

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

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

МАРЦЕНКОВСЬКИЙ ДМИТРО ІГОРОВИЧ

УДК [616.89-008.454: 616-092.19]:159.922.736

**ДИСЕРТАЦІЯ**

ДЕПРЕСІЇ ПРИ ПОСТТРАВМАТИЧНОМУ СТРЕСОВОМУ РОЗЛАДІ У  
ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ (КЛІНІЧНИЙ ПОЛІМОРФІЗМ, КОМОРБІДНІСТЬ,  
ТЕРАПІЯ, ПРОФІЛАКТИКА)

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

\_\_\_\_\_ Д.І.Марценковський

Науковий керівник – Напреєнко Олександр Костянтинович, доктор медичних  
наук, професор

Київ - 2020

## АНОТАЦІЯ

*Марценковський Д.І.* Депресії при посттравматичному стресовому розладі у дітей та підлітків (клінічний поліморфізм, коморбідність, терапія, профілактика). – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина». – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, Київ, 2020.

### Зміст анотації

Дисертаційна робота присвячена актуальній проблемі діагностики, профілактики та лікування депресій при посттравматичному стресовому розладі (ПТСР) у дітей та підлітків. Симптоми депресії ускладнюють діагностику, негативно впливають на перебіг, збільшують ризик самоушкоджуючої поведінки та суїцидів, знижують ефективність терапії ПТСР у дітей та підлітків. Враховуючи високу частоту травматизації дітей та підлітків, низьку доступність ресурсів для допомоги в країнах, що розвиваються, зокрема в Україні, існує потреба в розробці нових ефективних терапевтичних та профілактичних стратегій.

Метою даної роботи є підвищення ефективності діагностики, лікування та профілактики депресивних розладів у дітей та підлітків із ПТСР.

### Завдання дослідження:

1. Дослідити поширеність та особливості клінічного поліморфізму при подвійній діагностиці депресивного та посттравматичного стресового розладів у дітей і підлітків.

2. Встановити причинно-наслідкові зв'язки клінічного фенотипу депресивних порушень у дітей та підлітків із ПТСР з преморбідними факторами ризику.

3. Встановити особливості перебігу депресивного розладу при ПТСР у дітей та підлітків.

4. Дослідити вплив особливостей травматичних подій на клініко-динамічні особливості депресивного розладу у дітей та підлітків із ПТСР.

5. Дослідити механізми хроніфікації психічних розладів, зумовлених психічною травмою в дітей і підлітків, описати варіанти клінічного перебігу з інтерналізацією (соматизацією) та екстерналізацією (формуванням поведінкових розладів).

6. Дослідити ефективність травмофокусованої когнітивно-поведінкової терапії (ТФ-КПТ), короткотривалих психосоціальних втручань (КПВ) та психофармакотерапії флуоксетином (ФЛ) при ПТСР із симптомами депресії у дітей і підлітків.

7. Розробити, оцінити ефективність і впровадити модель менеджменту психічних розладів, зумовлених психічною травматизацією у дітей та підлітків, що включатиме первинну та вторинну профілактику в специфічних групах ризику і терапію ПТСР та депресивних розладів у дітей та підлітків.

У дослідження були включені 240 дітей у віці від 8 до 17 років ( $M=14,2 \pm 2,42$ ), які постраждали внаслідок військових дій на Сході України. В основну групу були включені 166 дітей із ПТСР та симптомами депресії, у контрольну - 74 дитини без психічних розладів. Дослідження проводилося в 3 послідовних етапи. На першому етапі було проведено крос-секційне дослідження вікових особливостей клінічних проявів посттравматичного стресового розладу (ПТСР) та депресивного розладу в дітей та підлітків з основної групи. На другому етапі в ході проспективного когортного дослідження тривалістю 12 місяців було досліджено роль ПТСР та інших факторів у розвитку депресії у 86 дітей з основної групи та 74 з контрольної групи. На третьому етапі у 117 дітей в ході сліпого плацебо-контрольованого рандомізованого дослідження тривалістю 18 тижнів було оцінено та порівняно короткотривалу (на 16 тижні) та довготривалу (на 40 тижні) ефективність травмо-фокусованої когнітивно-поведінкової терапії, психофармакотерапії флуоксетином в дозі 20-40 мг та короткотривалих

психосоціальних втручань на важкість посттравматичної та депресивної симптоматики.

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

Застосовувалися такі методи дослідження: клініко-анамнестичний, соціально-демографічний, клініко-психопатологічний, психодіагностичний, катамнестичний, статистичні методи для обробки отриманих результатів (статистичний пакет IBM SPSS Statistics Base v.22). Для оцінювання особливостей психічної травматизації було використано Traumatic Events Screening Inventory Child version (TESI-C) (Скринінговий інструментарій травматичних подій, дитяча версія); клінічних проявів, пов'язаних з психічною травмою - The Clinician-Administered PTSD Scale (CAPS-CA) (Клінічна шкала ПТСР для дітей та підлітків); депресивних розладів – Children's Depression Rating Scale (CDRS-R) (Шкала депресивних симптомів для дітей); соматичних симптомів – *Child Behavior Checklist* (CBCL) (контрольної таблиці дитячої поведінки; коморбідних психічних розладів - Реєстру шизофренії та афективних розладів у дітей шкільного віку (сьогодення та протягом життя) (K-SADS-PL) та діагностичних критеріїв МКХ-10 та DSM-IV.

На першому етапі дослідження при оцінюванні за CAPS-CA встановлена відсутність статистично значущої різниці показників важкості ПТСР між групами порівняння ( $F(2, 163) = 1,344, p = 0,264$ ), проте спостерігалися значущі відмінності проявів ПТСР за субшкалами залежно від віку дітей. За субшкалою реперезивання травматичних подій CAPS-CA не встановлено значущих відмінностей між групами ( $H(2) = 4,883, p = 0,087$ , середній ранг для старшої вікової групи становив – 92,03, для середньої - 76,47 та 74,75 для молодшої). За субшкалою симптомів емоційного оніміння та уникання CAPS-CA встановлена статистично значуща різниця між групами ( $H(2) = 30,931, p = 0,001$ , середній ранг для старшої вікової групи

становив – 97,70, для середньої - 88,59 та 45,13 для молодшої). За субшкалою гіперреактивності CAPS-CA встановлена статистично значуща різниця ( $H(2) = 9,512$ ,  $p = 0,009$ , середній ранг для старшої вікової групи становив – 73,25, для середньої – 85,97 та 102,49 для молодшої).

Тяжкість депресивних проявів за CDRS-R статистично відрізнялася між групами дітей різного віку ( $H(2) = 117,76$ ,  $p=0,001$ , середній ранг для старшої вікової групи становив – 121,44, для середньої - 69,98 та 19,40 для молодшої).

При дослідженні інтерналізації клінічної картини за шкалою CBCL у дітей з ПТСР та симптомами депресії не встановлено статистично значущої різниці між групами порівняння ( $H(2) = 0,533$ ,  $p = 0,766$ , середній ранг для старшої вікової групи становив – 83,94, для середньої - 86,20 та 78,71 для молодшої). Тяжкість симптомів екстерналізації за шкалою CBCL статистично відрізнялася ( $H(2) = 24,049$ ,  $p=0,001$ , середній ранг для старшої вікової групи становив – 102,43, для середньої - 69,05 та 62,43 для молодшої). Тяжкість загальних проблем за CBCL статистично відрізнялася між групами порівняння ( $H(2) = 6,273$ ,  $p=0,044$ , середній ранг для старшої вікової групи становив – 93,13, для середньої - 76,29 та 72,58 для молодшої).

За результатами регресійного аналізу встановлено, що тяжкість симптомів інтерналізації збільшувалась у дітей з ПТСР та депресією із збільшенням віку дитини ( $p<0,001$ ) та тяжкості депресивних проявів ( $p<0,001$ ), що було особливо виражено в осіб жіночої статі ( $p<0,01$ ). Тяжкість симптомів екстерналізації збільшувалась із збільшенням віку дитини ( $p<0,01$ ) та важкості депресивних проявів ( $p<0,001$ ), що було особливо виражено серед осіб чоловічої статі ( $p<0,001$ ).

На другому етапі дисертаційного дослідження встановлено, що протягом 12-місячного періоду спостереження у 26/79 молодих людей з ПТСР розвинувся депресивний епізод (32,9%), порівняно з 6/70 підлітків без ПТСР (8,5%):  $VR = 3,83$  (95% ДІ 1,67-8,78),  $p = 0,0014$ ;  $NNH = 4,108$  (8,53 - 2,7).

За результатами проведеного логістичного аналізу було встановлено, що в підлітків, які зазнали травматизації, розвиток депресії міг бути пов'язаний із наявністю ПТСР – ВШ = 4,33 (95% ДІ 1,48 – 12,64),  $p < 0,01$ , жіночою статтю – ВШ = 2,85 (95% ДІ 1,06 – 7,62),  $p < 0,05$  та нерегулярним відвідуванням школи – ВШ = 10,3 (95% ДІ 3,76 – 28,2),  $p < 0,001$ . За результатами окремого логістичного аналізу встановлено, що маніфестація депресивного розладу в підлітків із ПТСР була пов'язана з наявністю вторинних травматичних факторів – ВШ = 6,65 (95% ДІ 1,62 – 27,1),  $p < 0,01$  та нерегулярним відвідуванням школи – ВШ = 12,0 (95% ДІ 2,99 – 48,0),  $p < 0,001$ , у той час як терапія ТФ-КПТ – ВШ = 0,058 (95% ДІ 0,008 – 0,437) суттєво знижувала ризик розвитку депресії.

За результатами оцінювання зміни тяжкості посттравматичної симптоматики за CAPS-CA встановлена значуща різниця між часовими точками порівняння, Wilks' Lambda = 0,782,  $F(2, 77) = 10,708$ ,  $p = 0,001$ . Тяжкість симптоматики знижувалася від Т0 ( $41,25 \pm 6,54$ ) до Т3 ( $35,4 \pm 12,91$ ),  $p = 0,001$ , що було результатом отриманої терапії та природного покращення тяжкості симптоматики з часом.

Незважаючи на зменшення симптомів ПТСР, вираженість депресивних симптомів при оцінюванні за CDRS-R демонструвала тенденцію до зростання, Wilks' Lambda = 0,703,  $F(2, 77) = 16,245$ ,  $p = 0,001$ . Тяжкість симптоматики збільшувалася від Т0 ( $32,6 \pm 2,34$ ) до Т3 ( $42,17 \pm 14,84$ ),  $p = 0,001$ , що відбувалося переважно за рахунок підлітків, які демонстрували низьку траєкторію одужання від ПТСР.

На третьому етапі дослідження встановлено, що зниження тяжкості симптомів ПТСР після 16 тижнів терапії було статистично значущим в усіх терапевтичних групах: терапевтичний ефект флуоксетина = 12,35 (95% ДІ 10,92 – 13,79); терапевтичний ефект ТФ-КПТ = 12,15 (95% ДІ 10,82 – 13,48); терапевтичний ефект КПВ = 9,89 (95% ДІ 8,86 – 10,93). Ефективність психофармакотерапії флуоксетином та ТФ-КПТ терапії статистично відрізнялися від ефективності КПВ ( $p < 0,05$ ). Статистичної різниці в

ефективності між медикаментозною та ТФ-КПТ встановлено не було ( $p > 0,05$ ).

Зниження тяжкості симптомів депресії після 16 тижнів терапії було статистично значущим в усіх терапевтичних групах: терапевтичний ефект психофармакотерапії флуоксетином = 22,85 (95% ДІ 19,43 – 26,26); терапевтичний ефект ТФ-КПТ = 16,44 (95% ДІ 13,16 – 19,71); терапевтичний ефект КПВ = 7,71 (95% ДІ 6,04 - 9,40). Терапевтичний ефект на депресивну симптоматику статистично відрізнявся між групами порівняння ( $H(2) = 41,400$ ,  $p < 0,001$ , середній ранг для групи психофармакотерапії флуоксетином – 81,37, групи ТФ-КПТ – 63,12, групи КПВ – 32,51).

За результатом дослідження з використанням GAF діти в усіх 3 групах продемонстрували суттєве покращення рівнів глобального функціонування. У групі психофармакотерапії флуоксетином рівень глобального функціонування збільшився з ( $37,79 \pm 5,53$ ) до ( $55,3 \pm 6,95$ ),  $p = 0,001$ ; у групі ТФ-КПТ збільшився від ( $38,51 \pm 5,15$ ) до ( $61,7 \pm 5,63$ ),  $p = 0,001$ ; у групі КПВ з ( $38,54 \pm 5,06$ ) до ( $46,23 \pm 6,31$ ),  $p = 0,001$ .

Аналіз респондерів до терапії у групах порівняння встановив, що в групі психофармакотерапії флуоксетином переважали підлітки з клінічно значущою депресією ( $>55$  балів по CDRS-R T-Score), а в групі ТФ-КПТ пацієнти з окремими симптомами депресії (субдепресією). За результатами проведеного кореляційного аналізу було встановлено прямий пропорційний зв'язок середньої сили ( $r = 0.622$ ,  $p < 0.01$ ) між величиною терапевтичного ефекту флуоксетину за CAPS-CA та тяжкістю симптомів депресії при оцінюванні за CDRS-R, у той час як у групі ТФ-КПТ встановлено зворотно пропорційний зв'язок середньої сили ( $r = - 0.637$ ,  $p < 0.01$ ) між величиною терапевтичного ефекту когнітивно-поведінкової терапії та тяжкістю депресивних симптомів.

Травмофокусована когнітивно-поведінкова терапія та терапія флуоксетином продемонстрували безпечність та добру переносимість. Найчастішими побічними ефектами в групі психофармакотерапії

флуоксетином були нудота та запаморочення на першому тижні прийому лікарського засобу, які виникли менше ніж у 20% дітей. Протягом усього періоду дослідження жоден із дітей чи їх опікунів не вказували на суїцидальні спроби або епізоди самоушкоджуючої поведінки. За результатом ЕКГ дослідження, серед рандомізованих дітей тривалість QT інтервалу в усіх терапевтичних групах відповідала віковим нормам та не продемонструвала суттєвої зміни протягом періоду терапії ( $p > 0,05$ ).

Діти у всіх терапевтичних групах продемонстрували тенденцію до зменшення важкості симптомів ПТСР та депресії через 6 місяців після закінчення плацебо контрольованої фази дослідження.

У групі психофармакотерапії флуоксетином тяжкість симптомів ПТСР у часовій точці Т4 ( $16,48 \pm 6,42$ ) була статистично нижчою, ніж в Т3 ( $19,1 \pm 5,98$ ),  $p = 0,001$ . У групі ТФ-КПТ важкість симптомів ПТСР у часовій точці Т4 ( $11,46 \pm 5,39$ ) була статистично нижчою, ніж в Т3 ( $19,34 \pm 5,49$ ),  $p = 0,001$ . У групі КПВ тяжкість симптомів ПТСР у часовій точці Т4 ( $21,80 \pm 4,06$ ) була статистично нижчою, ніж в Т3 ( $24,45 \pm 4,35$ ),  $p = 0,001$ .

У групі психофармакотерапії флуоксетином тяжкість симптомів депресії в часовій точці Т4 ( $25,42 \pm 5,33$ ) була статистично нижчою, ніж в Т3 ( $31,38 \pm 6,45$ ),  $p = 0,001$ . У групі ТФ-КПТ тяжкість симптомів депресії в часовій точці Т4 ( $20,86 \pm 4,94$ ) була статистично нижчою, ніж в Т3 ( $25,93 \pm 5,06$ ),  $p = 0,001$ . У групі КПВ важкість симптомів депресії в часовій точці Т4 ( $39,35 \pm 8,13$ ) була статистично нижчою, ніж в Т3 ( $41,1 \pm 8,93$ ),  $p = 0,001$ .

### **Наукова новизна одержаних результатів**

Вперше досліджено віковий клінічний поліморфізм депресій при ПТСР у дітей та підлітків, були описані варіанти перебігу ПТСР та депресій з інтерналізацією та екстерналізацією клінічної картини, вивчено вплив травматичних подій на клініко-динамічні особливості депресивного та посттравматичного стресового розладу у дітей, описані фактори ризику розвитку коморбідної депресії у дітей із ПТСР. Уперше оцінено та порівняно ефективність травмофокусованої когнітивно-поведінкової терапії,



психофармакотерапії флуоксетином та короткотривалих психо-соціальних втручань. Розроблена модель менеджменту психічних розладів, зумовлених психічною травматизацією в дітей та підлітків, які постраждали внаслідок військових дій на Сході України, яка включає первинну та вторинну профілактику в специфічних групах ризику і диференційовану терапію ПТСР та депресивних розладів у дітей та підлітків.

### **Практична значимість одержаних результатів**

Були описані фенотипи перебігу депресій при ПТСР з інтерналізацією та екстерналізацією, які, особливо в підлітковому віці, нерідко помилково оцінювалися як прояви поведінкових розладів та розладу дефіциту уваги та гіперактивності (РДУГ), з подальшим призначенням неефективних моделей терапії.

Було також доведено недоцільність профілактичної терапії антидепресантами дітей та підлітків, що зазнали психічної травматизації, з метою зниження ризику розвитку коморбідної депресії.

Результати дослідження дозволили акцентувати увагу на значущості соціальних чинників в подальшій хроніфікації ПТСР та депресивного розладу. Було оцінено ефективність різних терапевтичних стратегій при терапії ПТСР з коморбідною депресією та обґрунтовано доцільність їх диференційованого та комплексного застосування.

### **ВИСНОВКИ**

1. Клінічний поліморфізм психічних розладів при подвійній діагностиці депресивного розладу та ПТСР характеризується вищою питомою вагою симптомів тривоги та меншою представленістю симптомів емоційного оніміння у дітей молодшого шкільного віку, порівняно з підлітками пубертатного віку, для яких притаманним було збільшення симптомів депресії та симптомів уникання.

2. У дітей, що постраждали внаслідок військових дій, ПТСР є суттєвим фактором ризику подальшого розвитку коморбідної депресії. Такі фактори, як жіноча стать, вторинна травматизація після переміщення,

відсутність достатнього рівня соціальної підтримки збільшували ризик розвитку депресії, у той час як наявність високоспеціалізованої допомоги у вигляді травмо-фокусованої когнітивно-поведінкової терапії його зменшувала.

3. Більшість дітей з ПТСР при проспективному дослідженні демонструють поступове зниження важкості симптомів ПТСР з часом. Тяжкість депресивної симптоматики поступово зростає, у першу чергу за рахунок дітей, які не демонструють покращення в тяжкості посттравматичних симптомів, що може розглядатися як ознака хроніфікації розладу.

4. Серед дітей, що постраждали від військових дій, спостерігався нижчий рівень соціальної адаптації, що призводило до того, що багато з них нерегулярно відвідували навчальні заклади, не отримували необхідну медичну, психологічну та соціальну допомогу.

5. Депресивні симптоми при клінічному фенотипі дітей з ПТСР були асоційовані з інтерналізацією і екстерналізацією клінічних проявів. При досягненні пубертатного віку серед осіб жіночої статі з ПТСР спостерігався перебіг із збільшенням питомої ваги соматичних та апатичних симптомів із тенденцією до інтерналізації проявів розладу. Для осіб чоловічої статі більш властивою була тенденція до екстерналізації клінічного фенотипу ПТСР з вираженими афективними порушеннями, дратівливістю та імпульсивністю.

6. Фармакотерапія СИЗС (флуоксетином), травмо-фокусована когнітивно-поведінкова терапія та психосоціальні втручання в короткотривалій перспективі виявилися ефективними для терапії симптомів ПТСР та депресії в дітей та підлітків, які зазнали травматизації внаслідок військових дій. Описані моделі терапії продемонстрували добру переносимість та безпечність при застосуванні. Діти з ПТСР та клінічно вираженими ознаками коморбідного депресивного розладу, порівняно з дітьми, у яких депресивні симптоми не були виражені, продемонстрували

вищу чутливість до лікування СІЗЗС. Діти та підлітки із переважанням симптомів реперезивання та уникання мали більшу чутливість до ТФ-КПТ.

7. У довготривалій перспективі терапія ТФ-КПТ продемонструвала значущо вищу за терапію флуоксетином чи психосоціальні втручання ефективність. Короткотривалі психосоціальні втручання слід розглядати як терапію вибору за умови відсутності доступу / відсутності комплаєнтності та інформованої згоди в споживачів послуг та їх законних представників на психофармакотерапію та когнітивно-поведінкову терапію.

**Ключові слова:** *посттравматичний стресовий розлад, депресії, діти та підлітки, флуоксетин, травмо-фокусована когнітивно-поведінкова терапія, психосоціальні втручання.*

## ANNOTATION

*Martsenkovskiy D.I.* Depression in post-traumatic stress disorder in children and adolescents (clinical polymorphism, comorbidity, therapy, prevention) - Qualifying thesis research on the rights of the manuscript.

The thesis for obtaining a Doctor of Philosophy degree, branch of knowledge - 22 «Health care», specialty 222 «Medicine». - O.O. Bogomolets National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2019.

### **Annotation content**

The thesis deals with a relevant problem of diagnosis, prevention, and treatment of depression in post-traumatic stress disorder (PTSD) in children and adolescents. Symptoms of depression complicate the diagnosis, adversely affect the course, increase the risk of self-injurious behavior and suicide, and reduce the efficacy of therapy in children and adolescents with PTSD. Based on the high prevalence of psychological trauma in children and adolescents, and low resources for care provision in developing countries, in particular in Ukraine, there is an urgent need to search for new effective therapeutic and preventive strategies.

This work aims to increase the efficacy of diagnosis, treatment, and prevention of depressive disorders in children and adolescents with PTSD.

Objectives of the research:

1. To investigate the prevalence and features of clinical polymorphism in the dual diagnosis of depressive and post-traumatic stress disorders in children and adolescents.

2. To establish the causal relationships of the clinical phenotype of depressive disorders with premorbid risk factors in children and adolescents with PTSD.

3. To establish the features of the course of depressive disorder in PTSD in children and adolescents.

4. To investigate the influence of the features of traumatic events on the clinical and dynamic features of depressive disorder in children and adolescents with PTSD.

5. To investigate the mechanisms of chronicity of mental disorders caused by psychological trauma in children and adolescents, and to describe the clinical presentation with internalization (somatization) and externalization (formation of behavioral disorders).

6. To evaluate the efficacy of trauma-focused cognitive-behavioral therapy (TF-CPT), short-term psychosocial interventions (CPV), and psycho-pharmacotherapy with fluoxetine (FL) for PTSD with depressive symptoms in children and adolescents.

7. To develop, evaluate the efficacy and implement a management model for mental disorders caused by psychological trauma in children and adolescents, which will include primary and secondary prevention in specific risk groups, and treatment of PTSD and depressive disorders in children and adolescents.

The study enrolled 240 children aged 8 to 17 years ( $M = 14.2 \pm 2.42$ ), who was psychologically traumatized as a result of military actions in the East of Ukraine. The treatment group included 166 children with PTSD and depressive symptoms, the control group included 74 children without mental disorders. The study was conducted in 3 successive stages. At the first stage, a cross-sectional study of the age characteristics of clinical manifestations of post-traumatic stress disorder (PTSD) and depressive disorder in children and adolescents from the main group was conducted. In the second stage, a 12-month prospective cohort study investigated the role of PTSD and other premorbid factors in the development of depression in 86 children from the treatment group and 74 children from the control group. In the third stage, 117 children in an 18-weeks long blinded placebo-controlled randomized study evaluated and compared the short-term (16 weeks) and long-term (40 weeks) efficacy of trauma-focused cognitive-behavioral therapy, psycho-pharmacotherapy with fluoxetine 20-40 mg and short-term

psychosocial interventions on the severity of post-traumatic and depressive symptoms.

The design of this study was approved by the commission on bioethical expertise and ethics of scientific research at O.O. Bogomolets National Medical University.

The following research methods were used: clinical-anamnestic, socio-demographic, clinical-psychopathological, psychodiagnostic, follow-up observation, statistical methods for processing the obtained results (statistical package IBM SPSS Statistics Base v.22). The Traumatic Events Screening Inventory Child version (TESI-C) was used to assess the features of traumatic exposure; severity of PTSD was assessed by The Clinician-Administered PTSD Scale (CAPS-CA); depressive disorders severity - by Children's Depression Rating Scale (CDRS-R); somatic symptoms - by Child Behavior Checklist (CBCL); the presence of comorbid mental disorders - by Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia and applied ICD-10 and DSM-IV.

At the first stage of the study, there was no statistically significant difference in the severity of PTSD on CAPS-CA between comparison groups ( $F(2, 163) = 1,344, p = 0,264$ ), however, there were significant differences in the manifestations of PTSD on CAPS-CA subscales depending on the age of children. No significant differences were found between the groups on CAPS-CA re-experiencing subscale ( $H(2) = 4.883, p = 0.087$ , the average rank for the older age group was 92.03, for the average -76.47 and 74.75 for the younger). On the subscale of avoidance and emotional numbness on CAPS-CA, a statistically significant difference was found between the groups ( $H(2) = 30.931, p = 0.001$ , the average rank for the older age group was 97.70, for the average - 88.59 and 45.13 for the younger). The CAPS-CA hyperarousal subscale showed a statistically significant difference between ( $H(2) = 9.512, p = 0.009$ , the average rank for the older age group was 73.25, for the average - 85.97 and 102.49 for the younger group).

The severity of depressive manifestations on CDRS-R was statistically different between groups of children of different ages ( $H(2) = 117.76$ ,  $p = 0.001$ , the average rank for the older age group was 121.44, for the average - 69.98 and 19.40 for the younger).

In the evaluation of the clinical presentation of internalization on the CBCL scale in children with PTSD and symptoms of depression, no statistically significant difference was found between the comparison groups ( $H(2) = 0.533$ ,  $p = 0.766$ , the average rank for the older age group was 83.94, for the average - 86.20 and 78.71 for the junior). The severity of symptoms of externalization on the CBCL scale was statistically different ( $H(2) = 24,049$ ,  $p = 0,001$ , the average rank for the older age group was 102.43, for the average - 69.05 and 62.43 for the younger). The severity of general problems on CBCL differed statistically between the comparison groups ( $H(2) = 6.273$ ,  $p = 0.044$ , the average rank for the older age group was 93.13, for the average - 76.29 and 72.58 for the younger).

Based on the results of regression analysis, it was found that increase in age of the child ( $p < 0.001$ ) and the severity of depressive symptoms ( $p < 0.001$ ) was associated with an increase in internalization in children with PTSD and depression, which was especially significant in females ( $p < 0.01$ ). The severity of externalization symptoms increased with increasing the age of the child ( $p < 0.01$ ) and the severity of depressive symptoms ( $p < 0.001$ ), which was especially significant among males ( $p < 0.001$ ).

At the second stage of the dissertation study, it was found that during the 12-month follow-up period, 26/79 young people with PTSD developed a depressive episode (32.9%), compared with 6/70 adolescents without PTSD (8.5%):  $BP = 3.83$  (95% CI 1.67-8.78),  $p = 0.0014$ ;  $NNH = 4.108$  (8.53 - 2.7).

Based on the logistic regression analysis, it was found that the development of depression in children with war-related trauma could be associated with the presence of PTSD -  $OR = 4.33$  (95% CI 1.48 - 12.64),  $p < 0.01$ , female gender -  $OR = 2.85$  (95% CI 1.06 - 7.62),  $p < 0.05$ , and irregular school attendance -  $OR = 10.3$  (95% CI 3.76 - 28.2),  $p < 0.001$ . Based on the results of the separate logistic

analysis, it was found that the manifestation of depressive disorder in adolescents with PTSD was associated with the presence of secondary traumatic factors - OR = 6.65 (95% CI 1.62 - 27.1),  $p < 0.01$  and irregular school attendance - OR = 12.0 (95% CI 2.99 - 48.0),  $p < 0.001$ , while therapy with TF-CBT - OR = 0.058 (95% CI 0.008 - 0.437) significantly reduced the risk of depression onset.

Based on results of changes in the severity of post-traumatic symptoms on CAPS-CA, a significant difference between the time points of comparison, Wilks'  $\Lambda = 0.782$ ,  $F(2, 77) = 10.708$ ,  $p = 0.001$ . The severity of symptoms decreased from T0 ( $41.25 \pm 6.54$ ) to T3 ( $35.4 \pm 12.91$ ),  $p = 0.001$ , which was the result of the received therapy and natural improvement of the severity of symptoms over time.

Despite the reduction in PTSD symptoms, the severity of depressive symptoms on the CDRS-R assessment showed an upward trend, Wilks'  $\Lambda = 0.703$ ,  $F(2, 77) = 16.245$ ,  $p = 0.001$ . The severity of symptoms increased from T0 ( $32.6 \pm 2.34$ ) to T3 ( $42.17 \pm 14.84$ ),  $p = 0.001$ , which occurred mainly in adolescents who showed a low trajectory of recovery from PTSD.

The reduction in the severity of depressive symptoms after 16 weeks of therapy was statistically significant in all therapeutic groups: therapeutic effect of psycho-pharmacotherapy with fluoxetine = 22.85 (95% CI 19.43 - 26.26); therapeutic effect of TF-CBT = 16.44 (95% CI 13.16 - 19.71); therapeutic effect of BPI = 7.71 (95% CI 6.04 - 9.40). The therapeutic effect on depressive symptoms was statistically different between the comparison groups ( $H(2) = 41,400$ ,  $p < 0,001$ , the average rank for the fluoxetine psycho-pharmacotherapy group - 81,37, TF-CBT group - 63,12, BPI group - 32,51).

On GAF children in all 3 groups showed a significant improvement in levels of global functioning. In the group of fluoxetine psycho-pharmacotherapy the level of global functioning increased from ( $37.79 \pm 5.53$ ) to ( $55.3 \pm 6.95$ ),  $p = 0.001$ ; in the TF-CBT group increased from ( $38.51 \pm 5.15$ ) to ( $61.7 \pm 5.63$ ),  $p = 0.001$ ; in the BPI group from ( $38.54 \pm 5.06$ ) to ( $46.23 \pm 6.31$ ),  $p = 0.001$ .



The analysis of treatment responders in the comparison groups found that the group of psycho-pharmacotherapy with fluoxetine was dominated by adolescents with clinically significant depression ( $> 55$  points on CDRS-R T-Score), and in the group TF-CBT group by patients with some symptoms of depression (sub-depression). According to the results of the correlation analysis, a directly proportional relationship of medium strength ( $r = 0.622$ ,  $p < 0.01$ ) between the magnitude of the therapeutic effect of fluoxetine on CAPS-CA and the severity of symptoms of depression severity on CDRS-R, while in the TF-CBT group was the inversely proportional relationship of medium strength ( $r = - 0.637$ ,  $p < 0.01$ ) between the magnitude of the therapeutic effect of cognitive-behavioral therapy and the severity of depressive symptoms.

Trauma-focused cognitive-behavioral therapy and fluoxetine therapy have demonstrated safety and good tolerability. The most common side effects in the fluoxetine psycho-pharmacotherapy group were nausea and dizziness in the first week of taking the drug, which occurred in less than 20% of children. None of the children or their caregivers reported suicide attempts or episodes of self-injurious behavior throughout the study period. According to the ECG study, among randomized children, the duration of the QT interval in all treatment groups was age-appropriate and did not show a significant change during the treatment period ( $p > 0.05$ ).

Children in all treatment groups demonstrated a reduction in the severity of PTSD and depression symptoms 6 months after the end of the placebo-controlled phase of the study.

In the group of psycho-pharmacotherapy with fluoxetine, the severity of PTSD symptoms at the time point of T4 ( $16.48 \pm 6.42$ ) was statistically lower than in T3 ( $19.1 \pm 5.98$ ),  $p = 0.001$ . In the TF-CBT group, the severity of PTSD symptoms at time point T4 ( $11.46 \pm 5.39$ ) was statistically lower than in T3 ( $19.34 \pm 5.49$ ),  $p = 0.001$ . In the BPI group, the severity of PTSD symptoms at the time point T4 ( $21.80 \pm 4.06$ ) was statistically lower than in T3 ( $24.45 \pm 4.35$ ),  $p = 0.001$ .

In the group of psycho-pharmacotherapy with fluoxetine, the severity of symptoms of depression at the time point T4 ( $25.42 \pm 5.33$ ) was statistically lower than in T3 ( $31.38 \pm 6.45$ ),  $p = 0.001$ . In the TF-CBT group, the severity of depressive symptoms at time point T4 ( $20.86 \pm 4.94$ ) was statistically lower than in T3 ( $25.93 \pm 5.06$ ),  $p = 0.001$ . In the BPI group, the severity of depressive symptoms at time point T4 ( $39.35 \pm 8.13$ ) was statistically lower than in T3 ( $41.1 \pm 8.93$ ),  $p = 0.001$ .

### **The scientific novelty of the research**

For the first time, the age-related clinical polymorphism of depression in PTSD in children and adolescents was studied and options of PTSD and depression with internalization and externalization of the clinical picture were described. For the first time, the influence of traumatic events on clinical and dynamic features of depressive and posttraumatic stress disorder in children with war-related PTSD was studied. For the first time, the efficacy of trauma-focused cognitive-behavioral therapy, psycho-pharmacotherapy with fluoxetine, and brief psychosocial interventions were evaluated and compared. A model for the management of mental disorders caused by psychological trauma in children and adolescents affected by war in East of Ukraine, which includes primary and secondary prevention in specific risk groups, and differentiated treatment of PTSD and depressive disorders in children and adolescents.

### **The practical significance of the research**

Phenotypes of depression in PTSD with internalization and externalization have been described, that, especially in adolescence, have been often misjudged as behavioral disorders and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), and followed by ineffective treatment models.

It has also been proven that preventive therapy with antidepressants for children and adolescents with war-related trauma to reduce the risk of comorbid depression was unreasonable.

The results of the study allowed to emphasize the importance of social factors in the subsequent chronicity of PTSD and depressive disorder. The

effectiveness of various therapeutic strategies in the treatment of PTSD with comorbid depression was evaluated and the feasibility of their differentiated and comprehensive use was substantiated.

## **CONCLUSIONS**

1. Clinical polymorphism of mental disorders in the dual diagnosis of depressive disorder and PTSD is characterized by a higher proportion of anxiety symptoms and lower representation of symptoms of emotional numbness in primary school children, compared to adolescents, who had an increase in symptoms of depression and avoidance.

2. PTSD is a significant risk factor for the further development of comorbid depression in children with war-related trauma. Factors such as female gender, secondary trauma after relocation, and a lack of adequate social support increased the risk of developing depression, while the availability of highly specialized care in the form of trauma-focused cognitive-behavioral therapy reduced it.

3. The majority of children with PTSD in a prospective study demonstrated a gradual decrease in the severity of PTSD symptoms over time. The severity of depressive symptoms gradually increased, primarily due to children who did not show improvement in the severity of post-traumatic symptoms, which can be considered as a sign of chronic disorder.

4. Among the children affected by the war, there was a lower level of social adaptation, which led to the fact that many of them did not regularly attend school and did not receive the necessary medical, psychological and social assistance.

5. Depressive symptoms in children with PTSD have been associated with internalization and externalization of their clinical manifestations. Upon reaching puberty among females with PTSD, there was an increase in the proportion of somatic and apathetic symptoms with a tendency to internalize the manifestations of the disorder. In males, a tendency to externalize the clinical

phenotype of PTSD with severe affective disorders, irritability, and impulsivity was more common.

6. Pharmaco-therapy with SSRIs (fluoxetine), trauma-focused cognitive-behavioral therapy, and short-term psychosocial interventions are effective in treating symptoms of PTSD and depression in children and adolescents with war-related trauma. The described therapy models have demonstrated good tolerability and safety in use. Children with PTSD and clinically marked signs of comorbid depressive disorder were more susceptible to SSRIs than children without depressive symptoms. Children and adolescents with a predominance of re-experiencing and avoidance symptoms were more sensitive to TF-CBT.

7. In the long term, TF-CBT therapy has shown significantly higher efficacy than fluoxetine therapy or psychosocial interventions. Brief psychosocial interventions should be considered as the therapy of choice in the absence of access/lack of compliance and informed consent from service users and their legal representatives to psycho-pharmacotherapy or cognitive-behavioral therapy.

**Key words:** *post-traumatic stress disorder, depression, children and adolescents, fluoxetine, trauma-focused cognitive-behavioral therapy, psychosocial interventions.*

**СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Марценковський, Д. І. (2018). Віковий поліморфізм посттравматичних стресових розладів та депресій у дітей внутрішньо переміщених осіб з окупованих територій. *Архів психіатрії*, (24, №1), 15-20.
2. Марценковський, Д. І. (2017). Клінічний поліморфізм та коморбідність психічних розладів у дітей та підлітків, що постраждали від гібридної війни на сході України. *Архів психіатрії*, (23, №2), 91-95.
3. Марценковський, Д. І. (2017). Плацебо-контрольоване дослідження порівняльної ефективності травма-фокусованої когнітивно-поведінкової терапії та флуоксетину при ПТСР із симптомами депресії у дітей та підлітків, що постраждали від гібридної війни на сході України. *Український вісник психоневрології*, (25, вип. 3), 44-48.
4. Напрєєнко, О. К., & Марценковський, Д. І. (2019). Депресії при посттравматичному стресовому розладі у дітей та підлітків, *НейроNEWS* (2, №103), 20-28.
5. Martsenkovskyi, D., Napryeyenko, O., Martsenkovsky, I. (2020). Risk factors for development of depression in adolescents exposed to war trauma: does PTSD matter? *Global Psychiatry*, 1(ahead-of-print). DOI:10.2478/gp-2020-0018 (in press).
6. Lorberg B, Davico C, Martsenkovskyi D, Vitiello B. Principles in using psychotropic medication in children and adolescents. In Rey JM, Martin A (eds), IACAPAP e-Textbook of Child and Adolescent Mental Health. Geneva: International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions 2019.
7. Martsenkovsky, I., Martsenkovska, I., & Martsenkovsky, D. (2015). Fluoxetine in the Treatment of Children with PTSD. In: *Abstracts of the 23rd European Congress of Psychiatry*; 28-31 March, 2015, Vienna, Austria. *European Psychiatry*, 30(S1), 1-1.

