшкалами тесту IES-R відмінності між військовими та цивільними пацієнтами полягали у значно більшій вираженості гіперзбудливості у військових пацієнтів вже за

помірно виражених проявів ПТСР. У міру збільшення тяжкості реакції на стрес все більш помітним ставали більш виражені, ніж у цивільних, реакції уникнення. Така особливість клінічних проявів ПТСР вказує на потенційно несприятливі соціально-економічні наслідки ПТСР у вигляді частих флешбеків та пов'язаних з ними спалахів агресії (Khaustova O. & Assonov D., 2020).

За клінічно значущого ПТСР, ризик розвитку депресивних проявів був порівняним у військових і у цивільних (відношення шансів о 7,0 для цивільних порівняно з 6,2 для військових). Саме ПТСР було зумовлено 37,6% когнітивних порушень у військових та 44,4% у цивільних.

Найбільш значущі відмінності стосувалися впливу ПТСР та супутньої депресії на когнітивні порушення.

На тлі ПТСР найбільший відсоток когнітивних порушень у військових спостерігався під впливом помірної, а також тяжкої депресії. Водночас у цивільних на тлі ПТСР відсоток когнітивних порушень був значно меншим і спостерігався під впливом депресії середньої тяжкості і тяжкої. На відміну від цивільних пацієнтів, не спостерігався феномен «насичення», коли максимум когнітивних порушень проявляється вже за помірних проявів депресії на тлі ПТСР. Погіршення когнітивних розладів продовжувалося і за прогресування депресивних розладів аж до максимальної вираженості за шкалою PHQ-9.

Найбільш вразливим кластером когнітивної функції у військових виявилася пам'ять, що демонструвала тенденції до зниження навіть за відсутності тяжкого ПТСР та депресивних розладів. Водночас, решта кластерів, що були досліджені («Зорово-просторовий», «Увага», «Мова», «Абстракція», «Пам'ять», «Орієнтація») виявилися більш стійкими до негативного впливу ПТСР та депресивних проявів, ніж у цивільних.

Отже, подальше наростання тяжкості аж до тяжких проявів депресії свідчать, з одного боку, про особливу важливість заходів з лікування та профілактики депресії у попередженні несприятливих наслідків для когнітивної функції, а з іншого про перспективність продовження цих заходів

навіть за тяжких проявів депресії. Більша стійкість основних кластерів когнітивної функції, до психотравми (крім кластеру «Пам'ять») додатково свідчить про більший резилієнс військових, описаний раніше (Рум'янцев Ю. В. та співавт., 2014; Sareen J., 2024). Такий результат може вказувати на більш сприятливий прогноз таких лікувальних та профілактичних втручань.

6.5 Інтерпретація результатів та практичні висновки

6.5.1 Комплексний вплив психотравматичних чинників

Отримані дані демонструють, що клінічно значущі ознаки ПТСР є потужним передвісником депресивної симптоматики та подекуди окремих депресивних розладів. Приклади ізольованих випадків, коли симптоми депресії відсутні, майже не зустрічалися. Цей взаємозв'язок підкреслює необхідність розробки і здійснення комбінованого підходу до діагностики та лікування пацієнтів, що зазнали психотравматичного впливу.

6.5.2 Вікова специфіка психопатологічних патернів

Відмінності у розподілі симптоматики за віком слід враховувати при розробці профілактичних та терапевтичних програм. Зокрема, вікова група 30–39 років виявилась більш вразливою до змішаної психопатологічної симптоматики, що може свідчити про специфічні соціальні та особистісні фактори, характерні для цього періоду життя. Ураженість ПТСР близько третини людей у віці 18-29 років, які звернулися по допомогу вказує на необхідність зосередити особливу увагу на психосоціальну реабілітацію молоді.

6.5.3 Залежність когнітивних порушень від тяжкості депресії та загальних проявів дезадаптації у цивільних пацієнтів

Виявлений феномен «насичення» дезадаптації у цивільних пацієнтів, коли когнітивні порушення, що супроводжують ПТСР, розвиваються вже за середнього рівня порушення адаптації та розвитку депресивних проявів. Подальше прогресування як ПТСР, так і проявів що обтяжують його перебіг, хоча і об'єктивно погіршують якість життя, вже не можуть посилити когнітивні розлади. Натомість, якісні зміни у кластерах когнітивних порушень продовжують відбуватися і за розвитку тяжкої депресії, коли кількісні показники, що ілюструють ризики розвитку когнітивних дисфункцій, вже не зростають. Ці зміни характеризуються залученням більшої кількості кластерів, що притаманні більш тяжким когнітивним порушенням.

Різні патерни перебігу ПТСР та його впливу на когнітивні функції у військових та цивільних.

Виявлена більша тяжкість ПСТР за субшкалами «Вторгнення» та «Гіперзбудливість» у військових пацієнтів, що можуть вказувати на більш виражені соціальні наслідки ПТСР, адже часті флешбеки у поєднанні зі збудливістю вказують високий ризик агресивної та асоціальної поведінки.

На відміну від цивільних, у пацієнтів, що перебувають на військовій службі не спостерігався феномен «насичення» когнітивних розладів на помірній стадії розвитку депресивних проявів. Подальше наростання тяжкості аж до тяжких проявів депресії свідчать, з одного боку, про особливу важливість заходів з лікування та профілактики депресії у попередженні несприятливих наслідків для когнітивної функції, а з іншого про перспективність продовження цих заходів навіть за тяжких проявів депресії. Більша стійкість основних кластерів когнітивної функції, до психотравми (крім кластеру «Пам'ять») додатково свідчить про більш сприятливий прогноз таких втручань.

Практичні рекомендації:

1. **Інтегроване обстеження:** Використання одночасно PCL-C та PHQ-9 дозволяє виявити не лише окремі прояви психотравми, але й їхній взаємозв'язок із депресивною симптоматикою, що забезпечує своєчасну адаптацію терапевтичного втручання.
2. **Напрямки здійснення терапії:** Враховуючи високі показники ризику, відповідні клінічні настанови мають включати у себе комплексну інтегровану терапію, яка буде спрямована на зменшення як симптомів ПТСР, так і супутніх проявів депресії.
3. **Розробка заходів щодо психопрофілактики:** Розробка спеціалізованих програм раннього виявлення та психологічної підтримки для груп, найбільш схильних до розвитку змішаних за проявами та провідною симптоматикою психопатологічних станів.
4. **Розробка методів психосоціальної реабілітації з урахуванням віку цільової аудиторії.** Оскільки симптоматика у її проявах значно варіюється залежно від віку обстежуваних, доцільно розробити адаптовані методики психодіагностичної оцінки та підтримки, які були б орієнтовані на специфіку кожної вікової групи. Особливу увагу слід приділити методам психоосвіти, навчанню самопомозі та іншим методам профілактики ПТСР у людей в віці 18–29, 30–39 та 50–59 років.
5. **Пріоритетність лікування та профілактики когнітивних порушень на тлі ПТСР у пацієнтів з помірними проявами депресії та дезадаптації.** Під час планування діагностики та

терапевтичних втручань у пацієнтів з ПТСР слід проводити комплексну діагностику депресії та дезадаптації дезадаптації, з тим щоб у подальшому зосередити терапевтичні зусилля з лікування та профілактики когнітивних порушень на пацієнтах з помірною тяжкістю супутніх станів.

6. **Більш інтенсивні заходи направлені на лікування ПТСР та супутньої депресії у пацієнтів, які знаходяться на військовій службі.** Є сенс продовжувати ці заходи навіть за розвитку проявів тяжкої депресії, зважаючи на більшу динамічність та потенційну більшу схильність до зворотного розвитку проявів когнітивної дисфункції у військових пацієнтів з ПТСР, тяжкою депресією та когнітивними розладами.

Перспективи для подальшого дослідження

Отримані нами результати не лише підсилюють наше розуміння взаємозв'язку між ПТСР і депресивними порушеннями, а й відкривають суттєві перспективи для подальших досліджень.

Особливо актуальним, на нашу думку, є дослідження механізмів, за допомогою яких вплив психотравми призводить до розвитку клінічно вираженої депресивної симптоматики, а також розробка ефективних інтервенцій, спрямованих на попередження такого прогресування афективних симптомів. Цей інтегрований підхід може стати ключовим чинником у зниженні частоти хронізації психічних розладів внаслідок стресу та покращенні якості життя пацієнтів.

Аналіз поглибленого психопатологічного дослідження підтверджує, що психотравматичні впливи суттєво впливають на появу порушень депресивного, а подекуди і тривожного спектру, що має важливе значення для розвитку сучасних стратегій діагностики та інтервенцій у сфері охорони психічного здоров'я.

Подальше опрацювання і розробка цієї теми може включати порівняльний аналіз нашого дослідження з іншими регіональними дослідженнями, а також визначення специфічних соціальних, економічних і культурних чинників, які можуть мати вплив на сукупність і ускладнення цих патологічних станів.

ВИСНОВКИ

На основі проведеного нами дослідження із залученням 159 осіб із посттравматичним стресовим розладом (ПТСР) було встановлено, що як депресивні прояви, так когнітивні порушення, що виникають саме через них, є поширеними наслідками ПТСР.

Частота когнітивної дисфункції досягала 49,6%, а депресія спостерігалась у 92,2% обстежених, а отже майже половина з обстежених пацієнтів із ПТСР мають когнітивні порушення, які корелюють із вираженістю депресивної симптоматики.

Залежність когнітивних порушень від рівня адаптації пацієнтів мала доволі неочевидний розподіл. Серед усіх обстежених найбільший ризик когнітивної дисфункції (частота 62,5%) було виявлено у групі з середньою вираженістю посттравматичних стресових реакцій.

Це дає нам можливість виділити наступні закономірності:

- 1. Взаємозв'язок депресії та когнітивних порушень.** Середній рівень адаптації пацієнтів до ПТСР проявлявся найбільшою кореляцією між вираженістю депресії та когнітивною дисфункцією. Наприклад, ризик когнітивного порушення досягав свого максимуму при тяжких проявах депресії (20–27 балів за шкалою PHQ-9) у даній групі. Це свідчить про необхідність ранньої діагностики та лікування депресивних проявів задля запобігання когнітивному зниженню.
- 2. Розподіл за рівнями адаптації.** У групах із низьким та високим рівнем адаптації до ПТСР ризики когнітивної дисфункції були менш значними. Це може свідчити про різну природу впливу депресивних розладів залежно від тяжкості адаптаційних реакцій.
- 3. Групи ризику.** Результати свідчать, що пацієнти з середньою тяжкістю адаптаційних порушень потребують першочергової уваги, адже для цієї групи терапевтичні втручання можуть мати найбільш відчутний вплив.

Таким чином, пацієнти з середньою тяжкістю посттравматичних стресових реакцій були ідентифіковані нами як пріоритетна група для медикаментозної та психотерапевтичної допомоги. Натомість, у пацієнтів із легкими чи тяжкими порушеннями результати втручань щодо попередження когнітивних порушень виявились менш значущими.

4. **Рекомендації щодо терапії.** втручання можуть суттєво підвищити рівень соціальної адаптації та якість життя пацієнтів, особливо якщо пацієнти отримали психотравму під час воєнної служби.
5. **Рекомендації щодо цілеспрямованого лікування та покращення прогностичних показників.** Для зменшення проявів когнітивної дисфункції важливим є раннє виявлення депресивних симптомів і їх лікування, зокрема серед груп із середнім та зниженим рівнем розладу адаптації. Встановлено, що зменшення депресивних проявів у групах із середнім рівнем адаптаційних порушень може суттєво підвищити покращити когнітивні функції у цій групі та, як наслідок, суттєво підвищити їхню соціальну адаптацію та якість життя. Це вказує на неабияку важливість індивідуального підходу до терапевтичних втручань (із залученням як психотерапевтичних та медикаментозних методів лікування) водночас із впровадженням алгоритму щодо попередження прогресування когнітивного зниження.

Узагальнюючи результати дослідження, можна підкреслити критичну важливість мультидисциплінарного підходу до лікування ПТСР, що включає використання як психотерапевтичних методів та/або методів психокорекції і психологічної підтримки, так і повноцінної психофармакологічної корекції депресивної симптоматики для поліпшення когнітивного стану пацієнтів.

Визначення і розподіл груп за відповідними рівнями адаптації можуть дати найкращі результати у подальшій перспективі, сприяючи зменшенню рівня

когнітивних порушень та покращенню як загального фізичного і психічного стану, так і в цілому якості життя пацієнтів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Admon, R., Milad, M. R., & Hendler, T. (2013). A causal model of post-traumatic stress disorder: Disentangling predisposed from acquired neural abnormalities. *Trends in Cognitive Sciences*, 17(7), 337–347.
<https://doi.org/10.1016/j.tics.2013.05.005>
2. Al Jowf, G. I., Ahmed, Z. T., An, N., Reijnders, R. A., Ambrosino, E., Rutten, B. P. F., de Nijs, L., & Eijssen, L. M. T. (2022). A public health perspective of post-traumatic stress disorder. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 19(11), 6474.
<https://doi.org/10.3390/ijerph19116474>
3. Al Jowf, G. I., Ahmed, Z. T., Reijnders, R. A., de Nijs, L., & Eijssen, L. M. T. (2023). To predict, prevent, and manage post-traumatic stress disorder (PTSD): A review of pathophysiology, treatment, and biomarkers. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(6), 5238.
<https://doi.org/10.3390/ijms24065238>
4. Al Jowf, G. I., Snijders, C., Rutten, B. P. F., de Nijs, L., & Eijssen, L. M. T. (2021). The molecular biology of susceptibility to post-traumatic stress disorder: Highlights of epigenetics and epigenomics. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(19), 10743.
<https://doi.org/10.3390/ijms221910743>
5. Albrechet-Souza, L., & Gilpin, N. W. (2019). The predator odor avoidance model of post-traumatic stress disorder in rats. *Behavioral Pharmacology*, 30, 105–114. <https://doi.org/10.1097/FBP.0000000000000460>.
6. Alloy, L. B., Abramson, L. Y., Safford, S. M., & Gibb, B. E. (2006). The cognitive vulnerability to depression (CVD) project: Current findings and future directions. In *Cognitive Vulnerability to Emotional Disorders* (pp. 43–72). Routledge.
7. Almli, L. M., Fani, N., Smith, A. K., & Ressler, K. J. (2014). Genetic approaches to understanding post-traumatic stress disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 17, 355–370.
8. Al-Tamimi, S. A. G. A., & Leavey, G. (2021). Community-based interventions for the treatment and management of conflict-related trauma in low-middle income, conflict-affected countries: A realist review. *Journal of Child & Adolescent Trauma*, 15(2), 441–450.
<https://doi.org/10.1007/s40653-021-00373-x>
9. American Psychiatric Association. (2013a). *Desk reference to the diagnostic criteria from DSM-5™*. American Psychiatric Publishing.
<https://psycnet.apa.org/record/2013-21550-000>

10. American Psychiatric Association. (2013b). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.).
<https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
11. Amstadter, A. B., Nugent, N. R., Yang, B. Z., Miller, A., Siburian, R., Moorjani, P., Haddad, S., Basu, A., Fagerness, J., Saxe, G., Smoller, J. W., & Koenen, K. C. (2011). Corticotrophin-releasing hormone type 1 receptor gene (CRHR1) variants predict posttraumatic stress disorder onset and course in pediatric injury patients. *Disease Markers*, 30(2–3), 89–99.
<https://doi.org/10.3233/DMA-2011-0761>
12. An, N., Bassil, K., Al Jowf, G. I., Steinbusch, H. W. M., Rothermel, M., de Nijs, L., & Rutten, B. P. F. (2021). Dual-specificity phosphatases in mental and neurological disorders. *Progress in Neurobiology*, 198, 101906.
<https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2020.101906>
13. Arditte Hall, K. A., DeLane, S. E., Anderson, G. M., Lago, T. R., Shor, R., Wang, W., Rasmusson, A. M., & Pineles, S. L. (2021). Plasma gamma-aminobutyric acid (GABA) levels and posttraumatic stress disorder symptoms in trauma-exposed women: A preliminary report. *Psychopharmacology*, 238, 1541–1552.
14. Armario, A., Escorihuela, R. M., & Nadal, R. (2008). Long-term neuroendocrine and behavioural effects of a single exposure to stress in adult animals. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 32(6), 1121–1135.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.04.003>
15. Aron, A., Coups, E. J., & Aron, E. N. (2013). *Statistics for psychology* (6th ed.). Upper Saddle River, NJ: Pearson.
16. Asukai, N., Kato, H., Kawamura, N., Kim, Y., Yamamoto, K., Kishimoto, J., Miyake, Y., & Nishizono-Maher, A. (2002). Reliability and validity of the Japanese-language version of the impact of event scale-revised (IES-R-J): Four studies of different traumatic events. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 190(3), 175–182. <https://doi.org/10.1097/00005053-200203000-00006>
17. Bailey, C. R., Cordell, E., Sobin, S. M., & Neumeister, A. (2013). Recent progress in understanding the pathophysiology of post-traumatic stress disorder: Implications for targeted pharmacological treatment. *CNS Drugs*, 27, 221–232.
18. Bakker, A., Riper, H., & Olff, M. (2020). E-health applications in the field of traumatic stress. *European Journal of Psychotraumatology*, 11(1), 1762317. <https://doi.org/10.1080/20008198.2020.1762317>

19. Balakathiresan, N. S., Chandran, R., Bhomia, M., Jia, M., Li, H., & Maheshwari, R. K. (2014). Serum and amygdala microRNA signatures of posttraumatic stress: Fear correlation and biomarker potential. *Journal of Psychiatric Research*, 57, 65–73.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.05.020>
20. Bale, T. L., Contarino, A., Smith, G. W., Chan, R., Gold, L. H., Sawchenko, P. E., Koob, G. F., Vale, W. W., & Lee, K. F. (2000). Mice deficient for corticotropin-releasing hormone receptor-2 display anxiety-like behaviour and are hypersensitive to stress. *Nature Genetics*, 24(4), 410–414.
<https://doi.org/10.1038/74263>
21. Bale, T. L., Picetti, R., Contarino, A., Koob, G. F., Vale, W. W., & Lee, K. F. (2002). Mice deficient for both corticotropin-releasing factor receptor 1 (CRFR1) and CRFR2 have an impaired stress response and display sexually dichotomous anxiety-like behavior. *The Journal of Neuroscience*, 22(1), 193–199. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-01-00193.2002>
22. Banerjee, S. B., Morrison, F. G., & Ressler, K. J. (2017). Genetic approaches for the study of PTSD: Advances and challenges. *Neuroscience Letters*. <https://dx.doi.org/10.1016%2Fj.neulet.2017.02.058>
23. Bassir Nia, A., Bender, R., & Harpaz-Rotem, I. (2019). Endocannabinoid system alterations in posttraumatic stress disorder: A review of developmental and accumulative effects of trauma. *Chronic Stress*, 3, 2470547019864096. <https://doi.org/10.1177/2470547019864096>
24. Battaglia, S., Cardellicchio, P., Di Fazio, C., Nazzi, C., Fracasso, A., & Borgomaneri, S. (2022). Stopping in (e)motion: Reactive action inhibition when facing valence-independent emotional stimuli. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 16, 998714.
25. Beck, A. T. (1967). *Depression: Clinical, experimental and theoretical aspects*. New York: Harper and Row.
26. Beck, A. T. (1979). *Cognitive therapy and the emotional disorders*. New York: International Universities Press.
27. Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1996a). *BDI-II: Beck Depression Inventory Manual* (2nd ed.). San Antonio, TX: Psychological Corporation.
28. Beck, A. T., Steer, R. A., Ball, R., & Ranieri, W. (1996b). Comparison of Beck Depression Inventories -IA and -II in psychiatric outpatients. *Journal of Personality Assessment*, 67(3), 588–597.
https://doi.org/10.1207/s15327752jpa6703_13

29. Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, 4, 561–571. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1961.01710120031004>
30. Beck, J. S. (2020). *Cognitive behavior therapy (3rd ed.): Basics and beyond*. Guilford Press.
31. Belsher, B. E., Beech, E., Evatt, D., Smolenski, D. J., Shea, M. T., Otto, J. L., Rosen, C. S., & Schnurr, P. P. (2019). Present-centered therapy (PCT) for post-traumatic stress disorder (PTSD) in adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2019(11), CD012898. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012898.pub2>
32. Benoni, R., Sartorello, A., Mazzi, M., & Moretti, F. (2024). The use of 12-item General Health Questionnaire (GHQ-12) in Ukrainian refugees: Translation and validation study of the Ukrainian version. *Health and Quality of Life Outcomes*, 22(6). <https://doi.org/10.1186/s12955-024-02226-1>
33. Ben-Zion, Z., Fine, N. B., Keynan, N. J., Admon, R., Green, N., Halevi, M., Fonzo, G. A., Achituv, M., Merin, O., Sharon, H., Halpern, P., Liberzon, I., Etkin, A., Hendler, T., & Shalev, A. Y. (2018). Cognitive flexibility predicts PTSD symptoms: Observational and interventional studies. *Frontiers in Psychiatry*, 9, 477. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2018.00477>
34. Berger, W., Mehra, A., Lenoci, M., Metzler, T. J., Otte, C., Tarasovsky, G., Mellon, S. H., Wolkowitz, O. M., Marmar, C. R., & Neylan, T. C. (2010). Serum brain-derived neurotrophic factor predicts responses to escitalopram in chronic posttraumatic stress disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 34(7), 1279–1284. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.07.008>
35. Berlim, M. T., & Van Den Eynde, F. (2014). Repetitive transcranial magnetic stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex for treating posttraumatic stress disorder: An exploratory meta-analysis of randomized, double-blind and sham-controlled trials. *Canadian Journal of Psychiatry*, 59(9), 487–496. <https://doi.org/10.1177/070674371405900905>
36. Blevins, C. A., Weathers, F. W., Davis, M. T., Witte, T. K., & Domino, J. L. (2015). The Posttraumatic Stress Disorder Checklist for DSM-5 (PCL-5): Development and initial psychometric evaluation. *Journal of Traumatic Stress*, 28(6), 489–498. <https://doi.org/10.1002/jts.22059>
37. Blier, P., & El Mansari, M. (2007). The importance of serotonin and noradrenaline in anxiety. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, 11(Suppl 2), 16–23. <https://doi.org/10.1080/13651500701388310>

38. Boccia, M. L., Petrusz, P., Suzuki, K., Marson, L., & Pedersen, C. A. (2013). Immunohistochemical localization of oxytocin receptors in human brain. *Neuroscience*, 253, 155–164.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.08.048>
39. Bongaerts, H., Voorendonk, E. M., van Minnen, A., & de Jongh, A. (2021). Safety and effectiveness of intensive treatment for complex PTSD delivered via home-based telehealth. *European Journal of Psychotraumatology*, 12(1), 1860346. <https://doi.org/10.1080/20008198.2020.1860346>
40. Borgomaneri, S., Battaglia, S., Garofalo, S., Tortora, F., Avenanti, A., & di Pellegrino, G. (2020). State-dependent TMS over prefrontal cortex disrupts fear-memory reconsolidation and prevents the return of fear. *Current Biology*, 30, 3672–3679.
41. Bountress, K. E., Bacanu, S. A., Tomko, R. L., Korte, K. J., Hicks, T., Sheerin, C., Lind, M. J., Marraccini, M., Nugent, N., & Amstadter, A. B. (2017). The effects of a BDNF Val66Met polymorphism on posttraumatic stress disorder: A meta-analysis. *Neuropsychobiology*, 76(3), 136–142.
<https://doi.org/10.1159/000489407>
42. Bovin, M. J., Marx, B. P., Weathers, F. W., Gallagher, M. W., Rodriguez, P., Schnurr, P. P., & Keane, T. M. (2016). Psychometric properties of the PTSD Checklist for DSM-5 (PCL-5) in veterans. *Psychological Assessment*, 28(11), 1379–1391. <https://doi.org/10.1037/pas0000254>
43. Bremner, J. D. (2007). Neuroimaging in posttraumatic stress disorder and other stress-related disorders. *Neuroimaging Clinics of North America*, 17(4), 523–ix. <https://doi.org/10.1016/j.nic.2007.07.003>
44. Bremner, J. D. (2016). *Posttraumatic stress disorder: From neurobiology to treatment*. New York, NY: John Wiley & Sons.
45. Bremner, J. D., Innis, R. B., Southwick, S. M., Staib, L., Zoghbi, S., & Charney, D. S. (2000). Decreased benzodiazepine receptor binding in prefrontal cortex in combat-related posttraumatic stress disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 157(7), 1120–1126.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.157.7.1120>
46. Brewin, C. R., Andrews, B., & Valentine, J. D. (2000). Meta-analysis of risk factors for posttraumatic stress disorder in trauma-exposed adults. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 68(5), 748–766.
<https://doi.org/10.1037//0022-006X.68.5.748>
47. Britnell, S. R., Jackson, A. D., Brown, J. N., & Capehart, B. P. (2017). Aripiprazole for post-traumatic stress disorder: A systematic review.