8. Martsenkovskyi, D. (2016). Fluoxetine versus psychotherapy in treatment of post-traumatic stress disorder in children. In: *Abstracts of the 29-th ECNP Congress; 17-20 September 2016, Vienna, Austria. European Neuropsychopharmacology*, 2 (26), S728-S729.
9. Martsenkovskyi, D. (2015) "P. 7. d. 004 Efficacy and safety of fluoxetine in the treatment of posttraumatic stress disorder in children and adolescents." In: *Abstracts of the 28-th ECNP Congress; 29 August - 1 September 2015, Amsterdam, The Netherlands*. p. 77. *European Neuropsychopharmacology* 25 (2015): S643-S644.
10. Martsenkovskyi, D., & Martsenkovsky, I. (2013). Relationship between early childhood trauma and attention deficit hyperactivity disorder. In: *Abstracts of the 15th International Congress of ESCAP (European Society for Child and Adolescent Psychiatry). July 6-10, 2013; Dublin, Ireland. European child & adolescent psychiatry* (Vol. 22, pp. S258-S258). 233 Spring st, New York, NY 10013 USA: Springer.
11. Martsenkovskyi, D., Napryeyenko O., Martsenkovsky I. (2018) Mediating role of war-related PTSD in occurrence of comorbid depression in adolescents In: *Abstracts of the 23rd World Congress of the International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions; 23 – 27 July 2018, Prague, Czech Republic*, p. 6.
12. Martsenkovskyi D. (2016). Mental healthcare care (MHC) for children with PTSD and comorbid mental disorders (PTSD.CH) from zone of military conflict on the East of Ukraine. In: Abstract of *The 22nd International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions World Congress and the 36th Annual Conference for the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry, Calgary, Canada*; *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, (25, №3), 2016, p. 261-262.

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ.....	26
ВСТУП.....	27
РОЗДІЛ 1. ДЕПРЕСІЇ ПРИ ПОСТТРАВМАТИЧНОМУ СТРЕСОВОМУ РОЗЛАДІ В ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ (АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	35
1.1. Епідеміологія та типологія психічних травм у дітей та підлітків.....	35
1.2. Особливості травматизації, пов'язаної з військовими діями, у дітей та підлітків.....	37
1.3. Взаємозв'язок психічної травми та стрес-асоційованих розладів.....	39
1.3.1. Короткотривалі та довготривалі ефекти травматизації..	39
1.3.2. Біологічне підґрунтя формування стрес-асоційованих розладів.....	43
1.4. Коморбідність ПТСР та афективних розладів.....	45
1.4.1. Клінічний поліморфізм стрес-асоційованих розладів.	45
1.4.2. Подвійна діагностика депресивних розладів та посттравматичного стресового розладу у дітей та підлітків.....	49
1.4.3. Причинно-наслідкові зв'язки ПТСР та депресії у дітей та підлітків.....	50
1.5. Терапія ПТСР та депресій у дітей та підлітків.....	53
1.5.1. Загальні стратегії терапії стрес-асоційованих розладів	53
1.5.2. Травмофокусована когнітивно-поведінкова терапія.....	54
1.5.3. Інші психотерапевтичні втручання.....	56
1.5.4. Психофармакотерапія.....	58
1.6. Первинна та вторинна профілактика стрес-асоційованих розладів.....	60
РОЗДІЛ 2. ДИЗАЙН, МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	64

2.1. Дизайн дисертаційного дослідження.....	64
2.2. Загальна характеристика дітей та підлітків, включених до дослідження.....	65
2.3. Методи дослідження.....	71
2.3.1. Клініко-психопатологічний метод.....	71
2.3.2. Психодіагностичний метод.....	71
2.3.2.1. Контрольний перелік травматичних подій – дитяча версія (TESI-C).....	72
2.3.2.2. Реєстр шизофренії та афективних розладів у дітей шкільного віку (сьогодення та протягом життя) (K-SADS-PL).....	73
2.3.2.3. Контрольний перелік симптомів дитячої поведінки (CBCL 4/18).....	74
2.3.2.4. Клінічна рейтингова шкали ПТСР для дітей та підлітків (CAPS-CA).....	75
2.3.2.5. Дитяча рейтингова шкала депресії (CDRS-R)..	78
2.3.2.6. Дитяча шкала глобальної оцінки функціонування (CGAF).....	79
2.4. Соціально-демографічний метод.....	81
2.5. Методи статистичної обробки даних.....	82
<b>РОЗДІЛ 3. ОСОБЛИВОСТІ ТРАВМАТИЗАЦІЇ ТА ВІКОВИЙ ПОЛІМОРФІЗМ ПОСТТРАВМАТИЧНИХ СТРЕСОВИХ РОЗЛАДІВ ТА ДЕПРЕСІЙ У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ.....</b>	<b>85</b>
3.1. Вікові особливості травматизації у дітей.....	85
3.2. Поліморфізм клінічних проявів ПТСР у дітей та підлітків.....	91
3.2.1. Клінічний фенотип ПТСР у дітей у віці 8 - 11 років.....	95
3.2.2. Клінічний фенотип ПТСР у дітей у віці 12 - 14 років.....	98
3.2.3. Клінічний фенотип ПТСР у дітей у віці 15 - 17 років...	100
3.3. Інтерналізація та екстерналізація клінічної картини ПТСР у дітей та підлітків.....	101



РОЗДІЛ 4. КОМОРБІДНІСТЬ ДЕПРЕСІЙ ПРИ ПОСТТРАВМАТИЧНОМУ СТРЕСОВОМУ РОЗЛАДІ В ПІДЛІТКІВ.....	109
4.1. Обґрунтування та дизайн етапу дослідження.....	109
4.2. Результати попереднього обстеження дітей.....	111
4.3. Основні результати фази дослідження.....	114
РОЗДІЛ 5. ТЕРАПІЯ ПТСР ТА КОМОРБІДНИХ ДЕПРЕСІЙ.....	128
5.1. Обґрунтування та дизайн етапу дослідження.....	128
5.2. Характеристика вибірки та терапевтичних втручань.....	131
5.2.1. Медикаментозна терапія.....	134
5.2.2. Травмофокусована когнітивно-поведінкова терапія.....	136
5.2.3. Короткотривалі психосоціальні втручання.....	143
5.3. Результати проведеного плацебо-контрольованого дослідження.....	143
5.4. Довготривалі результати проведеного плацебо-контрольованого дослідження.....	152
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	158
ВИСНОВКИ.....	169
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	171
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ.....	172
ДОДАТКИ.....	195
Додаток 1.....	195
Додаток 2.....	197

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ВПО – внутрішньо переміщені особи

ДСМ-4 – діагностичне і статистичне керівництво по психічних розладах американської психіатричної асоціації, 4-е видання

ЕКГ - електрокардіографія

МКХ-10 – Міжнародна класифікація хвороб, 10-го перегляду

КПВ – короткотривалі психо-соціальні втручання

ПТСР – посттравматичний стресовий розлад

СІЗЗС – селективні інгібітори зворотнього захоплення серотоніну

ТФ-КПТ – травмофокусована когнітивно-поведінкова терапія

CAPS-CA - Clinician – Administered PTSD Scale (Клінічна рейтингова шкала ПТСР для дітей та підлітків)

CDRS-R - Child Depression Rating Scale-Revised (Рейтингова шкала депресії у дітей, переглянута)

CBCL - Child Behavioural Check List (Контрольний перелік симптомів дитячої поведінки)

CGAF - Child Global Assessment of Functioning (Дитяча шкала глобального функціонування)

FDA - Food and Drug Administration (Управління по контролю за якістю харчових продуктів та медикаментів)

TESI-C - Traumatic Events Screening Inventory, Child version (Контрольний перелік травматичних подій, дитяча версія)

K-SADS-PL - The Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia, present and lifetime version (Реєстр шизофренії та афективних розладів у дітей шкільного віку (сьогодення та протягом життя))

## ВСТУП

### **Обґрунтування вибору теми дослідження**

Актуальність та медико-соціальна значущість проблеми викликана високим рівнем психологічної травматизації дитячого населення у світі, зокрема в Україні [43, 44, 76, 85].

Соціальні та економічні кризи, військові дії та катастрофи впливають на рівень життя населення та призводять до психічної травматизації та, як наслідок, психопатологічних проявів [10, 80]. Діти та підлітки є особливо чутливими до зовнішніх подразників, у тому числі травматичних подій, оскільки саме ці вікові періоди відзначаються особливими етапами дозрівання мозку та гормональними змінами в організмі [119].

Військові дії, які розпочалися в 2014 році на Сході України, призвели до загибелі тисяч людей, вимушеного переміщення населення, руйнування будинків та інфраструктури. За офіційними даними, понад 1,5 мільйона людей були внутрішньо переміщеними (ВПО), принаймні 300 000 з них - діти та підлітки. Багато людей безпосередньо зазнали травматизації, пов'язаної із війною, таких як обстріли, стрілецький вогонь, проживання в бомбосховищах або підвалах, смерть батьків та членів первинної групи підтримки тощо [167].

Клінічна картина психічних розладів після травматичних подій у дітей та підлітків відрізняється своєю різноманітністю: від тривожних розладів до найтяжчих варіантів, як посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) [48, 87, 162, 134, 49, 141, 18, 79, 133]. Депресія, у свою чергу, залишається найбільш поширеним коморбідним розладом при ПТСР. Відповідно до різних джерел, 20-70% осіб, що перенесли психотравму, страждають на депресію або мають в клінічній картині депресивні симптоми [81, 56].

Поліморфізм клінічної картини в дітей, які зазнали психічної травми, нерідко викликає труднощі під час діагностики та обумовлює вибір неефективних терапевтичних стратегій [18, 72, 75, 5].

Наявні дослідження свідчать про гірший клінічний перебіг, більшу тяжкість і нижчу ефективність лікування у пацієнтів із ПТСР за наявності коморбідної депресії [26, 111]. Поряд із цим було доведено, що коморбідність між ПТСР і депресією значно підвищує ризик несуйцидальної самошкодуючої поведінки та суїциду [50].

Відповідно до клінічних настанов, терапією вибору при лікуванні ПТСР є травмофокусована когнітивно-поведінкова терапія. У той самий час особи з вираженою депресією демонстрували гірші результати та більшу частоту відмови від лікування, ніж пацієнти без депресії [78, 59, 107].

Дані щодо інших ефективних підходів до терапії ПТСР та коморбідної депресії у дітей та підлітків носять обмежений характер. Серед дорослого населення, поряд із психотерапевтичним лікуванням, широко застосовують психофармакотерапію ПТСР із використанням селективних інгібіторів зворотнього захоплення серотоніну (СІЗЗС) [9]. Проте значна кількість побічних ефектів терапії СІЗЗС та відсутність інформації щодо її ефективності та безпечності у дітей з ПТСР та коморбідною депресією викликають запитання стосовно доцільності їх застосування [155].

Характерною особливістю дітей та підлітків, що зазнали психічної травми внаслідок військових дій, був низький рівень адаптації та довіри до психологічних сервісів. Це поряд із низькою доступністю ресурсів для надання ТФ-КПТ дітям та підліткам зумовлювало неможливість своєчасного отримання ними високоспеціалізованої допомоги [91].

Таким чином, пошук нових ефективних стратегій комплексної терапії депресивного розладу при ПТСР та його профілактики стає все більш актуальним.

### **Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами**

Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи

кафедри психіатрії та наркології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця «Протирецидивна терапія та третинна профілактика нециркулярних депресій при основних формах психічних розладів у період ремісії» (N державної реєстрації 0115U000699).

**Мета дослідження:** підвищити ефективність діагностики, лікування та профілактики депресивних розладів при ПТСР у дітей та підлітків.

**Завдання дослідження:**

1. Дослідити поширеність та особливості клінічного поліморфізму при подвійній діагностиці депресивного та посттравматичного стресового розладів у дітей і підлітків.
2. Встановити причинно-наслідкові зв'язки клінічного фенотипу депресивних порушень у дітей та підлітків із ПТСР з преморбідними факторами ризику.
3. Встановити особливості перебігу депресивного розладу при ПТСР у дітей та підлітків.
4. Дослідити вплив особливостей травматичних подій на клініко-динамічні особливості депресивного розладу у дітей та підлітків із ПТСР.
5. Дослідити механізми хроніфікації психічних розладів, зумовлених психічною травмою у дітей і підлітків, описати варіанти клінічного перебігу з інтерналізацією (соматизацією) та екстерналізацією (формуванням поведінкових розладів).
6. Дослідити ефективність травмофокусованої когнітивно-поведінкової терапії (ТФ-КПТ), короткотривалих психосоціальних втручань (КПВ) та психофармакотерапії флуоксетином (ФЛ) при ПТСР із симптомами депресії у дітей і підлітків.
7. Розробити, оцінити ефективність і впровадити модель менеджменту психічних розладів, зумовлених психічною травматизацією у дітей та підлітків, що включатиме первинну та вторинну профілактику в

специфічних групах ризику і терапію ПТСР та депресивних розладів у дітей та підлітків.

**Об'єкт дослідження** – депресія при ПТСР у дітей та підлітків.

**Предмет дослідження** – особливості формування, перебігу, чутливість до психотерапії та психофармакотерапії депресивних розладів при ПТСР у дітей та підлітків.

**Методи дослідження:** клініко-анамнестичний, соціально-демографічний, клініко-психопатологічний, психодіагностичний, катамнестичний, статистичні методи для обробки отриманих результатів (статистичний пакет IBM SPSS Statistics Base v.22). Для оцінювання особливостей психічної травматизації було використано Traumatic Events Screening Inventory, Child version (TESI-C) (Скринінговий інструментарій травматичних подій, дитяча версія); клінічних проявів, пов'язаних з психічною травмою - The Clinician-Administered PTSD Scale (CAPS-CA) (Клінічна шкала ПТСР для дітей та підлітків); депресивних розладів – Children's Depression Rating Scale - Revised (CDRS-R) (Шкала депресивних симптомів для дітей); соматичних симптомів – Child Behavior Checklist (CBCL) (Контрольної таблиці дитячої поведінки); коморбідних психічних розладів - Реєстру шизофренії та афективних розладів у дітей шкільного віку (сьогодення та протягом життя) (K-SADS-PL) та діагностичних критеріїв МКХ-10 та ДСМ-IV.

### **Наукова новизна одержаних результатів**

Вперше досліджено віковий клінічний поліморфізм депресій при ПТСР у дітей та підлітків, описано варіанти перебігу ПТСР та депресій з інтерналізацією та екстерналізацією клінічної картини, вивчено вплив травматичних подій на клініко-динамічні особливості депресивного та

посттравматичного стресового розладу у дітей, описано фактори ризику розвитку коморбідної депресії у дітей із ПТСР. Уперше оцінено та порівняно ефективність травмофокусованої когнітивно-поведінкової терапії, психофармакотерапії флуоксетином та короткотривалих психо-соціальних втручань. Розроблена модель менеджменту психічних розладів, зумовлених психічною травматизацією у дітей та підлітків, які постраждали внаслідок військових дій на Сході України, яка включає первинну та вторинну профілактику в специфічних групах ризику і диференційовану терапію ПТСР та депресивних розладів у дітей та підлітків.

### **Практична значимість одержаних результатів**

Були описані фенотипи перебігу депресій при ПТСР з інтерналізацією та екстерналізацією, які, особливо в підлітковому віці, нерідко помилково оцінювалися як прояви поведінкових розладів та розладу дефіциту уваги та гіперактивності (РДУГ) з подальшим призначенням неефективних моделей терапії.

Було також доведено недоцільність профілактичної терапії антидепресантами дітей та підлітків, що зазнали психічної травматизації, з метою зниження ризику розвитку коморбідної депресії.

Результати дослідження дозволили акцентувати увагу на значущості соціальних чинників у подальшій хроніфікації ПТСР та депресивного розладу. Було оцінено ефективність різних терапевтичних стратегій при терапії ПТСР з коморбідною депресією та обґрунтовано доцільність їх диференційованого та комплексного застосування.

Результати дослідження впроваджені в роботу Державного інституту “Науково-дослідний інститут Психіатрії” МОЗ України, Національної дитячої спеціалізованої лікарні “ОХМАТДИТ”. Теоретичні положення дисертаційної роботи використовуються в навчальному процесі на кафедрі психіатрії та наркології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

### **Особистий внесок здобувача**

Дисертантом сумісно з науковим керівником обрано тему дисертаційного дослідження, складено план та розроблено основну стратегію виконання роботи. Дисертантом проведений аналіз літератури з досліджуваної проблеми, визначено актуальність, мету та задачі дослідження, розроблено його дизайн, сформовано групи спостереження, виконано весь обсяг клінічного обстеження, проведено статистичну обробку та аналіз отриманих результатів. Дисертант проводив діагностичні та терапевтичні процедури, брав участь у проведенні психотерапевтичних сесій, дослідив та описав віковий поліморфізм клінічної презентації посттравматичного розладу (ПТСР) та депресії в дітей різного віку, дослідив фактори ризику розвитку коморбідної депресії в підлітків з посттравматичним стресовим розладом (ПТСР), розробив та впровадив у клінічну практику модель комплексної індивідуально-адекватної терапії дітей та підлітків з посттравматичним стресовим розладом (ПТСР) і депресією, дослідив ефективність психофармакологічного та психотерапевтичного лікування. Здобувачем самостійно написані всі розділи дисертації, проаналізовані, інтерпретовані, систематизовані та узагальнені отримані результати, сформульовані висновки та практичні рекомендації. Результати дослідження висвітлені на національних та міжнародних наукових форумах, практичні рекомендації впроваджені в роботу закладів охорони здоров'я, опубліковані в наукових працях, самостійно оформлена дисертаційна робота.

Робота виконувалася на кафедрі психіатрії та наркології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (завідувач кафедри: д.мед.н., професор Напрєєнко О.К.), клінічна база – КНП "КЛІНІЧНА ЛІКАРНЯ "ПСИХІАТРІЯ" (головний лікар: Мішиєв В.Д.). Здійснювалася наукова співпраця з ДУ «Науково-дослідний інститут психіатрії» МОЗ України (директор: член-кореспондент НАН України та академік НАМН України, д.мед.н., професор Табачніков С.І.).



### **Апробація результатів дослідження.**

Основні положення дисертації доповідалися автором на наукових форумах: 28th European College of Neuropsychopharmacology (ECNP) Congress (29 серпня - 1 вересня 2015, Амстердам, Нідерланди), 22nd World congress of the International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions' (IACAPAP) and 36th Conference of Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry (CACAP) (18-22 вересня 2016, Калгарі, Канада), German Society for Psychiatry, Psychotherapy and Neuropsychiatry (DGPPN) Congress (28 листопада – 1 грудня 2018, Берлін, Німеччина), 30th European College of Neuropsychopharmacology (ECNP) Congress (2-5 вересня 2017, Париж, Франція), 19th WPA World Congress of Psychiatry (21 – 24 серпня 2019, Лісабон, Португалія), 23rd World congress of the International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions' (IACAPAP) (23-27 липня 2018, Прага, Чехія), II Міжнародні консультації в галузі психічного здоров'я (6-7 лютого 2020, Київ, Україна), Психосоматична медицина XXI століття: реалії та перспективи (1-2 листопада 2018 року, Київ, Україна).

### **Публікації**

За темою дисертації опубліковано 5 статей, в т.ч. одна стаття в періодичному науковому виданні Польщі, 4 – у виданнях, які включені до міжнародних наукометричних, 3 – у наукових фахових виданнях, затверджених МОН України. Також опубліковано главу міжнародного підручника та 6 тез.

### **Структура та обсяг дисертації**

Дисертація викладена на 197 сторінках друкованого тексту, складається з анотації, переліку умовних позначень, вступу, аналітичного огляду літератури, опису дизайну, матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел та 2 додатків. Роботу ілюстровано 16 таблицями та 23

рисунками, які займають 22 сторінки. Список літератури містить 189 джерел, які займають 23 сторінки. Додатки займають 3 сторінки.

## РОЗДІЛ 1

### ДЕПРЕСІЇ ПРИ ПОСТТРАВМАТИЧНОМУ СТРЕСОВОМУ РОЗЛАДІ У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ (АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

#### **1.1. Епідеміологія та типологія психічних травм у дітей та підлітків**

Понад чверть загальної кількості дітей за час від раннього дитинства до повноліття потерпають від різноманітних значущих травматичних подій: фізичного та сексуального насильства, природних та техногенних катастроф; зазнають психічної травматизації, мешкаючи в несприятливих умовах: у родинях із психічно хворими батьками, за недостатньої опіки, у злиднях та у соціально дезадаптованих родинях.

E.J. Costello et al. (2003), досліджуючи частоту травматичних подій у дитячому та підлітковому віці, установили, що близько чверті дітей потерпають протягом життя від подій, визначених DSM–IV (Діагностичний і статистичний посібник із психічних розладів 4-го видання) як надзвичайні стресори; ще щонайменше третина дітей переживають події, які стають травматичними за певних умов (наприклад, розлучення батьків, смерть найрідніших людей, цькування однолітками тощо) [43].

Однією з найчастіших причин травматизації дітей і підлітків у загальній популяції в мирний час є жорстоке поводження (англ. child maltreatment), яке включає невиконання батьківських обов'язків, фізичне, емоційне та сексуальне насильство [177]. K.J.Mogoz (2005) виділила окремий вид фізичного та емоційного насильства над дітьми, який вона іменувала як «домашнє насильство» [113].

У США близько трьох мільйонів дітей щорічно стають жертвами жорстокого поводження, насильства або занедбання. Випадки занедбання реєструються втричі частіше, ніж жорстоке поводження, та асоціюються переважно із жінками, які культурально відповідальні за безпосередній догляд і турботу про дитину. Із чоловіками частіше пов'язані епізоди

жорстокого поводження та фізичного насильства над дітьми; зокрема особи чоловічої статі скоюють понад 80% випадків сексуального насильства. Хлопчики втричі частіше, ніж дівчата, піддаються фізичному насильству і стають жертвами емоційної депривації та занедбаності [85, 177].

Понад 20% батьків, які стали жертвами насильства та занедбаності в дитинстві, демонстрували жорстоке ставлення до власних дітей [85, 73]. S.E. Evans et al. (2008) звернули увагу на те, що в низці випадків травмовані діти не були безпосередніми об'єктами насильства, проте були свідками насильницьких дій у родині щодо інших членів групи первинної підтримки [58].

Так само травматичними для дітей є цькування (булінг) з боку однолітків у школі та за її межами. Відповідно до результатів крос-секційного дослідження W.Craig et al. (2009) встановлено, що в низці країн, зокрема і в Україні, близько третини дітей беруть участь у булінгу, а половина цих дітей стають жертвами шкільного насильства [44].

E.J. Brown et al. (2004) та J.A. Cohen et al. (2006) у своїх дослідженнях продемонстрували високий рівень травматичних симптомів у дітей у разі гострої травматизації внаслідок раптової, незумовленої хронічними захворюваннями втрати близької людини, смерті батьків через катастрофи чи аварії [40, 23].

Результати досліджень щодо визначення рівня травматизації у популяціях, які постраждали внаслідок військових або терористичних дій, вказують на значно вищий рівень травматизації та її наслідків серед цивільного населення, зокрема серед дітей [10, 80]. На 2015 рік відповідно до даних Юнісеф у світі проживало більше 250 млн. неповнолітніх, що приблизно дорівнює 1 із 10 дітей у світі, які проживають у країнах, у яких відбуваються військові дії [166].

L. Itani et al. (2014) у крос-секційному дослідженні популяції Лівану (за участю дітей і дорослих) установили, що з них більш ніж 70% мали

пов'язану з війною психічну травму, понад половина з них зазнали травматизації у віці до 18 років [77].

## **1.2. Особливості травматизації, пов'язаної з військовими діями у дітей та підлітків**

У дослідженні С. Catani et al. (2008), на прикладі Афганістану та Шрі-Ланки — країн, які постраждали внаслідок військового конфлікту та природної катастрофи, — встановили, що 82% дітей у цих країнах зазнали впливу хоча б одного психотравмуючого чинника, пов'язаного з військовими діями чи природною катастрофою; понад половина дітей потерпали одночасно від впливу декількох із них. Зокрема, близько половини дітей у цих країнах стали жертвами насильства в родині, мешкали в злиднях, були позбавленні спілкування з однолітками та можливості відвідувати навчальні заклади [30].

У метааналітичному дослідженні V. Attanayake et al. (2009) вивчали травматичний вплив специфічних для військових дій чинників (безпосередню дію асоційованих із війною травматичних ситуацій, прямого перебування в зоні бойових операцій, бомбардувань та артобстрілів, перебування у бомбосховищах тощо) на психічну сферу дітей і підлітків. За результатами аналізу 17 досліджень, які загалом включали дані щодо 7 тис. 920 таких дітей, було встановлено значно вищий рівень поширеності психічних розладів, особливо стрес-асоційованих, високий рівень їхньої коморбідності, порівняно із загальною популяцією [10].

За даними різних джерел, поширеність ПТСР серед дітей і підлітків коливається в межах 3–7% у загальній популяції за мирного часу і становить від 10 до 90% у популяціях, які постраждали внаслідок військових дій і природних катастроф [173, 162, 57, 134, 29].

Особливостями психічної травматизації серед осіб, які постраждали через військову агресію, є значна тяжкість психотравмуючих чинників, більшість з яких безпосередньо пов'язані із загрозою для життя дитини та

групи її первинної підтримки, комплексністю дії цих чинників і низкою нових травматичних подій, таких як зниження соціо-економічного рівня життя, брак діючої правової системи, вимушене переселення тощо [10, 80].

Під час природних катастроф, військових дій, терористичних актів діти та підлітки можуть піддаватися впливу надзвичайно інтенсивних і виражених травматичних чинників. Ці види травматизації не лише характеризуються вираженою шкодою для фізичного здоров'я дітей, а ще й створюють атмосферу страху, небезпеки та невизначеності, внаслідок чого відбувається подальша психічна травматизація [122, 97].

Частина тимчасово переміщених внаслідок військових дій дітей відчують фрустрацію через те, що мешкають у новому місці без батьківської опіки або під опікою родичів чи батьків, які можуть бути травмованими чи повністю деморалізованими новими соціально-економічними викликами, потерпати від тривожних і депресивних розладів, зловживати психоактивними речовинами. До того ж у таких родинах нерідко спостерігалось збільшення ризику насильства вдома [80].

Травмовані діти-біженці та члени їх родин у зоні військового конфлікту мають обмежений доступ до психологічної та медичної допомоги, демонструють нездатність скористатися пропозиціями такої допомоги від волонтерських організацій. О.О. Хаустова у співавторстві з О.С. Чабаном і Л.М. Трачук досліджували посттравматичні психопатологічні феномени у дітей і підлітків, які проживають у зоні військових конфліктів і прилеглих районах на Сході України. За результатами дослідження дітей, які мешкали на територіях Харківської, Дніпропетровської, Запорізької областей, а також окупованих районів Луганського та Донецького регіону, автори виявили високу (до 83%) поширеність розладів психіки та поведінки в осіб дитячого віку, що перебували безпосередньо в зоні проведення військових операцій. Діти старшого віку мали більше психологічних проблем, аніж молодшого віку. За професійною допомогою для подолання стресу батьки залучених до дослідження дітей зверталися вкрай рідко. У цих регіонах простежувався

низький рівень психологічної підтримки, попри наявну достатню кількість пропозицій такої допомоги від волонтерських організацій. Зазвичай такі родини шукали підтримки з боку своєї сім'ї та друзів і демонстрували певну недовіру до психологічних послуг волонтерів [91].

Серед сімей переселенців із зони військових дій недовірливість не обмежувалася медичними та соціальними службами: лише близько 50% дітей-біженців одразу пішли до шкіл за місцем перебування; значна частина з них не мала соціальної підтримки за місцем навчання, почувалися в нових шкільних колективах самотніми та соціально ізольованими [80].

Таким чином, психічна травма внаслідок військових дій, крім великої кількості постраждалих, що значно збільшує навантаження на систему надання психіатричної, психологічної та соціальної допомоги, характеризується низкою особливостей, що впливають на перебіг стрес-асоційованих розладів і мають враховуватися при організації надання допомоги.

### **1.3. Взаємозв'язок психічної травми та стрес-асоційованих розладів**

#### **1.3.1. Короткотривалі та довготривалі ефекти травматизації**

Травматизація у дитячому віці чинить вплив на фізичне та психічне здоров'я дітей. Національна мережа з питань дитячого травматичного стресу в США визначає травматичні події як такі, що викликають у них виражений страх або завдають значущої шкоди їх емоційному або фізичному благополуччю [116].

Одномоментну тяжку травматизацію пов'язують із розвитком посттравматичного стресового розладу (ПТСР), а хронічне занедбання та хронічне жорстоке поводження з дітьми— із первазивним впливом на їх розвиток [101, 82, 158, 42].

В. Draper et al. (2008) у дослідженні, результати якого були опубліковані в журналі Американського геріатричного товариства,

стверджують, що особам, які зазнали психологічної травматизації в дитинстві, притаманна значна поширеність психічних розладів, більша тяжкість їхнього перебігу та гірші показники соматичного здоров'я у зрілому віці [52].

Результати дослідження соціально дезадаптованих родин у Парижі, серед яких переважали сім'ї біженців із високим рівнем травматизації, продемонстрували наявність у них високого рівня насильства. Насильство в родині чинило вплив на стан психічного здоров'я дітей: у 28,3% були емоційні порушення, у 23,9% — проблеми з дезадаптивною поведінкою, у 17,7% — порушення активності та уваги, 10,7% — складнощі у взаємовідносинах з однолітками [132].

Встановленим вважають зв'язок між жорстоким ставленням до дитини впродовж перших трьох років після народження та ризиком захворювання на шизофренію протягом подальшого життя. Такий зв'язок дослідники пояснюють у межах діатез-стрес моделі психозу [106].

Наявні численні свідчення того, що жорстоке ставлення, сексуальна наруга над малолітньою дитиною можуть збільшувати ризик психотичних розладів, зокрема депресій із психотичними симптомами, шизофренії в зрілому віці [106]. Сексуальна наруга над дитиною не є етимологічно специфічною для психозів, проте в межах клінічної картини шизофренії вона може знаходити відображення в особливих психотичних симптомах. З інцестом і сексуальною наругою в анамнезі дитини можуть бути пов'язані нав'язливі спогади із сенсорними (тактильними, слуховими та нюховими) феноменами, паранояльне маячення, тактильні та нюхові галюцинації. Такі симптоми не є діагностично значущими для шизофренії, вони спостерігаються і в загальній популяції, а при психозах більше асоційовані зі зловживанням психоактивними речовинами [163].

Клінічному фенотипу психічних розладів після травматичних подій властивий значний поліморфізм: від депресивних і тривожних розладів до



найтяжчого варіанта — посттравматичного стресового розладу [161, 101, 82, 59, 173, 6, 162].

ПТСР, окрім специфічних симптомів із кластерів реперезивання та уникання, часто супроводжується психотичними синдромами, ознаками депресії та тривоги або проявами поведінкових порушень і гіперкінетичними симптомами [162, 134, 49, 141, 18, 79, 133]. А.М. Thabet та Р. Vostanis (1999) обстежили 239 дітей із Сектору Газа і встановили, що у тих осіб, які мешкали в таборах для біженців, відчуваючи гостру соціальну депривацію та економічні труднощі, спостерігався високий рівень тривожної симптоматики [162]. Схожі дані отримали в дослідженні Е. Salcoğlu і М. Vaşoğlu (2008), які, крім тривожних симптомів, описали наявність у таких дітей виражених фобій і депресивних симптомів, що супроводжувалися поведінкою уникання [134].

М. Vaşoğlu et al. обстежили 950 дітей, які перебували в зоні землетрусу в Туреччині. Цей землетрус забрав життя у понад 17 тис. осіб, зруйнувавши більш ніж 250 тис. будівель. Було встановлено, що 23% дітей з епіцентру землетрусу та 14% із периферії стихійного лиха (м. Стамбул) відповідали критеріям для встановлення ПТСР, водночас понад половина цих дітей додатково відповідали критеріям для діагностики депресивного розладу [13].

Схожі результати отримали під час дослідження наслідків впливу руйнівного циклону, внаслідок якого постраждало понад 1,5 млн мешканців Індії. Відповідно до результатів дослідження, наявність психічних розладів через травми була встановлена у 39% осіб, а рівень коморбідності між ПТСР і депресивним розладом сягав 63,2% [81]. За результатами іншого дослідження дітей, проведеного в Секторі Газа, 68,9% обстежених відповідали критеріям для ПТСР, а 40% мали коморбідну депресію [56].

С.В. Dierkhising et al. (2013) обстежували молодих осіб, які відбували кримінальне покарання. Вчені встановили, що 30% із досліджуваних осіб відповідали критеріям ПТСР; 90% рандомізованих ув'язнених зазнали

психічної травматизації у віці до 5 років, а більше половини з них мали повторні епізоди травматизації в підлітковому віці [48].

К. Weber et al. (2008) виявили зв'язок психічної травматизації в дитинстві та підлітковому віці з більшою тяжкістю перебігу та вищою частотою госпіталізацій у пацієнтів із депресією та ПТСР [174]. Дослідники припустили, що психічна травматизація може зумовлювати маніфестацію не лише депресій і ПТСР, а й інших психічних та соматичних захворювань. Так, у ретроспективному дослідженні R.Kessler et al. (2010), проведеному за підтримки Всесвітнього банку, було рандомізовано 51 тис. 945 дорослих із 21 країни світу з різним рівнем соціального та економічного розвитку, зокрема і з України. Було встановлено, що несприятливі обставини в дитинстві пов'язані з 29,8% всіх психічних захворювань, більшість із яких розпочинається в дитинстві [87].

M.V. Porche et al. (2011) під час дослідження шкільної когорти у США встановили взаємозв'язок травматизації із частотою відрахувань зі школи та низькою академічною успішністю. Згідно з результатами згаданого дослідження, серед дітей, які зазнали травматизації, була більшою частота поведінкових розладів, вони частіше зловживали психоактивними речовинами та мали вищий ризик ув'язнення, що було особливо характерно для сімей іммігрантів [123]. У разі шкільного цькування серед наслідків травматизації спостерігають: зниження мотивації, погіршення академічної успішності та низку психічних розладів, зокрема зі збільшенням суїцидального ризику [22, 106].

A.C. McFarlane et al. (2010) продемонстрували згубний вплив перенесеної психічної травми на соматичне здоров'я. Так, відповідно до результатів дослідження, в осіб, які пережили травматизацію, частіше спостерігали гіпертонічну хворобу, гіперліпідемію, ожиріння та ішемічну хворобу серця [110].

### **1.3.2. Біологічне підґрунтя формування стресс-асоційованих розладів**

Дитинство та підлітковий вік характеризуються наявністю особливих критичних періодів когнітивного, емоційного, поведінкового та соматичного розвитку, під час яких спостерігається особлива чутливість до зовнішніх подразників, зокрема травматичних подій [119].

Так, одну з ключових ролей у формуванні біологічної відповіді на травму відіграє гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова вісь, дисфункція якої пов'язана з патологічною відповіддю на стресові чинники [14, 46]. B.S. McEwen (2001) у своєму дослідженні описав роль естрогену та прогестерону, їх вплив на дозрівання певних ділянок мозку дитини, а також дію цих гормонів на серотонінергічну і дофамінергічну нейротрансмітерні системи, які регулюють емоційну та когнітивну сфери [108].

C.R. Pruse (2008) на підставі дослідження на тваринах установив, що психічна травматизація в чутливі періоди дозрівання головного мозку призводить до експресії глюкокортикоїдних рецепторів у префронтальній корі, підвищуючи чутливість цих ділянок мозку до гормонів стресу. Такі нейрохімічні зміни в сукупності з генетичною схильністю зумовлюють розвиток стресс-асоційованих захворювань у коротко- чи довгостроковій перспективі [125].

Наведені дані підтверджено в клінічних дослідженнях A. Maercker et al., результати якого були опубліковані в Британському журналі психіатрії (2004). Зокрема, доведено, що вік і тривалість травматизації можуть розглядатися як предиктори розвитку психічних розладів протягом подальшого життя. Дослідники виявили вищий рівень маніфестації ПТСР та рекурентної депресії серед осіб, які зазнали травматизації в дитинстві [104].

Так, на думку J. Read et al. (2005) з факультету психології Оклендського університету, вплив на мозок малолітньої дитини травматичних подій зумовлює нейробіологічні зміни, подібні до тих, що описані під час ендогенно-процесуальних захворювань:

- активацію гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи;
- порушення диференціації моноамінових нейротрансмітерних трактів;
- порушення процесу синаптичного скорочення зі збереженням надмірної щільності допамінергічних рецепторів у гіпокампальних структурах;
- медіобазальну та церебральну атрофію;
- вентрикулодилатацію [165].

Опубліковано результати низки досліджень, у яких продемонстровано наявність зв'язку дитячої психічної травми з подальшими нейрокогнітивними порушеннями й виникненням у дорослому житті у цих осіб рекурентної та біполярної депресії і психотичних симптомів [106].

Наразі вважають доведеним, що експозиція психічної травми призводить до адаптивних змін у синапсах нейронів, які регулюють поведінку дитини. Ці зміни було названо «синаптичною пластичністю» — здатністю до створення та знищення нових синаптичних зв'язків [109]. Внаслідок реакції на «гострий стрес» відбувається збільшення кількості (щільності) цих синапсів; хронічний стрес, навпаки, зменшує кількість нейронних з'єднань у різних зонах мозку, що своєю чергою чинить вплив на адаптивну поведінку та емоційну регуляцію [109, 11]. Такі зміни негативно позначаються на психічному та соматичному здоров'ї дітей, їх подальшому розвитку та якості життя як у короткотривалій, так і довготривалій перспективі [54, 89, 70, 27, 52, 173].

Отже, психічна травма, особливо в дитячому віці, призводить до каскаду незворотніх нейробіологічних та ендокринних змін, які впливають на подальший розвиток дитини та формування стрес-асоційованих розладів.

## **1.4. Коморбідність ПТСР та афективних розладів**

### **1.4.1. Клінічний поліморфізм стресс-асоційованих розладів**

М.Нестеренко (Університет SUNY Upstate, штат Нью-Йорк, США) та І.А.Марценковський (ДУ «Науково-дослідний інститут психіатрії МОЗ України») описали клініко-динамічні особливості первазивного розвитку в разі хронічної травматизації [189]. Такі діти часто демонструють тяжку афективну нестабільність, що є підставою для діагностування в них поведінкових (опозиційно-демонстративного, антисоціального), афективних (тривожного, депресивного та навіть біполярного) розладів, а також розладів із дефіцитом уваги/гіперактивністю (РДУГ). У дитини одночасно можуть бути наявними діагностичні критерії декількох розладів. До того ж у різні періоди життя дітям можуть встановлювати різні діагнози, проте всіх їх об'єднує спільне порушення розвитку, яке можна кваліфікувати як травматичний розвиток [189, 170].

Найяскравішою ознакою хронічної ювенільної травматизації є емоційна нестабільність. Вона призводить до дефіциту розвитку особистості — браку передбачуваності, сталості самосприйняття, відчуття власного «я»; порушень сепарації та сприйняття свого тіла; дефіциту почуття усвідомлення власного існування окремо від інших — «почуття самостійності». Надмірна емоційність і нестача навичок регулювання своїх емоцій та імпульсивної поведінки нерідко супроводжуються агресією, спрямованою як на себе, так і на оточуючих осіб, невпевненістю в передбачуваності та стабільності інших людей, недовірою, підозрілістю і проблемами в інтимних стосунках [73].

Діти, які стали жертвами жорстокого поводження або занедбаності в період новонародженості, у грудному чи ясельному віці, як правило, характеризуються загальною затримкою розвитку, зокрема когнітивних, мовленнєвих, психомоторних та соціальних навичок. У них не спостерігається класичних симптомокомплексів, притаманних посттравматичному стресовому розладу. Симптоми ПТСР зазвичай приховані за яскравішими проявами порушень когнітивної, емоційної,

поведінкової, соціальної та соматичної сфер. Поліморфні емоційні, поведінкові та вісцеровегетативні симптомокомплекси у таких дітей характеризуються динамічністю і виразною тенденцією до флюктуючого перебігу [42, 170].

У дітей із хронічною ювенільною травмою часто спостерігаються порушення свідомості, короточасні ретроспективні мимовільні спогади про травмуючі події та нічні кошмари, що відображають травматичну ситуацію й супроводжуються порушенням орієнтації в просторі та часі, сенсомоторними порушеннями, амнезією (гіпермнезією), дисоціативними симптомами, деперсоналізацією і дереалізацією. Такі діти переважно не знають і не розуміють, «хто вони такі» і «хто такі інші люди». Вони практично не розуміють власних почуттів, дуже часто розвиток мовлення в них із поняттєвої точки зору не відповідає віку; не володіють мовленнєвими навичками тією мірою, яка дозволяє описати та висловити свій внутрішній емоційний стан. Їм властива тенденція приписувати власні почуття іншим людям та описувати ставлення інших людей до світу як свої переживання, при цьому вони не в змозі відокремити другорядне від головного. Діти з хронічною ювенільною комплексною травмою живуть у непередбачуваному світі: у них не завершено формування концепції константності сприйняття і немає цілісних концептуальних уявлень як про їх внутрішній світ, так і про навколишнє середовище й інших людей [186,187].

Таким дітям здебільшого бракує внутрішнього алгоритму поведінки: вона дисфункціональна, непослідовна, неспланована, імпульсивна. Вони підміняють «прохання» «імпульсивними діями», «беруть замість того, щоб попросити». Як правило, не поважають інших людей, їхні почуття, не можуть належно оцінити їхні вчинки. Такі діти не в змозі усвідомлювати бажання й потреби інших людей, не спроможні прийняти будь-які зміни, а все нове сприймають як потенційну загрозу. І навпаки, все, що їм вже знайоме, вони приймають як більш безпечне, навіть коли йдеться про джерело неналежного догляду чи насильства [189].

P. Johansson і K. Kempf-Leonard (2009) за результатами обстеження 10 тис. 450 підлітків, які порушили закон (чиї справи розглядав Техаський суд), виявили високий рівень кореляції агресивної, жорстокої та асоціальної поведінки з пережитою психічною травмою та наявною посттравматичною симптоматикою [89]. V.V. Ruchkin et al. (1998) за результатами дослідження когорти російських підлітків, які відбували кримінальні покарання, встановили, що серед осіб, які відповідали критеріям ПТСР, спостерігається високий рівень асоціальної та жорстокої поведінки і низький рівень проблемно-вирішувальних навичок, що є притаманним пацієнтам із поведінковими розладами [133].

Хронічна ювенільна травматизація є визначальною характеристикою середовища розвитку дитини або його системи виховання і деформує весь процес її психологічного розвитку. Травматичний розвиток може зумовлювати порушення інтеграції сенсорної, емоційної та когнітивної інформації, призводити до формування реактивної лабільності, що своєю чергою може спричинити дисфункційність відповідей на стресогенні ситуації. У такому разі є всі підстави говорити про вторинну травматизацію. Надалі у цих дітей спостерігається широкий спектр аномалій розвитку з фізіологічними, соматичними та поведінковими порушеннями: від інтелектуальної недостатності та специфічних розладів розвитку, що створюють проблеми під час навчання, до антисоціальної поведінки з агресією, спрямованою на себе та оточуючих [158, 169, 170]. Діти, у яких був початковий період нормального розвитку і які надалі мали ювенальну травматизацію, в процесі терапії можуть поліпшити своє функціонування, тоді як особи, які з народження не мали періоду нормального розвитку та/або страдали від жорстокого поводження й емоційної депривації протягом перших трьох років життя, демонстрували мінімальну позитивну динаміку навіть у процесі багаторічної терапії [42].

У дослідженні психічних розладів у дітей, зумовлених психічною травматизацією, обстежили вибірку з 1 тис. 420 осіб віком 9, 11 та 13 років,

яких надалі спостерігали до 16-річного віку. Дослідники довели, що діти, які були раніше травмовані або мешкали в несприятливих умовах, мали більший ризик розвитку психічних розладів; психічні розлади переважно виникали в осіб, які постраждали від сексуального насильства та жорстокого поводження [140]. I. Schalinski et al. (2016), досліджуючи кумулятивний ефект негативних подій у дитинстві, встановили взаємозв'язок тяжкості негативних чинників у цьому віці та вираженості симптомів ПТСР; час виникнення травми у більш дорослому віці корелював із депресивними та дисоціативними симптомами [139].

Поліморфізм клінічної картини в дітей, які зазнали психічної травматизації, нерідко викликає труднощі під час діагностики та створює підстави для подвійної діагностики ПТСР з афективними та поведінковими розладами [18, 72, 75, 5].

J.F. Havens et al. (2012) обстежили 140 пацієнтів підліткового віку із психіатричного стаціонару та встановили, що у дітей із ПТСР під час первинного психіатричного обстеження, порівняно з іншими підлітками, частіше діагностували біполярний афективний розлад (27,5 проти 9,2%) і призначали терапію антипсихотиками й іншими лікарськими засобами (47,5 проти 27,6%). У підлітків із ПТСР також частіше, ніж у загальній вибірці госпіталізованих, додатково діагностували коморбідну депресію (30 проти 14,3%) [72].

S.A. Nusain et al. (2008) звернули увагу, що у ряді клінічних випадків окремі симптоми ПТСР, зокрема гіперзбудження та прояви поведінки уникнення, часто помилково розцінювалися експертами як імпульсивність і гіперактивність зі спектра РДУГ, тому такі пацієнти потребували додаткового скринінгу на наявність перенесених травматичних подій, що має передувати призначенню медикаментозного лікування [75]. Високий рівень перекриття низки симптомів ПТСР і депресії— порушень сну, настрою та концентрації уваги, а також втрата мотивації та зацікавленості можуть бути



як наслідком їхньої коморбідності, так і передумовою для диференційної діагностики та застосування різних терапевтичних стратегій [5].

Отже, клінічна презентація стрес-асоційованих розладів, зокрема ПТСР, характеризується значним поліморфізмом, залежністю клінічного фенотипу від віку дитини, характеристики травматичних подій, періоду та тривалості травматизації, наявності інших преморбідних та коморбідних психічних розладів, що ускладнює їх діагностику та призводить до вибору помилкових терапевтичних стратегій. Таким чином, важливим є вивчення різноманітності проявів ПТСР та коморбідної депресії у дітей, що постраждали внаслідок військових дій, в різні періоди розвитку.

#### **1.4.2. Подвійна діагностика депресивних розладів та посттравматичного стресового розладу в дітей та підлітків**

Незадоволеність практикою застосування діагностичних критеріїв DSM-IV для ПТСР у дітей стала причиною появи окремих діагностичних критеріїв для дітей віком до 6 років у DSM-5. ПТСР став першим розладом у DSM, який має відмінні діагностичні критерії для дорослих і дітей (віком 6 років і молодше) [187].

Робоча група DSM-5 акцентувала увагу на високому рівні травматизації дитячого населення і на тому, що поширеність ПТСР під час оцінювання за допомогою критеріїв DSM-IV у дітей дошкільного віку була значно нижчою, ніж у дітей шкільного віку та дорослих. Низькі показники захворюваності можна пояснити незрілістю сприйняття дітьми травматичних подій або низькою чутливістю наявних діагностичних критеріїв для діагностики розладу в педіатричній популяції.

З огляду на останнє дослідники внесли певні зміни до критеріїв DSM-IV і провели серію досліджень із залученням маленьких дітей [65]. Це дало змогу оцінити вплив діагностичних критеріїв на епідеміологічні показники ПТСР у різних вікових групах. Так, результати дослідження продемонстрували, що в разі застосування більш чутливих критеріїв для осіб

віком до 6 років кількість дітей, які відповідали критеріям розладу, зростала в 3–8 разів. Спираючись на отримані дані, цільова група прийняла рішення не лише змінити критерії ПТСР у DSM-5, але й виділити окремий його підтип саме для дітей дошкільного віку. Діагностичні критерії ПТСР для дітей більш старшого віку, підлітків і дорослих, порівняно з DSM–IV, майже не зазнали змін. Різницю між гострим і хронічним ПТСР було усунено, оскільки існуючих доказових даних для обґрунтування користі такої диференціації забракло. Втім, додано підтип — «із дисоціативною симптоматикою». Особи, які відповідають критеріям згаданого підтипу, задовольняють критерії ПТСР і виявляють додаткові симптоми деперсоналізації та/або дереалізації. Не знайдено підстав для введення в DSM-5 окремого підтипу ПТСР — «із депресивною симптоматикою» [64].

Проте систематика DSM-5 передбачає відмінну від діагностики ПТСР діагностику пов'язаних зі стресом тривожних розладів і розладів настрою. «Травма і пов'язані зі стресом розлади» є новим діагностичним розділом у DSM-5, що об'єднав низку раніше різних розділів і діагностичних категорій DSM–IV. Новий розділ включає реактивний розлад прихильності, розгальмований розлад соціальної активності, посттравматичний стресовий розлад, гострий стресовий розлад, розлад адаптації. Включені також пов'язані зі стресом тривожні розлади і розлади настрою. Основним обґрунтуванням для об'єднання зазначених діагностичних категорій до єдиного розділу стало визнання того, що їхньою спільною рисою є наявність дистресу після впливу травматичної чи стресової події [129].

#### **1.4.3. Причинно-наслідкові зв'язки ПТСР та депресії у дітей та підлітків**

Високий рівень подвійної діагностики ПТСР і депресивного розладу створює підстави для дискусії щодо їх причинно-наслідкових взаємозв'язків. Симптоми депресії можуть як входити до структури ПТСР, так і бути ознаками коморбідних щодо ПТСР преморбідних гіперкінетичних і

тривожних розладів та станів, за яких можлива подвійна діагностика ПТСР і рекурентної депресії, іншого психічного розладу, що маніфестував після травматизації дитини [20, 90, 21]. V.A.Stander et al. (2014), аналізуючи коморбідність депресії та ПТСР у вибірці ветеранів війни, дійшли висновку щодо наявності двостороннього складного зв'язку між двома розладами, при якому кожен із них може бути тригером для розвитку іншого [153]. Результати низки досліджень дають підстави вважати, що депресію та ПТСР можна розглядати як дискретні розлади, які чинять вплив на перебіг один одного.

N. Breslau et al. (2000) опублікували результати масштабного ретроспективного дослідження за участю понад тисячі молодих дорослих із південно-східного Мічигану (штат на півночі центральної частини США). Встановлено, що в осіб із ПТСР частота депресії була значно вищою порівняно з тими, хто не зазнав травматизації. Більшість випадків діагностованої депресії маніфестувала через декілька днів після травматизації та лише невелика кількість протягом року. Результати дослідження продемонстрували, що в осіб, які мали депресію до травми, частота розвитку ПТСР була вищою. Дані дослідження підтвердили теорію про наявність спільних генетичних, біологічних і соціальних чинників, що сприяють розвитку обох захворювань [21].

За результатами генетичного дослідження ветеранів війни у В'єтнамі K.C. Koenen et al. (2008) виявили слабкий кореляційний зв'язок між генетичними чинниками, що чинять вплив на розвиток депресії та ПТСР, проте основну роль у формуванні коморбідності дослідники пояснили середовищними чинниками, насамперед соціальними [94]. Спільні для ПТСР і рекурентних депресій генетичні модифікації — метилювання ДНК, модифікації гістонів та експресія певних генів — були встановлені в дослідженнях B.Z.Yang et al. (2013) та J.D. Flory і R. Yehuda (2015) [179, 63].

Вивчаючи відмінності середовищних чинників, насамперед соціальних, на постраждалих, деякі дослідники намагалися пояснити

розвиток симптомів реперезивання, депресивного спектра з вітальністю переживань або поведінкових порушень із дратівливістю та імпульсивністю. Зокрема, досліджували чинники ризику для розвитку депресії та ПТСР після зазначених травматичних подій. В. Tang et al. (2014) у метааналітичному огляді визначив агенти ризику розвитку депресії в дітей, які постраждали від стихійного лиха. Діти, які отримали фізичні ушкодження (поранення), пережили почуття сильного страху, стали свідками смерті або сильного поранення інших осіб, були більш схильними до розвитку депресії, так само, як і діти, які надалі відчували нестачу соціальної підтримки [161].

К.В. Nooner et al. (2012) проаналізували низку досліджень, присвячених вивченню ПТСР у підлітків, та встановили, що жіноча стать, наявність серйозних соматичних захворювань, психологічна травматизація в анамнезі та брак соціальної підтримки виступали тригерами ризику розвитку ПТСР після психічної травматизації. Проте вчені не встановили зв'язку між типом травми та ПТСР [119].

D. Trickey et al. (2012) за результатами метааналізу 64 досліджень довели, що несприятливі соціально-психологічні чинники безпосередньо після травматизації дитини (низький рівень соціальної підтримки в родині, незначний рівень соціального забезпечення, вторинна травматизація тощо) є предикторами розвитку ПТСР. Також встановлено кореляцію між жіночою статтю та ризиком розвитку ПТСР. Сила кореляційного зв'язку суттєво збільшувалася з віком дитини [164].

В іншому дослідженні доведено зв'язок віку травматизації дитини з розвитком депресії чи ПТСР: у дітей, які зазнали психічної травми у віці до 12 років, порівняно з тими, у кого травматизація відбулася після 13 років, статистично частіше спостерігали депресивні розлади; при травматизації у підлітковому віці частіше розвивався ПТСР [104]. Такі вікові розбіжності можна пояснити нейробіологічними особливостями дитячого та підліткового мозку й поведінково-емоційної регуляції, гормональним впливом на процеси саморегуляції [149, 88]. Слід також враховувати низький рівень діагностики

ПТСР у дітей, насамперед дошкільного віку, що пов'язано з особливостями клінічних проявів [140].

D.G. Campbell et al. (2007) та S. Momartin et al. (2004) оприлюднили дані дослідження, що свідчать про гірший клінічний перебіг, більшу тяжкість і нижчу ефективність лікування у пацієнтів із ПТСР за наявності коморбідної депресії [26, 111]. Крім того, в іншому мультицентровому європейському дослідженні було доведено, що коморбідність між ПТСР і депресією підвищує суїцидальний ризик [50].

Дослідження не знаходять статистично значущих спільних соціальних тригерів для ПТСР і депресії, окрім наявності в анамнезі вже пережитої травми та браку соціальної підтримки безпосередньо після травматизації, що повторно ставить питання щодо специфічного депресивного ендотипу ПТСР та особливості його лікування [63].

Таким чином, це підкреслює медико-соціальну значущість вивчення клініко-динамічних особливостей перебігу депресій при ПТСР, їх взаємозв'язку з середовищними та генетичними факторами у дітей та підлітків, що зазнали психологічної травми від військових дій.

## **1.5. Терапія ПТСР та депресій у дітей та підлітків**

### **1.5.1. Загальні стратегії терапії стрес-асоційованих розладів**

Існує низка методів лікування дітей з асоційованими з психічною травмою розладами психіки та поведінки. Найбільший рівень доказовості мають:

- системно-травматичний підхід;
- терапія за «моделлю прихильності – самоорганізації – компетентності» (ARC модель);
- травмофокусована поведінкова терапія для батьків і дитини.

Вказані методики можливо застосовувати як для індивідуальної, так і групової терапії. У дітей дошкільного та молодшого шкільного віку важливим є формування дитячо-материнської прихильності для подальшого

непервазивного розвитку дитини. Тому терапевтичні стратегії для немовлят, дітей дошкільного і молодшого шкільного віку специфічно спрямовані на роботу з діадою дитина–мати (дорослий безпосередньо піклується про дитину)[138].

При лікуванні комплексної травми у підлітків часто використовують групову терапію, при цьому роблять акцент на формуванні навичок спілкування, емоційного регулювання, навичок, відповідних нормальному розвитку дитини відповідного віку, формуванні компетентності, виявленні та посиленні сильних властивостей особистості дитини [93].

Для цього застосовують спеціальні техніки:

- навчання навичок регуляції міжособистісних взаємин і настрою (Skills Training in Affect and Interpersonal regulation) [35];
- структуровану психотерапію стійкості підлітків до хронічного стресу та відновлення адаптивної поведінки (Structured Psychotherapy for Adolescent responding to Chronic Stress and Trauma Adaptive recovery) [47];
- роботу в психоосвітніх групах і групах розвитку (Group Education and Training) [15].

Загальним для всіх цих терапевтичних втручань є виявлення симптомів, асоційованих із травмою, та їх десенсетизація, набуття конкретних навичок і використання групового процесу для дестигматизації постраждалих, підвищення соціальної підтримки [67].

Психотерапія зумовлює зменшення тяжкості симптомів і поліпшення соціального функціонування, емоційної стабільності, соціальної компетентності та покращує прогноз соціального функціонування таких дітей у майбутньому [93].

### **1.5.2. Травмофокусована когнітивно-поведінкова терапія**

Міжнародні рекомендації щодо лікування дітей і підлітків із ПТСР і низка метааналітичних досліджень рекомендують травмофокусовану когнітивно-поведінкову терапію (ТФ-КПТ) як терапію першого вибору,

проте рекомендацій щодо лікування ПТСР із коморбідними розладами, зокрема з депресією, немає [117]. ТФ-КПТ — варіант психотерапевтичної допомоги, яку розробили J.A. Cohen, A.P. Mannarino та E. Deblinger для допомоги дітям, які зазнали психічної травми.

Умовно сеанси ТФ-КПТ можна розділити на три ключові фази:

- стабілізації (1/2 часу всієї терапії);
- відтворення історії травми (1/4 часу терапії);
- інтеграції/консолідації (1/4 часу терапії) [40].

Кожна з них становить близько чверті часу терапевтичних інтервенцій. Результати низки рандомізованих контрольованих досліджень підтвердили ефективність ТФ-КПТ при ПТСР у дітей. J.A. Cohen et al. (2004) порівнювали ефективність ТФ-КПТ і дитино-центрованої психотерапії у дітей віком від 8 до 14 років, які зазнали сексуального насильства. За результатом дослідження ТФ-КПТ продемонстровано вищу ефективність для симптомів ПТСР, депресії та тривоги [39].

C.E. Cary та J.C. McMillen (2012), а також A.S. Lenz і K.M. Hollenbaugh (2015) за результатами метааналітичних досліджень підтвердили, що ТФ-КПТ значно ефективніша, ніж інші види психотерапії. Вона зменшує тяжкість симптомів ПТСР, проте поступається їм при терапії симптомів депресії та тривоги [28, 98].

T.K. Jensen, T. Holt та S.M. Ormhaug (2017) порівнювали ефекти ТФ-КПТ і «традиційної терапії» при депресивних розладах у дітей із ПТСР. Хоча ТФ-КПТ достатньо ефективно допомагала при лікуванні симптомів депресії, встановлено, що підлітки із середньо тяжкими та тяжкими депресіями краще реагували саме на традиційну терапію [78].

M.A. Schottenbauer et al. звернули увагу на високий рівень відмови пацієнтів із ПТСР від ТФ-КПТ, внаслідок чого вони не закінчували дослідження. Таку нонкомплаєнтність автори пояснили впливом коморбідної психопатології [59]. Подібні результати отримали A. McDonagh et al., досліджуючи дорослих жінок із хронічним ПТСР. Ті, хто відмовився від ТФ-

КПТ, мали вищі базові показники депресії, аніж ті, хто успішно закінчили курс лікування [107]. Жодного зв'язку між ефективністю ТФ-КПТ і рівнем відмови від лікування не знайшов у своїх дослідженнях I.M. Aderka et al. (2011 та 2013), проте автори зазначили, що пацієнти з коморбідною депресією та ПТСР потребували більшої кількості сесій ТФ-КПТ [3, 4]. Така різниця в ефективності ТФ-КПТ може бути зумовлена методологічними особливостями досліджень, починаючи від методик, якими користувалися для визначення тяжкості депресії та ПТСР, до особливостей дизайну досліджень і протоколів ТФ-КПТ.

J.A. Cohen, A.P. Mannarino та E. Deblinger (2006) під час відбору досліджень для метааналізу звернули увагу на те, що не у всіх дослідженнях ТФ-КПТ надавалася за стандартним протоколом, оскільки в окремих випадках лікування включало п'ять та менше ключових із восьми пунктів протоколу [40, 28].

Отже, дані щодо ефективності ТФ-КПТ при коморбідній депресивній та тривожній симптоматиці у дітей, що зазнали психічної травматизації, залишаються суперечливими й потребують подальшого дослідження, зокрема порівняльної ефективності з іншими ефективними стратегіями терапії депресії та тривожних розладів у дітей. Складність та тривалість підготовки спеціалістів із травмо-фокусованої когнітивно-поведінкової терапії зменшує доступність цієї терапії, що зумовлює потребу в ефективних альтернативних терапевтичних стратегіях.

### **1.5.3. Інші психотерапевтичні втручання**

Відповідно до результатів метааналітичних досліджень, ефективність інших психотерапевтичних втручань, таких як психодинамічна терапія, клієнт-центрована психотерапія, десенсибілізація рухами очних яблук і психологічне консультування, мають помірну ефективність при симптоматичі ПТСР, якщо порівняти з пацієнтами контрольної групи, які знаходилися в листі очікування або відмовилися від терапії. Жодне з



включених до аналізу досліджень не порівнювали з фармакологічним лікуванням або іншою психотерапевтичною допомогою. Бракує також даних, які б дали змогу оцінити ефект плацебо [118].

D. Gillies et al. (2013) у схожому метааналітичному дослідженні оцінювали вплив наведених вище психо-терапевтичних втручань, включно з ТФ-КПТ, на редукцію коморбідної депресивної симптоматики. Вчені акцентували увагу на низькій ефективності терапії та високій питомій вазі осіб, які не завершили дослідження через відмову від продовження терапії [69].

Поряд із цим ТФ-КПТ вимагає тривалої підготовки спеціалістів, що впливає на її доступність навіть у країнах з високим доступом до ресурсів. Іншою поширеною формою психотерапевтичних втручань серед осіб, які зазнали травматизації, є короткотривалі психосоціальні втручання, які зарекомендували свою ефективність для подолання дистресу після військових дій та стихійних лих в короткотривалій перспективі [165]. Відповідно до метааналітичного дослідження, проведеного С. Thompson et al. (2018), КПВ поступалися в своїй ефективності психотерапевтичним моделям на основі ТФ-КПТ [163].

Отже, незважаючи на те, що інші форми психотерапевтичної допомоги поступаються у своїй ефективності травмо-фокусованій когнітивно-поведінковій терапії, короткотривалі психо-соціальні втручання (КПВ) через свою економічну доцільність та низьку потребу в кваліфікованих ресурсах можуть бути перспективними при використанні в умовах масової травматизації та низького доступу до ресурсів (під час військових дій або після природних катастроф). Поряд із цим ефективність КПВ при терапії ПТСР та коморбідної депресії потребує подальшого вивчення.

#### 1.5.4. Психофармакотерапія

Поряд із психотерапевтичним лікуванням у дорослих широко застосовують психофармакотерапію ПТСР із використанням селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС), яка продемонструвала ефективність щодо зниження тяжкості симптомів ПТСР [9]. Наразі залишаються питання щодо кількості респондерів серед пацієнтів із ПТСР під час терапії СІЗЗС. М.В. Stein, N.A. Kline та J.L. Matloff (2002), а також J. Zohar et al. (2002) досліджували ефективність лікарських засобів у ветеранів і встановили, що кількість респондерів під час лікування СІЗЗС не перевищує 60%, менше половини з яких досягають ремісії [156, 183]. Значна кількість побічних ефектів терапії СІЗЗС — збільшення маси тіла, негативний вплив на шлунково-кишковий тракт, недостатньо високий рівень відповіді на терапію, що викликають запитання стосовно доцільності їх застосування [155].

В окремих дослідженнях за участю дорослих пацієнтів обговорювали можливу ефективність застосування у хворих із ПТСР протиепілептичних препаратів (ламотриджину, топірамату) завдяки їх здатності до інгібування нейротрансмісії глутамату, проте в метааналітичних порівняльних дослідженнях із СІЗЗС їхню дієвість не було доведено [17, 16]. Проте в окремих рандомізованих подвійних сліпих плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях на невеликих вибірках із використанням рисперидону та оланзапіну отримано доказові дані щодо їх ефективності як засобу додаткової терапії (наприклад, під час лікування антидепресантами поведінкових розладів у дорослих із ПТСР, ускладнених руйнівною поведінкою та агресією) [120, 25].

Результати щодо ефективності психофармакотерапії у дорослих популяціях не можуть бути перенесені на педіатричну практику. Слід також враховувати, що, відповідно до результатів окремих досліджень, побічні ефекти психотропних лікарських засобів (сонливість, дратівливість, надмірна рухова активність, проблеми з травленням, суїцидальний ризик) виникають у

неповнолітніх значуще частіше [100]. Кількість контрольованих досліджень із застосуванням психотропних лікарських засобів при ПТСР у неповнолітніх обмежена. Одне з перших досліджень ефективності СІЗЗС у дітей провели J.A. Cohen et al. (2007), присвятивши його вивченню ефективності сертраліну в дозуванні 50 – 200 мг як засобу додаткової терапії до ТФ-КПТ. Відповідно до результатів дослідження, обидві групи пацієнтів продемонстрували значуще поліпшення з незначною перевагою в групі комбінованої терапії [41].

Інше контрольоване дослідження ефективності флуоксетину, іміпраміну та плацебо для лікування симптомів ПТСР у дітей із опіками не виявило різниці в терапевтичній ефективності згаданих лікарських засобів. Рівень доказовості отриманих результатів невисокий через незначну (протягом тижня) тривалість контрольованого дослідження [131]. У двох контрольованих дослідженнях вивчали дієвість карбамазепіну та солей вальпроєвої кислоти. Не було отримано належних доказових даних ефективності застосування протиепілептичних препаратів для терапії ПТСР, проте карбамазепін продемонстрував помірний ефект щодо редукції поведінкових та емоційних симптомів (дратівливість і нетримання афекту) у дітей із ПТСР [102, 157].

Ефективність антипсихотичних препаратів у дітей не вивчали у рандомізованих клінічних дослідженнях, проте результати декількох невеликих досліджень свідчать про дієвість терапевтичних стратегій із рисперидоном і кветіапінном для редукції симптомів ПТСР у підлітків. Хоча в цих дослідженнях спостерігали високий рівень побічних ефектів, зокрема пролактинемії та збільшення індексу маси тіла [154, 85].

Отже, дані щодо ефективності та безпечності використання медикаментозних лікарських засобів для терапії ПТСР та коморбідних депресивних та тривожних розладів носять обмежений та контроверсійний характер. СІЗЗС мають розглядати як лікарські засоби, перспективні для терапії ПТСР і коморбідних тривожних і депресивних розладів у дітей, проте

їхня ефективність потребує подальшого вивчення, особливо порівняно з методами психотерапії ПТСР із доведеною ефективністю (ТФ-КПТ).

### **1.6. Первинна та вторинна профілактика стрес-асоційованих розладів**

Зважаючи на соціальну значущість зумовлених психічною травмою розладів психіки, низьку ефективність терапії та економічний тягар менеджменту ПТСР, слід зробити акцент на первинній та вторинній профілактиці стрес-асоційованих розладів.

Як свідчить практика, відповіді осіб на стрес значно різняться між собою та варіюють від розвитку стрес-асоційованих психічних розладів до окремих транзиторних психопатологічних симптомів. Форму відповіді організму на стрес пов'язують із резильєнтністю. Американська психологічна асоціація (АРА) визначає резильєнтність як процес адаптації в умовах впливу негативних чинників, травми, трагедії та навіть значущих джерел небезпеки [8].

Втручання, спрямовані на збільшення та розвиток резильєнтності, відіграють провідну роль у первинній профілактиці.

Адаптивні можливості пов'язують із низкою психо-соціальних чинників, зокрема:

- 1) позитивним емоційним станом під час розвитку дитини;
- 2) вихованням в умовах належної опіки та піклування;
- 3) наявністю позитивної та міцної моделі поведінки для наслідування, когнітивної гнучкості, вміння регулювати емоції;
- 4) високої самооцінки;
- 5) наявності соціальної підтримки [150].

К.К. Kinniburgh et al. (2017) у дослідженні медичних втручань у дітей із комплексною травмою звернули увагу на те, що якщо травматизація відбувалася за присутності батьків, які забезпечували дитині посильну психологічну підтримку, дитяча реакція на стрес могла фенкопіювати їхні

захисні форми реагування. Це призводило до того, що чим більш дисфункціональною та дезорганізованою була реакція батьків на стрес, тим більш дезадаптивну поведінку демонструвала дитина і тим більш дисгармонійним був її посттравматичний розвиток [93]. Важливість того, щоб втручання не обмежувалися лише популяцією дітей, а й включали їхніх опікунів, довели J.E. Lambert et al. (2014). У своєму метааналітичному дослідженні вони встановили, що наявність симптомів ПТСР у будь-кого з батьків значно збільшує ймовірність дистресу в дитини, а тому акцентували увагу на критичній важливості сімейних втручань і підтриманні здорових відносин у родині [96].

S.M. Southwick та D.S. Charney (2012) описали втручання, спрямовані на зменшення негативного впливу генетичних і середовищних чинників ризику та розвиток резильєнтності до депресивних розладів. Автори виділили когнітивно-поведінкову терапію як дієве втручання для розвитку ефективних стратегій подолання наслідків стресу й травми та вироблення організованих адаптивних моделей поведінки у відповідь на вказані стимули [150].

P.M. Skeffington et al. (2013) у метааналітичному дослідженні звернули увагу, що психоосвітні тренінги з когнітивним моделюванням, скеровані на роз'яснення реакцій організму на стрес у дорослих в пост-воєнних популяціях, продемонстрували певну ефективність, проте ці методики потребують подальшого вивчення [146].

Науковці вивчали короткотривалі психосоціальні втручання у вигляді 1–2 сесій як варіант кризових заходів, проте останні не виявили прямого терапевтичного впливу на симптоматику ПТСР [86, 83, 180]. Вважати неефективними такі інтервенції наразі передчасно. J. Kenardy et al. (2008), а також D. Zehnder et al. (2010) досліджували ефективність короткотривалих психосоціальних втручань у дітей після нещасних випадків, зокрема автомобільних катастроф, і довели їхню ефективність (здатність викликати редукцію) щодо тривожних і депресивних симптомів [86, 181].

Обмежена кількість досліджень була присвячена вивченню ефективності фармакологічних препаратів для профілактики ПТСР у дорослій популяції. S. Fletcher, M. Creamer та D. Forbes (2010) у своєму огляді описали роль хемопрофілактики у превенції ПТСР. Ефективність щодо запобігання розвитку ПТСР продемонстрував гідрокортизон; але невелика вибірка та недоліки дизайну його дослідження не дають належних підстав для того, щоб рекомендувати згаданий лікарський засіб для профілактики ПТСР без подальшого вивчення [62].

Таким чином, більшість проведених на сьогодні досліджень щодо профілактики стрес-асоційованих розладів (зокрема ПТСР або депресії) є немедикаментозними втручаннями, спрямованими на підвищення резильєнтності організму до можливих психотравмуючих подій в специфічних групах ризику, як приклад військових перед бойовою ротацією, тощо. Дотепер дані щодо первинної та вторинної профілактики депресивних розладів у осіб з ПТСР, що спираються на результати контрольованих досліджень, практично відсутні. Необхідні подальші дослідження для визначення мішеней для ефективних втручань, направлених на профілактику ускладнення ПТСР коморбідною депресією.

Матеріали даного розділу відображено в роботах:

1. Напреєнко, О. К., & Марценковський, Д. І. (2019). Депресії при посттравматичному стресовому розладі у дітей та підлітків, *НейроNEWS* (2, №103), 20-28.
2. Lorberg B, Davico C, Martsenkovskyi D, Vitiello B. Principles in using psychotropic medication in children and adolescents. In Rey JM, Martin A (eds), IACAPAP e-Textbook of Child and Adolescent Mental Health. Geneva: International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions 2019.
3. Martsenkovskyi D. (2016). Mental healthcare care (MHC) for children with PTSD and comorbid mental disorders (PTSD.CH) from zone of military conflict

on the East of Ukraine. In: Abstract of *The 22nd International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions World Congress and the 36th Annual Conference for the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry, Calgary, Canada*; *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, (25, №3), 2016, p. 261-262.

## РОЗДІЛ 2

### ДИЗАЙН, МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1. Дизайн дисертаційного дослідження

Для виконання поставлених задач дослідження виконувалося в декілька послідовних етапів. Схема етапів дисертаційного дослідження представлена на рисунку 2.1.

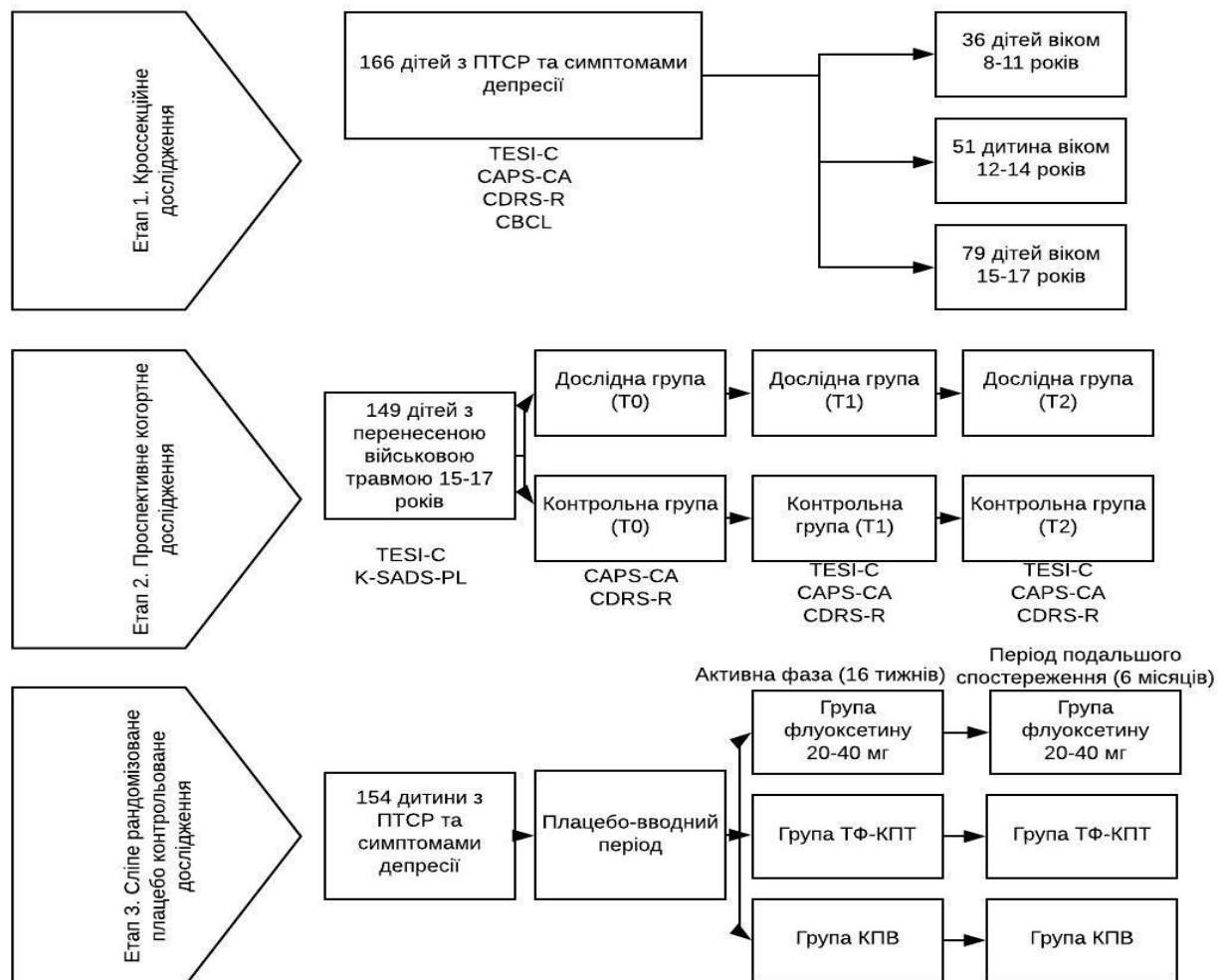


Рисунок 2.1. Етапи дисертаційного дослідження.

На першому етапі в ході кроссекційного дослідження нами було досліджено вікові особливості клінічних проявів посттравматичного стресового розладу (ПТСР) та депресій у дітей із сімей внутрішньо переміщених осіб (ВПО) з тимчасово окупованих територій на Сході України



та вивчено клінічний поліморфізм симптомів депресії, їх роль в екстерналізації та інтерналізації клінічної картини ПТСР.