- Clinical Neuropharmacology*, 40(6), 273–278.
<https://doi.org/10.1097/WNF.0000000000000251>
48. Brown, R. E., Basheer, R., McKenna, J. T., Strecker, R. E., & McCarley, R. W. (2012). Control of sleep and wakefulness. *Physiological Reviews*, 92, 1087–1187.
 49. Browne, C. J., Ji, X., Higgins, G. A., Fletcher, P. J., & Harvey-Lewis, C. (2017). Pharmacological modulation of 5-HT(2C) receptor activity produces bidirectional changes in locomotor activity, responding for a conditioned reinforcer, and mesolimbic DA release in C57BL/6 mice. *Neuropsychopharmacology*, 42, 2178–2187.
 50. Bruenig, D., Lurie, J., Morris, C. P., Harvey, W., Lawford, B., Young, R. M., & Voisey, J. (2016). A case-control study and meta-analysis reveal BDNF Val66Met is a possible risk factor for PTSD. *Neural Plasticity*, 2016, 6979435. <https://doi.org/10.1155/2016/6979435>
 51. Bryant, R. A., Felmingham, K., Whitford, T. J., Kemp, A., Hughes, G., Peduto, A., & Williams, L. M. (2008). Rostral anterior cingulate volume predicts treatment response to cognitive-behavioural therapy for posttraumatic stress disorder. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 33(2), 142–146.
 52. Bryant-Genevier, J., Rao, C. Y., Lopes-Cardozo, B., Kone, A., Rose, C., Thomas, I., Orquiola, D., Lynfield, R., Shah, D., Freeman, L., et al. (2021). Symptoms of depression, anxiety, post-traumatic stress disorder, and suicidal ideation among state, tribal, local, and territorial public health workers during the COVID-19 pandemic—United States, March–April 2021. *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*, 70, 947–952.
 53. Byllesby, B. M., Elhai, J. D., Tamburrino, M., Fine, T. H., Cohen, G., Sampson, L., Shirley, E., Chan, P. K., Liberzon, I., Galea, S., & Calabrese, J. R. (2017). General distress is more important than PTSD's cognition and mood alterations factor in accounting for PTSD and depression's comorbidity. *Journal of Affective Disorders*, 211, 118–123.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.01.014>
 54. Cardenas, V. A., Samuelson, K., Lenoci, M., Studholme, C., Neylan, T. C., Marmar, C. R., Schuff, N., & Weiner, M. W. (2011). Changes in brain anatomy during the course of posttraumatic stress disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 193(2), 93–100.
<https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2011.01.013>
 55. Cardoso, C., Orlando, M. A., Brown, C. A., & Ellenbogen, M. A. (2014). Oxytocin and enhancement of the positive valence of social affiliation

- memories: An autobiographical memory study. *Social Neuroscience*, 9(2), 186–195. <https://doi.org/10.1080/17470919.2013.873079>
56. Carey, P., Suliman, S., Ganesan, K., Seedat, S., & Stein, D. J. (2012). Olanzapine monotherapy in posttraumatic stress disorder: Efficacy in a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Human Psychopharmacology*, 27(4), 386–391. <https://doi.org/10.1002/hup.2238>
57. Carmassi, C., Marazziti, D., Mucci, F., Della Vecchia, A., Barberi, F. M., Baroni, S., Giannaccini, G., Palego, L., Massimetti, G., & Dell'Osso, L. (2021). Decreased plasma oxytocin levels in patients with PTSD. *Frontiers in Psychology*, 12, 612338. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.612338>
58. Chang, S. C., Koenen, K. C., Galea, S., Aiello, A. E., Soliven, R., Wildman, D. E., & Uddin, M. (2012). Molecular variation at the SLC6A3 locus predicts lifetime risk of PTSD in the Detroit Neighborhood Health Study. *PLOS ONE*, 7(6), e39184. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039184>
59. Chasiropoulou, C., Siouti, N., Mougiakos, T., & Dimitrakopoulos, S. (2019). The diathesis-stress model in the emergence of major psychiatric disorders during military service. *Psychiatriki*, 30, 291–298.
60. Chen, F., Ke, J., Qi, R., Xu, Q., Zhong, Y., Liu, T., Li, J., Zhang, L., & Lu, G. (2018). Increased inhibition of the amygdala by the mPFC may reflect a resilience factor in post-traumatic stress disorder: A resting-state fMRI Granger causality analysis. *Frontiers in Psychiatry*, 9, 516. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00516>
61. Cohen, S., Janicki-Deverts, D., Doyle, W. J., Miller, G. E., Frank, E., Rabin, B. S., & Turner, R. B. (2012). Chronic stress, glucocorticoid receptor resistance, inflammation, and disease risk. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(16), 5995–5999. <https://doi.org/10.1073/pnas.1118355109>
62. Comings, D. E., Muhleman, D., & Gysin, R. (1996). Dopamine D2 receptor (DRD2) gene and susceptibility to posttraumatic stress disorder: A study and replication. *Biological Psychiatry*, 40(5), 368–372.
63. Coste, S. C., Kesterson, R. A., Heldwein, K. A., Stevens, S. L., Heard, A. D., Hollis, J. H., Murray, S. E., Hill, J. K., Pantely, G. A., Hohimer, A. R., Hatton, D. C., Phillips, T. J., Finn, D. A., Low, M. J., Rittenberg, M. B., Stenzel, P., & Stenzel-Poore, M. P. (2000). Abnormal adaptations to stress and impaired cardiovascular function in mice lacking corticotropin-releasing hormone receptor-2. *Nature Genetics*, 24(4), 403–409. <https://doi.org/10.1038/74255>
64. Coventry, P. A., Meader, N., Melton, H., Temple, M., Dale, H., Wright, K., Cloitre, M., Karatzias, T., Bisson, J., Roberts, N. P., Brown, J. V. E., Barbui,

- C., Churchill, R., Lovell, K., McMillan, D., & Gilbody, S. (2020). Psychological and pharmacological interventions for posttraumatic stress disorder and comorbid mental health problems following complex traumatic events: Systematic review and component network meta-analysis. *PLoS Medicine*, 17(8), e1003262. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003262>
65. Creamer, M., Forbes, D., Biddle, D., & Elliott, P. (2002). Inpatient versus day hospital treatment for chronic, combat-related posttraumatic stress disorder: a naturalistic comparison. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 190(3), 183–189. <https://doi.org/10.1097/00005053-200203000-00007>
66. Dahlgren, M. K., Laifer, L. M., VanElzakker, M. B., Offringa, R., Hughes, K. C., Staples-Bradley, L. K., ... & Shin, L. M. (2018). Diminished medial prefrontal cortex activation during the recollection of stressful events is an acquired characteristic of PTSD. *Psychological Medicine*, 48(7), 1128–1138. <https://doi.org/10.1017/S003329171700263X>
67. Davidson, J., Pearlstein, T., Lonnberg, P., Brady, K. T., Rothbaum, B., Bell, J., ... & Farfel, G. (2001). Efficacy of sertraline in preventing relapse of posttraumatic stress disorder: results of a 28-week double-blind, placebo-controlled study. *The American Journal of Psychiatry*, 158(12), 1974–1981. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.12.1974>
68. Davidson, J., Rothbaum, B. O., Tucker, P., Asnis, G., Benattia, I., & Musgnung, J. J. (2006). Venlafaxine extended release in posttraumatic stress disorder: a sertraline- and placebo-controlled study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 26(3), 259–267. <https://doi.org/10.1097/01.jcp.0000222514.71390.c1>
69. Dean, A. G., Sullivan, K. M., & Soe, M. M. (2013). OpenEpi: Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health, Version. Retrieved from www.OpenEpi.com
70. Debiec, J., & LeDoux, J. E. (2004). Disruption of reconsolidation but not consolidation of auditory fear conditioning by noradrenergic blockade in the amygdala. *Neuroscience*, 129(2), 267–272. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2004.08.018>
71. Dickstein, B. D., Suvak, M., Litz, B. T., & Adler, A. B. (2010). Heterogeneity in the course of posttraumatic stress disorder: trajectories of symptomatology. *Journal of Traumatic Stress*, 23(3), 331–339. <https://doi.org/10.1002/jts.20523>
72. Dossi, G., Delvecchio, G., Prunas, C., Soares, J. C., & Brambilla, P. (2020). Neural Bases of Cognitive Impairments in Post-Traumatic Stress Disorders:

- A Mini-Review of Functional Magnetic Resonance Imaging Findings. *Frontiers in Psychiatry*, 11, 176. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00176>
73. Dunlop, B. W., & Wong, A. (2019). The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in PTSD: Pathophysiology and treatment interventions. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, 89, 361–379.
 74. Edmondson, D., Kronish, I. M., Wasson, L. T., Giglio, J. F., Davidson, K. W., & Whang, W. (2014). A test of the diathesis-stress model in the emergency department: Who develops PTSD after an acute coronary syndrome? *Journal of Psychiatric Research*, 53, 8–13. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2014.02.009>
 75. Elhai, J. D., Gray, M. J., Kashdan, T. B., & Franklin, C. L. (2005). Which instruments are most commonly used to assess traumatic event exposure and posttraumatic effects?: A survey of traumatic stress professionals. *Journal of Traumatic Stress*, 18(5), 541–545. <https://doi.org/10.1002/jts.20062>
 76. Elwood, L. S., Mott, J., Williams, N. L., Lohr, J. M., & Schroeder, D. A. (2009). Attributional style and anxiety sensitivity as maintenance factors of posttraumatic stress symptoms: A prospective examination of a diathesis-stress model. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 40(4), 544–557.
 77. Engel, G. L. (1977). The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science*, 196(4286), 129–136. <https://doi.org/10.1126/science.847460>
 78. Fani, N., Currier, J. M., Turner, M. D., Guelfo, A., Kloess, M., Jain, J., ... & Turner, J. A. (2021). Moral injury in civilians: associations with trauma exposure, PTSD, and suicide behavior. *European Journal of Psychotraumatology*, 12(1), 1965464. <https://doi.org/10.1080/20008198.2021.1965464>
 79. Feder, A., Costi, S., Rutter, S. B., Collins, A. B., Govindarajulu, U., Jha, M. K., ... & Charney, D. S. (2021). A Randomized Controlled Trial of Repeated Ketamine Administration for Chronic Posttraumatic Stress Disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 178(2), 193–202. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20050596>
 80. Fel, S., Jurek, K., & Lenart-Kłoś, K. (2023). The relationship between socio-demographic factors and depression: a cross sectional study among civilian participants in hostilities in Ukraine. *Scientific Reports*, 13, 21897. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-49289-6>
 81. Flanagan, J. C., Sippel, L. M., Wahlquist, A., Moran-Santa Maria, M. M., & Back, S. E. (2018). Augmenting Prolonged Exposure therapy for PTSD with intranasal oxytocin: A randomized, placebo-controlled pilot trial. *Journal of*

- Psychiatric Research*, 98, 64–69.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.12.014>
82. Forman-Hoffman, V., Middleton, J. C., Feltner, C., Gaynes, B. N., Weber, R. P., Bann, C., ... & Green, J. (2018). *Psychological and Pharmacological Treatments for Adults With Posttraumatic Stress Disorder: A Systematic Review Update*. Agency for Healthcare Research and Quality.
 83. Frewen, P., Schmahl, C., & Olf, M. (2018). Interdisciplinary approaches to understand traumatic stress as a public health problem. *European Journal of Psychotraumatology*, 8(Suppl 5), 1441582.
<https://doi.org/10.1080/20008198.2018.1441582>
 84. Friedman, M. J. (2016). Deconstructing PTSD. In E. J. Bromet (Ed.), *Long-term outcomes in psychopathology research: Rethinking the scientific agenda* (pp. 123–139). Oxford University Press.
 85. Frijling, J. L. (2017). Preventing PTSD with oxytocin: effects of oxytocin administration on fear neurocircuitry and PTSD symptom development in recently trauma-exposed individuals. *European Journal of Psychotraumatology*, 8(1), 1302652.
<https://doi.org/10.1080/20008198.2017.1302652>
 86. Frodl, T., Schüle, C., Schmitt, G., Born, C., Baghai, T., Zill, P., ... & Meisenzahl, E. M. (2007). Association of the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism with reduced hippocampal volumes in major depression. *Archives of General Psychiatry*, 64(4), 410–416.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.4.410>
 87. Gelernter, J., Southwick, S., Goodson, S., et al. (1999). No association between D2 dopamine receptor (DRD2) "A" system alleles, or DRD2 haplotypes, and posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 45(5), 620–625.
 88. Geuze, E., van Berckel, B. N., Lammertsma, A. A., Boellaard, R., de Kloet, C. S., Vermetten, E., & Westenberg, H. G. (2008). Reduced GABAA benzodiazepine receptor binding in veterans with post-traumatic stress disorder. *Molecular Psychiatry*, 13(1), 74–3.
<https://doi.org/10.1038/sj.mp.4002054>
 89. Geuze, E., van Wingen, G. A., van Zuiden, M., Rademaker, A. R., Vermetten, E., Kavelaars, A., ... & Heijnen, C. J. (2012). Glucocorticoid receptor number predicts increase in amygdala activity after severe stress. *Psychoneuroendocrinology*, 37(11), 1837–1844.
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.03.017>
 90. Giustino, T. F., & Maren, S. (2018). Noradrenergic modulation of fear conditioning and extinction. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 12, 43.