На другому етапі нами в ході проспективного когортного дослідження було досліджено вплив ПТСР та інших факторів на розвиток коморбідної депресії у підлітків.

На третьому етапі в ході сліпого плацебо-контрольованого рандомізованого дослідження було порівняно короткотривалу ефективність травмо-фокусованої когнітивно-поведінкової терапії, медикаментозної терапії флуоксетином в дозі 20-40 мг та короткотривалих психосоціальних втручань на важкість посттравматичної та депресивної симптоматики.

На останньому етапі були представлені результати річного катамнестичного спостереження хворих, які протягом 16 тижнів отримували терапію флуоксетином, травмо-фокусованої когнітивно-поведінкової терапії та короткотривалих психо-соціальних втручань.

## **2.2. Загальна характеристика дітей та підлітків, включених до дослідження**

В основу роботи покладені результати дослідження 166 дітей з ПТСР та симптомами депресії, які в період із 2016 по 2019 рік були рекрутовані в Святошинському районному у місті Києві Центрі соціальних служб для сім'ї, дітей та молоді та у Відділі психічних розладів дітей та підлітків ДУ “Науково-дослідний інститут психіатрії МОЗ України”.

Критеріями включення до дослідження були:

1. Наявність пережитого травматичного досвіду, що був прямим наслідком військових дій.
2. Вік дитини від 8 до 17 років на момент включення до дослідження.
3. Наявність добровільної згоди на участь у дослідженні від обох опікунів дитини.

4. Наявність добровільної згоди на участь у дослідженні від самої дитини за умови, якщо вона досягла віку 14 років.

Критеріями невключення на I етапі дослідження були:

1. Відсутність у дитини симптомів, достатніх для діагностики ПТСР (F43.1) за МКХ-10.

Критеріями невключення на II етапі дослідження були:

1. Наявність у дитини на момент включення до дослідження інших психічних розладів, крім ПТСР, підтверджених за допомогою Реєстру шизофренії та афективних розладів у дітей (сьогодення та протягом життя) та критеріїв МКХ-10.
2. Вік менше 15 років на момент включення до етапу дослідження.

Критеріями невключення на III етапі дослідження були:

1. Редукція тяжкості симптомів ПТСР та депресії більше 10% після плацебо-вводного періоду.
2. Відсутність у дитини симптомів, достатніх для діагностики ПТСР (F43.1) за МКХ-10.

Критеріями виключення із дослідження були:

1. Наявність в анамнезі дитини даних щодо попередньої психічної травматизації, не пов'язаної з військовими діями.
2. Наявність в анамнезі дитини даних щодо перенесених раніше психічних або неврологічних розладів.
3. Наявність на момент включення до дослідження в дитини важких хронічних соматичних або неврологічних розладів.
4. Наявність у дитини на момент включення до дослідження інших психічних розладів, крім ПТСР та депресії, підтверджених за допомогою Реєстру шизофренії та афективних розладів у дітей (сьогодення та протягом життя) та критеріїв МКХ-10.

Рекрутинг дітей відбувався у декілька послідовних етапів. На першому етапі всім доступним дітям, які мали статус внутрішньо-переміщених осіб (ВПО) або на момент початку бойових дій проживали на

охоплених війною територіях, було запропоновано взяти участь у дослідженні. Тих дітей та їх опікунів, які погодилися на участь, було опитано за допомогою модифікованого скринінгу травматичних подій (TESI-C) на наявність попередньої психічної травматизації та безпосередньо пов'язаної з військовими діями.

На другому етапі всіх дітей було обстежено з використанням “Реєстру шизофренії та афективних розладів у дітей шкільного віку (сьогодення та протягом життя)” на наявність на момент включення або перенесених раніше психічних розладів. Поряд з обстеженням дітей збиралися дані анамнезу щодо раннього розвитку дітей, наявності хронічних соматичних та неврологічних захворювань. Відповідна інформація збиралася з медичних карток дітей і/або за відсутності таких зі слів батьків. Дітей, які мали будь-які психічні розлади, крім ПТСР, або мали важкі хронічні соматичні або неврологічні розлади, було направлено для отримання найкращого доступного об'єму спеціалізованої медичної допомоги в громаді.

Віковий розподіл дітей був у межах від 8 до 17 років,  $M=13,6$  ( $\pm 2,57$ ). Серед рандомізованих дітей 79 (47,6%) дітей були віком від 15 до 17 років, 51 (30,7%) віком від 12 до 14 років та 36 (21,7%) віком від 8 до 11 років. Середній вік дівчат, включених до дослідження, був 13,4 ( $\pm 2,5$ ) років та статистично не відрізнявся від віку хлопців 13,8 ( $\pm 2,68$ ) років,  $p > 0,05$ . Віковий розподіл дітей в процентних відношеннях представлено на рисунку 2.2.

У статевому відношенні серед рандомізованих дітей переважали дівчата 94 (56,6%). Статевий розподіл дітей в абсолютних величинах в залежності від віку представлено на рисунку 2.3.

На рисунку продемонстровано переважання питомої ваги дівчат серед рекрутованої вибірки аж до пубертатного віку, після чого спостерігався рівний розподіл між обома статями. Такий розподіл відображає більшу схильність дівчат до формування ПТСР внаслідок психічної травми, у той час як зміна розподілу після пубертату може відображувати збільшення

ризикованої та імпульсивної поведінки серед хлопців, що призводить до більшої частоти травматизації.

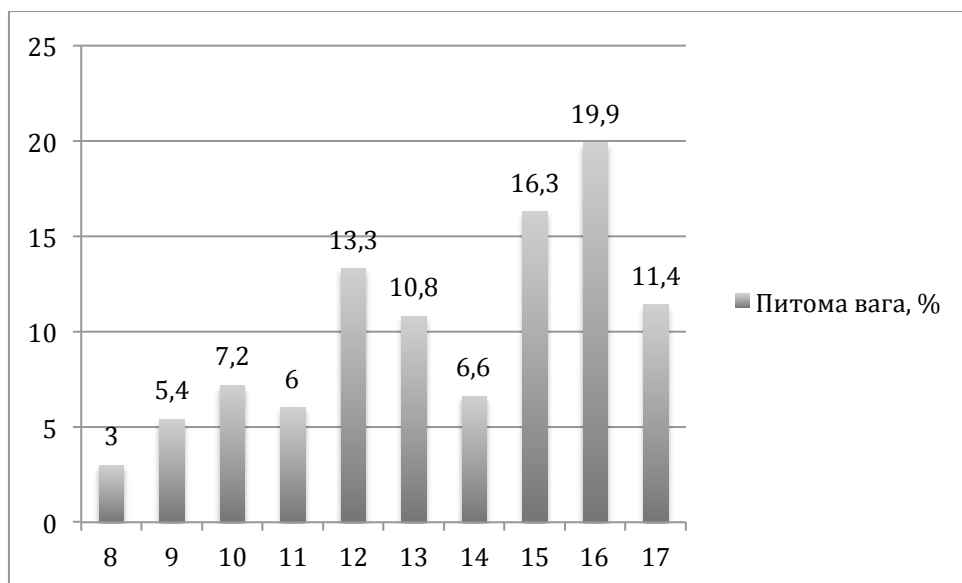


Рисунок 2.2. Віковий розподіл включених до дослідження дітей

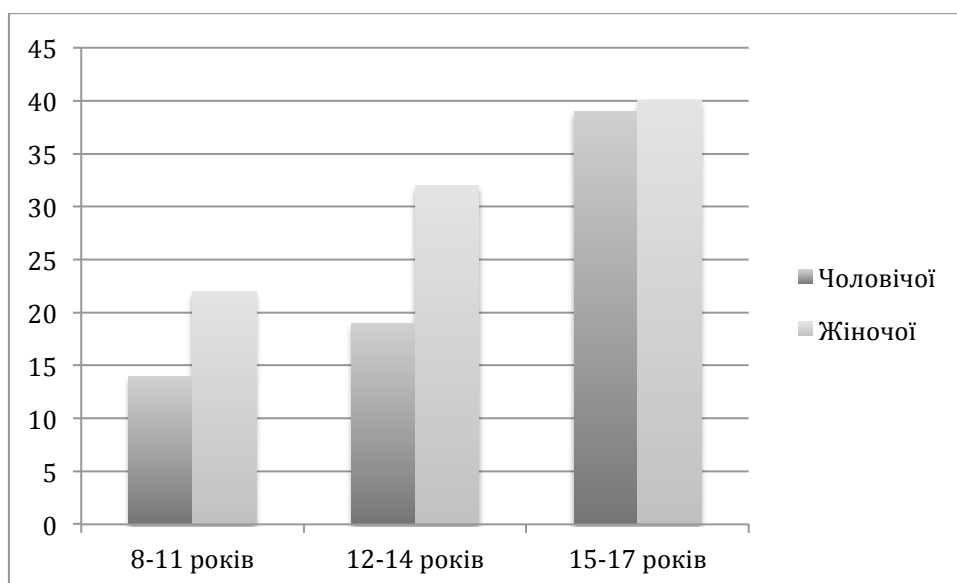


Рисунок 2.3. Статевий розподіл включених до дослідження дітей відповідно до віку.

Включені до дослідження діти відрізнялися за рівнем отриманої, на момент включення до дослідження, освіти. З них 87 (52,4%) були учнями середньої школи, 48 (28,9%) навчалися в старшій школі, а 31 (18,7%) навчалися в професійних технічних училищах.

Серед рандомізованих дітей відмічався низький рівень відвідування школи. Так 43% дітей на момент включення до дослідження пропустили більше половини занять протягом поточного шкільного року.

Нерегулярне відвідування школи відображало зниження функціональної активності дітей, яка виникла внаслідок ПТСР. З іншого боку, це відображало соціальну дезадаптацію родин, що проявлялася частою зміною місць проживання, відсутністю стабільної економічної ситуації та перспектив на майбутнє.

Нами було досліджено, хто був фактичним опікуном дитини. Так після внутрішнього переміщення 50 (30,1%) дітей безпосередньо проживали разом з обома батьками, 74 (44,6%) разом із одним із батьків та 42 (25,3%) разом з іншими родичами.

Фактично 69,9% включених до дослідження дітей були позбавлені можливості отримувати повноцінну соціальну підтримку з боку членів первинної групи підтримки дітей, що в сукупності з низьким рівнем підтримки з боку однолітків збільшувало соціальну дезадаптацію дітей.

Нами було проаналізовано рівень освіти батьків включених до дослідження дітей. 106 (63,8%) батьків мали вищу освіту, 39 (23,5%) мали середню освіту та 21 (12,7%) не мали освіти взагалі. Такий нерівномірний розподіл звернень по допомогу, по-перше, відображав менший рівень розуміння проблем, з якими зіткнулися діти внаслідок психологічної травматизації, серед менш освічених батьків, а по-друге, значно нижчий серед них рівень довіри до психіатрично-психологічних служб надання допомоги.

Серед включених до дослідження дітей відмічався високий рівень травматизації від факторів, пов'язаних з військовими діями на Сході України. Так на момент рандомізації з моменту травми у дітей минуло більше 6 місяців ( $M=7,55 (\pm 2,09)$ ), та при цьому більшість дітей зазнали одночасного впливу кількох травмуючих факторів ( $M=2,53 (\pm 1,12)$ ).

Практично третина дітей пережили бомбардування та більше третини дітей були свідками боїв з використанням стрілецької зброї. Близько 7% дітей були поранені за час військових дій та майже 20% з них мали поранених батьків. Більше половини з усіх дітей бачили тіла загиблих внаслідок військових дій. Практично 2/3 дітей у дослідженні під час військових дій проживали у підвалах будинків або бомбосховищах, часто вони були обмежені в доступі до чистої води, їжі та спілкування з однолітками. Дані щодо характеру та частоти травматизації наведені у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1.

**Особливості травматизації під час військових дій у когорті  
включених до дослідження дітей**

Показник	M(SD)/%
Час з моменту травматизації, місяці	7.55 (2.09)
Кількість пережитих травматичних факторів	2.53 (1.12)
X-ка травматичних факторів	
- бомбардування	29.5%
- стрільба зі стрілецької зброї	33.7%
- поранення	7.8%
- поранення батьків	18.1
- бачив тіла загиблих	52.4
- жив у бомбосховищах	60,9
- зруйнований будинок	34.4

У наведеній таблиці продемонстровано, що рекрутовані діти постраждали від серйозних травматичних подій, які були безпосередньо пов'язані з ризиком для життя.

### **2.3. Методи дослідження**

Для вирішення представлених завдань в дисертаційній роботі були використані такі методи: клініко-психопатологічний, психодіагностичний, соціально-демографічний та статистичний метод.

#### **2.3.1. Клініко-психопатологічний метод**

Клініко-психопатологічний метод використовувався для вивчення скарг, анамнезу життя, захворювання та психічного стану дітей та підлітків. Анамнез життя та захворювання дітей збирався за допомогою клінічної бесіди з самими дітьми та їх батьками, аналізу наявної медичної документації, характеристики дитини зі школи. З метою стандартизації цієї інформації була розроблена стандартизована картка. Психопатологічна діагностика психічних розладів у дітей та підлітків відбувалася з використанням критеріїв МКХ-10 та ДСМ-4-ТР.

#### **2.3.2. Психодіагностичний метод**

З діагностичною метою нами використовувався модифікований “Контрольний перелік травматичних подій, дитяча версія” (Traumatic Events Screening Inventory, Child version - TESI-C) та напівструктуроване діагностичне інтерв'ю з дітьми “Реєстр шизофренії та афективних розладів у дітей шкільного віку (сьогодення та протягом життя)” (The Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia, present and lifetime version - K-SADS-PL), “Контрольний перелік симптомів дитячої поведінки” (Child Behavioural Check List – CBCL).

Для стандартизованої оцінки важкості симптомів ПТСР та депресії використовувалися «Клінічна рейтингова шкали ПТСР для дітей та підлітків» (Clinician – Administered PTSD Scale – CAPS-CA) та «Рейтингова

шкала депресії у дітей, переглянута» (Child Depression Rating Scale - CDRS-R) відповідно. Для оцінки рівня глобального функціонування використовувалася Child Global Assessment of Functioning – CGAF (Дитяча шкала глобального функціонування).

### **2.3.2.1. Контрольний перелік травматичних подій – дитяча версія**

Інструментарій “Контрольний перелік травматичних подій” дозволяє оцінити пережитий дитиною досвід різноманітних потенційно травматичних подій [88]. Оригінальний інструментарій у формі напівструктурованого інтерв'ю складається з 24 питань, які оцінюють наявність травматичного досвіду, включаючи “поточні та попередні травми, госпіталізації, домашнє насильство, насильство в громаді, катастрофи, нещасні випадки, фізичне та сексуальне насильство” та реакцію дитини на них у відповідності до критеріїв А (дитина знаходилася в ситуації, яка загрожувала її безпеці або безпеці рідних дитини) та Б для ПТСР (наявність під час травмуючої події у дитини відчуттів розгубленості або жаху) відповідно до вимог ДСМ-4-ТР для ПТСР.

Оригінальний інструментарій не оцінює військові причини травматизації. Тому нами відповідно до основної структури запитань було додано 8 пунктів, які оцінювали безпосередньо травматичний досвід, пов'язаний з війною, та реакцію дитини на нього (бомбардування, бачив військові дії, бачив тіла вбитих внаслідок військових дій, бачив важко поранених, бачив власне/знайомих помешкання зруйноване внаслідок бойових дій, жив у бомбосховищі, не мав доступу до їжі/води внаслідок бойових дій).

Інформація збиралася від кількох джерел – батьків та безпосередньо самих дітей. У разі наявності відмінностей у відповідях, як травматичні враховувалися всі події, що відповідали критерію А і Б для ПТСР у ДСМ-4-ТР, заявлені обома респондентами.



### **2.3.2.2. Реєстр шизофренії та афективних розладів у дітей шкільного віку (сьогодення та протягом життя) (K-SADS-PL)**

“Реєстр шизофренії та афективних розладів у дітей шкільного віку (сьогодення та протягом життя)” (K-SADS-PL) - це напівструктуроване інтерв'ю, яке дозволяє оцінити поточні та прижиттєві психіатричні діагнози у дітей віком від 7 до 18 років [84].

Інтерв'ю дозволяє оцінити наявність 32 дитячих психіатричних діагнозів відповідно до ДСМ-4-ТР та МКХ-10.

K-SADS-PL є інтегрованим інтерв'ю для батьків та самої дитини. У випадку обстеження дитини, що не досягла підліткового віку, інтерв'ю спочатку проводилося з батьками дитини, після чого безпосередньо окремо опитувалася сама дитина. У випадку обстеження дітей підліткового віку порядок проведення інтерв'ю був зворотним.

Дані, отримані від батьків та дітей, фіксуються на загальному аркуші відповідей одним інтерв'юером. Використання одного і того ж інтерв'ю з батьками і дитиною та запис усіх даних на загальний аркуш відповідей дозволяло негайно порівняти відповіді від обох джерел та оперативно запитати щодо можливих розбіжностей. Підсумковий результат отримувався шляхом синтезу даних, отриманих від обох джерел.

Саме інтерв'ю складається з трьох компонентів: (1) вступного інтерв'ю; (2) скринінгового інтерв'ю; (3) діагностичних додатків.

Вступне інтерв'ю використовується для встановлення рапорту. Воно є важливою частиною інструментарію та займає приблизно від 10 до 15 хвилин для його виконання. У цьому розділі отримувалися дані щодо демографічних показників, стану здоров'я, скарг та попереднього психіатричного лікування, а також інформації про рівень функціонування дитини в школі, захоплення, стосунки з однолітками та родиною. Обговорення цих останніх тем було надзвичайно важливим, оскільки вони забезпечували контекст для проявів симптомів та отримання інформації для оцінки функціональних порушень.

Скринінгове інтерв'ю було побудоване з 82 пунктів, які вивчали основні симптоми для кожної з діагностичних областей МКХ-10. Наявність симптомів досліджувалася одночасно для поточних та минулих можливих епізодів розладу. Скринінгове інтерв'ю завжди заповнювалося в повному обсязі до використання будь-якого з діагностичних додатків.

Кожний з пунктів запитує щодо наявності симптомів в минулому. За умови негативної відповіді та відсутності ознак про наявність симптому на момент обстеження інтерв'юер переходив до наступного пункту. За умови негативної відповіді від респондента, проте наявності ознак або наданої раніше інформації, яка ставила під сумнів відповідь респондента (наприклад, плаксивість у дитини під час вступного інтерв'ю, яка заперечувала пригнічений настрій при прямому опитуванні), рішення щодо наявності симптому приймалося інтерв'юером на основі клінічного досвіду та спостереження зробленого під час вступного інтерв'ю.

За умови наявності ствердної відповіді, інтерв'юер ставив уточнюючі запитання з використанням відповідного діагностичного додатку, що дозволяло отримати необхідну інформацію для визначення часу та вираженості симптому.

Більшість пунктів у K-SADS-PL оцінювалася за шкалою від “0” до “3” балів. Оцінка “0” вказувала на відсутність інформації щодо симптому та практично не використовувалася; “1” - відсутність симптому; “2” - на межу вираженості симптоматики; “3” – на порогові критерії.

### **2.3.2.3 Контрольний перелік симптомів дитячої поведінки (CBCL 4/18)**

“Контрольний перелік симптомів дитячої поведінки” (CBCL / 4–18) - одна з найбільш широко використовуваних форм оцінки батьками, вчителями та безпосередньо самими дітьми проявів їх поведінки [1].

CBCL / 4–18 був розроблений для вимірювання компетенцій та проблем у дітей віком від 4 до 18 років. Розділи соціальної компетенції та

проблемної поведінки були розроблені як окремі інструменти. У дослідженні нами було використано окремо розділ поведінкових проблем. Останній складався із 118 пунктів проблемних форм поведінки та 2 необов'язкових додаткових пунктів, що дозволяли батькам самостійно вписати відсутні проблемні форми поведінки.

Інформацію щодо наявності того чи іншого прояву поведінки отримували від обох джерел – від батьків та безпосередньо від самих дітей. За умови розходжень в оцінці симптому між дітьми та батьками рішення приймалося інтерв'юером на основі клінічного досвіду.

У розділі проблемної поведінки кожен із 118 елементів оцінювався респондентом за 3-бальною шкалою відповідей (тобто 0 для "Не відповідає дійсності", 1 для "Дещо або іноді правдиво" та 2 для "Дуже чи часто правдиво").

Батьків та самих дітей просили оцінити наявність тих чи інших форм поведінки протягом останнього місяця. Під час оцінювання особа, знайома з методикою CBCL, була доступна для роз'яснення будь-яких питань, які виникали у батьків або дітей щодо прикладів поведінки або їх оцінювання.

Кінцеве оцінювання проводили за окремими субшкалами: проявів депресії / тривоги, соціальної відгородженості, соматичних скарг, соціальних проблем, проблем з мисленням, проблем з увагою, агресивної та деліквентної поведінки.

Інтерпретація результатів здійснювалася шляхом переведення сирих Т балів у кінцеві загальні бали за шкалами інтерналізації, екстерналізації та загальних проблем відповідно до стандартизованих вікових норм

#### **2.3.2.4 Клінічна рейтингова шкали ПТСР для дітей та підлітків**

“Клінічна рейтингова шкала ПТСР для дітей та підлітків” (CAPS-CA) - напівструктуроване інтерв'ю, засноване на критеріях ДСМ-4-ТР для дітей віком від 7 років [115]. Інструментарій дозволяв оцінити наявність та важкість як окремих симптомів, характерних для ПТСР, так і специфічних

клястерів: інтрузивних симптомів, симптомів уникання, когніцій та симптомів настрою, симптомів збудливості та реактивності.

Обстеження дитини починалося з визначення типу травматичної події, що використовувалося як основа для подальшого вивчення наявності та тяжкості травматичних симптомів. Для цього ми використовували дані, отримані при обстеженні дитини з використанням модифікованого “Контрольного переліку травматичних подій – дитячої версії (TESI-C)”. Після визначення типу травматичної події та можливих пов’язаних з нею подій діти та підлітки були опитані відповідно до поставлених запитань. З метою отримання більш повної та детальної інформації до кожного симптому додавався ряд уточнюючих запитань. Інтерв’юер ставив мінімальну необхідну кількість запитань для отримання чіткої відповіді. За умови нечіткого виявлення наявності або тяжкості симптомів інтерв’юеру дозволялося перефразувати вже задані запитання з метою підтвердження здогадки відповідно до його клінічного судження.

У ряді випадків, за умови, якщо респондент не розумів запитання, йому пропонувалися короткі приклади проявів симптому, проте відповідь приймалася як позитивна, лише якщо респондент у подальшому міг детальніше описати наявний симптом та свої відчуття. Оцінювання клінічної вираженості симптомів здійснювалося на основі їх інтенсивності та частоти, за винятком симптомів “амнезії” та “зменшення зацікавлень”. Клінічна вираженість цих симптомів оцінювалася на основі їх кількості та інтенсивності.

Частота оцінювалася інтерв’юером не тільки як кількість епізодів за останній місяць, а і як тривалість (процент часу за останній місяць), протягом якої був присутній згаданий симптом. Інтенсивність являла собою вираженість проявів симптому та дистресу, який він спричиняв для дитини або підлітка.

Для зведеної оцінки клінічної вираженості симптомів використовувалася 5-бальна рангова система:

0 – “відсутній” – респондент заперечував наявність симптома, або описаний респондентом прояв не задовольняв критерії ДСМ-4.

1 – “м’який/підпороговий” – респондент описував симптом, що відповідав критеріям ДСМ-4, проте його вираженість з клінічної точки зору була несуттєва.

2 – “помірний/пороговий” – наявність клінічно значущої вираженості симптома, який відповідав критеріям ДСМ-4. Наявність відповідної оцінки потребувала, щоб симптом виникав з мінімальною інтенсивністю принаймні 2 рази або тривав 20-30% часу за останній місяць.

3 – “тяжкий/значуще помітний” – наявність симптому, який значно перевищував порогове значення та відповідав критеріям ДСМ-4. Симптом виникав не менше 2 разів або триває 50-60% часу за останній місяць з вираженою інтенсивністю та був однією з першочергових мішеней для втручання.

4 – “екстремальний/недієздатний” – наявність симптому, що значно перевищувало порогове значення, був постійним та практично неконтрольованим та потребував негайного втручання.

За умови розбіжності рейтингів за частотою та інтенсивністю перевага віддавалася менш тяжкій оцінці.

З метою підтвердження взаємозв’язку симптомів з травматичною подією або подіями, що були її наслідками (симптом безпосередньо з’явився або погіршився безпосередньо після події), кожний симптом відповідно маркувався:

а) Безумовно = симптом чітко пояснювався травмою, оскільки (1) існувала очевидна зміна рівня попередньої травми функціонування та / або (2) респондента робить атрибуцію до вказаної травми впевнено.

б) Ймовірний = симптом, швидше за все, пов’язаний з травмою, але однозначно взаємозв’язок не може бути встановлено. Ситуації, у яких було надано цей рейтинг, включали в себе такі критерії: (1) зміна рівня функціонування після травми була не настільки чіткою, як було б для

"визначеного"; (2) респондент вказував на причинно-наслідковий зв'язок між симптомом та зміною функціонування невпевнено; (3) існував функціональний зв'язок між симптомом та пов'язаними з травмою досвідом, такими, як переоцінка симптомів (наприклад, збільшення оніміння або уникання після збільшення часу травматизації).

в) Малоймовірно = симптом міг бути пов'язаний з іншою причиною, ніж зазначена травма, оскільки (1) був очевидний функціональний зв'язок з іншою причиною, і / або (2) респондент впевнено приписував виникнення симптому цій причині і заперечував її зв'язок із зазначеною травмою.

З метою перевірки інтерв'юером точного розуміння дитиною частоти та інтенсивності симптомів було використано включені до напівструктурованого інтерв'ю графічні матеріали у вигляді календаря та колб, що демонстрували різну частоту виникнення симптомів за місяць та їх інтенсивності відповідно.

### **2.3.2.5 Дитяча рейтингова шкала депресії**

Напівструктурована рейтингова шкала для визначення наявності та важкості депресивних розладів у дітей та підлітків [124]. Інтерв'ю виконується безпосередньо з дитиною та з одним із опікунів, що безпосередньо здійснював опіку над дитиною. Інтерв'ю складалося з 14 запитань, які безпосередньо оцінювали труднощі, які дитина могла відчувати у випадку депресії, таких, як "погіршення успішності в навчанні", "важкість веселитися", "соціальна відгородженість", "порушення сну", "порушення апетиту", "надмірна втомлюваність", "соматичні скарги", "дратівливість", "надмірне почуття провини", "низька самооцінка", "думки про хвороби і смерть", "суїцидальні думки", "надмірна плаксивість". При інтерв'юванні дитини дослідник оцінював також лицьову експресію дитини, її мовлення та рухову активність під час опитування.

На основі розповіді дитини або опікунів та свого клінічного судження дослідник оцінював кожен з симптомів за шкалою від 1 до 7 балів.

При інтерпретації результатів дослідження сума неопрацьованих балів за допомогою спеціальної шкали трансформувалася в T-бали. За умов наявності невідповідності між оцінками тяжкості та наявності симптому отриманих з різних джерел, обиралася та, яка, на думку інтерв'юера, більше відповідає поточному функціональному стану дитини.

Інтерпретація результатів здійснюється відповідно до таблиці:

39 балів та менше – такі низькі бали вкрай рідкісні, необхідно отримати інформацію з додаткових джерел, оскільки може мати місце первазивне заперечення.

40-54 балів – при подальшому обстеженні підтвердження депресивного розладу малоймовірно.

55-64 балів – існує вірогідність того, що депресивний розлад буде підтверджений при всебічному діагностичному обстеженні.

65-74 балів – необхідно провести додаткове всебічне обстеження, висока вірогідність наявності депресивного розладу.

75-84 балів – висока вірогідність депресивного розладу.

85 балів та вище – практично однозначно буде підтверджено наявність депресивного розладу, необхідне негайне втручання.

#### **2.3.2.6. Дитяча шкала глобальної оцінки функціонування (CGAF)**

Дитяча шкала глобальної оцінки функціонування (CGAF) – числова шкала для суб'єктивної оцінки рівня соціального, психологічного та трудового функціонування досліджуваної особи [145].

Оцінювання рівня глобального функціонування проводилося лікарем на основі проведених раніше клінічних інтерв'ю з пацієнтом. Рівень функціонування оцінювався від 1 до 100 балів. Інтерпретація результатів здійснюється відповідно до таблиці:

100 - 91 балів – відсутність ознак психічного розладу. Чудове функціонування в широкому діапазоні діяльності (наприклад, активно

займається спортом, що виходить за межі шкільної програми), життєві проблеми знаходяться під повним контролем.

90-81 балів – наявні мінімальні психологічні прояви (наприклад, незначна тривога перед іспитом), хороше функціонування у всіх областях, зацікавлений та включений у широку кількість активностей, соціально ефективний, у цілому задоволений життям, наявні проблеми обмежуються повсякденними труднощами (наприклад, незначні суперечки з батьками).

80-71 балів - незначне погіршення рівня функціонування у школі, вдома або в спілкуванні з однолітками; можуть бути присутні окремі прояви порушення поведінки або емоційний дистрес у відповідь на життєві стресори (розлучення батьків, смерть родичів, народження сиблінгів), проте вони короткочасні та транзиторні; такі діти лише мінімально турбують оточуючих і не вважаються ними девіантними.

70-61 балів – певні труднощі в одній з областей на фоні нормального функціонування в цілому (наприклад, спорадичні або поодинокі антисоціальні дії, як дрібні крадіжки; постійні незначні труднощі зі шкільною роботою; зміни настрою короткої тривалості; страхи та тривоги, які не призводять до вираженої поведінки уникання; невпевненість у собі); має деякі змістовні міжособистісні стосунки; більшість людей, які не знають дитину добре, не вважали б її девіантним, але ті, хто добре знає її, можуть висловити стурбованість.

60-51 балів – мінливий рівень функціонування при спорадичних труднощах або помірно виражених симптомах у кількох, але не в усіх сферах функціонування; порушення очевидні для тих, хто стикається з дитиною в несприятливих обставинах, але не для тих, хто бачить дитину в інших умовах.

50-41 балів - помірний ступінь втручання у функціонування у більшості з соціальних областей або сильне порушення функціонування в одній області, що може проявлятися у вигляді суїцидальних думок і руммінації, відмови йти до школи, шкільної та інших форм тривоги,



нав'язливих ритуалів, частих панічних нападів, частих епізодів агресивної чи іншої асоціальної поведінки з певним збереженням значущих соціальних контактів.

40-31 балів - значні порушення функціонування в декількох областях і нездатність функціонувати в одній з цих областей, що проявлялося у вигляді порушення поведінки вдома, в школі, з однолітками або в суспільстві в цілому, наприклад, наявність стійкої агресії без чіткого підбурювання, помітно ізольована поведінка через порушення настрою, суїцидальні спроби з явним летальним наміром.

30-21 балів - неможливість функціонувати майже в усіх областях (наприклад, перебувати вдома, в палаті чи ліжку цілий день); або наявність серйозних порушень в сприйнятті реальності, або в спілкуванні (наприклад, невідповідність мови чи інкогерентність).

20-11 балів - потребує значного нагляду, щоб запобігти заподіяння шкоди іншим людям або собі (наприклад, наявні жорстокі дії, повторні протиправні дії); по підтриманню особистої гігієни; при наявності грубих порушень у всіх формах спілкування (наприклад, сильних відхиленнях як у словесному, так і в жестовому спілкуванні, вираженій соціальній відгородженості, ступорі тощо.).

10-0 балів - потребує постійного нагляду (цілодобовий догляд) через виражену агресивну або саморуйнівну поведінку або грубі порушення в сприйнятті реальності, спілкуванні, пізнанні чи підтриманні особистої гігієни тощо.

## **2.4 Соціально-демографічний метод**

Соціально - демографічний метод складався із інтерв'ювання дітей та їх батьків. Збиралися загальні відомості щодо віку дитину, складу сім'ї, соціального статусу сім'ї, інформація щодо освіти батьків, дані щодо сімейного анамнезу захворювань. Дані заносилися в персоніфіковану карту дитини.

## 2.5 Методи статистичної обробки даних

Статистична обробка даних здійснювалася з використанням програмного забезпечення SPSS v21.0. Для представлення даних були використані методи описової статистики. Всі дані були представлені у вигляді середнього значення/медіани та величини стандартного відхилення (SD) або їх частоти (відсоткового відношення), якщо інше не зазначено окремо.

Розрахунок розміру вибірки для всіх етапів дослідження здійснювався на основі даних літератури про очікувану частоту події у групах порівняння або базуючись на даних про середнє значення та стандартне відхилення за умови 80% потужності при  $\alpha = 0,05$ .

Перед статистичними розрахунками всі дані були перевірені на нормальність розподілу з використанням критерію Колмагорова-Смірнова. Дані вважалися такими, що відповідають нормальному розподілу, якщо результат цього тесту був  $p > 0,05$ .

При порівнянні даних, розподіл яких був не відмінним від нормального, використовувався парний t-критерій Ст'юдента для пов'язаних вибірок та t-критерій Ст'юдента для непов'язаних вибірок. За умови порівняння даних, розподіл яких відрізнявся від нормального, було використано критерій знакових рангів Вілкоксона для пов'язаних вибірок та критерій Вілкоксона-Манна-Уїтні для непов'язаних вибірок. Для порівняння категоріальних даних між групами було використано тест хі-квадрат. Для визначення ймовірності події між двома групами порівняння використовувалися таблиці спряженості. Ймовірність події представлялася у вигляді показника відносного ризику (ВР) та його довірчого інтервалу (95% ДІ).

Для оцінки надійності та валідності використаних у дослідженні інструментаріїв було розраховано коефіцієнт внутрішньої узгодженості (альфу Кронбаха). Для інтерпретації результату використовувалися

відповідні показники: альфа  $> 0,9$  – відмінна;  $0,89-0,80$  – хороша;  $0,79-0,70$  – прийнятна;  $0,69-0,50$  – низька;  $< 0,50$  – неприйнятна.

При порівнянні трьох та більше даних з непов'язаних вибірок використовувався однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA) з поправкою Бонферроні на кількість вимірювань. Для порівняння трьох чи більше даних в пов'язаних між собою вибірках використовувався дисперсійний аналіз з повторними вимірюваннями (repeated measures ANOVA) з поправкою Бонферроні на кількість вимірювань. За результатами скоригованого порогового значення  $p$  на кількість вимірювань різниця між групами вважалася достовірною при  $p < 0,018$ .

Для оцінки кореляційного зв'язку між показниками використовувався коефіцієнт кореляції Пірсона для даних, розподіл яких не відрізняється від нормального, або Спірмена для даних, розподіл яких відрізняється від нормального. Для інтерпретації результатів кореляційного аналізу використовувались шкала Чеддока: сила зв'язку визначалася за значенням коефіцієнту кореляції  $r$  ( $< 0,29$  – «дуже слабкий»,  $0,30-0,49$  – «слабкий»,  $0,50-0,69$  – «середній»,  $0,70-0,89$  – «сильний»,  $> 0,90$  – «дуже сильний»); напрямок кореляційного зв'язку визначався за знаком при коефіцієнті кореляції (негативний чи позитивний) [185].

Для аналізу зв'язку ризику розвитку депресії з факторними ознаками було використано метод побудови та аналізу однофакторних логістичних моделей регресії. Силу вираженості зв'язку факторної ознаки з ризиком розвитку депресії у дітей, що зазнали травматизації внаслідок військових дій, оцінювався за показником відношення шансів (ВШ) та його 95% ДІ [185].

Таким чином, розмір та характеристика вибірки, використані методи дослідження та статистичної обробки даних відповідали цілям, заявленим у дослідженні, та дозволяли виконати поставлені ними завдання.

Матеріали даного розділу відображено в роботах:

1. Напрееенко, О. К., & Марценковський, Д. І. (2019). Депресії при посттравматичному стресовому розладі у дітей та підлітків, *НейроNEWS* (2, №103), 20-28.
2. Марценковський, Д. І. (2018). Віковий поліморфізм посттравматичних стресових розладів та депресій у дітей внутрішньо переміщених осіб з окупованих територій. *Архів психіатрії*, (24, №1), 15-20.
3. Марценковський, Д. І. (2017). Клінічний поліморфізм та коморбідність психічних розладів у дітей та підлітків, що постраждали від гібридної війни на сході України. *Архів психіатрії*, (23, №2), 91-95.
4. Марценковський, Д. І. (2017). Плацебо-контрольоване дослідження порівняльної ефективності травма-фокусованої когнітивно-поведінкової терапії та флуоксетину при ПТСР із симптомами депресії у дітей та підлітків, що постраждали від гібридної війни на сході України. *Український вісник психоневрології*, (25, вип. 3), 44-48.
5. Martsenkovskyi, D., Napryeyenko, O., Martsenkovsky, I. (2020). Depression in adolescents exposed to war trauma Risk factors for development of depression in adolescents exposed to war trauma: does PTSD matter?. *GLOBAL PSYCHIATRY*, 3(2), 227-240. doi: 10.2478/gp-2020-0018

### РОЗДІЛ 3.

## ОСОБЛИВОСТІ ТРАВМАТИЗАЦІЇ ТА ВІКОВИЙ ПОЛІМОРФІЗМ ПОСТТРАВМАТИЧНИХ СТРЕСОВИХ РОЗЛАДІВ ТА ДЕПРЕСІЙ У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ

### 3.1. Вікові особливості травматизації у дітей

На першій фазі дисертаційного дослідження було досліджено та описано віковий поліморфізм клінічних проявів ПТСР у дітей та підлітків, що постраждали від пов'язаних з військовими діями травматичних стресорів, клінічні особливості депресивних проявів, їх роль в екстерналізації та інтерналізації клінічної картини ПТСР.

Для виконання поставлених завдань були обстежені 166 дітей з ПТСР у віці від 8 до 17 років, яких залежно від віку розподілили на 3 порівняльні групи: 8-11, 12-14 та 15-17 років. Розподіл включених у дослідження дітей за статтю та віком представлено на Рисунку 3.1.

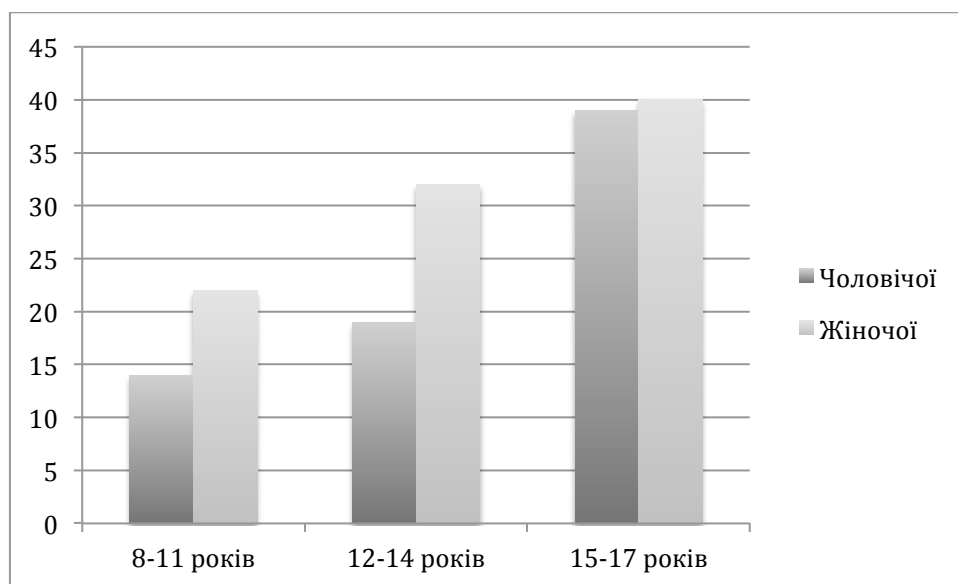


Рисунок 3.1. Розподіл дітей з ПТСР, включених до першої фази дисертаційного дослідження, за статтю та віком.

Як видно з Рисунку 1, у включених до першої фази дослідження дітей та підлітків спостерігався відмінний розподіл за статтю в різні вікові періоди: серед дітей молодшого та середнього шкільного віку переважали дівчата, що підтверджує дані Breslau et al (2012) щодо більшої поширеності ПТСР серед осіб жіночої статі. У дітей пубертатного віку з ПТСР особи жіночої та чоловічої статі зустрічалися однаково часто [19]. Такий статевий розподіл може бути пояснений тим, що хлопчики пубертатного віку мають вищий рівень екстерналізації, у зв'язку з чим їхні батьки частіше зверталися за медичною допомогою.

Для оцінки особливостей та важкості перенесених травматичних подій використовувався модифікований інструментарій травматичних подій (TESI-C). Розподіл кількості травматичних факторів в залежності від віку представлено на Рисунку 3.2.

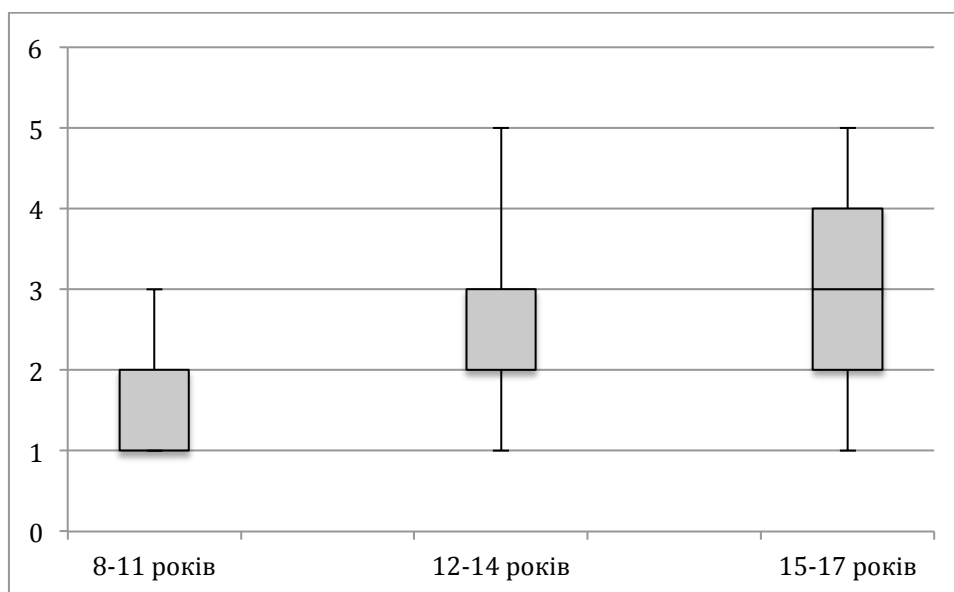


Рисунок 3.2. Розподіл кількості перенесених травматичних подій у дітей з ПТСР за віком.

За результатами аналізу кількості перенесених травматичних подій встановлено, що більшість дітей зазнали впливу декількох пов'язаних з військовими діями травматичних факторів. Серед дітей у віці 8-11 років

спостерігався рівень травматизації на рівні  $M=1,69(\pm 0,74)$ , (медіана = 2, діапазон = 1 - 5, міжквартильний діапазон = 1-2); серед дітей віком 12-14 років,  $M=2,37(\pm 1,01)$ , (медіана = 2, діапазон = 1 - 5, міжквартильний діапазон = 2-3) та серед дітей віком 15-17 років на рівні  $M= 2,67 (\pm 1,11)$ , (медіана = 3, діапазон= 1 - 5, міжквартильний діапазон = 2-4).

На Рисунку 3.3 представлені варіації часу від моменту травматизації до звернення по допомогу.

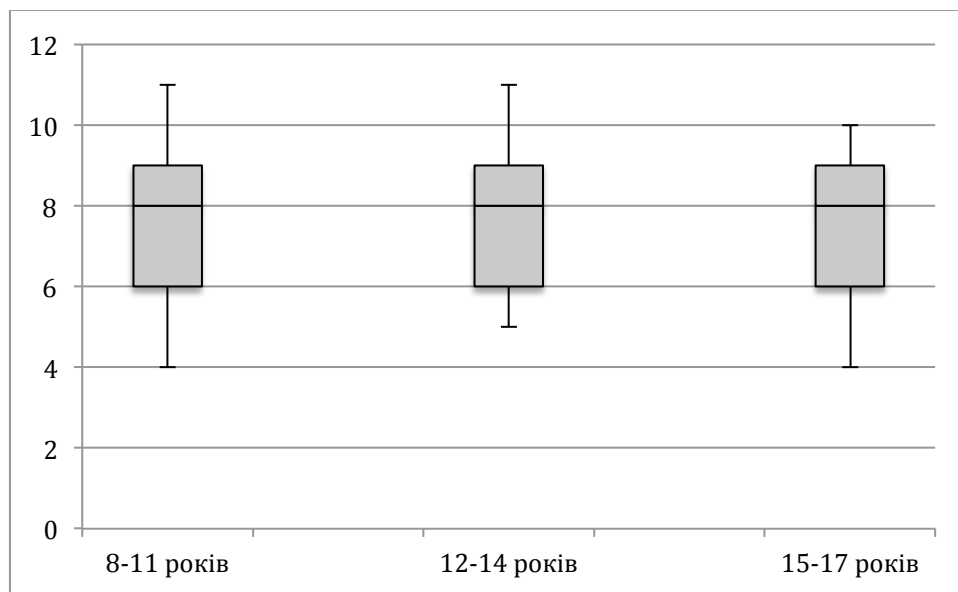


Рисунок 3.3 Розподіл часу від моменту травматизації до звернення по допомогу та включення до дослідження в залежності від віку дитини.

Середня тривалість від моменту травматизації до обстеження серед дітей віком 8-11 років була на рівні (медіана = 8, діапазон = 4 - 11, міжквартильний діапазон = 6-9) місяців; серед дітей віком 12-14 років (медіана = 8, діапазон = 5 - 11, міжквартильний діапазон = 6-9) та серед дітей віком 15-17 років (медіана = 8, діапазон = 4 - 10, міжквартильний діапазон = 6-9) місяців.

У таблиці 3.1 наведені порівняння середніх показників кількості пережитих травматичних факторів та час від моменту травматизації до

включення у дослідження між групами порівняння, сформованими за віком включених у дослідження дітей.

Для аналізу різниці між групами порівняння дані розподілу кількості перенесених травмуючих подій попередньо були перевірені на нормальність розподілу з використанням критерію Колмогорова-Смірнова. За результатами перевірки встановлено, що розподіл даних був відмінний від нормального у всіх групах порівняння, при рівні значущості ( $p < 0,001$ ).

Аналіз з використанням критерію Краскела-Волліса встановив наявність статистично значущої різниці у кількості перенесених травматичних подій між групами порівняння ( $H(2) = 20,484$ ,  $p < 0,001$ , середній ранг для старшої вікової групи – 96,35, середньої вікової групи – 84,14, молодшої вікової групи – 54,4).

Аналіз з використанням критерію U Манна-Уїтні продемонстрував, що кількість перенесених травматичних подій була вищою у підлітків у віці 15-17 років (медіана = 3), ніж у дітей віком 8-11 років (медіана = 2),  $U = 718,0$ ,  $p < 0,001$ . Кількість травматичних подій у середній віковій групі (медіана = 2) була вища, ніж у молодшій віковій групі (медіана = 2),  $U = 574,5$ ,  $p = 0,002$ . При порівнянні кількості перенесених травматичних подій між старшою та середньою віковими групами статистично значущої різниці не встановлено,  $p = 0,122$ .

Аналіз з використанням критерію Колмогорова-Смірнова продемонстрував, що розподіл часу від моменту травматизації у групах порівняння відрізняється від нормального,  $p > 0,05$ .

Аналіз з використанням критерію Краскела-Волліса не встановив наявність статистично значущої різниці у кількості перенесених травматичних подій між групами порівняння ( $H(2) = 1,437$ ,  $p = 0,549$ , середній ранг для старшої вікової групи – 86,01, середньої вікової групи – 83,90, молодшої вікової групи – 80,78).



Таблиця 3.1.

**Порівняльна характеристика кількості перенесених травматичних подій та часу, що минув після травматизації до звернення по медичну допомогу, між групами порівняння, сформованими за віком включених у дослідження дітей.**

Величина	Медіана та міжквартильний інтервал			p <sub>1-2</sub>	p <sub>1-3</sub>	p <sub>2-3</sub>
	8 - 11 років	12 – 14 років	15 - 17 років			
Кількість перенесених травматичних подій	2 (1-2)	2 (2-3)	3 (2-4)	0,002	0,007	0,122
Час від моменту травматизації до включення у дослідження, місяців	8 (6-9)	8 (6-9)	9 (6-9)	0,878	0,619	0,892

Отже, характерною особливістю включених до дослідження дітей було збільшення кількості перенесених травматичних подій при наближенні до пубертату, що може свідчити про збільшення рівня автономності у підлітків і може супроводжуватися зменшенням здатності членів групи первинної підтримки дитини захищати їх від травматизації.

Враховуючи те, що різні травматичні фактори можуть зумовлювати різну тяжкість травматизації, було проведено порівняльний аналіз поширеності пережитих травматичних подій у дітей різного віку. Результати аналізу представлені у таблиці 3.2.

Таблиця 3.2.

**Розподіл перенесених травматичних подій в залежності від віку  
включених до дослідження дітей**

Вид пережитої травматичної події	Кількість дітей, абс. (%)			p
	8 - 11 років	12 - 14 років	15 - 17 років	
Бомбардування	7 (19,4%)	15 (29,4%)	27 (34,1%)	0,311
Стрільба	10 (27,7%)	16 (31,3%)	30 (37,9%)	0,625
Поранення	1 (2,7%)	5 (9,8%)	7 (8,8%)	0,435
Поранення батьків	3 (8,3%)	10 (19,6%)	17 (21,5%)	0,208
Бачив тіла загиблих	12 (33,3%)	27 (52,9%)	48 (60,75%)	0,003
Мешкав у бомбосховищі	19 (52,7%)	30 (58,8%)	52 (65,8%)	0,388
Зруйнований будинок	9 (25%)	18 (35,2%)	30 (37,9%)	0,391

За результатами аналізу з використанням критерію узгодженості Пірсона встановлено, що поширеність більшості видів травматичних подій статистично не відрізнялася між сформованими за віком дітей та підлітків групами порівняння ( $p > 0,05$ ), крім фактору “бачив тіла загиблих родичів, друзів, знайомих та незнайомих осіб”, який статистично відрізнявся між групами порівняння ( $p = 0,003$ ). Найменший відсоток таких дітей був серед дітей у віці 8-11 років.

Отже, за результатами аналізу отриманих даних встановлено, що у дітей у віці 8-11 років рівень травматизації порівняно з дітьми старшого віку був нижчим. Це можна пояснити тим, що більш старші діти мають більшу автономність від дорослих, а отже, останні мали менше можливостей захистити та ізолювати їх від травматичних факторів. Наведений висновок опосередковано підтверджується результатами аналізу пережитих травматичних факторів. Розподіл різних травматичних факторів суттєво не відрізнявся між групами порівняння, сформованими за віком дітей, крім травматичного фактору “бачив тіла загиблих людей”, який значно рідше зустрічався у дітей молодшої вікової категорії.

### **3.2. Поліморфізм клінічних проявів ПТСР у дітей та підлітків**

Оцінювання клінічних проявів у дітей та підлітків, включених у дослідження, проводилося з використанням клінічної шкали ПТСР у дітей та підлітків (CAPS-CA) та рейтингової шкали депресій у дітей та підлітків (CDRS-R). Результати оцінювання представлені на Рисунках 3.4 та 3.5.

При подальшому аналізі порівнювали різницю у важкості проявів ПТСР та депресивних симптомів у дітей різних вікових категорій.

Перед порівнянням дані в кожній із груп, сформованих за віком, були перевірені на нормальність розподілу з використанням критерію Колмогорова-Смірнова. Використання критерію встановило, що розподіл важкості ПТСР між групами порівняння не відрізнявся від нормального,  $p > 0,05$ .

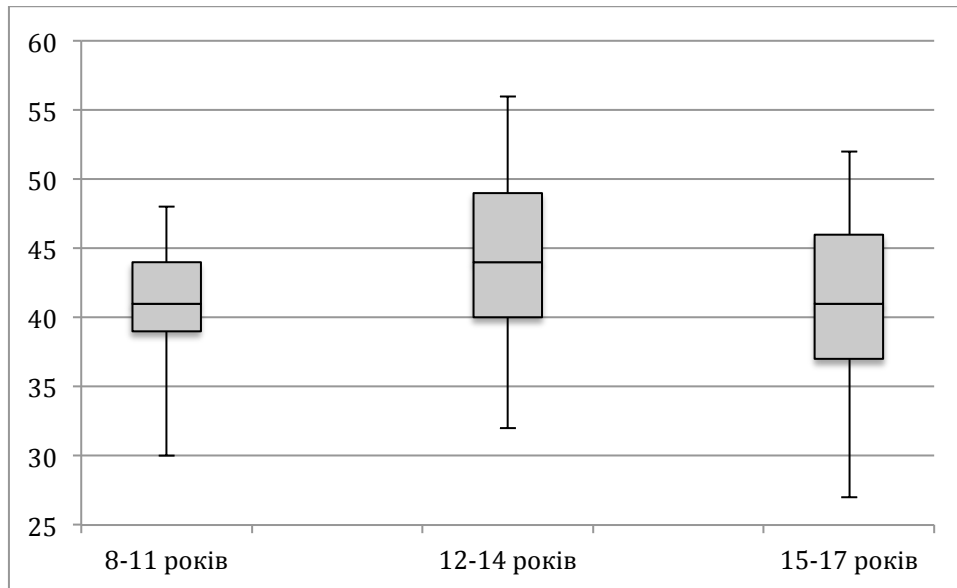


Рисунок 3.4 Розподіл важкості ПТСР за CAPS-CA в групах порівняння, сформованих за віком.

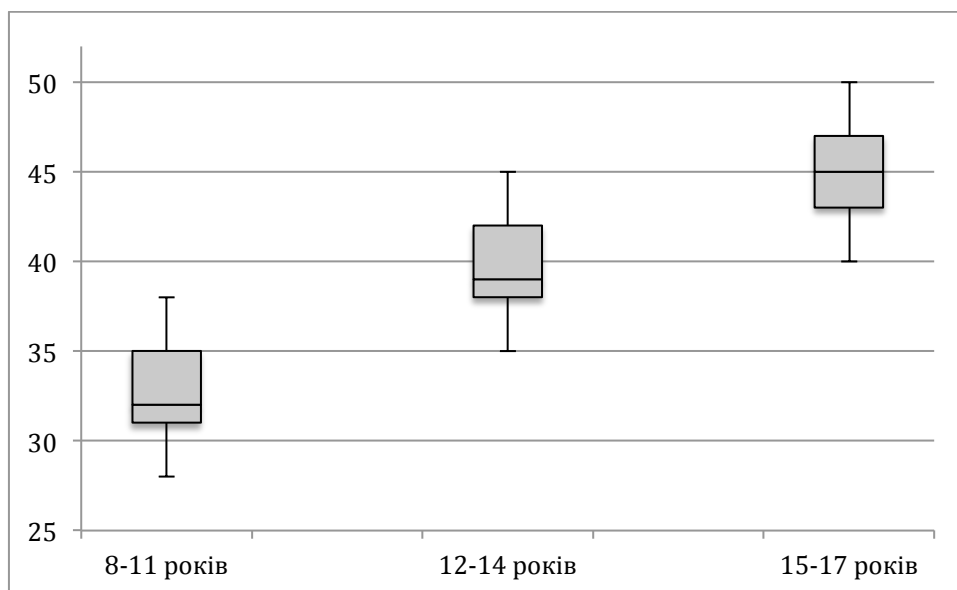


Рисунок 3.5. Розподіл важкості депресивної симптоматики за CDRS-R в групах порівняння, сформованих за віком.

Перед порівнянням дані в кожній із груп, сформованих за віком, були перевірені на нормальність розподілу з використанням критерію

Колмогорова-Смірнова. Використання критерію встановило, що розподіл важкості ПТСР між групами порівняння не відрізнявся від нормального,  $p > 0,05$ .

За результатами дисперсійного аналізу (ANOVA) статистично не було встановлено значущої різниці у важкості ПТСР за CAPS-CA між групами порівняння ( $F(2, 163) = 1,344$ ,  $p = 0,264$ ). Використання апостеріорного тесту Тьюкі встановило, що важкість симптомів ПТСР у дітей старшого шкільного віку ( $40,77 \pm 6,24$ ,  $p = 0,234$ ) та дітей середньої шкільного віку ( $40,27 \pm 6,23$ ,  $p = 0,501$ ) не відрізнялася від важкості симптомів ПТСР у дітей молодшого шкільного віку ( $38,83 \pm 4,37$ ), а в групі дітей старшого віку від важкості у дітей середнього віку ( $p = 0,885$ ).

Перевірка розподілу даних на нормальність з використанням критерію Колмогорова-Смірнова встановила, що розподіл даних важкості симптомів реперезивання травматичних подій, симптомів емоційного оніміння/уникання та гіперреактивності в групах порівняння не відповідає нормальному.

За результатами порівняння важкості симптомів реперезивання травматичних подій за CAPS-CA з використанням тесту Краскела-Воліса не встановлено статистично значущої різниці ( $H(2) = 4,883$ ,  $p = 0,087$ ), середній ранг для старшої вікової групи становив – 92,03, для середньої -76,47 та 74,75 для молодшої.

Показники тяжкості симптомів емоційного оніміння та уникання за CAPS-CA з використанням тесту Краскела-Воліса значуще відрізнялися в групах порівняння, сформованих за віком включених у дослідження дітей ( $H(2) = 30,931$ ,  $p = 0,001$ , середній ранг для старшої вікової групи становив – 97,70, для середньої - 88,59 та 45,13 для молодшої).

Апостеріорний аналіз з використанням критерію U Манна-Уїтні встановив, що важкість симптомів емоційного оніміння та уникання була більшою в підлітків у віці 15-17 років (медіана = 13), ніж у дітей у віці 8-11 років (медіана = 11),  $U = 540,0$ ,  $p = 0,001$ . Тяжкість симптомів емоційного

оніміння та уникання в середній віковій групі (медіана = 12) була вища, ніж у молодшій віковій групі (медіана = 11),  $U = 418,5$ ,  $p=0,001$ . При порівнянні тяжкість симптомів емоційного оніміння та уникання між старшою віковою та середньою віковою групами порівняння статистично значущої різниці не встановлено,  $p=0,248$ .

Порівняння тяжкості симптомів гіперреактивності за CAPS-CA з використанням тесту Краскела-Воліса встановило статистично значущу різницю ( $H(2) = 9,512$ ,  $p=0,009$ , середній ранг для старшої вікової групи становив – 73,25, для середньої – 85,97 та 102,49 для молодшої).

Аналіз з використанням критерію U Манна-Уїтні встановив, що тяжкість симптомів гіперреактивності була вища у дітей віком 8-11 років (медіана = 14), ніж у підлітків віком 15-17 років (медіана = 12),  $U = 932,0$ ,  $p=0,003$ . Тяжкість симптомів гіперреактивності між середньою віковою групою та молодшою віковою групою статистично не відрізнялися,  $p=0,091$ . Так само статистично не відрізнялися важкість симптомів гіперреактивності між дітьми старшого підліткового віку і середнього підліткового віку,  $p=0,124$ .

Аналіз тяжкості депресивних проявів з використанням критерію Колмогорова-Смірнова встановив, що дані в групах порівняння мають розподіл, відмінний від нормального.

За результатами порівняння тяжкості депресивних проявів за CDRS-R з використанням тесту Краскела-Воліса встановлено статистично значущу різницю між групами дітей різного віку ( $H(2) = 117,76$ ,  $p=0,001$ , середній ранг для старшої вікової групи становив – 121,44, для середньої - 69,98 та 19,40 для молодшої)

Апостеріорний аналіз з використанням критерію U Манна-Уїтні встановив, що тяжкість депресивних симптомів була вища в групі підлітків у віці 15-17 років (медіана = 45), ніж у дітей віці 8-11 років (медіана = 32),  $U = 540,0$ ,  $p=0,001$ . Тяжкість депресивних симптомів у середній віковій групі (медіана = 38) була вища, ніж у молодшій віковій групі (медіана = 32),  $U =$

418,5,  $p=0,001$ . Тяжкість депресивних симптомів у старшій віковій групі (медіана = 45) була вища, ніж у середній віковій групі (медіана = 38),  $U = 439,0$ ,  $p=0,001$ .

Результати проведеного аналізу між групами порівнянь, сформованими за віком дітей, включених у дослідження, наведені в таблиці 3.3.

З наведених у таблиці 3.3 даних випливає, що тяжкість проявів ПТСР у дітей різних вікових груп суттєво не відрізнялася, переважали помірно – тяжкий та тяжкий перебіг.

Однаковий розподіл характеру травматичних подій та значно менша кількість пережитих травматичних подій свідчать про більшу вразливість молодших дітей до травматизації.

Іншою характерною особливістю клінічного поліморфізму ПТСР було суттєве збільшення проявів ПТСР за шкалою уникання та емоційного оніміння і за шкалою гіперреактивності у підлітків порівняно з дітьми молодшого віку. У підлітків препубертатного та пубертатного віку порівняно з молодшими дітьми в клінічній картині спостерігалось суттєве збільшення питомої ваги афективних симптомів.

### **3.2.1. Клінічний фенотип ПТСР у дітей у віці 8 - 11 років**

Серед дітей молодшого шкільного віку відмічався високий рівень симптомів реперезивання ( $14,63 \pm 1,85$  за субшкалою реперезивання травматичних подій CAPS-CA). Під час дозвілля такі діти часто відображали пережиті події у грі (ховали ляльок від уявних бомбардувань, надавали пораненим іграшкам медичну допомогу, руйнували іграшкові будинки військовою технікою) або зображували пережиті події у вигляді сюжетів під час малювання (Рисунок 3.6). У таких дітей часто спостерігалися нічні жахи, вони боялися засинати, мотивуючи тим, що вночі знову можуть почати стріляти або бомбардувати будинок. Такі прояви були досить сталими навіть після переміщення дітей до безпечних районів. Характерним проявом тривоги у таких дітей було збільшення залежності від дорослих, особливо

Таблиця 3.3

**Порівняльна характеристика тяжкості симптомів ПТСР та депресивних симптомів між групами порівняння.**

Клінічні ознаки	Групи порівнянь, M (SD)			p <sub>1-2</sub>	p <sub>1-3</sub>	p <sub>2-3</sub>
	8-11 років	12-14 років	15-17 років			
<b>CAPS-SA</b>						
Загальна важкість ПТСР	38,83 (±4,37)	40,27 (±6,23)	40,7 (±6,24)	0,501	0,234	0,885
Симптоми реперезивання	14,63 (±1,85)	14,84 (±2,59)	15,49 (±2,3)	0,223	0,056	0,083
Симптоми емоційного оніміння та уникання	10,47(±1,71)	12,64 (±2,27)	12,91 (±2,19)	0,001	0,001	0,248
Симптоми гіперреактивності	13,91 (±1,88)	13,23 (±2,16)	12,58 (±2,30)	0,091	0,003	0,124
<b>CDRS-R</b>						
Кількість Т-балів	32,83 (±2,76)	39,98 (±2,55)	44,79 (±2,72)	0,001	0,001	0,001



членів первинної групи підтримки, що виявлялося в небажанні розлучатися з ними на тривалий час, засинати або взагалі спати без них.

Діти молодшого шкільного віку часто виглядали наляканими або розгубленими, особливо після подій, які могли нагадувати їм про пережитий травматичний досвід.

У багатьох випадках (20,5%) спостерігалися регресивні прояви: енурез, патологічні звичні дії (звички), як-то смоктання пальців або обкусування нігтів, що не було притаманно дітям до початку травматичних подій. Ознаки регресивної симптоматики спостерігали також у сфері соціального функціонування дітей, що проявлялося у зміні інтересів з однолітків до дітей молодшого віку. Під час ігрової діяльності діти часто програвали травматичні події, вибирали «улюблений предмет», наприклад іграшку, та повсюди носили її з собою. При намаганні відібрати цей предмет починали плакати й нерідко ставали агресивними. Виражена плаксивість та дратівливість супроводжувалися спалахами агресії, руйнівною поведінкою: діти ламали свої речі, речі інших членів родини. Часто діти демонстрували поведінку уникання ( $10,47 \pm 1,71$  за субшкалою емоційного оніміння та уникання CAPS-CA), яка нерідко залишалася непоміченою з боку батьків та потребувала додаткових запитань під час діагностики. Так нерідко під час розмови дорослих щодо подій, які асоціювалися в дітей з травмою, останні переривали свої заняття та виходили до іншої кімнати або починали плакати.

Більшість часу діти, що зазнали травматизації, виглядали знудьгованими, були надмірно рухливими, непосидючими, «не могли втриматися на одному місці». Вони скаржилися на головокружіння, нудоту, болі в шлунку, неприємні відчуття на шкірі та в очах. Вони відмовлялися йти до школи, демонстрували зниження академічної успішності, порівняно з попереднім місцем навчання. Думки про самогубство зустрічалися рідко, часто були наслідком почуття провини.



Рисунок 3.6. Зображення дитиною психотравмуючої події (бомбардування, під час якого будинок, в якому мешкала дитина, було частково зруйновано).

### 3.2.2. Клінічний фенотип ПТСР у дітей в віці 12 - 14 років

Серед дітей середнього шкільного віку також були виражені симптоми реперезивання ( $14,84 \pm 2,59$  за субшкалою реперезивання травматичних подій CAPS-CA), вони проявлялися у програванні пережитих травматичних подій у грі, зображенні їх у малюнках. У таких дітей частіше (41,1%), порівняно з більш молодшими, зустрічалися флешбеки, після яких діти часто демонстрували емоційне оніміння або навпаки спалахи агресії та

руйнівної поведінки. Для дітей середнього шкільного віку притаманним був високий рівень дратівливості, що призводило до конфліктів із членами групи первинної підтримки дитини та іншими дорослими.

Характерною особливістю у таких дітей були схильність до відчуття провини. Вони безпідставно проектували на себе причину травматичних подій або інших проблем у родині, які сталися після травматизації. Такі діти нерідко відчували себе безпорадними, самотніми, не вартими уваги та любові. Вони всіляко уникали місць або подій, що могли нагадувати їм про травматичний досвід. Така поведінка уникнення могла виглядати як уникання певних видів ігрової діяльності або як специфічні страхи та фобії.

Поширеною клінічною ознакою у дітей з ПТСР були порушення сну (76,4%), які часто супроводжувалися нічними жахами та енурезом. Переживання з приводу реакції на парасомнії та випадки енурезу посилювали відчуття дитиною власної неповноцінності. Разом з відчуттям вираженого дистресу це проявлялося у вираженій соматизації.

Серед таких дітей чітко виявлялися порушення концентраційної функції уваги (82,3%) та мотиваційної сфери (54,9%), прояви фіксаційної амнезії (25,4%), які зумовлювали зниження академічної успішності. Через високий рівень дратівливості та тривоги такі діти мали характерні труднощі в спілкуванні. Як наслідок вони були позбавлені соціальної підтримки з боку однолітків, відчували себе ізольованими, часто ставали жертвами булінгу або навіть самі проявляли агресію до однолітків, що ще більше вирізняло їх від інших та робило більш уразливими.

Для дітей з ПТСР у віці 12-14 років були притаманні різні форми самоушкоджуючої поведінки, які виникали під час емоційного оніміння або навпаки при виражених негативних емоціях, наприклад при вираженому гніві. Серед дітей, особливо тих, які зазнали соціальної ізоляції, відмічався високий рівень зневіреності в тому, що їх стан може покращитися, та суїцидальних думок (17,6%).

### 3.2.3. Клінічний фенотип ПТСР у дітей в віці 15 - 17 років

Клінічний перебіг ПТСР у підлітків і дорослих був схожим, з високою питомою вагою симптомів реперезивання, уникання, емоційного оніміння, гіперзбудливості та негативних змін в пізнавальних функціях і настрої, що притаманно для класичного перебігу ПТСР. Підлітки порівняно із дітьми молодшого віку були більш схильні до приховування власних переживань, тому для них була характерною виражена соціальна ізоляція у вигляді відгородженості від родичів та однолітків.

Для таких дітей були властиві негативні думки про майбутнє, часто пов'язані з втратою колишнього соціального рівня та добробуту. У них спостерігався високий рівень порушень здатності до регуляції власного емоційного стану, що проявлялося у вигляді спалахів дратівливості та гнівливості, які часто змінювалися плачем та почуттям власної провини. Так само, як і в дітей середнього шкільного віку, у таких станах нерідко спостерігалися різні форми самоушкоджуючої поведінки.

У підлітків часто зустрічалися симптоми депресії, вони частіше виглядали сумними та апатичними. Характерною були втрата активності протягом дня та скарги на відсутність задоволення від рутинних речей. У підлітків, що зазнали травматизації, частіше зустрічалися порушення апетиту (27,8%), епізоди порушень харчової поведінки (11,4%).

Підлітки, що зазнали психологічної травматизації, мали високий рівень відчуття образи та агресії на обставини або людей, що призвели до травматизації. Вони часто мріяли про помсту, провину за пережиті травматичні події вони нерідко проектували на оточуючих: родичів, однолітків тощо. Це нерідко проявлялося у вигляді агресивної поведінки, порушенні меж у стосунках та навіть знущанні над іншими. У зв'язку із такою поведінкою вони часто залишалися поза компанією. У своєму намаганні завоювати соціальну прихильність вони часто потрапляли до антисоціальних компаній. Серед підлітків із ПТСР частіше, ніж у здорових однолітків, відмічався високий рівень поведінки, пов'язаної з ризиком: вони

експериментували з прийомом психоактивних речовин, починали їх систематично вживати. У стані алкогольних і наркотичних сп'янінь у них відмічався високий рівень імпульсивності, що призводило до появи суїцидальних думок та самоушкоджувальної поведінки. Вони скоювали дрібні правопорушення або демонстрували поведінку, пов'язану зі значним ризиком.

### **3.3. Інтерналізація та екстерналізація клінічної картини ПТСР у дітей та підлітків**

Перед порівнянням тяжкості симптомів інтерналізації, екстерналізації та загальних проблем по CBCL між групами порівняння розподіл даних було перевірено на нормальність. Використання критерію Колмогорова-Смірнова встановило, що розподіл даних відмінний від нормального ( $p < 0,05$ ).

За результатами порівняння тяжкості симптомів інтерналізації CBCL з використанням тесту Краскела-Воліса не встановлено статистично значущої різниці ( $H(2) = 0,533$ ,  $p = 0,766$ , середній ранг для старшої вікової групи становив – 83,94, для середньої - 86,20 та 78,71 для молодшої).

За результатами порівняння тяжкості симптомів екстерналізації CBCL з використанням тесту Краскела-Воліса встановлено статистично значущу різницю ( $H(2) = 24,049$ ,  $p = 0,001$ , середній ранг для старшої вікової групи становив – 102,43, для середньої - 69,05 та 62,43 для молодшої).

Апостеріорний аналіз з використанням критерію U Манна-Уїтні встановив, що тяжкість симптомів екстерналізації була більшою в старшій віковій групі (медіана = 72), ніж у молодшій (медіана = 69),  $U = 749,5$ ,  $p = 0,001$ . Тяжкість симптомів екстерналізації у старшій віковій групі (медіана = 72) була більшою, ніж у середній віковій групі (медіана = 70),  $U = 1191,500$ ,  $p = 0,001$ . Тяжкість симптомів екстерналізації у середній віковій групі (медіана = 70) не відрізнялася від тяжкості у молодшій віковій групі (медіана = 69),  $U = 832,0$ ,  $p = 0,455$ .

За результатами порівняння тяжкості загальних проблем CBCL з використанням тесту Краскела-Воліса виявлено статистично значущу різницю ( $H(2) = 6,273$ ,  $p = 0,044$ , середній ранг для старшої вікової групи становив – 93,13, для середньої – 76,29 та 72,58 для молодшої).

Апостеріорний аналіз з використанням критерію U Манна-Уїтні встановив, що тяжкість проявів загальних проблем за CBCL була більшою в старшій віковій групі (медіана = 74), ніж у молодшій віковій групі (медіана = 73),  $U = 1737,0$ ,  $p = 0,033$ . Тяжкість проявів загальних проблем за CBCL у старшій віковій групі (медіана = 74) була більша, ніж у середній віковій групі (медіана = 73),  $U = 1605,0$ ,  $p = 0,044$ . Тяжкість проявів загальних проблем за CBCL у середній віковій групі (медіана = 73) не відрізнялася від тяжкості у молодшій віковій групі (медіана = 73),  $U = 1542,0$ ,  $p = 0,716$ .

Результати порівнянь тяжкості проявів симптомів інтерналізації, екстерналізації та загальних проблем за CBCL представлено в таблиці 3.4.

За результатами аналізу було встановлено, що зі збільшенням віку та наближенням до пубертату статистично збільшувалася тяжкість симптомів екстерналізації та загальних проблем за CBCL, асоційованих із травматизацією, в той час як важкість симптомів інтерналізації залишалася сталою.

За результатами аналізу було встановлено, що зі збільшенням віку та наближенням до пубертату статистично збільшувалася тяжкість симптомів екстерналізації та загальних проблем за CBCL асоційованих із травматизацією, в той час як важкість симптомів інтерналізації залишалася сталою.

Було проаналізовано взаємозв'язок між тяжкістю симптомів інтерналізації з тяжкістю депресії та ПТСР, віком дітей.

За результатом кореляційного аналізу з використанням критерію Пірсона встановлено слабку позитивну кореляцію ( $r = 0,329$ ,  $p = 0,001$ ) між тяжкістю симптомів інтерналізації за CBCL та тяжкістю симптомів депресії за CDRS-R.

**Порівняльна характеристика дітей та підлітків з ПТСР за субшкалами СВСЛ в групах порівняння, сформованих за віком включених до дослідження дітей.**

Клінічні ознаки	Групи порівнянь			P <sub>1-2</sub>	P <sub>1-3</sub>	P <sub>2-3</sub>
	8-11 років	12-14 років	15-17 років			
СВСЛ						
Шкала інтерналізації	67,02 (±2,28)	67,43 (±2,94)	67,34 (±2,4)	0,479	0,580	0,788
Шкала екстерналізації	69,75 (±2,72)	70,05 (±2,45)	72,12 (±2,77)	0,455	0,001	0,001
Шкала загальних проблем	10,47 (±1,71)	12,64 (±2,27)	12,91 (±2,19)	0,716	0,033	0,044

Кореляційний аналіз з використанням критерію Пірсона не встановив статистично достовірного взаємозв'язку між тяжкістю симптомів інтерналізації за СВСЛ і тяжкістю симптомів ПТСР за CAPS-CA ( $p > 0,05$ ) та віком дитини ( $p > 0,05$ ).

Використання рангових коефіцієнтів кореляції Спірмена не встановило статистично достовірної асоціації тяжкості симптомів інтерналізації за СВСЛ із чоловічою статтю ( $p = > 0,05$ ).

Для встановлення залежності тяжкості симптомів інтерналізації від інших величин було проведено лінійний регресивний аналіз. Результати аналізу представлені у таблиці 3.5.

З наведеної нижче таблиці видно, що при аналізі залежності тяжкості проявів інтерналізації було розглянуто декілька моделей, які ймовірно пояснювали цей зв'язок. Модель А включала в себе тяжкість симптомів ПТСР за CAPS-CA; Модель Б – тяжкість симптомів депресії за CDRS-R; Модель В – тяжкість симптомів депресії за CDRS-R та симптомів ПТСР за CAPS-CA; Модель Г включала тяжкість симптомів ПТСР за CAPS-CA, тяжкість депресії за CDRS-R та вік дитини у роках. Найоптимальнішою була модель Д, яка пояснювала взаємозв'язок у 28% вибірки. Тяжкість симптомів інтерналізації збільшувалась із збільшенням віку дитини та тяжкості депресивних проявів, що було особливо виражено серед осіб жіночої статі.

Таблиця 3.5

**Результати регресійного аналізу тяжкості симптомів інтерналізації у дітей, включених до дослідження.**

Змінні	Модель порівняння				
	А	Б	В	Г	Д
Константа	66,47*** (1,384)	60,71*** (1,453)	60,85*** (1,808)	59,10*** (1,697)	59,43*** (3,168)
CAPS-CA бали	0,020 (0,034)		0,044 (0,033)	0,035 (0,030)	0,035 (0,030)
CDRS-R бали		0,161*** (0,035)	0,162*** (0,036)	0,429*** (0,059)	0,428*** (0,057)
Вік, роки				0,668*** (0,122)	0,654*** (0,119)
Чоловіча стать					-1,083** (-0,344)
R <sup>2</sup>	0,002	0,113	0,113	0,251	0,295
Адаптована R <sup>2</sup>	0,004	0,107	0,102	0,237	0,277

Примітка. \*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001



Було проаналізовано взаємозв'язок між тяжкістю симптомів екстерналізації та іншими величинами.