91. Grasser, L. R., Saad, B., Bazzi, C., Wana, C., Abu Suhaiban, H., Mammo, D., ... & Javanbakht, A. (2022). Skin conductance response to trauma interview as a candidate biomarker of trauma and related psychopathology in youth resettled as refugees. *European Journal of Psychotraumatology*, 13(1), 2083375. <https://doi.org/10.1080/20008198.2022.2083375>
92. Green, J. D., Annunziata, A., Kleiman, S. E., Bovin, M. J., Harwell, A. M., Fox, A. M. L., ... & Marx, B. P. (2017). Examining the diagnostic utility of the DSM-5 PTSD symptoms among male and female returning veterans. *Depression and Anxiety*, 34(8), 752–760. <https://doi.org/10.1002/da.22667>
93. Gros, D. F., Price, M., Magruder, K. M., & Frueh, B. C. (2012). Symptom overlap in posttraumatic stress disorder and major depression. *Psychiatry Research*, 196(2-3), 267–270. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.10.022>
94. Group, F.-N.B.W. (2016). *BEST (Biomarkers, EndpointS, and other Tools) Resource*. Food and Drug Administration (US); National Institutes of Health (US).
95. Guina, J., Rossetter, S. R., DeRHODES, B. J., Nahhas, R. W., & Welton, R. S. (2015). Benzodiazepines for PTSD: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Psychiatric Practice*, 21(4), 281–303. <https://doi.org/10.1097/PRA.0000000000000091>
96. Hahn, A., Reed, M. B., Pichler, V., Michenthaler, P., Rischka, L., Godbersen, G. M., Wadsak, W., Hacker, M., & Lanzenberger, R. (2021). Functional dynamics of dopamine synthesis during monetary reward and punishment processing. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 41, 2973–2985.
97. Haller, J., Varga, B., Ledent, C., Barna, I., & Freund, T. F. (2004). Context-dependent effects of CB1 cannabinoid gene disruption on anxiety-like and social behaviour in mice. *The European Journal of Neuroscience*, 19(7), 1906–1912. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2004.03293.x>
98. Hamblen, J. L., Norman, S. B., Sonis, J. H., Phelps, A. J., Bisson, J. I., Nunes, V. D., Megnin-Viggars, O., Forbes, D., Riggs, D. S., & Schnurr, P. P. (2019). A guide to guidelines for the treatment of posttraumatic stress disorder in adults: An update. *Psychotherapy*, 56(3), 359–373. <https://doi.org/10.1037/pst0000231>
99. Hawk, L. W., Dougall, A. L., Ursano, R. J., & Baum, A. (2000). Urinary catecholamines and cortisol in recent-onset posttraumatic stress disorder after motor vehicle accidents. *Psychosomatic Medicine*, 62(3), 423–434. <https://doi.org/10.1097/00006842-200005000-00016>

100. Hendrickson, R. C., & Raskind, M. A. (2016). Noradrenergic dysregulation in the pathophysiology of PTSD. *Experimental Neurology*, 284, 181–195.
101. Hendrickson, R. C., Raskind, M. A., Millard, S. P., Sikkema, C., Terry, G. E., Pagulayan, K. F., Li, G., & Peskind, E. R. (2018). Evidence for altered brain reactivity to norepinephrine in Veterans with a history of traumatic stress. *Neurobiology of Stress*, 8, 103–111.
102. Hill, M. N., & Tasker, J. G. (2012). Endocannabinoid signaling, glucocorticoid-mediated negative feedback, and regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Neuroscience*, 204, 5–16.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.12.030>
103. Hill, M. N., Bierer, L. M., Makotkine, I., Golier, J. A., Galea, S., McEwen, B. S., Hillard, C. J., & Yehuda, R. (2013). Reductions in circulating endocannabinoid levels in individuals with post-traumatic stress disorder following exposure to the World Trade Center attacks. *Psychoneuroendocrinology*, 38(12), 2952–2961.
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.08.004>
104. Hill, M. N., Patel, S., Carrier, E. J., Rademacher, D. J., Ormerod, B. K., Hillard, C. J., & Gorzalka, B. B. (2005). Downregulation of endocannabinoid signaling in the hippocampus following chronic unpredictable stress. *Neuropsychopharmacology*, 30(3), 508–515.
<https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300601>
105. Hinrichs, R., Michopoulos, V., Winters, S., Rothbaum, A. O., Rothbaum, B. O., Ressler, K. J., & Jovanovic, T. (2017). Mobile assessment of heightened skin conductance in posttraumatic stress disorder. *Depression and Anxiety*, 34(6), 502–507. <https://doi.org/10.1002/da.22610>
106. Hinrichs, R., van Rooij, S. J., Michopoulos, V., Schultebraucks, K., Winters, S., Maples-Keller, J., Rothbaum, A. O., Stevens, J. S., Galatzer-Levy, I., Rothbaum, B. O., Ressler, K. J., & Jovanovic, T. (2019). Increased Skin Conductance Response in the Immediate Aftermath of Trauma Predicts PTSD Risk. *Chronic Stress*, 3, 2470547019844441.
<https://doi.org/10.1177/2470547019844441>
107. Hobson, J. (2015). The Montreal Cognitive Assessment (MoCA). *Occupational Medicine*, 65(9), 764–765.
<https://doi.org/10.1093/occmed/kqv078>
108. Hofmann, J., Huber, C., Novak, B., Schreckenbach, M., Schubert, C. F., Touma, C., Rutten, B. P., & Schmidt, U. (2021). Oxytocin receptor is a potential biomarker of the hyporesponsive HPA axis subtype of PTSD and

- might be modulated by HPA axis reactivity traits in humans and mice. *Psychoneuroendocrinology*, 129, 105242.
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2021.105242>
109. Hoppen, T. H., Priebe, S., Vetter, I., & Morina, N. (2021). Global burden of post-traumatic stress disorder and major depression in countries affected by war between 1989 and 2019: A systematic review and meta-analysis. *BMJ Global Health*, 6(7), e006303. <https://doi.org/10.1136/bmjgh-2021-006303>
 110. Hudson, S. M., Whiteside, T. E., Lorenz, R. A., & Wargo, K. A. (2012). Prazosin for the treatment of nightmares related to posttraumatic stress disorder: A review of the literature. *The Primary Care Companion for CNS Disorders*, 14(2), PCC.11r01222. <https://doi.org/10.4088/PCC.11r01222>
 111. Hughes, K. C., & Shin, L. M. (2011). Functional neuroimaging studies of post-traumatic stress disorder. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 11(2), 275–285. <https://doi.org/10.1586/ern.10.198>
 112. Imanaka, A., Morinobu, S., Toki, S., & Yamawaki, S. (2006). Importance of early environment in the development of post-traumatic stress disorder-like behaviors. *Behavioural Brain Research*, 173(1), 129–137.
<https://doi.org/10.1016/j.bbr.2006.06.012>
 113. Katzman, M. A., Bleau, P., Blier, P., Chokka, P., Kjernisted, K., Van Ameringen, M., ... & Walker, J. R. (2014). Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. *BMC Psychiatry*, 14(Suppl 1), S1.
<https://doi.org/10.1186/1471-244X-14-S1-S1>
 114. Kautz, M., Charney, D. S., & Murrough, J. W. (2017). Neuropeptide Y, resilience, and PTSD therapeutics. *Neuroscience Letters*, 649, 164–169.
<https://doi.org/10.1016/j.neulet.2016.11.061>
 115. Keane, T. M., Caddell, J. M., & Taylor, K. L. (1988). Mississippi Scale for Combat-Related Posttraumatic Stress Disorder: Three studies in reliability and validity. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 56(1), 85–90.
<https://doi.org/10.1037/0022-006X.56.1.85>
 116. Keifer, O. P. Jr., Hurt, R. C., Ressler, K. J., & Marvar, P. J. (2015). The physiology of fear: Reconceptualizing the role of the central amygdala in fear learning. *Physiology*, 30(5), 389–401.
 117. Kennis, M., van Rooij, S. J., van den Heuvel, M. P., Kahn, R. S., & Geuze, E. (2016). Functional network topology associated with posttraumatic stress disorder in veterans. *NeuroImage: Clinical*, 10, 302–309.

118. Khaustova, O., & Assonov, D. (2020). Will cognitive rehabilitation reduce the therapy avoidance in veterans with traumatic brain injury and PTSD symptoms? A series of 6 cases. *European Psychiatry*, 63(S1), S226.
119. Khaustova, O., & Assonov, D. (2021). Combined therapy of positive interventions and cognitive training for reducing neurobehavioral symptoms of traumatic brain injury: A clinical case. *European Psychiatry*, 64(S1), S501.
120. Kilpatrick, D. G., Resnick, H. S., Milanak, M. E., Miller, M. W., Keyes, K. M., & Friedman, M. J. (2013). National estimates of exposure to traumatic events and PTSD prevalence using DSM-IV and DSM-5 criteria. *Journal of Traumatic Stress*, 26(5), 537–547. <https://doi.org/10.1002/jts.21848>
121. Kim, H. G., Harrison, P. A., Godecker, A. L., & Muzyka, C. N. (2014). Posttraumatic stress disorder among women receiving prenatal care at three federally qualified health care centers. *Maternal and Child Health Journal*, 18(5), 1056–1065.
122. Kleber, R. J. (2019). Trauma and public mental health: A focused review. *Frontiers in Psychiatry*, 10, 451. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00451>
123. Knobloch, H. S., Charlet, A., Hoffmann, L. C., Eliava, M., Khrulev, S., Cetin, A. H., ... & Stoop, R. (2012). Evoked axonal oxytocin release in the central amygdala attenuates fear response. *Neuron*, 73(3), 553–566.
124. Koenigs, M., & Grafman, J. (2009). Posttraumatic stress disorder: The role of medial prefrontal cortex and amygdala. *The Neuroscientist*, 15(5), 540–548. <https://doi.org/10.1177/1073858409333072>
125. Kokou-Kpolou, C. K., Moukouta, C. S., Masson, J., Bernoussi, A., Cénat, J. M., & Bacqué, M. F. (2020). Correlates of grief-related disorders and mental health outcomes among adult refugees exposed to trauma and bereavement: A systematic review and future research directions. *Journal of Affective Disorders*, 267, 171–184. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.02.026>
126. Kozhyna, H. M., Zelenska, K. O., Viun, V. V., Khaustov, M. M., & Asieieva, Y. O. (2021). Clinical specifics of stress-related disorders in volunteers whose activities are related to Joint Forces Operation. *Amazonia Investiga*, 10(45), 141–147. <https://doi.org/10.34069/AI/2021.45.09.15>
127. Kroenke, K., Spitzer, R. L., & Williams, J. B. (2001). The PHQ-9: Validity of a brief depression severity measure. *Journal of General Internal Medicine*, 16(9), 606–613. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1497.2001.016009606.x>

128. Kroenke, K., Spitzer, R. L., Williams, J. B., Monahan, P. O., & Löwe, B. (2007). Anxiety disorders in primary care: Prevalence, impairment, comorbidity, and detection. *Annals of Internal Medicine*, 146(5), 317–325. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-5-200703060-00004>
129. Krystal, J. H., Rosenheck, R. A., Cramer, J. A., Vessicchio, J. C., Jones, K. M., Vertrees, J. E., Horney, R. A., Huang, G. D., Stock, C., & Veterans Affairs Cooperative Study No. 504 Group. (2011). Adjunctive risperidone treatment for antidepressant-resistant symptoms of chronic military service-related PTSD: A randomized trial. *JAMA*, 306(5), 493–502. <https://doi.org/10.1001/jama.2011.1080>
130. Laryea, G., Arnett, M. G., & Muglia, L. J. (2012). Behavioral studies and genetic alterations in corticotropin-releasing hormone (CRH) neurocircuitry: Insights into human psychiatric disorders. *Behavioral Sciences*, 2(2), 135–171.
131. Logue, M. W., Miller, M. W., Wolf, E. J., Huber, B. R., Morrison, F. G., Zhou, Z., ... & Traumatic Stress Brain Study Group. (2020). An epigenome-wide association study of posttraumatic stress disorder in US veterans implicates several new DNA methylation loci. *Clinical Epigenetics*, 12(1), 46. <https://doi.org/10.1186/s13148-020-0820-0>
132. Logue, M. W., van Rooij, S. J. H., Dennis, E. L., Davis, S. L., Hayes, J. P., Stevens, J. S., ... & Morey, R. A. (2018). Smaller hippocampal volume in posttraumatic stress disorder: A multisite ENIGMA-PGC study. *Biological Psychiatry*, 83(3), 244–253. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2017.09.006>
133. Lu, A. T., Ogdie, M. N., Järvelin, M. R., Moilanen, I. K., Loo, S. K., McCracken, J. T., ... & Smalley, S. L. (2008). Association of the cannabinoid receptor gene (CNR1) with ADHD and post-traumatic stress disorder. *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 147B(8), 1488–1494. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30693>
134. Luis, C. A., Keegan, A. P., & Mullan, M. (2009). Cross-validation of the Montreal Cognitive Assessment in community dwelling older adults residing in the Southeastern US. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 24(2), 197–201. <https://doi.org/10.1002/gps.2101>
135. Lunov, V., Maltsev, O., Matiash, M., Mosiichuk, V., & Tkach, B. (2023). Psychological underpinnings of terror awareness: A comprehensive dive into Ukrainians' perception of terrorist threats amidst war tensions. *American Behavioral Scientist*, 0(0). <https://doi.org/10.1177/00027642231214083>

136. Lyons, J. A., Caddell, J. M., Pittman, R. L., Rawls, R., & Perrin, S. (1994). The potential for faking on the Mississippi Scale for Combat-Related PTSD. *Journal of Traumatic Stress*, 7(3), 441–445.
<https://doi.org/10.1007/BF02102788>
137. MacNamara, A., Rabinak, C. A., Kennedy, A. E., Fitzgerald, D. A., Liberzon, I., Stein, M. B., & Phan, K. L. (2016). Emotion regulatory brain function and SSRI treatment in PTSD: Neural correlates and predictors of change. *Neuropsychopharmacology*, 41(2), 611–618.
<https://doi.org/10.1038/npp.2015.190>
138. Magruder, K. M., Kassam-Adams, N., Thoresen, S., & Olf, M. (2016). Prevention and public health approaches to trauma and traumatic stress: A rationale and a call to action. *European Journal of Psychotraumatology*, 7, 29715. <https://doi.org/10.3402/ejpt.v7.29715>
139. Markowitz, J. C., Petkova, E., Neria, Y., Van Meter, P. E., Zhao, Y., Hembree, E., ... & Marshall, R. D. (2015). Is exposure necessary? A randomized clinical trial of interpersonal psychotherapy for PTSD. *The American Journal of Psychiatry*, 172(5), 430–440.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.14070908>
140. Maruta, N. A., Markova, M. V., Kozhyna, H. M., Aliieva, T. A., Yuryeva, L. M., Abdryakhimova, T. B., Pshuk, N. G., & Skrypnikov, A. M. (2021). Psychological factors and consequences of psychosocial stress during the pandemic. *Wiadomości Lekarskie*, 74(9 p.I), 2175–2181.
<https://doi.org/10.36740/WLek202109126>
141. Marx, B. P., Lee, D. J., Norman, S. B., Bovin, M. J., Sloan, D. M., Weathers, F. W., Keane, T. M., & Schnurr, P. P. (2022). Reliable and clinically significant change in the clinician-administered PTSD Scale for DSM-5 and PTSD Checklist for DSM-5 among male veterans. *Psychological Assessment*, 34(2), 197–203.
<https://doi.org/10.1037/pas0001098>
142. McCabe, D. (2019). The Impact of Event Scale - Revised (IES-R). *Try This: Best Practices in Nursing Care to Older Adults*, 19, Revised.
143. McKeever, V. M., & Huff, M. E. (2003). A diathesis-stress model of posttraumatic stress disorder: Ecological, biological, and residual stress pathways. *Review of General Psychology*, 7, 237–250.
<https://doi.org/10.1037/1089-2680.7.3.237>
144. Meewisse, M. L., Reitsma, J. B., de Vries, G. J., Gersons, B. P., & Olf, M. (2007). Cortisol and post-traumatic stress disorder in adults: Systematic

- review and meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, 191, 387–392. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.106.024877>
145. Mehta, D., Bruenig, D., Carrillo-Roa, T., Lawford, B., Harvey, W., Morris, C. P., ... & Voisey, J. (2017). Genomewide DNA methylation analysis in combat veterans reveals a novel locus for PTSD. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 136(5), 493–505. <https://doi.org/10.1111/acps.12778>
 146. Mendoza, C., Barreto, G. E., Ávila-Rodríguez, M., & Echeverría, V. (2016). Role of neuroinflammation and sex hormones in war-related PTSD. *Molecular and Cellular Endocrinology*, 434, 266–277.
 147. Michopoulos, V., Norrholm, S. D., & Jovanovic, T. (2015). Diagnostic biomarkers for posttraumatic stress disorder: Promising horizons from translational neuroscience research. *Biological Psychiatry*, 78(5), 344–353. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.01.005>
 148. Milad, M. R., Pitman, R. K., Ellis, C. B., Gold, A. L., Shin, L. M., Lasko, N. B., ... & Rauch, S. L. (2009). Neurobiological basis of failure to recall extinction memory in posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 66(12), 1075–1082.
 149. Milad, M. R., Quinn, B. T., Pitman, R. K., Orr, S. P., Fischl, B., & Rauch, S. L. (2005). Thickness of ventromedial prefrontal cortex in humans is correlated with extinction memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(30), 10706–10711.
 150. Milton, A. L. (2019). Fear not: Recent advances in understanding the neural basis of fear memories and implications for treatment development. *F1000Research*, 8, F1000 Faculty Rev-1948. <https://doi.org/10.12688/f1000research.20053.1>
 151. Miranda, M., Morici, J. F., Zanoni, M. B., & Bekinschtein, P. (2019). Brain-derived neurotrophic factor: A key molecule for memory in the healthy and the pathological brain. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 13, 363. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00363>
 152. Mishra, A., Singh, S., & Shukla, S. (2018). Physiological and functional basis of dopamine receptors and their role in neurogenesis: Possible implication for Parkinson's disease. *Journal of Experimental Neuroscience*, 12, 1179069518779829. <https://doi.org/10.1177/1179069518779829>
 153. Mohamed, S., & Rosenheck, R. A. (2008). Pharmacotherapy of PTSD in the U.S. Department of Veterans Affairs: Diagnostic- and symptom-guided drug selection. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 69(6), 959–965. <https://doi.org/10.4088/jcp.v69n0611>

154. Mojtabavi, H., Saghazadeh, A., van den Heuvel, L., Bucker, J., & Rezaei, N. (2020). Peripheral blood levels of brain-derived neurotrophic factor in patients with post-traumatic stress disorder (PTSD): A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*, 15(11), e0241928.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241928>
155. Morgan, C. A., Rasmusson, A. M., Winters, B., Hauger, R. L., Morgan, J., Hazlett, G., & Southwick, S. (2003). Trauma exposure rather than posttraumatic stress disorder is associated with reduced baseline plasma neuropeptide-Y levels. *Biological Psychiatry*, 54(10), 1087–1091.
[https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(03\)00433-5](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(03)00433-5)
156. Morland, L. A., Greene, C. J., Rosen, C. S., Kuhn, E., Hoffman, J., & Sloan, D. M. (2017). Telehealth and eHealth interventions for posttraumatic stress disorder. *Current Opinion in Psychology*, 14, 102–108.
<https://doi.org/10.1016/j.copsyc.2016.12.003>
157. Morris, M. C., Compas, B. E., & Garber, J. (2012). Relations among posttraumatic stress disorder, comorbid major depression, and HPA function: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Psychology Review*, 32, 301–315.
158. Morris, M. C., Hellman, N., Abelson, J. L., & Rao, U. (2016). Cortisol, heart rate, and blood pressure as early markers of PTSD risk: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Psychology Review*, 49, 79–91.
<https://doi.org/10.1016/j.cpr.2016.07.003>
159. Mu, E., Thomas, E. H. X., & Kulkarni, J. (2022). Menstrual cycle in trauma-related disorders: A mini-review. *Frontiers in Global Women's Health*, 3, 910220. <https://doi.org/10.3389/fgwh.2022.910220>
160. Myers, B., McKlveen, J. M., & Herman, J. P. (2014). Glucocorticoid actions on synapses, circuits, and behavior: Implications for the energetics of stress. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 35, 180–196.
161. Naegeli, C., Zeffiro, T., Piccirelli, M., Jaillard, A., Weilenmann, A., Hassanpour, K., Schick, M., Rufer, M., Orr, S. P., & Mueller-Pfeiffer, C. (2018). Locus coeruleus activity mediates hyperresponsiveness in posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 83, 254–262.
162. Nasir, B. F., Black, E., Toombs, M., Kisely, S., Gill, N., Beccaria, G., Kondalsamy-Chennakesavan, S., & Nicholson, G. (2021). Traumatic life events and risk of post-traumatic stress disorder among the Indigenous

- population of regional, remote and metropolitan Central-Eastern Australia: A cross-sectional study. *BMJ Open*, 11, e040875.
<https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-040875>
- 163.** Nasreddine, Z. S., Phillips, N. A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J. L., & Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A brief screening tool for mild cognitive impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53, 695–699.
- 164.** Nebuka, M., Ohmura, Y., Izawa, S., Bouchekioua, Y., Nishitani, N., Yoshida, T., & Yoshioka, M. (2020). Behavioral characteristics of 5-HT(2C) receptor knockout mice: Locomotor activity, anxiety-, and fear memory-related behaviors. *Behavioural Brain Research*, 379, 112394.
- 165.** Neumeister, A., Normandin, M. D., Pietrzak, R. H., Piomelli, D., Zheng, M. Q., Gujarró-Anton, A., Potenza, M. N., Bailey, C. R., Lin, S. F., Najafzadeh, S., et al. (2013). Elevated brain cannabinoid CB1 receptor availability in post-traumatic stress disorder: A positron emission tomography study. *Molecular Psychiatry*, 18, 1034–1040.
- 166.** Norris, F. H., & Perilla, J. L. (1996). The revised Civilian Mississippi Scale for PTSD: Reliability, validity, and cross-language stability. *Journal of Traumatic Stress*, 9(2), 285–298. <https://doi.org/10.1007/BF02110661>
- 167.** O'Toole, B. I., & Catts, S. V. (2008). Trauma, PTSD, and physical health: An epidemiological study of Australian Vietnam veterans. *Journal of Psychosomatic Research*, 64(1), 33–40.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2007.07.006>
- 168.** Pan, X., Kaminga, A. C., Wen, S. W., & Liu, A. (2018). Catecholamines in post-traumatic stress disorder: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 11, 450.
- 169.** Paradies, Y. (2016). Colonisation, racism and indigenous health. *Journal of Population Research*, 33, 83–96. <https://doi.org/10.1007/s12546-016-9159-y>
- 170.** Park, S. C. (2019). Karl Jaspers' *General Psychopathology* (*Allgemeine Psychopathologie*) and its implication for the current psychiatry. *Psychiatry Investigation*, 16(2), 99–108. <https://doi.org/10.30773/pi.2018.12.19.2>
- 171.** Pitman, R. K., Rasmusson, A. M., Koenen, K. C., Shin, L. M., Orr, S. P., Gilbertson, M. W., Milad, M. R., & Liberzon, I. (2012). Biological studies