За результатом кореляційного аналізу з використанням критерію Пірсона було встановлено помірно виражену позитивну кореляцію ( $r = 0,531$ ,  $p = 0,001$ ) між тяжкістю симптомів екстерналізації за CBCL та тяжкістю симптомів депресії за CDRS-R.

За результатом кореляційного аналізу з використанням критерію Пірсона було встановлено дуже слабку позитивну кореляцію ( $r = 0,156$ ,  $p = 0,045$ ) між тяжкістю симптомів екстерналізації за CBCL та тяжкістю симптомів ПТСР за CAPS-CA.

За результатом кореляційного аналізу з використанням критерію Пірсона було встановлено слабку позитивну кореляцію ( $r = 0,375$ ,  $p = 0,001$ ) між тяжкістю симптомів екстерналізації за CBCL та віком дитини.

Використання рангового коефіцієнту кореляції Спірмена встановило слабку прямопропорційну кореляцію ( $r = 0,321$ ,  $p = 0,001$ ) тяжкості симптомів екстерналізації за CBCL із чоловічою статтю.

Для встановлення залежності тяжкості симптомів інтерналізації від інших величин було проведено лінійний регресійний аналіз. Результати аналізу наведені у таблиці 3.6.

Аналізуючи залежність тяжкості проявів екстерналізації від інших величин було розглянуто декілька моделей, які пояснювали цей зв'язок. Модель А включала в себе тяжкість симптомів ПТСР за CAPS-CA; Модель Б – тяжкість симптомів депресії за CDRS-R; Модель В – тяжкість симптомів депресії за CDRS-R та симптомів ПТСР за CAPS-CA; Модель Г включала тяжкість симптомів ПТСР за CAPS-CA, тяжкість депресії за CDRS-R та вік дитини у роках. Найоптимальнішою була остання (модель Д), яка пояснювала взаємозв'язок у 36,9% вибірки. Тяжкість симптомів екстерналізації збільшувалась із збільшенням віку дитини та важкості депресивних проявів, що було особливо виражено серед осіб чоловічої статі.

Характерною особливістю клінічної картини ПТСР у дітей та підлітків було збільшення проявів екстерналізації клінічної картини, що було особливо виражено в пубертатному віці в осіб чоловічої статі. Поряд із цим ближче до пубертатного віку відмічалися зміни в симптомах інтерналізації за рахунок заміщення тривожних симптомів проявами порушень вольової сфери та психосоматизацією.

Таблиця 3.6.

**Результати регресійного аналізу тяжкості симптомів екстерналізації у дітей включених до дослідження**

Змінні	Модель порівняння				
	А	Б	В	Г	Д
Константа	67,92*** (1,527)	69,508*** (1,464)	61,86*** (1,808)	57,81*** (1,840)	57,27*** (1,725)
CAPS-CA бали	0,076* (0,038)		0,034 (0,033)	0,034 (0,033)	0,033 (0,031)
CDRS-R бали		0,282** (0,036)	0,275*** (0,036)	0,363*** (0,064)	0,365*** (0,060)
Вік, роки				0,218 (0,162)	0,241** (0,124)
Чоловіча стать					1,753*** (0,358)
R <sup>2</sup>	0,024	0,276	0,280	0,292	0,384
Адаптована R <sup>2</sup>	0,018	0,271	0,272	0,279	0,369

Примітка. \*p<0,05; \*\*p<0,01; \*\*\*p<0,001

Описаний поліморфізм проявів психологічної травматизації можна пояснити з погляду концепцій розвитку Ж. Піаже та Е. Еріксона про залежність проявів симптомів від фази когнітивного розвитку дитини [186,

189]. Це, у свою чергу, пояснює варіативність та зміни в репрезентації травматичних симптомів з віком як прояв порушеного «травматичного розвитку» дитини.

Поруч із цим такі прояви можуть бути початковими стадіями формування коморбідних розладів. У такому випадку вікову варіативність можна пояснити розвитком коморбідних психічних розладів внаслідок травматичного впливу в різні кризові періоди дитячого розвитку [186].

Отже, діти молодшого шкільного віку мають більшу, порівняно з підлітками середнього та старшого шкільного віку, чутливість до травматизації. При меншій кількості пережитих психотравмуючих подій вони не відрізнялися загальною тяжкістю клінічних проявів ПТСР за CAPS-SA в групах порівняння. Клінічний поліморфізм ПТСР характеризується переважанням питомої ваги тривожних симптомів і низьким рівнем симптомів емоційного оніміння у дітей молодшого шкільного віку, порівняно з підлітками пубертатного віку, для яких було властиво збільшення симптомів депресії за CDRS-R. Депресивні симптоми при клінічному фенотипі дітей з ПТСР були асоційовані з інтерналізацією і екстерналізацією клінічних проявів. При досягненні пубертату серед осіб жіночої статі з ПТСР спостерігався перебіг із збільшенням питомої ваги соматичних та апатичних симптомів із тенденцією до інтерналізації проявів розладу. В осіб чоловічої статі більш властивою була тенденція до екстерналізації клінічного фенотипу ПТСР з вираженими афективними порушеннями, дратівливістю та імпульсивністю.

Матеріали даного розділу відображено в роботах:

1. Марценковський, Д. І. (2017). Клінічний поліморфізм та коморбідність психічних розладів у дітей та підлітків, що постраждали від гібридної війни на сході України. *Архів психіатрії*, (23, № 2), 91-95.

2. Марценковський, Д. І. (2018). Віковий поліморфізм посттравматичних стресових розладів та депресій у дітей внутрішньо переміщених осіб з окупованих територій. *Архів психіатрії*, (24, №1), 15-20.

3. D. Martsenkovskyi (2016). Mental healthcare care (MHC) for children with PTSD and comorbid mental disorders (PTSD.CH) from zone of military conflict on the East of Ukraine [Abstract of *The 22nd International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions World Congress and the 36th Annual Conference for the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry*]. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, (25, №3), 2016, p. 261-262.

## РОЗДІЛ 4

### КОМОРБІДНІСТЬ ДЕПРЕСІЙ ПРИ ПОСТТРАВМАТИЧНОМУ СТРЕСОВОМУ РОЗЛАДІ У ПІДЛІТКІВ

#### 4.1. Обґрунтування та дизайн етапу дослідження

Психічна травматизація є одним із предикторів розвитку ряду психопатологій, включаючи посттравматичний стресовий розлад та депресії. Сучасні дослідження свідчать про високий рівень коморбідності між цими двома розладами [2, 161, 12], проте природа їх взаємозв'язку залишається невизначеною. На сьогодні існують три теоретичні концепції можливого взаємозв'язку між ПТСР та депресією, які включають у себе так звану депресогенну модель (депресія є предиктором подальшого розвитку ПТСР), деморалізаційну модель (ПТСР є предиктором подальшого виникнення депресії) та синхронну модель (при якій розвиток ПТСР залежить від перебігу депресії або навпаки) [142].

Незважаючи на численну кількість досліджень наслідків психічної травматизації [121, 31, 81, 10, 161], лише незначна кількість з них досліджує природу взаємозв'язку між ПТСР та депресією. Одночасно з цим більшість з цих досліджень мають крос-секційний дизайн, який не дозволяє зробити висновки щодо причинно-наслідкового зв'язку між двома розладами.

Надзвичайно високий рівень пережитого насильства є ключовою характеристикою психологічної травматизації внаслідок військових дій. Дослідження суданських біженців виявили, що діти, які зазнали жорстоких нападів та отримали поранення, демонстрували більш високий рівень посттравматичного стресового розладу [66]. Поряд із цим, крім більшої кількості людей, що зазнали травматизації, пов'язана з війною травма також характеризується більшою кількістю перенесених травматичних подій та їх більшою тяжкістю. Дослідження, що порівнювало евакуйовану молодь після урагану "Катріна" з біженцями з Африки та Сирії, що проживали в Берліні, встановило, що військові біженці, окрім більшої вираженості депресивних

симптомів, також повідомляли про вищу частоту випадків розлуки з родиною та частіше були свідками поранень або смерті членів первинної групи підтримки або інших людей [114]. У той самий час більшість із опублікованих проспективних досліджень серед дітей вивчають наслідки травматизації, не пов'язаної з військовими діями [99, 166, 33].

Дослідження вибірок дітей, які зазнали травматизації, пов'язаної з військовими діями, переважно досліджують вибірки з Близького Сходу та Африки, які можуть суттєво відрізнятися за своїми культуральними особливостями та впливати на перебіг обох розладів [12].

У дослідженні, описаному вище, Берлінська когорта також продемонструвала більш високий рівень страждань, пов'язаний з переїздом, який був пов'язаний із засвоєнням мови та адаптацією до нової культури [114]. У ряді інших досліджень біженці також зазнали труднощів через расову дискримінацію та складні процеси імміграції [60].

Так само, у кількох дослідженнях було встановлено, що релігія, наприклад молитва у дітей та молоді, є найбільш корисною та поширеною стратегією подолання стресу та наслідків, пов'язаних зі стресом [184, 171]. За останніми даними соціологічних досліджень, лише 55% жителів Східної України вважають себе релігійними [127], що є набагато нижчим показником порівняно з мусульманськими чи африканськими країнами.

Все вище сказане підкреслює необхідність подальших досліджень ПТСР та супутньої, що виникли у відповідь на військову травматизацію, у різних культуральних умовах.

У цій фазі дослідження було поставлено завдання вивчити та описати причинно-наслідкові зв'язки клінічного фенотипу депресивних порушень у дітей та підлітків з ПТСР.

В основу цієї фази дослідження було покладено гіпотезу, що підлітки з ПТСР будуть мати значно вищу частоту депресій порівняно з дітьми, що зазнали травматизації та не мають ПТСР. Іншою гіпотезою було те, що діти з ПТСР будуть більш чутливі до вторинних травматичних стресорів після

внутрішнього переміщення порівняно з дітьми, які зазнали травматизації, проте не мають ПТСР.

За результатами розрахунку вибірки було встановлено, що для виявлення різниці в поширеності депресії у групах підлітків з ПТСР та без ПТСР при 80% потужності та вірогідності помилки I типу на рівні 0,05 необхідно включити до дослідження 102 підлітки (51 на групу). Розрахунки ґрунтувалися на даних щодо 40% середній поширеності депресій після травматичних подій серед дітей з ПТСР [95, 81, 161] та 15% серед дітей без ПТСР [136, 82, 161]. Враховуючи можливий рівень відмови від подальшої участі в дослідженні на рівні від 25 до 30% протягом періоду спостереження, було встановлено мінімальну кількість 70 підлітків на кожну з дослідних груп.

Після розподілу дітей до дослідних груп та первинного оцінювання (T0) всіх дітей було включено до 12-місячного спостереження з подальшою оцінкою через 6 місяців (T1) та в кінцевій точці дослідження (T2). Під час повторних обстежень діти проходили скринінг на наявність психічних розладів, оцінювалися тяжкість симптомів ПТСР, наявність депресії, її тяжкість та поширеність вторинних травматичних подій.

Події були віднесені до вторинних травматичних, якщо вони сталися після внутрішнього переміщення або були пов'язані із переміщенням та спричинили сильне почуття безнадії або соціальної відгородженості. Під час участі у дослідженні дітей, які потребували медичної допомоги, скеровували для отримання найкращої доступної медичної допомоги у громаді. На дітей не накладали жодних обмежень щодо можливих методів терапії.

#### **4.2. Результати попереднього обстеження дітей**

Для участі в дослідженні було включено 79 підлітків з ПТСР у віці 15-17 років, яких було рандомізовано до дослідної групи. Для контрольної групи було додатково рекрутовано 70 підлітків віком 15-17 років, які зазнали

травматизації, пов'язаної з військовими діями, проте не відповідали критеріям МКХ-10 для ПТСР.

Усі включені до дослідження підлітки відповідали критерію А DSM-4 для ПТСР: “ 1) особи зазнали або були свідком події або подій, які несли собою безпосередню загрозу смерті або серйозного поранення, або фізичної цілісності себе або оточуючих; 2) Реакція особи на подію включала виражений страх, безпомічність або дезорганізовану чи збуджену поведінку.” (American Psychiatric Association, 2000). Більшість підлітків пережили множинні травматичні події, пов'язані з війною (медіана = 2, діапазон = 1 - 5, міжквартильний діапазон = 2-3) і оцінювались принаймні 3 місяці (медіана = 8 місяців, діапазон = 4 - 11 місяців, міжквартильний діапазон = 6-9 місяців) після травматизації. Серед включених до дослідження підлітків, 59 (36,8%) до внутрішнього переміщення проживали в будинках, пошкоджених через військові дії, 101 (63,1%) проживали у бомбосховищах та мали обмежений доступ до їжі та чистої води, тоді як 53 (33,1%) зазнали безпосередніх бомбардувань. Більше половини 58 (36,2%) учасників чули та бачили сутички з використанням стрілецької зброї, а 86 (53,7%) бачили тіла загиблих сусідів та знайомих людей. Дванадцять (7,5%) підлітків були фізично поранені під час війни, а 29 (18,1%) мали пораненого члена первинної групи підтримки дитини. Більшість підлітків переселилися з тимчасово окупованих територій з обома батьками, проте у 63 (39,3%) з них один із батьків залишився у зоні військових дій.

Було проаналізовано відмінності у соціо-демографічних показниках та характері перенесених травматичних подій між групами порівняння. Результат порівняння наведено в таблиці 4.1.

Перед порівнянням розподіл даних у групах було перевірено на нормальність з використанням критерію Колмогорова-Смірнова.



Таблиця 4.1.

**Порівняльна характеристика соціо-демографічних показників та особливостей травматизації між дослідною та контрольною групою.**

Показник	М (SD)/ Mediane (IQR)/ n (%)		p
	ПТСП	Без-ПТСП	
Вік (роки)	15,87 (0,77)	15,86 (0,76)	> 0,05 <sup>a</sup>
Жіноча стать	38 (48,1%)	29 (41,4%)	> 0,05 <sup>c</sup>
Час з моменту травматизації, роки	8,0 (6,0-9,0)	8,0 (6,0-9,0)	> 0,05 <sup>b</sup>
Кількість пережитих травматичних подій	3,0 (2,0-4,0)	2,0 (1,0-3,0)	> 0,05 <sup>b</sup>
Особливості пережитих травматичних подій:			
- бомбардування	27 (34,1%)	20 (28,5%)	> 0,05 <sup>c</sup>
- стрільба	30 (37,9%)	24 (30,3%)	> 0,05 <sup>c</sup>
- поранення	7 (8,8%)	5 (7,1%)	> 0,05 <sup>c</sup>
- поранення батьків	17 (21,5%)	12 (17,1%)	> 0,05 <sup>c</sup>
- бачив тіла загиблих	48 (60,7%)	36 (51,4%)	> 0,05 <sup>c</sup>
- проживав у бомбосховищі	52 (65,8%)	45 (64,2%)	> 0,05 <sup>c</sup>
- зруйновано будинок	30 (37,9%)	25 (35,7%)	> 0,05 <sup>c</sup>

Примітка. <sup>a</sup> – різниця між групами була встановлена з використанням непарного Т-тесту; <sup>b</sup> - різниця між групами була встановлена з використанням тесту Манна-Вітні; <sup>c</sup> - різниця між групами була встановлена з використанням тесту  $\chi^2$ .

При попередньому аналізі підлітків із груп порівняння, які були включені до фази дослідження, не було встановлено суттєвих відмінностей у

соціо-демографічних показниках, кількості та характері перенесених травматичних подій та часу від моменту травматизації до включення у дослідження.

За результатами первинного обстеження з використанням K-SADS-PL було встановлено, що 86 підлітків відповідали критеріям МКХ-10 для ПТСП. За результатами обстеження жоден з підлітків не відповідав діагностичним критеріям для діагностики інших психічних чи поведінкових розладів.

За результатами обстежень з використанням CAPS-CA було встановлено, що середній рівень тяжкості посттравматичних симптомів у дітей був на рівні  $41,25 \pm 0,73$  балів, що відповідає помірному рівню тяжкості ПТСП. CAPS-CA продемонструвала гарну внутрішню узгодженість у дослідженні ( $\alpha = 0,81-0,87$ ).

Використання CDRS-R встановило середню тяжкість симптомів депресії на рівні  $32,6 \pm 0,26$  балів, при цьому жоден із дітей не відповідав критеріям, необхідним для діагностики депресії за МКХ-10. Рівень внутрішньої узгодженості CDRS-R у дослідженні був високим ( $\alpha = 0,89$ ).

### **4.3. Основні результати фази дослідження**

Протягом 12-місячного періоду спостереження 11 підлітків були виключені із дослідження через переїзд назад на окуповану територію. Серед них 7 підлітків були із дослідної групи та 4 підлітки із контрольної групи.

Серед підлітків, які завершили дослідження, у 26/79 молодих людей з ПТСП розвинувся депресивний епізод (32,9%), порівняно з 6/70 підлітків без ПТСП (8,5%):  $BP = 3,83$  (95% ДІ 1,67-8,78),  $p = 0,0014$ ;  $NNH = 4,108$  (8,53 - 2,7).

Отримані результати рівня поширеності депресій серед підлітків, які постраждали внаслідок військових дій, становив 21,5% і відповідав даним опублікованої літератури [92]. Однак через методичні особливості, зокрема виключення підлітків із будь-якими психічними розладами, крім ПТСП, з

цього дослідження, ймовірно, рівень розповсюдженості депресій серед постраждалих підлітків був вищим.

Описане вище також допомагає пояснити встановлений більш низький рівень коморбідності між ПТСР та депресією порівняно з останніми дослідженнями у дітей та підлітків, з опублікованими показниками коморбідності близько 50% [95, 2, 161].

Протягом року в жодного з підлітків з контрольної групи не розвинулось ПТСР. Протягом 12-місячного періоду спостереження у 36 (24,1%) підлітків спостерігалася несуйцидальна самоушкоджуюча поведінка, у 27 (18,1%) спостерігалися суїцидальні думки. Серед цих дітей 5 (3,3%) підлітків із ПТСР та коморбідною депресією були госпіталізовані до психіатричного стаціонару через високий суїцидальний ризик. Серед підлітків із коморбідним ПТСР та депресією у 3 пацієнтів спостерігалися психотичні симптоми, які покращилися при лікуванні СИЗС та розглядалися як депресія з психотичними симптомами. Інформація про об'єм та види психічної допомоги, отриманої підлітками з ПТСР в громаді, представлена в таблиці 4.2.

З даних, наведених в таблиці 4.2., можна побачити, що серед дітей з ПТСР відмічався низький рівень отриманої допомоги. Лише 37 (46,8%) підлітків з ПТСР, які були включені до дослідження, отримували регулярну психіатричну допомогу, при цьому лише 26 (32,9%) підлітків отримували психотерапевтичні втручання на основі травмо-фокусованої когнітивно-поведінкової терапії та у випадку 16 (20,25%) підлітків для терапії посттравматичних симптомів було використано медикаментозну терапію селективними інгібіторами зворотного захоплення серотоніну.

Низький рівень медичної допомоги в ряді випадків був наслідком низького рівня прихильності батьків дітей для звертання по спеціалізовану допомогу. Батьки дітей, які страждали на ПТСР, часто не зверталися для отримання допомоги через високий рівень стигматизації, навіть при

наявності пропозицій такої допомоги від волонтерських та громадських організацій.

Таблиця 4.2.

**Об'єм та види психічної допомоги, наданої в громаді підліткам з ПТСР, які були включені до дослідження, до розвитку депресії протягом 12-місячного періоду спостереження.**

Вид отриманої допомоги	%
Отримували травмо-фокусовану когнітивно-поведінкову терапію (ТФ-КПТ)	32,9%
Отримували медикаментозну терапію СІЗЗС (флуоксетин, сертралін)	20,25%
Були госпіталізовані до психіатричного стаціонару	6,3%
Загальна кількість дітей, які отримували регулярну психіатричну допомогу	46,8%

Протягом 12-місячного періоду спостереження 60 (40,26%) підлітків з обох когорт, крім вимушеного переселення, пережили ряд серйозних життєвих подій, які розцінювалися як травматичні. Вони включали відокремлення від членів групи первинної підтримки дитини, випадки травлі у школі, розлучення батьків та втрати соціального та фінансового статусу.

Серед підлітків, включених до дослідження, відмічався низький рівень відвідування школи. Фактично 45 (30,2%) підлітків протягом року не відвідували школу регулярно, що свідчило про низький рівень адаптації сімей ВПО та їх рівня невпевненості у майбутньому. За результатом порівняння рівня відвідуваності школи між двома когортами встановлено, що підлітки з ПТСР порівняно зі своїми здоровими однолітками частіше не

відвідували школу на регулярній основі,  $\chi^2(1) = 5,294$ ,  $p < 0,05$ .

Серед підлітків в обох групах порівняння відмічався високий рівень вторинних травматичних подій, які були наслідком військових дій та пов'язаного з ними переміщення, та низький рівень регулярного відвідування школи, що характерно для дітей переселенців в інших дослідженнях [80].

Для оцінки взаємозв'язку між депресією та іншими величинами було побудовано логістичну регресивну модель. Запропонована модель включала такі коваріати, як жіноча стать, наявність ПТСР, наявність вторинної травматизації та нерегулярне відвідування школи. Результати описаної регресійної моделі представлено в таблиці 4.3.

За результатами аналізу можливих факторів ризику розвитку депресії встановлено, що у дітей, які зазнали психологічної травматизації внаслідок військових дій, такі фактори, як жіноча стать та наявність ПТСР у поєднанні з нерегулярним відвідуванням школи збільшували ризик виникнення депресії.

За результатом 12-місячного періоду спостереження встановлено, що більше 80% усіх випадків депресії були в когорті підлітків з ПТСР. Було побудовано окрему логістичну регресійну модель, що пояснювала розвиток депресії серед підлітків з ПТСР. Запропонована модель включала такі коваріати, як жіноча стать, наявність вторинної травматизації, наявність отриманої допомоги у вигляді травмо-фокусованої когнітивно-поведінкової терапії та медикаментозної терапії з використанням селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну та нерегулярне відвідування школи. Результати описаної регресійної моделі представлено в таблиці 4.4.

За результатами регресійного логістичного аналізу встановлено, що вторинні травматичні події та нерегулярне відвідування школи були пов'язані з підвищеним ризиком коморбідної депресії у підлітків з ПТСР, у той час як терапія з використанням травмо-фокусованої когнітивно-поведінкової терапії зменшувала цей ризик.

Таблиця 4.3.

**Результати логістичної регресії, що прогнозує виникнення депресії у підлітків, які зазнали психологічної травми внаслідок військових дій**

Фактор ризику	Фінальна модель					
	B	СП	W	ВШ	95% ДІ	
Жіноча стать	1,049	0,501	4,378	2,85*	1,06 – 7,62	
ПТСР	1,466	0,547	7,182	4,33**	1,48 – 12,64	
Вторинна травмагізація	0,548	0,499	1,208	1,73	0,65 – 4,6	
Нерегулярне відвідування школи	2,334	0,515	20,557	10,3***	3,76 – 28,2	

Примітка.  $R^2 = 0,422$  (Nagelkerke); Модель  $\chi^2 = 47,4$ ; В – коефіцієнт регресії; СП – стандартна похибка; W = Wald статистика; ВШ = відношення шансів; ДІ = довірчий інтервал; ПТСР = посттравматичний стресовий розлад; \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$ .

Таблиця 4.4.

**Результати логістичної регресії, що прогнозує виникнення депресії у підлітків, які зазнали психологічної травми внаслідок військових дій**

Фактор ризику / захисний фактор	Фінальна модель					
	B	СП	W	ВШ	95% ДІ	
Жіноча стать	0,382	0,744	0,263	1,46	0,34 – 6,3	
Вторинна травматизація	1,895	0,718	6,963	6,65**	1,62 – 27,1	
Нерегулярне відвідування школи	2,485	0,708	12,329	12,0***	2,99 – 48,0	
ТФ-КПТ	- 2,856	1,034	7,625	0,058**	0,008 – 0,437	
СІЗЗС (флуоксетин або сертралін)	0,714	0,859	0,691	2,04	0,37 - 10,98	

Примітка.  $R^2 = 0,605$  (Nagelkerke); Модель  $\chi^2 = 55,0$ ; В – коефіцієнт регресії; СП – стандартна похибка; W= Wald статистика; ВШ = відношення шансів; ДІ = довірчий інтервал; ТФ-КПТ = травмо-фокусована когнітивно-поведінкова терапія; СІЗЗС – селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну;

\* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$ .

Серед досліджених підлітків депресія була більш поширеною серед дівчат, що підтверджувало роль жіночої статі як важливого чинника ризику розвитку депресії у підлітків, що зазнали травматизації. Ці висновки узгоджуються з іншими дослідженнями дітей, які зазнали різного виду травматичних подій [166, 2] та даних щодо розповсюдженості депресій у загальній популяції [135]. Проте, при окремому аналізі вибірки підлітків із ПТСР, роль жіночої статі як фактору ризику була незначною. Це може бути результатом недостатньої кількості підлітків при аналізі, з іншого боку, це може вказувати на те, що при високому рівні травматизації інші фактори ризику відіграють більш важливу роль.

За результатом аналізу було підтверджено роль ПТСР як фактора ризику розвитку депресії. Для пояснення взаємодії між ПТСР та депресією запропоновано різні теорії, включаючи наявність в обох розладів спільного генетичного механізму розвитку [148, 53].

З іншого боку, взаємозв'язок між ПТСР та депресією може бути обумовлений механізмом деморалізації як відповідь на хронічні захворювання [105]. За результатами дослідження було встановлено, що більшість дітей з часом демонструють поступове зниження тяжкості симптомів ПТСР, при цьому рівень тяжкості депресивних проявів продовжував збільшуватися, переважно за рахунок підлітків, які не продемонстрували покращення в симптомах ПТСР.

Більше третини всієї вибірки зазнали значної вторинної травматизації після вимушеного переселення. Незважаючи на відсутність статистично значущої ролі вторинної травматизації при розвитку подальшої депресії в повній вибірці, окремий регресійний аналіз у групі підлітків з ПТСР встановив, що вторинні травматичні події є важливим фактором ризику розвитку депресії. Цей висновок може узгоджуватися з «гіпотезою подвійного враження», а саме: підлітки, у яких внаслідок травматизації розвинувся ПТСР, також більш чутливі до ефекту від вторинних травматичних подій, в той час як підлітки без ПТСР є менш вразливими до



вторинної травматизації та до розвитку депресії відповідно. Ці висновки можуть відображати опосередкований вплив пов'язаних з ПТСР змін у стратегіях подолання та когнітивних викривленнях або упередженнях [55, 118, 147], що може призвести до катастрофізації рутинних стимулів та хроніфікації стресових реакцій [164, 95, 126].

У регресивному аналізі два фактори оцінювались як захисні. ТФ-КПТ - це високоефективна форма лікування ПТСР для підлітків, яка також має доведену ефективність у зниженні ступеню тяжкості коморбідної депресії [58]. У нашому дослідженні виявилось, що ТФ-КПТ знижує ризик розвитку депресії, що може бути наслідком поліпшення тяжкості ПТСР [95]. Це у свою чергу може бути ще одним аргументом, який підкреслює роль ПТСР як значущого фактору ризику розвитку депресії у підлітків, що зазнали травматизації внаслідок військових дій.

Іншим важливим захисним фактором була соціальна підтримка в цілому, зокрема підтримка однолітків, які є життєво важливими для нормального самопочуття підлітків і можуть полегшити симптоми ПТСР і служити захисним бар'єром для подальшого розвитку депресії [171, 128]. Підлітки, які не відвідували навчальні заклади на регулярній основі, мали вищий ризик розвитку депресії, що може бути частково пов'язано з неможливістю цих підлітків отримувати підтримку однолітків.

З іншого боку, ми не оцінювали прихильність дитини та батьків. Безпечні та міцні стосунки між дитиною та батьками є особливо важливим бар'єрним механізмом, який захищає дитину від розвитку депресії та збільшує стійкість до травматизації, що було виявлено у дослідженнях прийомних дітей [137, 160]. Окрім того, що військові дії є надзвичайно травматичними для дітей, вони впливають і на психічне здоров'я їх батьків [32]. Психічні розлади у батьків можуть впливати на обсяг наданої дітям соціальної підтримки або навіть самим стати фактором ризику дитячих інтерналізуючих розладів [99, 180]. У дослідженні біженців в Австралії було встановлено, що наявність ПТСР в опікуна була пов'язана з наявністю у

дитини вищого ризику порушення поведінки, гіперактивністю, емоційними симптомами та проблемами з однолітками [24].

Протягом 12-місячного періоду спостереження підлітки з ПТСР, які були включені до дослідження, продемонстрували значне зниження загальної тяжкості симптомів ПТСР за CAPS-CA. Зміни в тяжкості балів CAPS-CA представлені на рисунку 4.1.

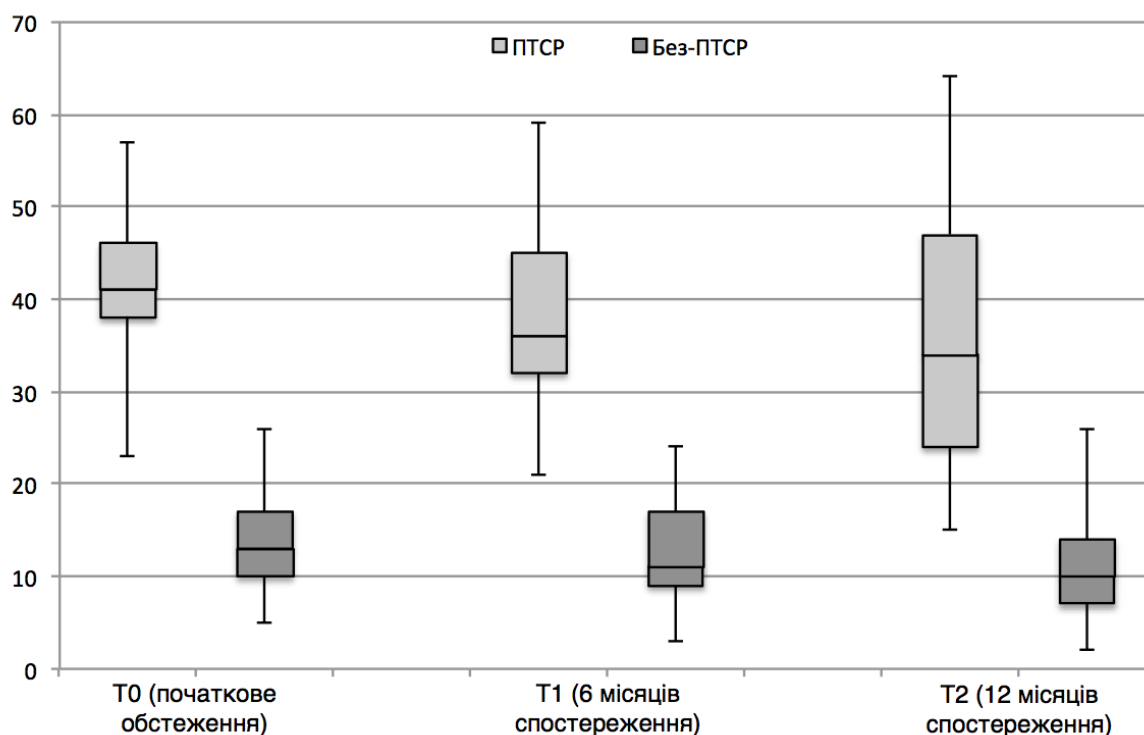


Рисунок 4.1. Зміни в загальній тяжкості симптомів ПТСР за CAPS-CA у підлітків, які були включені до дослідження.

За результатами дисперсійного аналізу (ANOVA) було встановлено значущу різницю у важкості ПТСР за CAPS-CA між часовими точками порівняння, Wilks' Lambda = 0,782, F (2, 77) = 10,708, p = 0,001. Використання апостеріорного тесту Бонферроні встановило, що тяжкість симптомів ПТСР за CAPS-CA значно знизилася від часу T0 до T1 ( $41,25 \pm 6,54$  vs  $38,6 \pm 8,45$ , p=0,001). Тяжкість симптомів ПТСР за CAPS-CA при оцінюванні у час T2

продемонструвала подальше зниження до  $35,4 \pm 12,91$ , що було статистично достовірно відмінним від тяжкості при T0 ( $p = 0,001$ ) та T1 ( $p = 0,001$ ).

Незважаючи на зменшення симптомів ПТСР, вираженість депресивних симптомів на CDRS-R демонструвала тенденцію до зростання. Зміна вираженості балів CDRS-R представлена на рисунку 4.2.

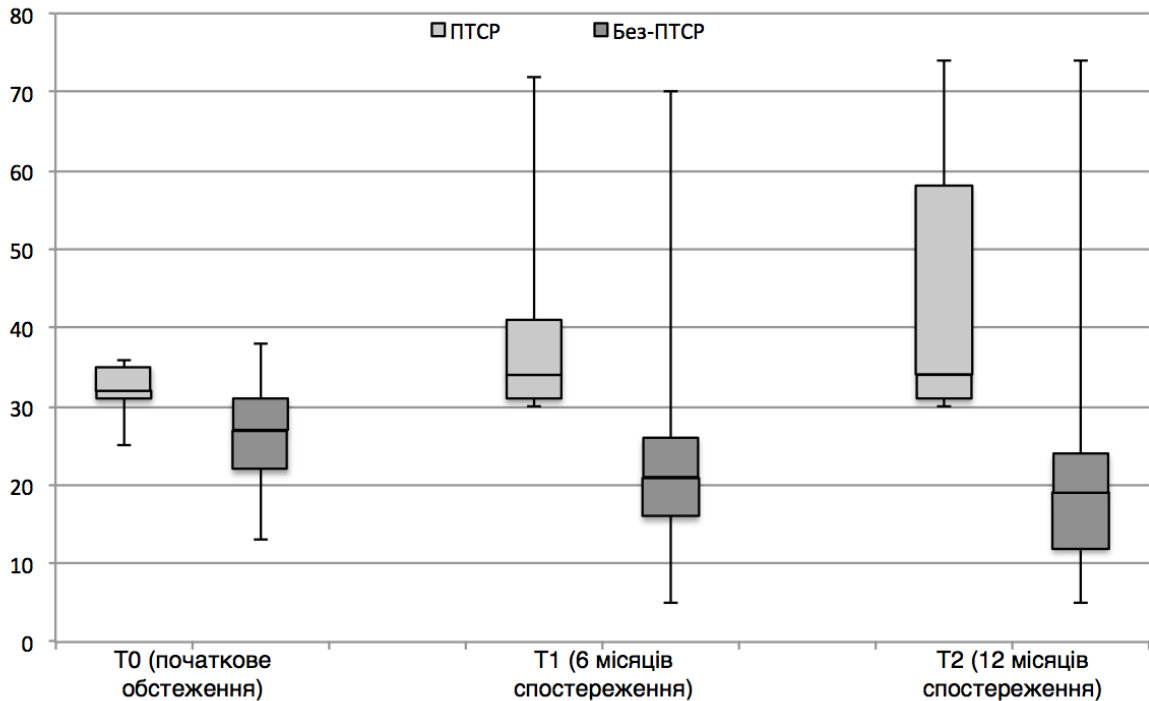


Рисунок 4.2. Зміни у загальній тяжкості симптомів депресії за CDRS-R у підлітків, які були включені до дослідження.

Результати дисперсійного аналізу (ANOVA) встановили, що ступінь вираженості CDRS-R статистично достовірно відрізняється між часовими точками порівняння, Wilks' Lambda = 0,703,  $F(2, 77) = 16,245$ ,  $p = 0,001$ . Пост-тести з корекцією Бонферроні показали, що ступінь тяжкості CDRS-R значно зросла від оцінки T0 до T1 ( $32,6 \pm 2,34$  проти  $39,2 \pm 12,03$ ,  $p = 0,001$ ). Вираженість симптомів депресії за CDRS-R при оцінці T3 зросла до  $42,17 \pm 14,84$ , що було статистично достовірно відмінним порівняно з оцінюванням при T0 ( $p = 0,001$ ) і T2 ( $p = 0,002$ ).

Нами було оцінено взаємозв'язок між тяжкістю симптомів ПТСР та депресії в різні часові проміжки. Результати оцінки представлені на рисунку 4.3.

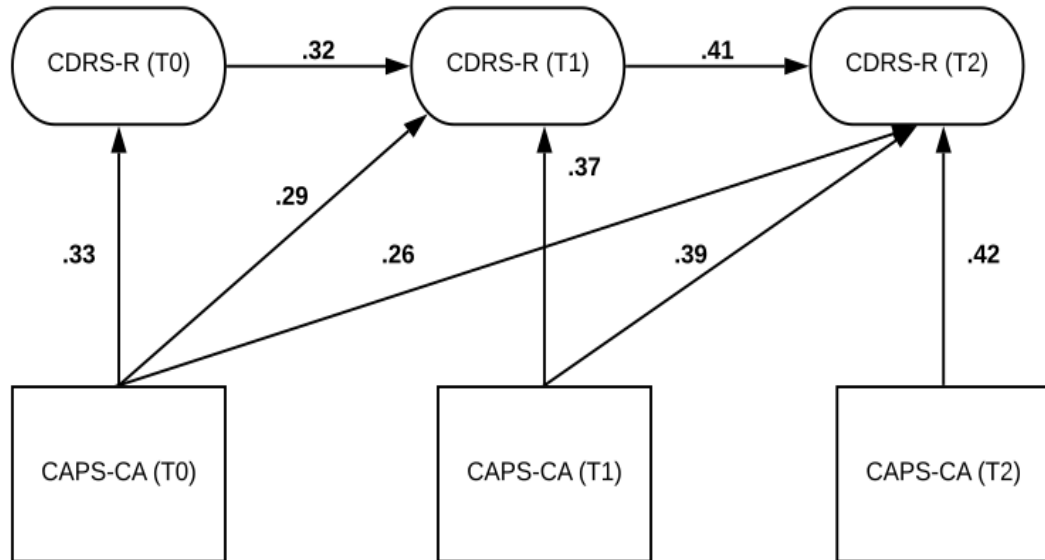


Рисунок 4.3. Взаємозв'язок між тяжкістю симптомів ПТСР за CAPS-CA та депресії за CDRS-R з поправкою на жіночу стать в різні часові проміжки дослідження.