- of post-traumatic stress disorder. *Nature Reviews Neuroscience*, 13(11), 769–787. <https://doi.org/10.1038/nrn3339>
172. Pitts, B. L., Whealin, J. M., Harpaz-Rotem, I., Duman, R. S., Krystal, J. H., Southwick, S. M., & Pietrzak, R. H. (2019). BDNF Val66Met polymorphism and posttraumatic stress symptoms in U.S. military veterans: Protective effect of physical exercise. *Psychoneuroendocrinology*, 100, 198–202. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.10.011>
 173. Polusny, M. A., Erbes, C. R., Thuras, P., Moran, A., Lamberty, G. J., Collins, R. C., Rodman, J. L., & Lim, K. O. (2015). Mindfulness-based stress reduction for posttraumatic stress disorder among veterans: A randomized clinical trial. *JAMA*, 314(5), 456–465. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.8361>
 174. Prieto, S., Moody, J. N., Valerio, K. E., & Hayes, J. P. (2022). Posttraumatic stress disorder symptom severity is associated with reduced Montreal Cognitive Assessment scores in a sample of Vietnam War Veterans. *Journal of Traumatic Stress*, 35(4), 1282–1290. <https://doi.org/10.1002/jts.22830>
 175. Rasmusson, A. M., Hauger, R. L., Morgan, C. A., Bremner, J. D., Charney, D. S., & Southwick, S. M. (2000). Low baseline and yohimbine-stimulated plasma neuropeptide Y (NPY) levels in combat-related PTSD. *Biological Psychiatry*, 47(6), 526–539. [https://doi.org/10.1016/S0006-3223\(99\)00185-7](https://doi.org/10.1016/S0006-3223(99)00185-7)
 176. Rau, V., DeCola, J. P., & Fanselow, M. S. (2005). Stress-induced enhancement of fear learning: An animal model of posttraumatic stress disorder. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 29, 1207–1223.
 177. Règue, M., Poilbout, C., Martin, V., et al. (2019). Increased 5-HT_{2C} receptor editing predisposes to PTSD-like behaviors and alters BDNF and cytokines signaling. *Translational Psychiatry*, 9, 100. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0431-8>
 178. Reichmann, F., & Holzer, P. (2016). Neuropeptide Y: A stressful review. *Neuropeptides*, 55, 99–109. <https://doi.org/10.1016/j.npep.2015.09.008>
 179. Reiter, K., Andersen, S. B., & Carlsson, J. (2016). Neurofeedback treatment and posttraumatic stress disorder: Effectiveness of neurofeedback on posttraumatic stress disorder and the optimal choice of protocol. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 204(2), 69–77. <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000418>

180. Ressler, K. J., Mercer, K. B., Bradley, B., Jovanovic, T., Mahan, A., Kerley, K., Norrholm, S. D., Kilaru, V., Smith, A. K., Myers, A. J., et al. (2011). Post-traumatic stress disorder is associated with PACAP and the PAC1 receptor. *Nature*, 470(7335), 492–497.
<https://doi.org/10.1038/nature09856>
181. Reznikov, R., & Hamani, C. (2017). Posttraumatic stress disorder: Perspectives for the use of deep brain stimulation. *Neuromodulation: Journal of the International Neuromodulation Society*, 20(1), 7–14.
<https://doi.org/10.1111/ner.12551>
182. Richter-Levin, G. (1998). Acute and long-term behavioral correlates of underwater trauma – potential relevance to stress and post-stress syndromes. *Psychiatry Research*, 79(1), 73–83. [https://doi.org/10.1016/S0165-1781\(98\)00030-4](https://doi.org/10.1016/S0165-1781(98)00030-4)
183. Rizzo, A. S., Hartholt, A., & Mozgai, S. (2021). From combat to COVID-19—Managing the impact of trauma using virtual reality. *Journal of Technology in Human Services*, 39(3), 314–347.
<https://doi.org/10.1080/15228835.2021.1915931>
184. Roberts, A. L., Liu, J., Lawn, R. B., Jha, S. C., Sumner, J. A., Kang, J. H., Rimm, E. B., Grodstein, F., Kubzansky, L. D., Chibnik, L. B., & Koenen, K. C. (2022). Association of posttraumatic stress disorder with accelerated cognitive decline in middle-aged women. *JAMA Network Open*, 5(6), e2217698. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.17698>
185. Roehr, B. (2013). American Psychiatric Association explains DSM-5. *BMJ*, 346, f3591. <https://doi.org/10.1136/bmj.f3591>
186. Romash, I. R., Romash, I. B., Dzivak, K. V., Tymkiv, I. S., Neyko, V. Y., Kelly, S. K., & Pustovoyt, M. M. (2023). Traumatic events and mental diseases: The role of certain neurotransmitters, metalloenzymes and hormones. *Polski Merkurusz Lekarski*, 51(2), 156–160.
<https://doi.org/10.36740/Merkur202302109>
187. Romash, I., Neyko, V., Romash, I., Dzivak, K., Gerych, P., Panchyshyn, M., Gerych, O., & Pustovoyt, M. (2022). Post-traumatic stress disorder as a nosological unit: Difficulties of the past and challenges of the future. *Scientific Studios on Social and Political Psychology*, 28(2).
[https://doi.org/10.33120/ssspj.vi50\(53\).596](https://doi.org/10.33120/ssspj.vi50(53).596)

188. Rothbaum, B. O., Price, M., Jovanovic, T., Norrholm, S. D., Gerardi, M., Dunlop, B., Davis, M., Bradley, B., Duncan, E. J., Rizzo, A., & Ressler, K. J. (2014). A randomized, double-blind evaluation of D-cycloserine or alprazolam combined with virtual reality exposure therapy for posttraumatic stress disorder in Iraq and Afghanistan War veterans. *The American Journal of Psychiatry*, 171(6), 640–648.
<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.13121625>
189. Ruiz-Tejada, A., Neisewander, J., & Katsanos, C. S. (2022). Regulation of voluntary physical activity behavior: A review of evidence involving dopaminergic pathways in the brain. *Brain Sciences*, 12, 333.
190. Rutten, B. P. F., Vermetten, E., Vinkers, C. H., Ursini, G., Daskalakis, N. P., Pishva, E., de Nijs, L., Houtepen, L. C., Eijssen, L., Jaffe, A. E., Kenis, G., Viechtbauer, W., van den Hove, D., Schraut, K. G., Lesch, K. P., Kleinman, J. E., Hyde, T. M., Weinberger, D. R., Schalkwyk, L., Lunnon, K., ... Boks, M. P. M. (2018). Longitudinal analyses of the DNA methylome in deployed military servicemen identify susceptibility loci for post-traumatic stress disorder. *Molecular Psychiatry*, 23(5), 1145–1156.
<https://doi.org/10.1038/mp.2017.120>
191. Ryan, R., Booth, S., Spathis, A., Mollart, S., & Clow, A. (2016). Use of salivary diurnal cortisol as an outcome measure in randomised controlled trials: A systematic review. *Annals of Behavioral Medicine*, 50(2), 210–236.
<https://doi.org/10.1007/s12160-015-9753-9>
192. Sah, R., Ekhtor, N. N., Jefferson-Wilson, L., Horn, P. S., & Geraciotti, T. D., Jr. (2014). Cerebrospinal fluid neuropeptide Y in combat veterans with and without posttraumatic stress disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 40, 277–283. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.10.017>
193. Salelew, E., Assefa, Y. A., Getachew, R., Nenko, G., Fanta, B., Amare, T., Demilew, D., Dellie, E., Aschalew, A. Y., Asrade, G., Demeke, Z., Shitu, K., Eriku, G. A., Worku, C., Kibret, A. K., Haile, T. G., Hunegnaw, M. T., Fekadu, H., Molla, A., Belew, A. K., ... Awoke, T. (2024). Magnitude of psychological distress and associated factors among war survivor women in Northern, Ethiopia, 2022: A community-based cross-sectional survey. *BMC Women's Health*, 24(1), 356. <https://doi.org/10.1186/s12905-024-03161-5>
194. Sareen, J. (2024). Posttraumatic stress disorder in adults: Epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, course, assessment, and diagnosis.

UpToDate, Oct 09, 2024.

<https://www.wolterskluwer.com/en/solutions/uptodate>.

195. Schmidt, U., Kaltwasser, S. F., & Wotjak, C. T. (2013). Biomarkers in posttraumatic stress disorder: Overview and implications for future research. *Disease Markers*, 35(1), 43–54. <https://doi.org/10.1155/2013/835876>
196. Schumacher, S., Niemeyer, H., Engel, S., Cwik, J. C., Laufer, S., Klusmann, H., & Knaevelsrud, C. (2019). HPA axis regulation in posttraumatic stress disorder: A meta-analysis focusing on potential moderators. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 100, 35–57.
197. Shalev, A. Y., Sahar, T., Freedman, S., Peri, T., Glick, N., Brandes, D., Orr, S. P., & Pitman, R. K. (1998). A prospective study of heart rate response following trauma and the subsequent development of posttraumatic stress disorder. *Archives of General Psychiatry*, 55, 553–559.
198. Shalev, A., Liberzon, I., & Marmar, C. (2017). Post-traumatic stress disorder. *The New England Journal of Medicine*, 376(25), 2459–2469. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1612499>
199. Shapiro, F. (1996). Eye movement desensitization and reprocessing (EMDR): Evaluation of controlled PTSD research. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 27(3), 209–218. [https://doi.org/10.1016/s0005-7916\(96\)00029-8](https://doi.org/10.1016/s0005-7916(96)00029-8)
200. Sherin, J. E., & Nemeroff, C. B. (2011). Post-traumatic stress disorder: The neurobiological impact of psychological trauma. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 13(3), 263–278. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2011.13.2/jsherin>
201. Sloan, D. M., & Marx, B. P. (2019). *Written Exposure Therapy for PTSD: A Brief Treatment Approach for Mental Health Professionals*. American Psychological Association. <https://doi.org/10.1037/0000139-001>
202. Snijders, C., Krauskopf, J., Pishva, E., Eijssen, L., Machiels, B., Kleinjans, J., Kenis, G., van den Hove, D., Kim, M. O., Boks, M. P. M., Vinkers, C. H., Vermetten, E., Geuze, E., Rutten, B. P. F., & de Nijs, L. (2019). Circulating serum microRNAs as potential diagnostic biomarkers of posttraumatic stress disorder: A pilot study. *Frontiers in Genetics*, 10, 1042. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.01042>
203. Snijders, C., Maihofer, A. X., Ratanatharathorn, A., Baker, D. G., Boks, M. P., Geuze, E., Jain, S., Kessler, R. C., Pishva, E., Risbrough, V. B., Stein, M.

- B., Ursano, R. J., Vermetten, E., Vinkers, C. H., PGC PTSD EWAS Consortium, Smith, A. K., Uddin, M., Rutten, B. P. F., & Nievergelt, C. M. (2020). Longitudinal epigenome-wide association studies of three male military cohorts reveal multiple CpG sites associated with post-traumatic stress disorder. *Clinical Epigenetics*, 12(1), 11.
<https://doi.org/10.1186/s13148-019-0798-7>
- 204.**Snijders, C., Pries, L. K., Sgammeglia, N., Al Jowf, G., Youssef, N. A., de Nijs, L., Guloksuz, S., & Rutten, B. P. F. (2018). Resilience Against Traumatic Stress: Current Developments and Future Directions. *Frontiers in Psychiatry*, 9, 676. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2018.00676>
- 205.**Somes, G. W. (1986). The Generalized Mantel-Haenszel Statistic. *The American Statistician*, 40(2), 106–108. <https://doi.org/10.2307/2684866>
- 206.**Somvanshi, P. R., Mellon, S. H., Yehuda, R., Flory, J. D., Makotkine, I., Bierer, L., Marmar, C., Jett, M., & Doyle, F. J. III. (2020). Role of enhanced glucocorticoid receptor sensitivity in inflammation in PTSD: Insights from computational model for circadianneuroendocrine-immune interactions. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 319(1), E48–E66.
- 207.**Spangler, P. T., West, J. C., Dempsey, C. L., Possemato, K., Bartolanzo, D., Aliaga, P., Zarate, C., Vythilingam, M., & Benedek, D. M. (2020). Randomized Controlled Trial of Riluzole Augmentation for Posttraumatic Stress Disorder: Efficacy of a Glutamatergic Modulator for Antidepressant-Resistant Symptoms. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 81(6), 20m13233. <https://doi.org/10.4088/JCP.20m13233>
- 208.**Spitzer, R. L., Kroenke, K., Williams, J. B., & Löwe, B. (2006). A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7. *Archives of Internal Medicine*, 166(10), 1092–1097.
<https://doi.org/10.1001/archinte.166.10.1092>
- 209.**Stahl, S. M. (2021). *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications* (5th ed.). Cambridge University Press.
- 210.**Stein, D. J., McLaughlin, K. A., Koenen, K. C., Atwoli, L., Friedman, M. J., Hill, E. D., ... & Kessler, R. C. (2014). DSM-5 and ICD-11 definitions of posttraumatic stress disorder: investigating "narrow" and "broad" approaches. *Depression and Anxiety*, 31(6), 494–505.
<https://doi.org/10.1002/da.22279>