За результатами оцінки було встановлено, що вища тяжкість симптомів депресії на момент включення до дослідження (T0) була предиктором більш високих показників тяжкості депресії через 6 місяців спостереження (T1) на рівні ( $R^2 = 0,32$ ,  $p = 0,021$ ). Вища тяжкість проявів депресії при T1 була предиктором більш високих показників депресії за CDRS-R через 12 місяців спостереження ( $R^2 = 0,41$ ,  $p = 0,006$ ). Тяжкість симптомів ПТСР за CAPS-CA у всіх часових проміжках була суттєвим предиктором тяжкості проявів симптомів депресії. Тяжкість симптомів ПТСР у T0 була предиктором тяжкості симптомів депресії у T0 ( $R^2 = 0,33$ ,  $p = 0,005$ ), тяжкості симптомів депресії у T1 ( $R^2 = 0,29$ ,  $p = 0,03$ ) та при T2 ( $R^2 = 0,26$ ,  $p = 0,034$ ). Тяжкість симптомів ПТСР за CAPS-CA у T1 була предиктором тяжкості симптомів депресії за CDRS-R у T1 ( $R^2 = 0,37$ ,  $p = 0,006$ ) та T2 ( $R^2 = 0,39$ ,  $p = 0,001$ ). Тяжкість симптомів ПТСР за CAPS-CA у

T2 була предиктором тяжкості симптомів депресії за CDRS-R у T2 ( $R^2 = 0,42$ ,  $p = 0,001$ ).

У нашому дослідженні ми встановили, що ступінь тяжкості ПТСР у підлітків із психологічною травмою внаслідок військових дій знизився з часом, тоді як вираженість депресії зростає, що було особливо виражено серед дітей із низьким рівнем одужання. При цьому вираженість симптомів ПТСР у кожній із часових точок дослідження була предиктором вираженості депресивних симптомів. Отримані результати частково підтверджуються в дослідженнях інших вчених. Висновки Lai та колеги виявили стабільність депресивних симптомів серед дітей, які продемонстрували траєкторію поганого одужання від ПТСР [95]. Хоча це дослідження не демонструвало посилення депресії з часом, це може бути результатом низького рівня тяжкості посттравматичних симптомів та значно молодшої вибірки.

В іншому дослідженні дітей, які пережили землетрус, Cheng із колегами виявили дещо протилежні результати, що депресивні та посттравматичні симптоми взаємно впливали один на одного на ранньому періоді, проте в подальшому вони встановили, що депресивні симптоми прогнозували вираженість ПТСР [33]. Така різниця може бути результатом різного методологічного підходу у нашому та дослідженні, проведеному Cheng та колегами, зокрема критеріїв виключення та особливостей вибірки.

Це дослідження має ряд обмежень. Розмір вибірки був середнім і обмежений відносно демографічно однорідною популяцією підлітків 15-17 років. Тому результати дослідження не слід узагальнювати щодо травмованих дітей з іншими демографічними особливостями. Більшість дітей із ПТСР, які були включені для участі у дослідженні, мали середній та важкий ступінь тяжкості ПТСР, що було обумовлено тим, що батьки дітей з менш вираженими симптомами не зверталися за медичною чи психологічною допомогою.

Іншим суттєвим обмеженням було те, що деякі підлітки-переселенці проводили більшу частину свого часу у постраждалих від війни регіонах,

приїжджаючи на неокуповану територію лише для отримання соціальної та фінансової допомоги. При цьому вони приховували цей факт через страх можливої втрати допомоги та фінансових виплат з боку уряду.

Таким чином, серед дітей із сімей ВПО спостерігався низький рівень соціальної адаптації, що призводило до того, що багато з них були позбавлені можливості регулярно відвідувати навчальні заклади та отримувати необхідну медичну, психологічну та соціальну допомогу. У дітей, що постраждали внаслідок військових дій, ПТСР є суттєвим фактором ризику подальшого розвитку коморбідної депресії. Такі фактори, як жіноча стать, вторинна травматизація після переміщення, відсутність достатнього рівня соціальної підтримки збільшували ризик розвитку депресії, у той час як наявність високоспеціалізованої допомоги у вигляді травмо-фокусованої когнітивно-поведінкової терапії зменшувала його. Більшість дітей з ПТСР демонструють поступове зниження важкості симптомів ПТСР з часом. Тяжкість депресивної симптоматики при цьому поступово зростає, у першу чергу за рахунок дітей, які не демонструють покращення в посттравматичних симптомах. Діти з ПТСР демонструють більшу чутливість порівняно з дітьми, що зазнали травматизації внаслідок військових дій, без ПТСР до вторинних травматичних подій, що може бути наслідком когнітивних характерних когнітивних викривлень та катастрофізації рутинних стимулів.

Матеріали даного розділу відображено в роботах:

1. Марценковський, Д. І. (2017). Клінічний поліморфізм та коморбідність психічних розладів у дітей та підлітків, що постраждали від гібридної війни на сході України. *Архів психіатрії*, (23, № 2), 91-95.
2. D.Martsenkovskyi (2016). Mental healthcare care (MHC) for children with PTSD and comorbid mental disorders (PTSD.CH) from zone of military conflict on the East of Ukraine [Abstract of *The 22nd International Association for Child and Adolescent Psychiatry and*

*Allied Professions World Congress and the 36th Annual Conference for the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry*]. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, (25, №3), 2016, p. 261-262.

3. D.Martsenkovskiy et al. (2018). Mediating role of war-related PTSD in occurrence of comorbid depression in adolescents [Abstract Book of *The 23rd International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions*], p.202, 2018.
4. Martsenkovskiy, D., Napryeyenko, O., Martsenkovskiy, I. (2020). Depression in adolescents exposed to war trauma Risk factors for development of depression in adolescents exposed to war trauma: does PTSD matter?. *GLOBAL PSYCHIATRY*, 3(2), 227-240. doi: 10.2478/gp-2020-0018

## РОЗДІЛ 5

### ТЕРАПІЯ ПТСР ТА КОМОРБІДНИХ ДЕПРЕСІЙ

#### 5.1. Обґрунтування та дизайн етапу дослідження

ПТСР у дитячому віці потребує тривалої терапії та соціальної підтримки й значно знижує якість життя в подальшому [34].

Метааналітичні дослідження вказують на ефективність низки немедикаментозних втручань, зокрема когнітивно-поведінкової терапії та десенсибілізації та репроцесуалізації рухом очей (EMDR) у дітей та підлітків з ПТСР [117, 147, 78, 51, 68]. Проте достовірність отриманих результатів є недостатня через обмеження при діагностиці ПТСР у включених до аналізу дослідженнях [68]. Дані щодо ефективності медикаментозної терапії, зокрема у дітей, залишаються обмеженими [112].

Невизначеною залишається ефективність терапії ПТСР у випадку коморбідності з іншими психічними розладами. У травмованих осіб спостерігається високий рівень коморбідності ПТСР, депресивних та тривожних розладів. Коморбідні психічні розлади, зумовлені психічною травмою ймовірно впливають на ефективність та безпечність різних терапевтичних стратегій [81, 159]. У ряді досліджень встановлено значно нижчу ефективність ТФ-КПТ та більший рівень відмови від подальшої терапії при наявності в осіб з ПТСР коморбідного депресивного розладу [78].

У когортах дорослих постраждалих, зокрема військових, для терапії травматичних розладів широко використовуються антидепресанти, зокрема селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗС) [9]. Рекомендації щодо їх використання не можуть бути перенесені в педіатричну практику, оскільки потребують не тільки доведення ефективності в когортах молодих пацієнтів, а й дослідження ризику їх використання, оскільки побічні ефекти антидепресантів (сонливість, дратівливість, надмірна рухова активність, проблеми травлення, суїцидальний ризик) у неповнолітніх можуть зустрічатися частіше [100, 103].



В Україні, враховуючи обмежені фінансові та кадрові ресурси, зокрема недостатню кількість когнітивно-поведінкових терапевтів з досвідом роботи з дітьми, фармакотерапія ПТСР та коморбідних депресивних розладів залишається одним із найбільш доступних методів допомоги та потребує подальшого вивчення.

У цій фазі дослідження порівнювали переносимість та короткотривалу та довготривалу ефективність травмо-фокусованої когнітивно-поведінкової терапії з терапією флуоксетином та плацебо у дітей з ПТСР і симптомами депресії, що постраждали від бойових дій на Сході України.

Розрахунок розміру вибірки здійснювався на основі даних середнього значення та стандартного відхилення, отриманих у пілотному кросс-секційному дослідженні [188]. За результатом розрахунку встановлено, що  $n = 31$  буде мінімальною кількістю дітей в кожній з груп порівняння необхідною для виявлення статистичної різниці з 80% потужністю при 1% рівні значущості при  $SD = 4,61$ .

Для участі в етапі дослідження було рекрутовано 154 дитини у віці від 8 до 17 років із ПТСР та симптомами депресії. Наявність ПТСР та інших коморбідних розладів було оцінено з використанням K-SADS-PL та критеріїв МКХ-10. Тяжкість посттравматичних та депресивних симптомів було оцінено з використанням “Клінічної рейтингової шкали ПТСР для дітей та підлітків” (The Clinician - Administered PTSD Scale - CAPS-CA-5) та “Рейтингової шкали депресій у дітей” (Children's Depression Rating Scale, Revised - CDRS-R) відповідно.

При розробці дизайну дослідження було враховано дані метааналітичних досліджень, про високий рівень відповіді на плацебо у дитячій та підлітковій популяції [36, 175]. Такі результати пояснювали високими очікуваннями від терапії і завищенням тяжкості симптомів при оцінюванні рандомізованих пацієнтів. З метою усунення впливу зазначених факторів передбачено плацебо-вводний період тривалістю один тиждень, під

час якого всі відібрані для дослідження діти отримували по 5 сесій короткотривалих психосоціальних втручань. По закінченні плацебо-періоду діти повторно обстежувалися (T1) з використанням CAPS-CA та CDRS-R та Оцінювання з використанням CAPS-CA та CDRS-R проводили окремо з дітьми та їх батьками. Рівень соціального функціонування дітей оцінювали з використанням шкали GAF.

Дітей, що продемонстрували зменшення тяжкості симптомів ПТСР або депресії більше ніж на 20%, розцінювали як таких, що відреагували на плацебо, та виключали із подальшого дослідження. Так само з дослідження були виключені діти, що мали значущу психологічну травму, епізоди депресії чи манії протягом часу до початку військових дій в регіоні, діти з суїцидальними думками, ознаками несуїцидальної самоушкоджуючої поведінки. Всім дітям, що пройшли плацебо-вводний період, було проведено ЕКГ-дослідження. Порушення серцевої провідності, серцеві аритмії були критеріями виключення з дослідження.

Діти, що залишилися після плацебо-вводного періоду, були порівню у випадковому порядку рандомізовані в 3 групи порівняння. Діти, включені в групу ТФ-КПТ, отримували одну сесію травмофокусованої когнітивно-поведінкової терапії тривалістю від 60 до 90 хвилин один раз на тиждень протягом 16 тижнів. Діти, включені в групу ФЛ, отримували гнучку дозу флуоксетину 20-40 мг щоденно. Діти, включені в групу КПВ, отримували плацебо-пігулки та короткотривалі психосоціальні втручання, що надавалися немедичним спеціалістом (соціальним працівником) один раз на тиждень протягом дослідження.

Оцінювання ефективності терапевтичних втручань проводилося з використанням CAPS-CA-5, CDRS-R та GAF на 8-му (T2) та на 16-му тижні дослідження (T3), після чого всі діти переходили у фазу поступового зменшення дози антидепресанту чи плацебо та припинення медичного спостереження тривалістю 2 тижні. Дизайн основного етапу дослідження представлено на рисунку 5.1.



Рисунок 5.1. Дизайн дослідження порівняння короткотривалої ефективності флуоксетина з ТФ-КПТ у дітей з ПТСР та симптомами депресії, що постраждали від бойових дій на Сході України.

Протягом дослідження проводився моніторинг побічних ефектів: на 4-му тижні всім дітям, що брали участь у дослідженні, проводили повторне ЕКГ. На 2-му, 8-му та 16-му тижнях усіх дітей обстежували на наявність суїцидальних думок та намірів, наявність несуїцидальної самоушкоджуючої поведінки.

Додатково через 6 місяців після закінчення терапії дітей, які брали участь в основному етапі дослідження, повторно обстежували з використанням K-SADS-PL та критеріїв МКХ-10. Тяжкість симптомів ПТСР та депресії оцінювали з використанням CAPS-CA та CDRS-R відповідно.

## 5.2. Характеристика вибірки та терапевтичних втручань

Середній вік включених до дослідження дітей становив  $14,2 \pm 1,8$  років. З них 71 (46%) особа була чоловічої та 83 (56%) жіночої статі. Нами було оцінено рівень освіти опікунів дітей: 90 (58,3%) мали вищу освіту, 33 (21,8%) мали спеціальну освіту та 31 (19,9%) мали середню освіту.

Соціально-демографічні показники рекрутованої для участі у дослідженні вибірки представлені в Таблиці 5.1.

Таблиця 5.1.

**Соціально-демографічна характеристика включених у дослідження дітей та підлітків, що було тимчасово переселені із зони військових дій**

Показник	M(SD)/%
Вік (в роках)	14.2 (1.8)
Стать	
- чол.	46
- жін.	54
Рівень освіти опікунів	
- вища	58,3
- спеціальна	21,8
- середня освіта	19,9

Встановлено, що батьки та опікуни дітей, які мали кращу освіту, частіше зверталися по медичну допомогу для своїх дітей, у той час як опікуни з низькою освітою відмовлялися від участі в дослідженні через стигматизацію або невпевненість у наявності захворювань у дитини.

За результатами обстежень з використанням CAPS-CA було встановлено, що середній рівень тяжкості посттравматичних симптомів у дітей був на рівні  $30,25 \pm 5,94$  балів, що відповідає помірному рівню тяжкості ПТСР. Результати оцінювання за CAPS-CA продемонстрували добру внутрішню узгодженість ( $\alpha = 0,82-0,85$ ).

При оцінюванні за CDRS-R встановлено середню важкість симптомів депресії на рівні  $51,6 \pm 13,51$  балів, при цьому 61 (39,6%) дітей відповідали повним критеріям, необхідним для діагностики депресивного епізоду за

МКХ-10. Оцінювання за CDRS-R продемонструвало високу внутрішню узгодженість ( $\alpha = 0,88$ ).

Рівень соціального функціонування дітей при оцінюванні з використанням GAF становив на рівні  $38,28 \pm 5,22$  балів, що вказувало на наявність у дітей значних проблем у принаймні кількох сферах функціонування (школа, сім'я, друзі).

Зі 154 дітей після закінчення плацебо-періоду було виключено з подальшого дослідження 37 осіб, з них – 26 як таких, що відреагували на плацебо, 9 – із ознаками інших психічних розладів або симптомів ПТСР до початку військових дій в регіоні та 2 – з порушеннями на ЕКГ. Діти, які були виключені з участі у дослідженні, були скеровані для отримання найкращої можливої допомоги у громаді.

Усіх дітей було повторно через 16 тижнів обстежено з використанням CAPS-CA, CDRS-R та GAF. Отримані дані перевірено на нормальність розподілу з використанням критерію Колмогорова-Смірнова. Результати порівнянь між терапевтичними групами представлені у таблиці 5.2.

За результатами дисперсійного аналізу (ANOVA) статистично не було встановлено значущої різниці у важкості ПТСР при оцінюванні за CAPS-CA між групами порівняння ( $F(2, 114) = 0,013, p > 0,05$ ).

За результатами порівняння важкості симптомів ПТСР за CAPS-CA у T0 з використанням тесту Краскела-Воліса не встановлено статистично значущої різниці між терапевтичними групами порівняння ( $H(2) = 3,823, p = 0,148$ ), середній ранг для групи флуоксетина становив – 59,15, для ТФ-КПТ - 51,42 та 66,42 для КПВ.

При порівнянні рівня загального функціонування за GAF у T0 з використанням тесту Краскела-Воліса не встановлено статистично значущої різниці між терапевтичними групами порівняння ( $H(2) = 1,268, p = 0,531$ ), середній ранг для групи флуоксетина становив – 54,03, для ТФ-КПТ - 61,42 та 61,55 для КПВ.

Таблиця 5.2

**Результати порівняння тяжкості симптомів ПТСР, депресії та рівня функціонування рандомізованих дітей між терапевтичними групами на момент включення до основного етапу дослідження (T0)**

	ФЛ	ТФ-КПТ	КПВ	P <sub>1-2</sub>	P <sub>1-3</sub>	P <sub>2-3</sub>
CAPS-CA-5	28,6 (26,6; 30,62)	28,5 (26,5; 30,57)	28,45 (26,65; 30,25)	0,762	0,841	0,795
T-score CDRS-R	48,45 (44,32; 52,58)	46,35 (41,87; 50,83)	50,81 (46,42; 55,2)	0,312	0,342	0,052
Рівень функціонування по GAF	37,79 (36,0; 39,59)	38,51 (36,84; 40,18)	38,54 (36,9; 40,34)	0,372	0,292	0,654

Діти, рандомізовані до різних терапевтичних груп, статистично не відрізнялися між собою за тяжкістю симптомів ПТСР, депресії або рівнем загального функціонування за GAF.

### **5.2.1. Медикаментозна терапія**

Селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну (СІЗЗС) є найбільш дослідженими лікарськими засобами, що застосовуються для терапії посттравматичного стресового розладу. Більшість доступних досліджень, проведених у дорослих популяціях, продемонстрували контрверсійні результати [76].

Пароксетин став першим і допоки єдиним СІЗЗС, рекомендованим FDA для терапії ПТСР у дорослих, проте поряд із ним широко

використовуються та можуть бути корисними такі препарати, як сертралін та флуоксетин [9].

Сьогодні ПТСР розглядають як захворювання, в основі якого лежить взаємодія генів та середовища. Одним із можливих варіантів генетичного поліморфізму є коротка алель гену 5-HTTLPR, який кодує мембрану протеїнів - транспортерів серотоніну [182].

У патогенезі ПТСР сьогодні все частіше розглядають порушення функціонування нервових контурів або рефлекторних дуг. Наукові дослідження з нейровізуалізації встановили наявність порушень функціонування в окремих структурах головного мозку у пацієнтів з ПТСР, зокрема у лімбічній системі [62].

У пацієнтів з ПТСР на фоні підвищеної активності мигдалини та острівця головного мозку спостерігають зниження активності вентромедіальної префронтальної кори головного мозку, що клінічно виражається у появі страху, симптомах реперезивання, уникання та порушеннях емоційної регуляції [62].

В основі можливого терапевтичного ефекту СІЗЗС лежить блокування механізму зворотного захоплення серотоніну зі збільшенням кількості серотоніну в пресинаптичній щілині як фронтальної кори, так і лімбічної зони, що супроводжується зменшенням активності мигдалини та збільшенням можливостей фронтальної кори інгібувати активність лімбічної кори в цілому [144].

Флуоксетин та сертралін сьогодні є єдиними СІЗЗС, які рекомендовані FDA для використання в педіатричній практиці в Україні. Флуоксетин є антидепресантом, який сьогодні має рівень доказовості А при дитячій депресії [103].

Крім селективного інгібування транспортеру серотоніну (SERT transporter), флуоксетин є антагоністом 5HT<sub>2c</sub> рецепторів, з чим пов'язують його активуючу дію, здатність зменшувати відчуття втоми, апатію та ангедонію при лікуванні депресії [152].

Діти, які були включені до терапевтичної групи лікування флуоксетином, отримували протягом дослідження гнучку дозу препарату від 20 до 40 мг. Після рандомізації призначали стартову дозу лікарського засобу (20 мг на добу вранці) протягом 2 тижнів терапії. На 2-му тижні терапії після перевірки життєво важливих показників та моніторингу побічних ефектів, за умови хорошої переносимості дозу лікарського засобу збільшували до 40 мг на добу. Діти, які на дозі у 20 мг по досягненню 14 дня терапії мали виражені побічні ефекти, продовжували отримувати 20 мг з додаванням плацебо-пігулки. Моніторинг життєво важливих показників протягом активної фази дослідження здійснювався повторно на 4-му, 8-му та 16-му тижнях терапії.

### **5.2.2. Травмофокусована когнітивно-поведінкова терапія**

ТФ-КПТ є найбільш ефективним методом втручання при терапії ПТСР. У нашому дослідженні було використано модель ТФ-КПТ, розроблену Дж. Кохен та П. Маннаріно. В основі цієї моделі ТФ-КПТ лежить принцип поступової експозиції. Кожен із компонентів терапії дозволяв дитині поступово збільшувати експозицію її травматичного досвіду [37].

Ключові компоненти терапії включали: психоосвіту, навчання батьків, навички розслаблення, навички вираження та модуляції афекту, навички когнітивного копінгу, розповідь про травму та когнітивну обробку травматичних переживань, оволодіння нагадуваннями по травму, спільні сесії дітей та батьків, підвищення відчуття безпеки та закріплення подальших траєкторій розвитку [74].

Протягом терапії кожен з компонентів втручання надавався окремо дитині та її батькам окремо в паралельних сесіях тривалістю до 45-хвилин один раз на тиждень, крім окремих сумісних дитячо-батьківських сесій.

#### ***Психоосвіта***

Психоосвіта є одним із ключових компонентів ТФ-КПТ, який розпочинається на початковому етапі терапії у вигляді стартової сесії та продовжується протягом усього часу терапії. Основною метою психоосвіти



була нормалізація реакції дитини та її опікунів на пережиті травматичні події, усвідомлення наявних у дитини типових психологічних та фізіологічних реакцій.

Для більшості дітей та їх батьків наявність характерних посттравматичних симптомів репереживання, уникання та емоційного оніміння викликали виражений дистрес та тривогу. Інформація щодо того, що ці симптоми є типовою відповіддю дітей на пережиті травматичні події, навіть у випадках, коли в дітей спостерігалася нетипова чи дизорганізована поведінка, допомогала батькам заспокоїтися і включитися до процесу надання необхідної допомоги своїм дітям.

Важливим елементом психоосвіти є надання дитині та батькам інформації щодо наявних ефективних методів терапії ПТСР. Інформація щодо отриманої ефективності лікування не лише значно підвищує рівень прихильності до терапії, а й зменшує рівень тривоги, пов'язаний з очікуванням того, що цей стан ніколи не покращиться. Інформування батьків про те, що навіть діти, які зазнали множинних травматичних переживань та мають тяжкі прояви ПТСР, добре реагують на ТФ-КПТ, значно підвищує їх впевненість та комплаєнтність.

Окрему увагу приділяли травматичним тригерам, через які в дитини виникали певні прояви порушень поведінки чи емоцій як результат автоматичних негативних думок. У більшості випадків діти та їх опікуни добре знали місця, обставини та події, які викликали неприємні травматичні спогади, проте в ряді випадків діти мали такі негативні переживання, але не розуміли, що було їх причиною.

Останнім елементом психоосвіти було надання інформації батькам та дитині щодо можливості управління наявними в дитини симптомами. Це не тільки було важливо через зменшення важкості симптомів, але й приносило відчуття впевненості в подальшій терапії, віру в те, що терапевт дослухається безпосередньо до потреб дитини та її батьків.

### ***Тренінг батьківських навичок***

Травматичні події можуть вплинути на здатність батьків підтримувати нормальну рутинну постійність і безперервність домашніх правил та власних очікувань від дітей. Це може бути особливо вираженою проблемою для батьків дітей, які не мали оптимальних батьківських навичок і до безпосередньої травматизації дитини. Навчання цих навичок було одним із важливих елементів терапії та особливо критичним у випадках, коли у відповідь на травму діти реагували вираженою агресією, дратівливістю та спалахами гніву. Оптимізація поведінки батьків дозволяла значно поліпшувати стан дитини і при переважанні у травмованих дітей симптомів інтерналізації [175].

Однією із ключових батьківських навичок, яку формували під час терапії, був функціональний аналіз. В основі функціонального поведінкового аналізу лежало вміння батьків розпізнавати, які обставини або події є попередниками або тригерами певних форм поведінки, власне вміння безпосередньо розпізнавати ці форми поведінки та оцінювати їх наслідки.

Не менш важливим було вміння правильно позитивно підкріплювати необхідні форми поведінки дитини через нагороду. Більшість людей жадає похвали або позитивної уваги. Більшість батьків упевнені в тому, що вони достатньо хвалять своїх дітей, насправді більшість батьків витрачають більше часу на критику негативної поведінки свої дітей, ніж на похвалу. При терапії для батьків робили акцент, що позитивні форми реагування на поведінку їх дітей зазвичай сприймаються як самі собою зрозумілі, при цьому вони не помічаються і не виділяються батьками. Психотерапевт надавав батькам рекомендації щодо того, як збільшити кількість похвали протягом найближчого часу та відмічати пов'язані з цим зміни в поведінці та настрої дитини.

Діти часто прагнуть направленої на них та емоційно вираженої уваги від батьків та інших осіб, при цьому вони продовжують використовувати ті форми поведінки, які дозволяють їй здобути, навіть якщо вони носять негативний характер (наприклад, протестна поведінка або крик на батьків).

За таких обставин важливим було сформувати у батьків вміння вибірково ігнорувати певні небажані форми поведінки дітей, крім тих, які несли безпосередню небезпеку, при цьому продовжуючи нагороджувати бажані форми поведінки.

Іншим дієвим підходом, направленим на переривання небажаних форм поведінки дитини та позбавлення дитини уваги, був тайм-аут. Останній полягав у поміщенні дитини в окрему кімнату з найменшою можливою кількістю сторонніх стимулів на короткий проміжок часу. При цьому діти на цей період були позбавлені усіх привілеїв (телебачення, комп'ютера, мобільного телефону тощо). Основною метою тайм-ауту було поміщення дитини в атмосферу, яка сприяла відновленню нею контролю за власними емоціями та поведінкою.

### **Навички розслаблення**

Вправи на розслаблення є ефективними підходами у зменшенні фізіологічних проявів стресу та ПТСР, які включають у себе відчуття серцебиття, м'язеву напругу, ажитацію, пітливість та інші. Вправи на розслаблення включали в перші терапевтичні сесії для того, щоб навчити дітей та їх опікунів контролювати стрес між сесіями та в контексті всієї терапії.

Направлене дихання, медитація та майндфулнес були взаємопов'язаними вправами, які дозволяли контролювати фізіологічні прояви стресу та травматичних переживань. Протягом вправи дитину навчають діафрагмального дихання та вміння при цьому відволікатися від всіх неприємних та тривожних думок, які приходили в голову.

Іншою ефективною навичкою було м'язове розслаблення, яке було ефективним для дітей, що мають труднощі із засипанням або велику кількість неприємних соматичних відчуттів. В основі вправи лежало вміння почергово розслабляти різні групи м'язів та фокусувати на цьому процесі свої думки.

### **Навички вираження та модуляції афекту**

Діти, які зазнали травми, мали труднощі з регуляцією власного афективного стану, що було наслідком болісного та негативного травматичного досвіду. Основною метою цього компоненту було навчання дітей вміння правильно ідентифікувати та виражати власні почуття.

На початкових етапах терапії цей компонент мав вигляд розмови між терапевтом та дитиною, під час якої вони ділилися своїми відчуттями щодо різних нейтральних подій. Одночасно з вмінням ідентифікувати свої почуття такі сесії мали на меті побудову з дитиною більш довірливих та відкритих терапевтичних стосунків. За наявності труднощів у дитини в ідентифікації своїх почуттів використовували інші варіанти сесій у вигляді гри або вправ: асоціації емоцій з кольорами, записуванні відомих емоцій та інші.

Протягом терапії після стабілізації стану дитини акцент вправи змінювали на відчуття, які дитина мала під час флешбеків, нічних страхів або інших симптомів, які нагадували про травму, що відіграло суттєву роль в експозиції дитини до пережитого травматичного досвіду. Уміння дитиною ідентифікувати та виражати пов'язані з травмою почуття було ключовим кроком для навчання дитини стратегій подолання цього досвіду.

У ряді випадків був ефективним підхід “зупинки думок” та “позитивного уявлення”. Зупинка думок виконувалася вербально (шляхом промовляння “стоп”, “геть з моєї голови”) або фізично (носіння гумової резинки на зап'ястку та відтягування її при потребі зупинити неприємні думки). Іншим варіантом було використання техніки “перемикач наявних каналів”, при якому під час негативних думок дитина уявно, як на телевізорі, перемикала канал на приємні та щасливі спогади або думки.

Оскільки часто порушення емоційної регуляції в дитини виникало внаслідок низькоадаптивних стратегій подолання соціальних ситуацій, у таких випадках ефективними були тренінг соціальних навичок з акцентом на формуванні проблемно-вирішуючої поведінки в дитини.

### ***Когнітивні моделі справляння***

Спроби адаптуватися та переробити травматичний досвід часто відображаються у думках дітей та їх опікунів. Когнітивний копінг включав в себе низку втручань, які використовували, щоб навчити дітей розуміти власні думки та чинити супротив їх негативним наслідкам. Вони включають навички з уміння відокремлювати і вести внутрішній діалог, уміння бачити зв'язки між відчуттями та думками, генерувати альтернативні нейтральні або позитивні думки, оцінювати взаємозв'язок між думками-відчуттями та поведінкою.

### ***Розповідь про травму***

Одним із компонентів терапевтичного втручання було створення розповіді про перенесену травму, що мала на меті розірвати зв'язок думок, нагадувань або розмов про перенесені травматичні події з переповнюючими їх негативними відчуттями, такими як жах, тривога, гнів, сором, уникання, відчуття вираженої безпомічності. Протягом 2-3 сесій дитину підтримували в тому, щоб розповісти все більше та більше подробиць пережитої травми та відчуттів, які в неї при цьому виникали. Це могло відбуватися в усній, письмовій або навіть графічній формах. Це дозволяло поступово зрозуміти, які моменти перенесеної події виявилися найбільш травмуючими елементами для дитини. Цей процес був важливим елементом десенситизації дитини до перенесених травматичних подій.

Після відтворення повноцінної розповіді про травму починали втручання, спрямовані на корекцію дисфункційних негативних думок дитини та низькоадаптивних стратегій подолання. Для цього під час повторного відтворення розповіді про травматичні події використовували техніку “сократових запитань”, що дозволяло в тандемі з дитиною змінити дисфункційні думки на більш адаптивні.

### ***Оволодіння нагадуваннями про травму***

На відміну від інших компонентів ТФ-КПТ, цей компонент був не обов'язковим та використовувався лише в дітей, які мали виражене уникання

ситуацій або стимулів, які були повністю безпечні та заважали їх подальшому нормальному розвитку.

В основі поведінки уникання в дітей лежить магічне вірування, що якщо продовжувати існуючу форму поведінки уникання, то це значно знижує ризик повторного виникнення травми.

Компонент втручання складався з декількох етапів, які включали: виявлення дисфункційних переконань, які лежали в основі поведінки уникання; формування плану дій, спрямованого на елімінацію у дитини поведінки уникання на основі поступової експозиції до тривожних стимулів; мотивування дитини та залучення батьків до виконання плану зміни поведінки уникання; безпосереднє виконання плану.

### ***Спільні дитячо-батьківські сесії***

ТФ-КПТ включала також спільні сесії для батьків та дітей, на яких вони зустрічалися разом з терапевтом з метою відпрацювання отриманих на попередніх сесіях навичок, відтворення розповіді про травму з метою більш глибокого залучення батьків до терапії, налагодження спілкування між ними та вирішення внутрішньосімейних конфліктів.

У процесі спільних дитячо-батьківських сесій терапевт поступово відсував себе на задній план, налагоджував при цьому прямий контакт дітей з їх опікунами. Останнє дозволяло батькам знову зайняти роль ключової особи, до якої дитина могла звернутися з будь-якою проблемою.

### ***Підвищення відчуття безпеки та закріплення подальших траєкторій розвитку***

Підвищення відчуття безпеки та закріплення подальшої траєкторії розвитку було останнім компонентом ТФ-КПТ. Вирішення проблем безпеки було надзвичайно важливим, особливо за наявності вірогідності повторення травматизації. В основі цього компоненту лежало навчання дітей правил, які могли завадити повторенню травматичної ситуації та/або збільшити в них відчуття контролю за ситуацією та безпеки. Вони включали переконання дитини в реалістичності повторення травми та напрацювання захисних

навичок, які включали: визначення безпечних місць та осіб, які могли забезпечити безпеку; навички, спрямовані на недопущення булінгу; вміння просити про допомогу та інші.

### **5.2.3. Короткотривалі психосоціальні втручання**

Короткотривалі психосоціальні втручання (КПВ) проводилися соціальним працівником з дітьми один раз на тиждень. Основною метою терапії було зменшення психологічного дистресу дитини та підвищення відчуття її власної безпеки [71].

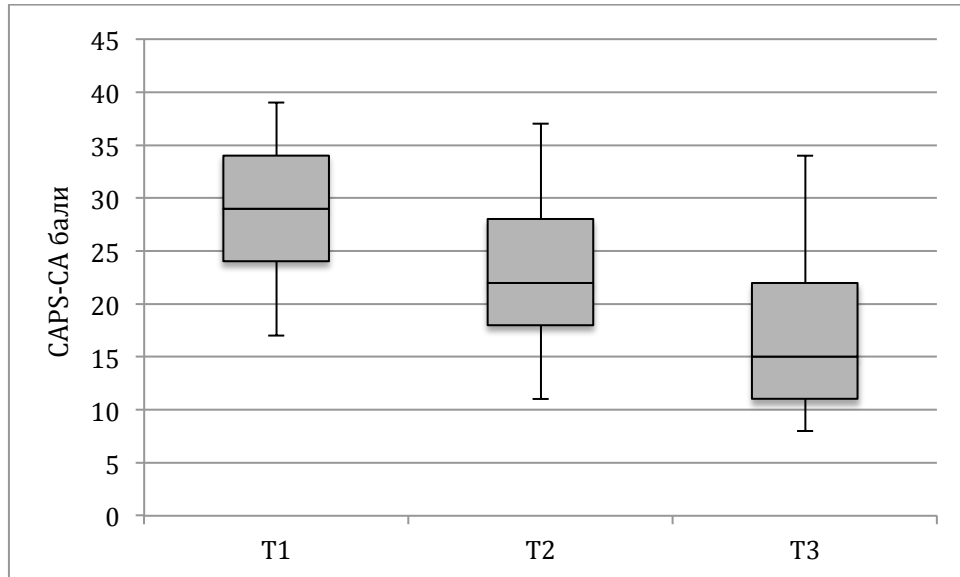
З метою покращення стану травмованих дітей до плану втручань було включено сесії, спрямовані: на психоосвіту дітей щодо основних проявів ПТСР та депресії; навчання спеціальних вправ, направлених на контроль фізіологічних проявів стресу та тривоги; тренінгу соціальних навичок; консультування, спрямоване на вирішення сімейних та шкільних конфліктів.

### **5.3. Результати проведеного плацебо-контрольованого дослідження.**

Протягом 16 тижнів терапії з дослідження були виключені 3 пацієнти: 1 пацієнт був виключений з групи, що отримувала флуоксетин на 1 тижні активної фази лікування у зв'язку з небажанням батьків продовжувати лікування внаслідок побічних ефектів (скарг на нудоту та запаморочення), ще 2 пацієнти були виключені з групи КПВ на 6-му та 8-му тижнях активної фази за бажанням батьків внаслідок відсутності очікуваного терапевтичного ефекту.

За результатом обстеження встановлено, що зниження тяжкості симптомів ПТСР за CAPS-CA та тяжкості депресії за CDRS-R протягом T1-T3 було статистично значущим в усіх групах порівняння. Попередньо всі дані були оцінені на нормальність розподілу з використанням критерію Колмогорова-Смірнова.

Встановлено значущу статистичну різницю між тяжкістю симптомів ПТСР за CAPS-CA у групі дітей, які отримували флуоксетин, за проміжок часу між T1 (M = 28,3; SD = 6,06) та T3 (M = 16,71; SD = 6,64),  $F(37)=26,787$ ,  $p=0,001$ . Зміна тяжкості проявів ПТСР у терапевтичній групі флуоксетину з часом представлена на рисунку 5.2.



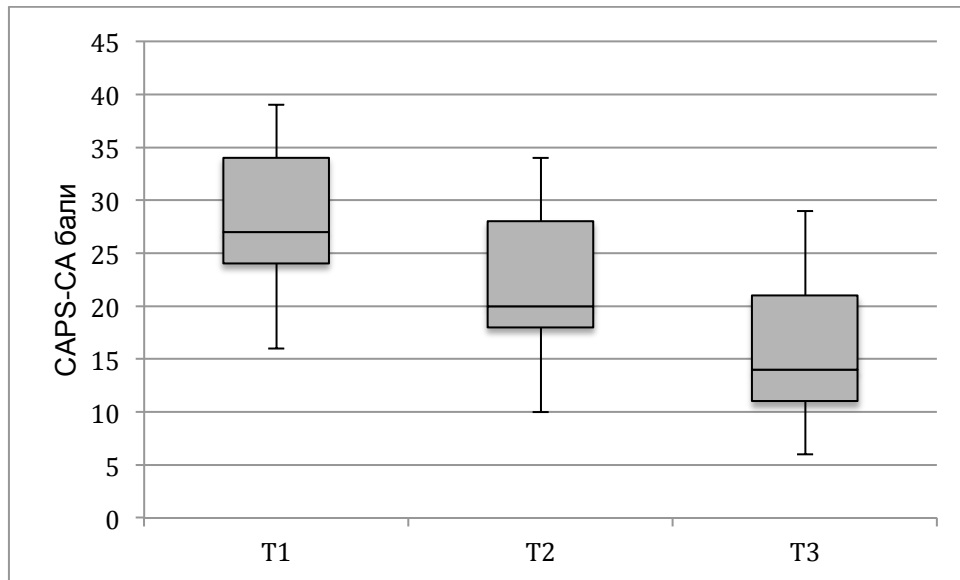
Примітка: T1 - рандомізація; T2 – 8 тижнів терапії ; T3 – 16 тижнів терапії.