211. Stein, D. J., van der Kolk, B. A., Austin, C., Fayyad, R., & Clary, C. (2006). Efficacy of sertraline in posttraumatic stress disorder secondary to interpersonal trauma or childhood abuse. *Annals of Clinical Psychiatry*, 18(4), 243–249. <https://doi.org/10.1080/10401230600948431>
212. Stein, N. R., Dickstein, B. D., Schuster, J., Litz, B. T., & Resick, P. A. (2012). Trajectories of response to treatment for posttraumatic stress disorder. *Behavior Therapy*, 43(4), 790–800. <https://doi.org/10.1016/j.beth.2012.04.003>
213. Stevens, J. S., & Jovanovic, T. (2019). Role of social cognition in post-traumatic stress disorder: A review and meta-analysis. *Genes, brain, and behavior*, 18(1), e12518. <https://doi.org/10.1111/gbb.12518>.
214. Stevens, J. S., Reddy, R., Kim, Y. J., van Rooij, S. J. H., Ely, T. D., Hamann, S., Ressler, K. J., & Jovanovic, T. (2017). Episodic memory after trauma exposure: Medial temporal lobe function is positively related to re-experiencing and inversely related to negative affect symptoms. *NeuroImage: Clinical*, 17, 650–658. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.11.016>
215. Stevens, J. S., van Rooij, S. J. H., & Jovanovic, T. (2018). Developmental Contributors to Trauma Response: The Importance of Sensitive Periods, Early Environment, and Sex Differences. *Current Topics in Behavioral Neurosciences*, 38, 1–22. https://doi.org/10.1007/7854_2016_38
216. Sullivan, G. M., Ogden, R. T., Huang, Y. Y., Oquendo, M. A., Mann, J. J., & Parsey, R. V. (2013). Higher in vivo serotonin-1a binding in posttraumatic stress disorder: a PET study with [11C]WAY-100635. *Depression and Anxiety*, 30(3), 197–206. <https://doi.org/10.1002/da.22019>
217. Sumner, J. A., Hagan, K., Grodstein, F., Roberts, A. L., Harel, B., & Koenen, K. C. (2017). Posttraumatic stress disorder symptoms and cognitive function in a large cohort of middle-aged women. *Depression and Anxiety*, 34(4), 356–366. <https://doi.org/10.1002/da.22600>
218. Swinson, R. P. (2006). The GAD-7 scale was accurate for diagnosing generalised anxiety disorder. *Evidence-Based Medicine*, 11(6), 184. <https://doi.org/10.1136/ebm.11.6.184>
219. Tull, M. T., Vidaña, A. G., & Betts, J. E. (2020). Emotion in Posttraumatic Stress Disorder. In M. T. Tull & N. A. Kimbrel (Eds.), *Emotion Regulation*

- Difficulties in PTSD* (pp. 295–310). Academic Press.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-816022-0.00010-7>
220. Ursano, R. J., Bell, C., Eth, S., Friedman, M., Norwood, A., Pfefferbaum, B., ... & Steering Committee on Practice Guidelines. (2004). Practice guideline for the treatment of patients with acute stress disorder and posttraumatic stress disorder. *The American Journal of Psychiatry*, 161(11 Suppl), 3–31.
221. Vallejo-Martín, M., Sánchez Sancha, A., & Canto, J. M. (2021). Refugee Women with a History of Trauma: Gender Vulnerability in Relation to Post-Traumatic Stress Disorder. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 18(9), 4806. <https://doi.org/10.3390/ijerph18094806>
222. van Dijken, H. H., Mos, J., van der Heyden, J. A., & Tilders, F. J. (1992). Characterization of stress-induced long-term behavioural changes in rats: Evidence in favor of anxiety. *Physiology & Behavior*, 52(5), 945–951.
[https://doi.org/10.1016/0031-9384\(92\)90375-C](https://doi.org/10.1016/0031-9384(92)90375-C)
223. van Liempt, S., van Zuiden, M., Westenberg, H., Super, A., & Vermetten, E. (2013). Impact of impaired sleep on the development of PTSD symptoms in combat veterans: A prospective longitudinal cohort study. *Depression and Anxiety*, 30(5), 469–474.
224. van Minnen, A., Harned, M. S., Zoellner, L., & Mills, K. (2012). Examining potential contraindications for prolonged exposure therapy for PTSD. *European Journal of Psychotraumatology*, 3, 10.3402/ejpt.v3i0.18805. <https://doi.org/10.3402/ejpt.v3i0.18805>
225. van Rooij, S. J., Kennis, M., Vink, M., & Geuze, E. (2016). Predicting treatment outcome in PTSD: A longitudinal functional MRI study on trauma-unrelated emotional processing. *Neuropsychopharmacology*, 41(4), 1156–1165.
226. van Zuiden, M., Geuze, E., Willemen, H. L., Vermetten, E., Maas, M., Amarouchi, K., Kavelaars, A., & Heijnen, C. J. (2012). Glucocorticoid receptor pathway components predict posttraumatic stress disorder symptom development: a prospective study. *Biological Psychiatry*, 71(4), 309–316.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.10.026>
227. Vermetten, E., Baker, D. G., Jetly, R., & McFarlane, A. C. (2016). Concerns over divergent approaches in the diagnostics of posttraumatic stress disorder. *Psychiatric Annals*, 46(9), 498–509.

228. Villarreal, G., Hamner, M. B., Cañive, J. M., Robert, S., Calais, L. A., Durklaski, V., Zhai, Y., & Qualls, C. (2016). Efficacy of Quetiapine Monotherapy in Posttraumatic Stress Disorder: A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *The American Journal of Psychiatry*, 173(12), 1205–1212. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.15070967>
229. Wade, D. T., & Halligan, P. W. (2017). The biopsychosocial model of illness: A model whose time has come. *Clinical Rehabilitation*, 31(8), 995–1004.
230. Watson, P. (2019). PTSD as a public mental health priority. *Current Psychiatry Reports*, 21(7), 61. <https://doi.org/10.1007/s11920-019-1032-1>
231. Weathers, F. W., Blake, D. D., Schnurr, P. P., & Keane, T. M. (2013). The Life Events Checklist for DSM-5 (LEC-5). Instrument available from the National Center for PTSD. www.ptsd.va.gov
232. Weathers, F. W., Bovin, M. J., Lee, D. J., Sloan, D. M., Schnurr, P. P., Kaloupek, D. G., Keane, T. M., & Marx, B. P. (2018). The Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-5 (CAPS-5): Development and Initial Psychometric Evaluation in Military Veterans. *Psychological Assessment*, 30(3), 383–395. <https://doi.org/10.1037/pas0000486>
233. Weathers, F. W., Keane, T. M., & Davidson, J. R. (2001). Clinician-administered PTSD scale: A review of the first ten years of research. *Depression and Anxiety*, 13(3), 132–156. <https://doi.org/10.1002/da.1029>
234. Weathers, F. W., Litz, B. T., Keane, T. M., Palmieri, P. A., Marx, B. P., & Schnurr, P. P. (2013). *The PTSD Checklist for DSM-5 (PCL-5)*. National Center for PTSD. <https://www.ptsd.va.gov>
235. Weiss, D. S., & Marmar, C. R. (1997). The Impact of Event Scale-Revised. In J. P. Wilson & T. M. Keane (Eds.), *Assessing psychological trauma and PTSD* (pp. 399–411). New York: The Guilford Press.
236. Wind, T. R., Rijkeboer, M., Andersson, G., & Riper, H. (2020). The COVID-19 pandemic: The 'black swan' for mental health care and a turning point for e-health. *Internet Interventions*, 20, 100317. <https://doi.org/10.1016/j.invent.2020.100317>
237. World Health Organization. (1993). *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: Diagnostic criteria for research*.

238. World Health Organization. (2019/2021). *International Classification of Diseases, Eleventh Revision (ICD-11)*. <https://icd.who.int/browse11>
239. Wortmann, J. H., Jordan, A. H., Weathers, F. W., ... & Litz, B. T. (2016). Psychometric analysis of the PTSD Checklist-5 (PCL-5) among treatment-seeking military Service members. *Psychological Assessment*, 28(11), 1392–1403. <https://doi.org/10.1037/pas0000260>
240. Xiang, M., Jiang, Y., Hu, Z., Yang, Y., Du, X., Botchway, B. O., & Fang, M. (2019). Serotonin receptors 2A and 1A modulate anxiety-like behavior in post-traumatic stress disorder mice. *American Journal of Translational Research*, 11(4), 2288–2303.
241. Yang, S., Wynn, G. H., & Ursano, R. J. (2018). A clinician's guide to PTSD biomarkers and their potential future use. *Focus*, 16(2), 143–152. <https://doi.org/10.1176/appi.focus.20170045>
242. Yehuda, R., & Antelman, S. M. (1993). Criteria for rationally evaluating animal models of post-traumatic stress disorder. *Biological Psychiatry*, 33(7), 479–486. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(93\)90001-T](https://doi.org/10.1016/0006-3223(93)90001-T)
243. Yehuda, R., Cai, G., Golier, J. A., Sarapas, C., Galea, S., Ising, M., Rein, T., Schmeidler, J., Müller-Myhsok, B., Holsboer, F., & Buxbaum, J. D. (2009). Gene expression patterns associated with posttraumatic stress disorder following exposure to the World Trade Center attacks. *Biological Psychiatry*, 66(7), 708–711. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.02.034>
244. Yehuda, R., Hoge, C. W., McFarlane, A. C., Vermetten, E., Lanius, R. A., Nievergelt, C. M., Hobfoll, S. E., Koenen, K. C., Neylan, T. C., & Hyman, S. E. (2015). Post-traumatic stress disorder. *Nature Reviews Disease Primers*, 1, 15057. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2015.57>
245. Yehuda, R., Neylan, T. C., Flory, J. D., & McFarlane, A. C. (2013). The use of biomarkers in the military: From theory to practice. *Psychoneuroendocrinology*, 38(9), 1912–1922. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2013.06.009>
246. Young, R. M., Lawford, B. R., Noble, E. P., Kann, B., Wilkie, A., Ritchie, T., Arnold, L., & Shadforth, S. (2002). Harmful drinking in military veterans with post-traumatic stress disorder: Association with the D2 dopamine receptor A1 allele. *Alcohol and Alcoholism*, 37(5), 451–456. <https://doi.org/10.1093/alcalc/37.5.451>

247. Young, S. N. (2007). How to increase serotonin in the human brain without drugs. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 32(6), 394–399.
248. Zaba, M., Kirmeier, T., Ionescu, I. A., Wollweber, B., Buell, D. R., Gall-Kleebach, D. J., Schubert, C. F., Novak, B., Huber, C., Köhler, K., Holsboer, F., Pütz, B., Müller-Myhsok, B., Höhne, N., Uhr, M., Ising, M., Herrmann, L., & Schmidt, U. (2015). Identification and characterization of HPA-axis reactivity endophenotypes in a cohort of female PTSD patients. *Psychoneuroendocrinology*, 55, 102–115.
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2015.02.005>
249. Zasiiekina, L., Zasiiekin, S., & Kuperman, V. (2023). Post-traumatic stress disorder and moral injury among Ukrainian civilians during the ongoing war. *Journal of Community Health*, 48(5), 784–792.
<https://doi.org/10.1007/s10900-023-01225-5>
250. Zhang, L., Benedek, D. M., Fullerton, C. S., Forsten, R. D., Naifeh, J. A., Li, X. X., Hu, X. Z., Li, H., Jia, M., Xing, G. Q., & others. (2014). PTSD risk is associated with BDNF Val66Met and BDNF overexpression. *Molecular Psychiatry*, 19, 8–10.
251. Zhang, L., Li, X. X., & Hu, X. Z. (2016). Post-traumatic stress disorder risk and brain-derived neurotrophic factor Val66Met. *World Journal of Psychiatry*, 6(1), 1–6. <https://doi.org/10.5498/wjp.v6.i1.1>
252. Безшейко, В. (2016). Адаптація Шкали для клінічної діагностики ПТСР та опитувальника "Перелік симптомів ПТСР" для української популяції. *Psychosomatic Medicine and General Practice*, 1, e010108.
<https://doi.org/10.1038/e010108>
253. Логановський, К. М., Напрєєнко, О. К., Зданевич, Н. А., & Гресько, М. В. (2017). Психоневрологічна допомога постраждалим внаслідок військових дій на Сході України. *Психічне здоров'я*, (1–2), 28–35.
254. Логановський, К. М., Петриченко, О. О., & Морозов, О. М. (2014). *Охорона психічного здоров'я при радіаційних аваріях на ядерних реакторах та застосуванні «брудної бомби» і тактичної ядерної зброї: Методичні рекомендації*. Київ.
255. Луньов, В., Матяш, М., Абдрыхімова, Ц., Павлов, А., & Дзеружинська, Н. (2024). Інтегрована модель здоров'я та особистісної адаптації (ІМЗОА) для чоловіків в умовах російсько-українського конфлікту:

- виміри психосоматичного здоров'я. *Здоров'я чоловіка*, (1), 49–57.
<https://doi.org/10.30841/2786-7323.1.2024.303827>
256. Марута, Н. О., Панько, Т. В., & Каленська, Г. Ю. (2019). Структура психопатологічних проявів у внутрішньо переміщених осіб. *Український вісник психоневрології*, 27(2), 33–37.
http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uvp_2019_27_2_10
257. Матяш, М. & Худенко, Л. (2018). Мультиmodalний підхід в лікуванні віддалених наслідків мінно-вибухової закритої черепно-мозкової травми та посттравматичного стресового розладу в учасників АТО. *Міжнародний неврологічний журнал*, 3, 23–26.
258. Матяш, М., Луньов, В., Прудка, Л., Руденко, Я., & Принц, В. (2024). Нейропсихологія синдрому хронічної втоми в цивільного населення в умовах війни. *Міжнародний неврологічний журнал*, 20(7), 382–393.
<https://doi.org/10.22141/2224-0713.20.7.2024.1118>
259. Михайлов, Б. В. (Ред.). (2014). *Посттравматичні стресові розлади: Навчальний посібник* (2-ге перероб. та доп. вид.). Харків: ХМАПО.
260. Міністерство охорони здоров'я України. (2016). Наказ № 121 «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при посттравматичному стресовому розладі». <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0121282-16#Text>
261. Міністерство охорони здоров'я України. (2024). Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги «Гостра реакція на стрес. Посттравматичний стресовий розлад. Порушення адаптації», затверджений наказом МОЗ України від 19.07.2024 р. № 1265. Міністерство охорони здоров'я України.
<https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-19072024--1265>
262. Мішиєв, В. Д., Михайлов, Б. В., Гриневич, Є. Г., & Омелянович, В. Ю. (2023). *Розлади психічної сфери внаслідок бойових дій: Навчальний посібник* (2-ге вид.). Київ: ВСВ «Медицина». ISBN 978-617-505-952-4
263. Напрєєнко, О. К. (Ред.). (2013). *Нециркулярні депресії*. Київ: Софія-А.
264. Напрєєнко, О. К., Сиропятов, О. Г., & Друзь, О. В. (2014). *Психолого-психіатрична допомога постраждалим у збройних конфліктах: Методичні рекомендації*. Київ: НМУ ім. О.О. Богомольця.

265. Пророк, Н. (Ред.). (2023). *Основи реабілітаційної психології: Подолання наслідків кризи. Том 1* [Навчальний посібник]. Київ: Сварог.
266. Пилягіна, Г., Гриневич, Є. & Михайлов, Б. (2023). Порушення соціального функціонування у хворих з депресивними розладами в умовах стресу війни. *Психосоматична медицина та загальна практика*, 8(4). <https://doi.org/10.26766/pmgp.v8i4.414>
267. Пустовойт, М. (2023). Інтерпретувати кризу, перебуваючи у кризі (роздуми про психоаналітичну роботу в умовах гібридної війни). *Український психоаналітичний журнал*, 1(1), 21–26. <https://doi.org/10.32782/upj/2023-1-4>
268. Романчук, О. І. (2012). Психотравма та спричинені нею розлади: прояви, наслідки та сучасні підходи до терапії. *NeuroNews*, 30–37.
269. Рум'янцев, Ю. В., Сиропятов, О. Г., Іванцова, Г. В., & Осьодло, Г. В. (2014). *Психіатрія особливого періоду: Навчальний посібник для лікарів та психологів*. Київ: УВМА.
270. Сиропятов, О. Г., Напрєєнко, О. К., Дзеружинська, Н. О., Красюк, О. А., Осьодло, Г. В., Петрина, Н. Ю., & Астапов, Ю. М. (2012). *Лікування та реабілітація комбатантів-миротворців із посттравматичним стресовим розладом* (Керівництво для лікарів та психологів). Київ: УВМА.
271. Франкова, І., Чабан, О., Петренко, Г., & Токарчук, А. (2023). Колективна травма населення України: реалії, перспективи та можливість дослідження трансгенераційного аспекту. *Психосоматична медицина та загальна практика*, 8(3). <https://doi.org/10.26766/pmgp.v8i3.442>
272. Хаустова, О. О. (2022). Тривожно-депресивні розлади в умовах дистресу війни в Україні. *Здоров'я України*, 4, 22–24.
273. Хаустова, О. & Авраменко, О. (2023). Стрес та тривога: психосоматичний підхід до терапії. *Український медичний часопис*, 5(157). <https://umj.com.ua/uk/publikatsia-248382-stres-ta-trivoga-psihosomatichnij-pidhid-do-terapiyi>
274. Хаустова, О., & Скринник, О. (2025). Діагностично-лікувальний континуум розладу тривалого горя: сучасні погляди на клінічні критерії та принципи втручання. *Психосоматична медицина та загальна практика*, 10(1). <https://doi.org/10.26766/pmgp.v10i1.573>

275. Чабан, О. С. & Безшейко, В. Г. (2017). Симптоми посттравматичного стресу, тривоги та депресії серед учасників бойових дій в зоні антитерористичної операції. *Український вісник психоневрології*, 25(2), 80–84. http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uvp_2017_25_2_22
276. Чабан, О. С., & Хаустова, О. О. (2022). Медико-психологічні наслідки дистресу війни в Україні: що ми очікуємо та що потрібно враховувати при наданні медичної допомоги? *Український медичний часопис*, 4(150). <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.150.232297>
277. Чабан, О. С., & Хаустова, О. О. (Ред.). (2021). *Практична психосоматика: Діагностичні шкали* (3-тє вид., виправл. і доповн.). Київ: Медкнига. ISBN 978-966-1597-87-6
278. Чабан, О., Хаустова, О., & Тимошук, Є. (2023). Непсихотичні психічні розлади у пацієнтів з хронічними соматичними неінфекційними захворюваннями в умовах перманентного стресу: роль метаболічної терапії. *Психосоматична медицина та загальна практика*, 8(4). <https://doi.org/10.26766/pmgp.v8i4.467>



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор
КНП «Клінічна лікарня «Психіатрія»
д.мед.н., професор

Вячеслав МІШИЄВ

2023р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: алгоритм психодіагностики та систематизовано клінічні особливості когнітивних розладів, що спричинені нециркулярною депресією в хворих на основні форми психічних розладів.

2. Ким запропоновано, адреса виконавця: кафедра психіатрії та наркології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (НМУ), вул. Кирилівська, 103-А, 04080, м. Київ.

Винахідники: проф. О.К. Напрєєнко, проф. Н.О. Дзеружинська, доц. В.В. Бабич, Н.П. Отрошенко, П.Ю. Дупленко, В.О. Процик, А.І. Бурса, асистент Д.І. Марценковський, аспірант Р.Г. Долинський.

3. Джерела інформації: Матеріали НДР Клінічні та психодіагностичні прояви когнітивних розладів при нециркулярних депресіях в осіб із основними формами психічних захворювань (2021-2023 рр.), (№ держреєстрації 0121U107998).

4. Де і коли було впроваджено: В лікувальний процес КНП «Клінічна лікарня «Психіатрія».

5. Строки впровадження: з 25.09.2022 р. по 01.10.2023р.

6. Загальна кількість спостережень: 72.

7. Результати використання методу: з 25.09.2022 р. по 01.10.2023 р. позитивні (кількість спостережень) - 51, негативні (кількість спостережень) – 13, невизначені (кількість спостережень) – 8.

8. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:

Показники	За даними	
	розробників	організації, що впроваджує
Скорочення строків лікування	На 8-11%	На 10 %
Зменшення кількості повторних госпіталізацій	На 9 %	На 8%
Поліпшення якості ремісій	На 7 %	На 9%

9. Відмітки і пропозиції: _____

Результати впровадження обговорені на засіданні кафедри психіатрії та наркології, протокол № 5 від 25 жовтня 2023р.

Відповідальний за впровадження:
завідувач кафедри психіатрії та наркології
НМУ імені О.О. Богомольця
д.м.н., професор

О.К. Напрєєнко

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор Київської
клінічної лікарні на залізничному
транспорті № 1 філія «Центр охорони
здоров'я» АТ Укрзалізниця



I.Ф.Пилипенко І.Ф.Пилипенко

"10" 11 2023 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: алгоритм психодіагностики та систематизовано клінічні особливості когнітивних розладів, що спричинені нециркулярною депресією в хворих на основні форми психічних розладів.

2. Ким запропоновано, адреса виконавця: кафедра психіатрії та наркології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (НМУ), вул. Кирилівська, 103-А, 04080, м. Київ.

Винахідники: проф. О.К. Напреев, проф. Н.О. Дзеружинська, доц. В.В. Бабич, Н.П. Отрошенко, П.Ю. Дупленко, В.О. Процик, А.І. Бурса, асистент Д.І. Марценковський, аспірант Р.Г. Долинський

3. Джерела інформації: Матеріали НДР Клінічні та психодіагностичні прояви когнітивних розладів при нециркулярних депресіях в осіб із основними формами психічних захворювань (2021-2023 рр.), (№ держреєстрації 0121U107998).

4. Де і коли було впроваджено: В лікувальний процес Київська клінічна лікарня на залізничному транспорті № 1 філія «Центр охорони здоров'я» АТ Укрзалізниця, 2023 р.

5. Строки впровадження: з 25.09.2022 р. по 01.09.2023 р.

6. Загальна кількість спостережень: 56.

7. Результати використання методу: з 25.09.2022 р. по 01.09.2023 р.
позитивні (кількість спостережень) – 41, негативні (кількість спостережень) – 6,
невизначені (кількість спостережень) – 9.

8. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:

Показники	За даними	
	розробників	організації, що впроваджує
Скорочення строків лікування	На 8-11%	На 10 %
Зменшення кількості повторних госпіталізацій	На 9 %	На 9 %
Поліпшення якості ремісій	На 7 %	На 8%

9. Відмітки і пропозиції: _____

Відповідальний за впровадження:

завідувачка кафедри психосоматичної медицини і психотерапії

НМУ імені О.О. Богомольця

д.м.н., професорка

Хаустова

О.О. Хаустова



Сергій ЗЕМСКОВ

2023p.

О.К. Напрєєнко

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи та інновацій НМУ
імені О.О. Богомольця
д.мед.н., професор

Сергій ЗЕМСКОВ

2023 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: алгоритм психодіагностики та систематизовано клінічні особливості когнітивних розладів, що спричинені нециркулярною депресією в хворих на основні форми психічних розладів.

2. Ким запропоновано, адреса виконавця: кафедра психіатрії та наркології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (НМУ), вул. Кирилівська, 103-А, 04080, м. Київ.

Винахідники: проф. О.К. Напреенко, проф. Н.О. Дзеружинська, доц. В.В. Бабич, Н.П. Отрощенко, П.Ю. Дупленко, В.О. Процик, А.І. Бурса, асистент Д.І. Марценковський, аспірант Р.Г. Долинський.

3. Джерела інформації: Матеріали НДР Клінічні та психодіагностичні прояви когнітивних розладів при нециркулярних депресіях в осіб із основними формами психічних захворювань (2021-2023 рр.), (№ держреєстрації 0121U107998).

4. Де і коли було впроваджено:

В педагогічний процес кафедри психосоматичної медицини і психотерапії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця в ході підготовки студентів, лікарів-інтернів, магістрів та аспірантів, 2021-2023 рр.

5. Строки впровадження: з 01.01.2021 р. по 01.10.2023 р.

6. Результати використання методу: з 01.01.2022 р. по 01.10.2023 р.

Впровадження даних рекомендацій підвищує рівень знань студентів, лікарів-інтернів, магістрів та аспірантів щодо медичної допомоги при депресіях у даної категорії хворих.

7. Ефективність впровадження у відповідності з критеріями, викладеними в джерелі інформації:

Впровадження в педагогічний процес інформації щодо запропонованого алгоритм психодіагностики та систематизовано клінічні особливості когнітивних розладів, що спричинені нециркулярною депресією в хворих на основні форми психічних розладів покращує підготовку майбутніх лікарів стосовно надання допомоги цій категорії хворих.

8. Відмітки і пропозиції: _____

Результати впровадження обговорені на засіданні кафедри психіатрії та наркології, протокол № 5 від 25 жовтня 2023 р.

Відповідальний за впровадження:

завідувачка кафедри психосоматичної медицини і психотерапії

НМУ імені О.О. Богомольця

д.м.н., професорка

О.О. Хаустова