Рисунок 5.2. Тяжкість проявів ПТСР за CAPS-CA у терапевтичній групі флуоксетину в різні проміжки часу.

За результатом оцінювання з використанням рангового тесту Вілкоксона було встановлено, що медіана рангів тяжкості депресії за CDRS-R у часі T1 у групі дітей, які отримували ТФ-КПТ, була вища за медіану рангів у часі T3,  $Z = 5,453$ ,  $p < 0,001$ . Зміна тяжкості проявів депресії у терапевтичній групі ТФ-КПТ з часом представлена на рисунку 5.3.

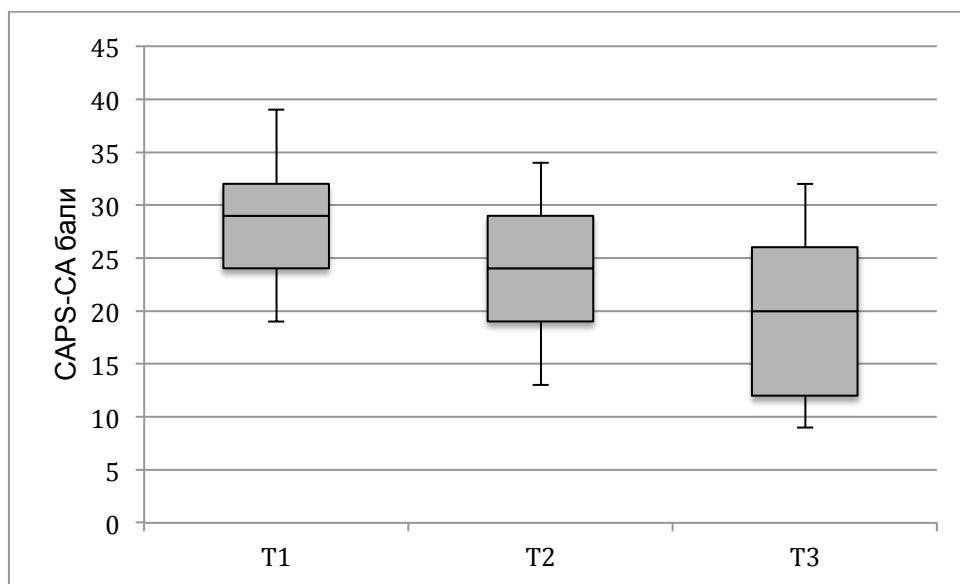
За результатом рангового тесту Вілкоксона було встановлено, що медіана рангів тяжкості депресії за CDRS-R у часі T1 у групі дітей, які отримували КПВ, була вища за медіану рангів у часі T3,  $Z = 5,450$ ,  $p < 0,001$ . Зміна тяжкості проявів депресії у терапевтичній групі КПВ протягом періоду контрольованого дослідження представлена на рисунку 5.4.





Примітка: T1 - рандомізація; T2 – 8 тижнів терапії ; T3 – 16 тижнів терапії.

Рисунок 5.3. Тяжкість проявів ПТСР за CAPS-CA у терапевтичній групі ТФ-КПТ в різні проміжки часу.

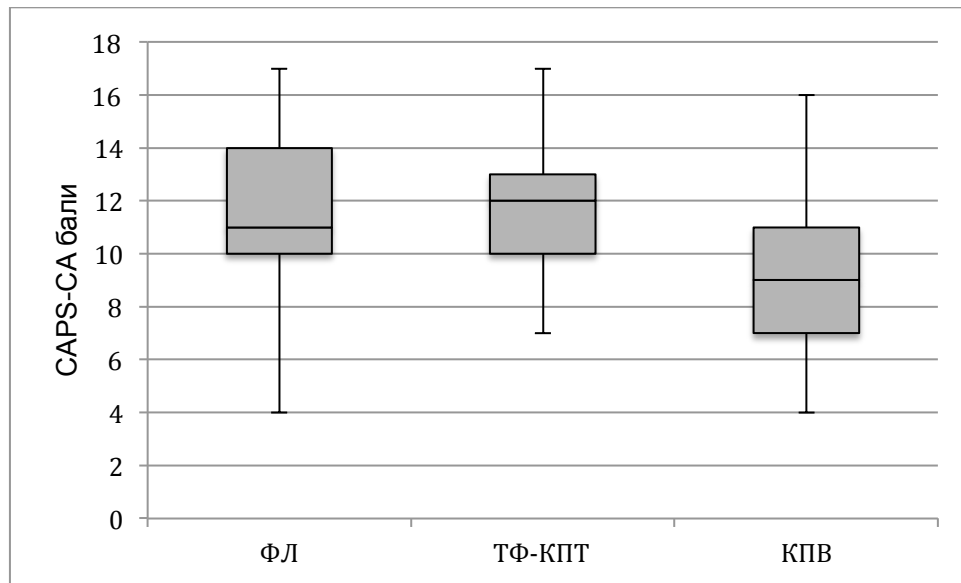


Примітка: T1 - рандомізація; T2 – 8 тижнів терапії ; T3 – 16 тижнів терапії.

Рисунок 5.4. Тяжкість проявів ПТСР за CAPS-CA у терапевтичній групі КПВ в різні проміжки часу.

Аналіз з використанням критерію Красскела-Волліса встановив наявність статистично значущої різниці у величині терапевтичного ефекту за CAPS-CA між терапевтичними групами ( $H(2) = 17,276$ ,  $p < 0,001$ , середній ранг для групи флуоксетину – 65,49, групи ТФ-КПТ – 70,58, групи КПВ – 40,94.

Результати порівняння терапевтичної ефективності симптомів ПТСР за CAPS-CA в групах порівняння представлені на рисунку 5.5.



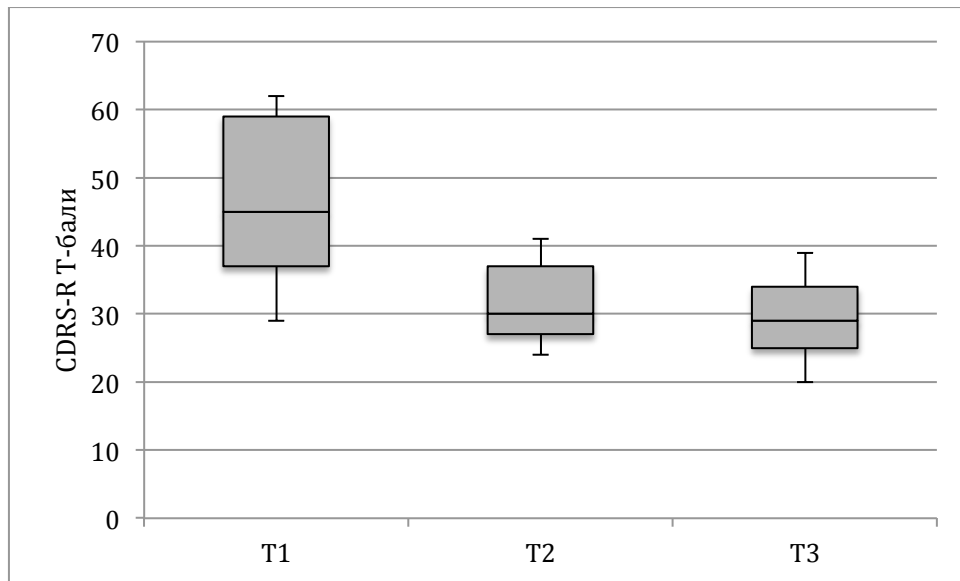
Примітка: ФЛ – група фармакотерапії флуоксетином; ТФ-КПТ – група травмо-фокусованої когнітивно-поведінкової терапії

Рисунок 5.5. Порівняння розмірів терапевтичних ефектів за CAPS-CA (різниця між базовими та кінцевими показниками) у групах з різними терапевтичними стратегіями.

Аналіз з використанням критерію U Манна-Уїтні продемонстрував, що величина терапевтичного ефекту за CAPS-CA у групі флуоксетину (медіана = 11,0) була вищою, ніж у групі дітей, які отримували КПВ (медіана = 9,0),  $U = 440,5$ ,  $p < 0,001$ . Величина терапевтичного ефекту в групі дітей, які отримували ТФ-КПТ (медіана = 12,0), була вищою, ніж у групі дітей, які отримували КПВ (медіана = 9,0),  $U = 376,0$ ,  $p < 0,001$ . Величина терапевтичного ефекту в групах дітей, які отримували флуоксетин та травмо-фокусовану когнітивно-поведінкову терапію, статистично не відрізнялася,  $U = 693,5$ ,  $p > 0,05$ .

Використання рангового тесту Вілкоксона встановило, що медіана рангів тяжкості депресії за CDRS-R у часі T1 у групі дітей, які отримували флуоксетин, була вища за медіану рангів у часі T3,  $Z = 5,447$ ,  $p < 0,001$ . Зміна

тяжкості проявів депресії у терапевтичній групі флуоксетину з часом представлена на рисунку 5.6.

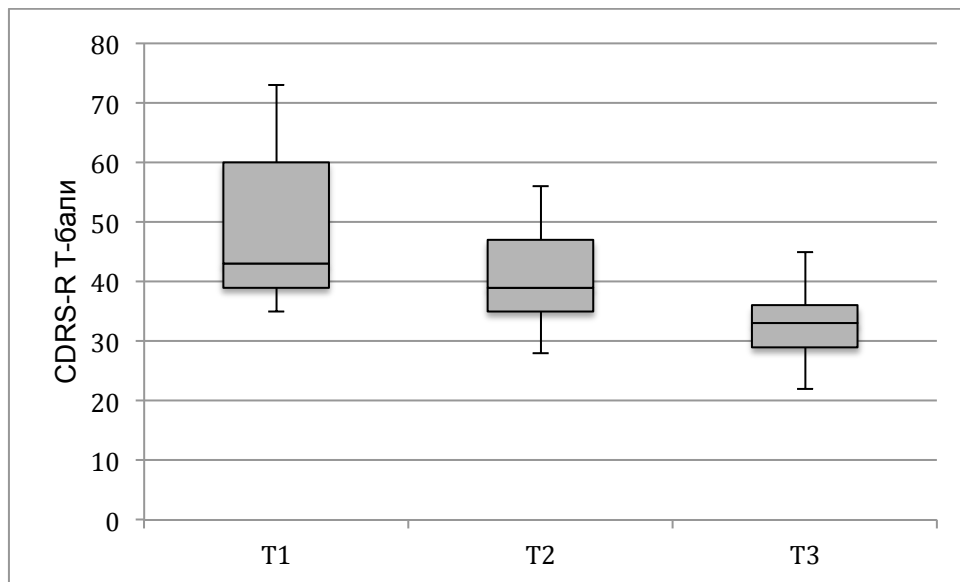


Примітка: T1 - рандомізація; T2 – 8 тижнів терапії ; T3 – 16 тижнів терапії.

Рисунок 5.6. Тяжкість проявів депресії за CDRS-R у терапевтичній групі флуоксетину в різні проміжки часу.

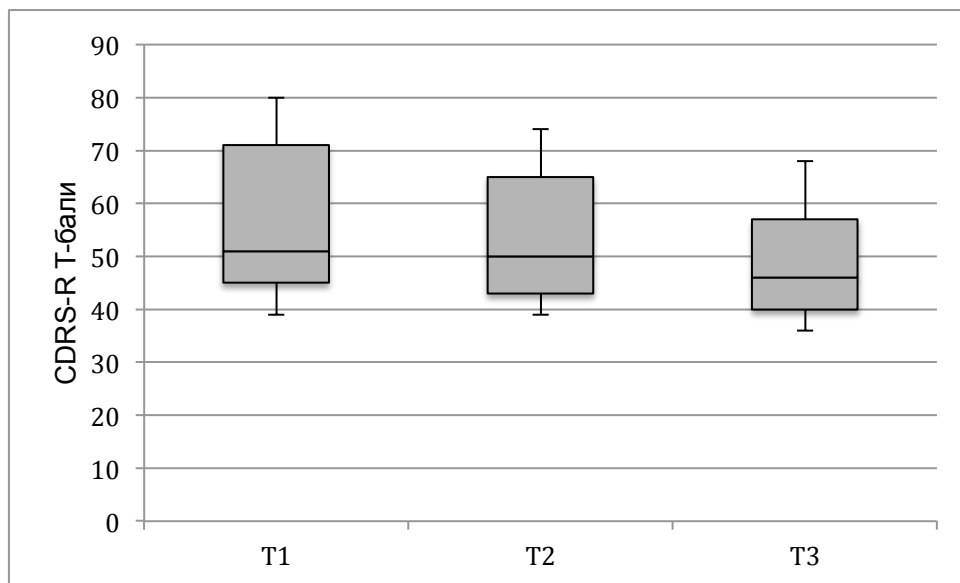
За результатом тесту Вілкоксона встановлено, що медіана рангів тяжкості депресії за CDRS-R у часі T1 у групі дітей, які отримували ТФ-КПТ, була вища за медіану рангів у часі T3,  $Z = 5,445$ ,  $p < 0,001$ . Зміна тяжкості проявів депресії у терапевтичній групі ТФ-КПТ з часом представлена на рисунку 5.7.

За результатом тесту Вілкоксона було встановлено, що медіана рангів тяжкості депресії за CDRS-R у часі T1 у групі дітей, які отримували КПВ, була вища за медіану рангів у часі T3,  $Z = 5,378$ ,  $p < 0,001$ . Зміна тяжкості проявів депресії у терапевтичній групі КПВ з часом представлена на рисунку 5.8.



Примітка: T1 - рандомізація; T2 – 8 тижнів терапії ; T3 – 16 тижнів терапії.

Рисунок 5.7. Тяжкість проявів депресії за CDRS-R у терапевтичній групі ТФ-КПТ в різні проміжки часу.

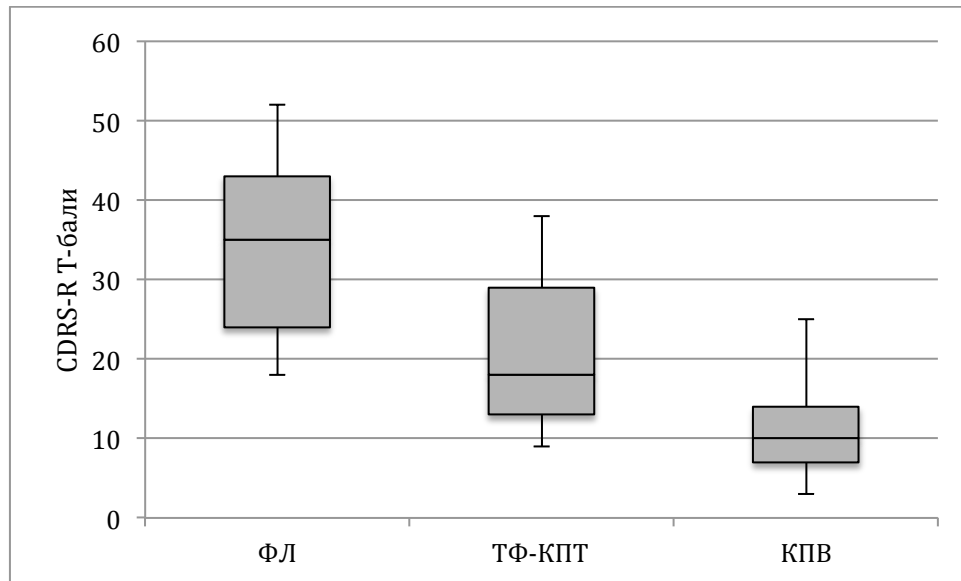


Примітка: T1 - рандомізація; T2 – 8 тижнів терапії ; T3 – 16 тижнів терапії.

Рисунок 5.8. Тяжкість проявів депресії за CDRS-R у терапевтичній групі КПВ в різні проміжки часу.

Аналіз з використанням критерію Краскела-Волліса встановив наявність статистично значущої різниці у величині терапевтичного ефекту за CDRS-R між терапевтичними групами ( $H(2) = 41,400$ ,  $p < 0,001$ , середній ранг

для групи флуоксетину – 81,37, групи ТФ-КПТ – 63,12, групи КПВ – 32,51. Результати порівняння терапевтичної ефективності симптомів депресії за CDRS-R в групах порівняння представлені на рисунку 5.9.



Примітка: Т1 - рандомізація; Т2 – 8 тижнів терапії ; Т3 – 16 тижнів терапії.

Рисунок 5.9. Порівняння розмірів терапевтичних ефектів за CDRS-R (різниця між базовими та кінцевими показниками) у групах з різними терапевтичними стратегіями.

За результатами оцінки рівня глобального функціонування за GAF на 16 тижні терапії середній показник був на рівні  $51,38 \pm 7,28$ , що відповідало помірній вираженості симптомів та труднощам у сферах функціонування.

Рівень глобального функціонування на 16 тижні терапії у групі флуоксетину ( $M=55,3 \pm 6,95$ ) був вищим за базові показники ( $M=37,79 \pm 5,53$ ),  $t(37) = 23,431$ ,  $p = 0,001$ . Рівень глобального функціонування за GAF у групі ТФ-КПТ на 16 тижні терапії ( $M=61,7 \pm 5,63$ ) був вищим за базові показники ( $M=38,51 \pm 5,15$ ),  $t(38) = 27,131$ ,  $p = 0,001$ . Рівень глобального функціонування за GAF у групі КПВ на 16 тижні терапії ( $M=46,23 \pm 6,31$ ) був вищим за базові показники ( $M=38,54 \pm 5,06$ ),  $t(36) = 19,021$ ,  $p = 0,001$ .

Використання аналізу ANOVA з поправкою Бонферроні встановило, що на 16 тижні терапії рівень глобального функціонування у дітей

статистично відрізнявся між групами порівняння,  $F(2, 111) = 20,023$ ,  $p = 0,001$ . Використання апостеріорного тесту Бонферроні встановило, що рівень глобального функціонування за GAF у дітей в групі флуоксетину ( $55,3 \pm 6,95$ ,  $p = 0,001$ ) та дітей в групі ТФ-КПТ ( $61,7 \pm 5,63$ ,  $p = 0,001$ ) значуще відрізнявся від рівня глобального функціонування у групі КПВ ( $38,54 \pm 5,06$ ). Рівень глобального функціонування у групах флуоксетину та ТФ-КПТ статистично не відрізнявся ( $p = 0,249$ ).

Найвищі результати в рівні глобального функціонування в короткостроковій перспективі продемонстрували діти, рандомізовані до терапевтичної групи ТФ-КПТ, та діти з групи флуоксетину, проте значуще покращення відмічалось і в групі КПВ. Це вказує на те, що при неможливості надання високоспеціалізованої та медикаментозної допомоги, з метою адаптації та покращення рівня глобального функціонування такі діти мають бути скеровані для надання психосоціальної підтримки.

Діти, які за 16 тижнів терапії продемонстрували зниження тяжкості симптомів зі спектру ПТСР по CAPS-CA-5 на 50% та більше, були оцінені як такі, що відповіли на лікування. За результатами дослідження не виявлено значущої різниці в кількості дітей, що відповіли на терапію з використанням різних терапевтичних стратегій: 54% у виборці тих, що отримували ТФ-КПТ, 51% з тих, що лікувалися флуоксетином. У групі КПВ, що отримували короткотривалі психосоціальні втручання, що надавалися не медичним спеціалістом (соціальним працівником), таких дітей було 26 %. Ефективність терапії СІЗС та ТФ-КПТ була порівняно однаковою, про що також свідчить кількість респондерів та нереспондерів на лікування.

При рандомізації частина дітей не відповідала критеріям для постановки діагнозу депресивного розладу, проте в них спостерігався високий рівень перекриття симптомів депресії та ПТСР. З урахуванням цього терапевтична відповідь оцінювалася на основі зміни кількості балів за CAPS-CA. Таке оцінювання дозволило провести порівняльну оцінку відповідей на терапевтичні втручання, специфічні як для ПТСР, так і для депресії.

За час дослідження середня доза флуоксетину становила 27,1(9,7) мг.

ТФ-КПТ та терапія флуоксетином продемонстрували безпечність та добру переносимість. Найчастішими побічними ефектами в групі флуоксетину були нудота та запаморочення на першому тижні прийому лікарського засобу, які виникли менше ніж у 20% (8) дітей. Протягом всього періоду дослідження жоден із дітей чи їх опікунів не вказували на суїцидальні спроби або епізоди самоушкоджуючої поведінки.

Поряд із оцінкою можливих побічних ефектів всі діти проходили моніторинг життєво важливих параметрів, який включав проведення ЕКГ на момент рандомізації до терапевтичних груп із повторним дослідженням на 4 тижні терапії. Особлива увага при цьому приділялася ЕКГ-моніторингу, оцінюванню QT інтервалу. Результати дослідження та порівнянь представлені у таблиці 5.3.

Таблиця 5.3

**Результати порівняння зміни тривалості QT інтервалу в дітей при різних терапевтичних стратегіях**

Терапевтична група	Тривалість (с.)		p
	Базовий	4-й тиждень	
Флуоксетин	0,404 ± 0,007	0,405 ± 0,009	> 0,05
ТФ-КПТ	0,405 ± 0,008	0,404 ± 0,007	> 0,05
КПВ	0,403 ± 0,007	0,403 ± 0,008	> 0,05

Примітка: ТФ-КПТ – травмофокусована когнітивно-поведінкова терапія; КПВ – короткотривалі психо-соціальні втручання.

Тривалість QT інтервалу на момент рандомізації до терапевтичних груп (M=0,407; SD = 0,016) та на 4-му тижні терапії (M=0,411; SD = 0,012) у групі флуоксетину не виявила статистично значущої різниці між часовими точками порівняння,  $t(37) = 0,113, p > 0,631$ .

У групі ТФ-КПТ тривалість QT інтервалу статистично не відрізнялася між базовим порівнянням ( $M=0,409$ ;  $SD = 0,018$ ) та після 4-х тижнів терапії ( $M=0,412$ ;  $SD = 0,014$ ),  $t(38) = 1,065$ ,  $p = 0,295$ .

У групі КПВ тривалість QT інтервалу на момент рандомізації ( $M=0,408$ ;  $SD = 0,014$ ) статистично не відрізнялася від тривалості через 4 тижні терапії ( $M=0,413$ ;  $SD = 0,011$ ),  $t(38) = 0,181$ ,  $p = 0,741$ .

За результатом ЕКГ-дослідження серед рандомізованих дітей показники тривалості QT інтервалу у всіх терапевтичних групах відповідали віковим нормам та не продемонстрували суттєвої зміни протягом терапії.

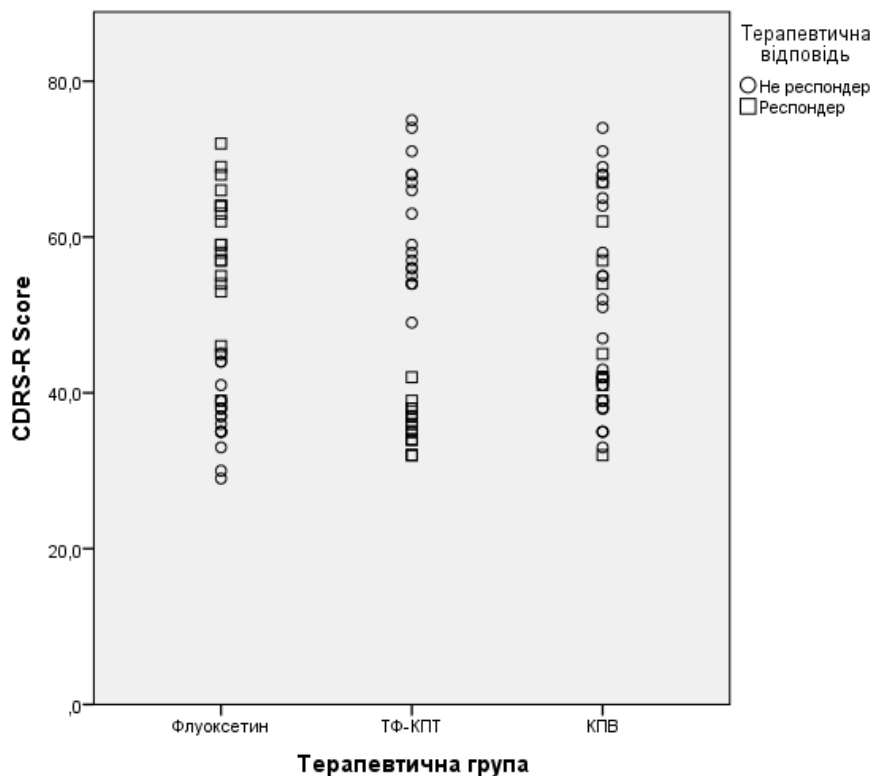


Рисунок 5.10. Розподіл респондерів та нереспондерів в терапевтичних групах в залежності від суми балів по CDRS-R.

#### 5.4. Довготривалі результати проведеного плацебо-контрольованого дослідження

Через 40 тижнів після закінчення терапевтичної фази дослідження всіх доступних дітей та підлітків було повторно обстежено з використанням CAPS-CA та CDRS-R. З останньої фази дослідження було виключено 39 осіб (12 з групи флуоксетину, 10 з групи ТФ-КПТ та 17 з групи КПВ). Кількість та



причини виключення дітей на різних фазах дослідження представлені на рисунку 5.11.

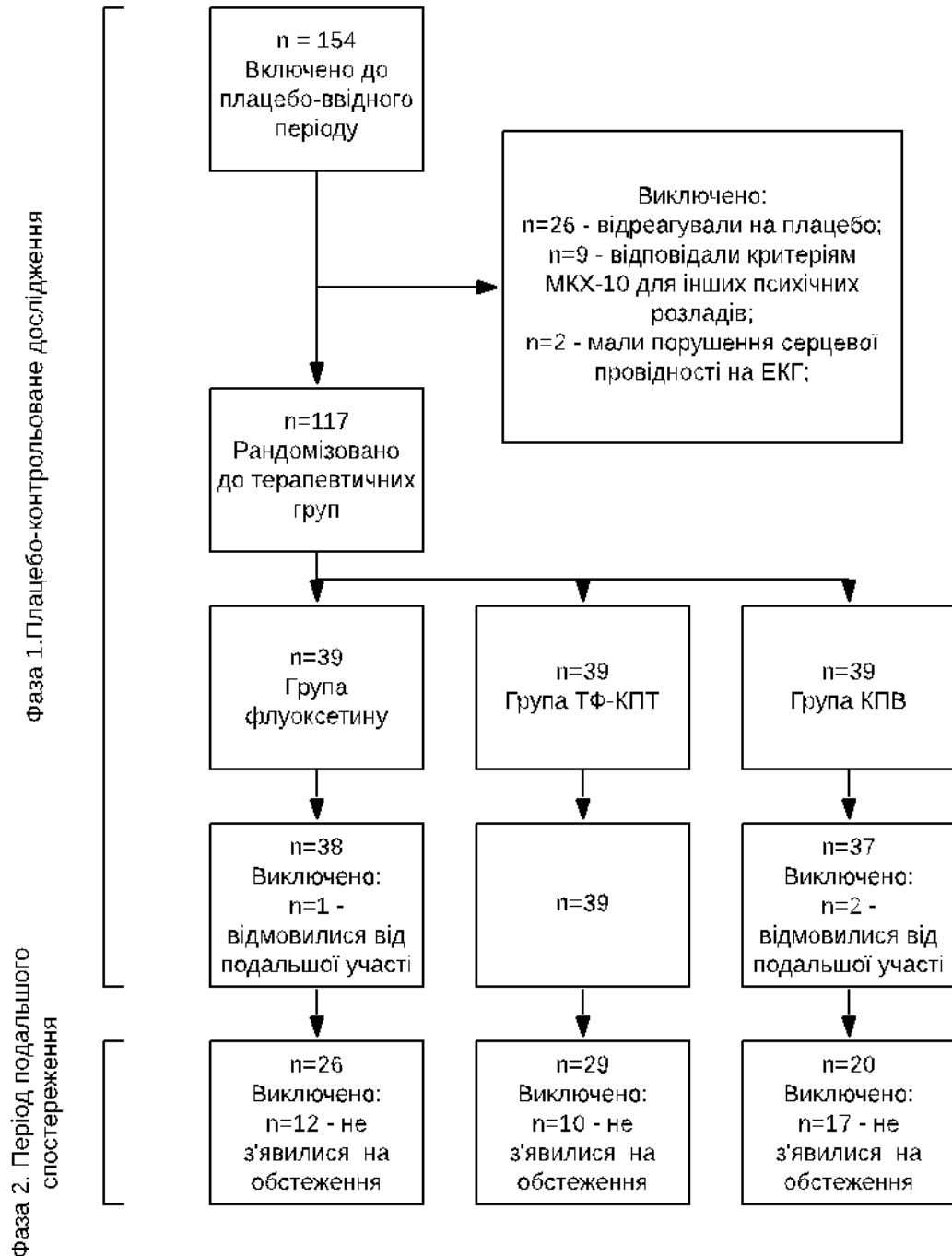


Рисунок 5.11. CONSORT діаграма.

Діти в усіх терапевтичних групах продемонстрували тенденцію до зменшення важкості симптомів ПТСР через 6 місяців після закінчення плацебо-контрольованої фази дослідження. Використання Т-тесту для

парних вибірок встановило, що в групі флуоксетину тяжкість симптомів ПТСР в часовій точці Т4 ( $16,48 \pm 6,42$ ) були статистично нижчі, ніж в Т3 ( $19,1 \pm 5,98$ ),  $p = 0,001$ . У групі ТФ-КПТ тяжкість симптомів ПТСР в часовій точці Т4 ( $11,46 \pm 5,39$ ) була статистично нижчою, ніж в Т3 ( $19,34 \pm 5,49$ ),  $p = 0,001$ . У групі КПВ важкість симптомів ПТСР в часовій точці Т4 ( $21,80 \pm 4,06$ ) була статистично нижчою, ніж в Т3 ( $24,45 \pm 4,35$ ),  $p = 0,001$ . Результати порівняння представлені у таблиці 5.4.

Таблиця 5.4

**Результати порівняння важкості симптомів ПТСР за CAPS-CA у групах порівняння між різними часовими точками.**

	Т 3	Т4	р
Група Флуоксетину	19,1 (5,98)	16,48 (6,42)	0,001
Група ТФ- КПТ	19,34 (5,49)	11,46 (5,39)	0,001
Група КПВ	24,45 (4,35)	21,80 (4,06)	0,001

Серед дітей, включених до дослідження, у всіх терапевтичних групах через 6 місяців після закінчення плацебо-контрольованої фази дослідження спостерігалися редукція депресивної симптоматики. Використання Т-тесту для парних вибірок встановило, що в групі флуоксетину тяжкість симптомів депресії в часовій точці Т4 ( $25,42 \pm 5,33$ ) була статистично нижчою, ніж в Т3 ( $31,38 \pm 6,45$ ),  $p = 0,001$ . У групі ТФ-КПТ тяжкість симптомів депресії в часовій точці Т4 ( $20,86 \pm 4,94$ ) була статистично нижчою, ніж в Т3 ( $25,93 \pm 5,06$ ),  $p = 0,001$ . У групі КПВ тяжкість симптомів депресії в часовій точці Т4 ( $39,35 \pm 8,13$ ) була статистично нижчою, ніж в Т3 ( $41,1 \pm 8,93$ ),  $p = 0,001$ . Результати порівняння представлені у таблиці 5.5.

Таблиця 5.5

**Результати порівняння тяжкості симптомів депресії за CDRS-R у  
групах порівняння між різними часовими точками**

	T 3	T4	p
Група Флуоксетину	31,38 (6,45)	25,42 (5,33)	0,001
Група ТФ- КПТ	25,93 (5,06)	20,86 (4,94)	0,001
Група КПВ	41,1 (8,93)	39,35 (8,13)	0,001

Використання аналізу ANOVA з поправкою Бонферроні встановило, що через 6 місяців після закінчення плацебо-контрольованої фази дослідження рівень тяжкості ПТСР за CAPS-CA між групами порівняння статистично відрізнявся,  $F(2, 72) = 19,245$ ,  $p = 0,001$ . Використання апостеріорного тесту Бонферроні встановило, що рівень тяжкості ПТСР за CAPS-CA у групі ТФ-КПТ ( $11,46 \pm 5,39$ ,  $p=0,005$ ) та групі флуоксетину ( $16,48 \pm 6,42$ ,  $p=0,001$ ) значуще відрізнялися від тяжкості ПТСР у групі КПВ ( $21,80 \pm 4,06$ ). Тяжкість ПТСР у групі флуоксетину статистично відрізнялася від тяжкості ПТСР у групі ТФ-КПТ ( $p=0,004$ ).

Використання аналізу ANOVA з поправкою Бонферроні встановило, що через 6 місяців після закінчення плацебо-контрольованої фази дослідження рівень тяжкості депресії за CDRS-R між групами порівняння статичтично відрізнявся,  $F(2, 72) = 56,968$ ,  $p = 0,001$ . Використання апостеріорного тесту Бонферроні встановило, що рівень тяжкості депресії за CDRS-R у групі ТФ-КПТ ( $20,86 \pm 4,94$ ,  $p=0,001$ ) та групі флуоксетину ( $25,42 \pm 5,33$ ,  $p=0,001$ ) значуще відрізнялися від тяжкості депресії у групі КПВ

(39,35 ± 8,13). Тяжкість ПТСР у групі флуоксетину статистично відрізнялася від тяжкості ПТСР у групі ТФ-КПТ (p=0,021).

Таким чином, фармакотерапія СІЗЗС (флуоксетином) та ТФ-КПТ в короткотривалій перспективі виявилися ефективними для терапії симптомів ПТСР та депресії у дітей та підлітків, які зазнали травматизації внаслідок військових дій. Терапія флуоксетином у дозі 20-40 мг на добу та травмофокусована терапія мають добру переносимість та безпечність при застосуванні. Діти з ПТСР та клінічно вираженими ознаками коморбідного депресивного розладу, порівняно з дітьми, у яких депресивні симптоми не були виражені, більш чутливі до лікування СІЗЗС. Діти та підлітки із переважанням симптомів реперезивання та уникання мають більшу чутливість до ТФ-КПТ. У довготривалій перспективі терапія ТФ-КПТ має суттєву перевагу над терапією флуоксетином чи короткотривалі психосоціальні втручання при редукції симптомів ПТСР та депресії у дітей, що зазнали травматизації. Короткотривалі психосоціальні втручання слід розглядати як терапію вибору за умови відсутності доступу / відсутності комплаєнтності та інформованої згоди у споживачів послуг та їх законних представників на психофармакотерапію та когнітивно-поведінкову терапію.

Матеріали даного розділу відображено в роботах:

1. Марценковський, Д. І. (2017). Плацебо-контрольоване дослідження порівняльної ефективності травма-фокусованої когнітивно-поведінкової терапії та флуоксетину при ПТСР із симптомами депресії у дітей та підлітків, що постраждали від гібридної війни на сході України. *Український вісник психоневрології*, (25, вип. 3), 44-48.
2. Martsenkovsky, I., Martsenkovska, I., & Martsenkovsky, D. (2015). Fluoxetine in the Treatment of Children with PTSD. In: *Abstracts of the 23rd European Congress of Psychiatry*; 2015 28-31 March; 2015 Vienna, Austria. *European Psychiatry*, 30(S1), 1-1.

3. Martsenkovskyi, D. (2016). Fluoxetine versus psychotherapy in treatment of post-traumatic stress disorder in children. In: *Abstracts of the 29-th ECNP Congress; 17-20 September 2016, Vienna, Austria. European Neuropsychopharmacology*, 2 (26), S728-S729.
4. Martsenkovskyi, D. (2015) "P. 7. d. 004 Efficacy and safety of fluoxetine in the treatment of posttraumatic stress disorder in children and adolescents." In: *Abstracts of the 28-th ECNP Congress; 29 August - 1 September 2015, Amsterdam, The Netherlands*. p. 77. *European Neuropsychopharmacology* 25 (2015): S643-S644.

## АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Актуальність та медико-соціальна значущість проблеми викликана високим рівнем психологічної травматизації дитячого населення у світі, зокрема в Україні [43, 44, 76, 85]. Депресія залишається найбільш поширеним коморбідним розладом при ПТСР. Відповідно до різних джерел, 20-70% осіб, що перенесли психотравму, страждають на депресію або мають в клінічній картині депресивні симптоми [81, 56].

Наявні дослідження свідчать про гірший клінічний перебіг, більшу тяжкість і нижчу ефективність лікування у пацієнтів із ПТСР за наявності коморбідної депресії [26, 111]. Поряд із цим було доведено, що коморбідність між ПТСР і депресією значно підвищує ризик несуйцидальної самоушкоджуючої поведінки та суїциду [50].

Терапією вибору при лікуванні ПТСР є травмофокусована когнітивно-поведінкова терапія. У той самий час особи з вираженою депресією демонстрували гірші результати та більшу частоту відмови від лікування, ніж пацієнти без депресії [78, 59, 107]. Дані щодо інших ефективних підходів до терапії ПТСР та коморбідної депресії у дітей та підлітків носять обмежений характер. Серед дорослого населення, поряд із психотерапевтичним лікуванням, широко застосовують психофармакотерапію ПТСР із використанням селективних інгібіторів зворотнього захоплення серотоніну (СІЗЗС) [9]. Проте значна кількість побічних ефектів терапії СІЗЗС та відсутність інформації щодо її ефективності та безпечності у дітей з ПТСР та коморбідною депресією викликають запитання стосовно доцільності їх застосування [155].

У науковій роботі досліджено проблему коморбідності депресій при посттравматичному стресовому розладі в дітей та підлітків. Метою роботи було підвищити ефективність діагностики, лікування та профілактики депресії в дітей та підлітків із ПТСР з урахуванням їхньої коморбідності. Для цього було проведено дослідження з дотриманням сучасних принципів

біоетики та доказової медицини у відповідності з принципами належної клінічної практики та вимог конфіденційності.

Дослідження включало написання аналітичного огляду наукових джерел з визначеної проблеми, визначення мети та завдань дослідження, об'єкта та предмета дослідження, створення методологічної бази дослідження, обґрунтування методів дослідження та їх обсягу. Основна частина дослідження складалася з трьох послідовних етапів. На I етапі було проведено крос-секційне дослідження вікових особливостей клінічних проявів посттравматичного стресового розладу (ПТСР) та депресивного розладу в дітей та підлітків з основної групи. На II етапі в ході проспективного когортного дослідження тривалістю 12 місяців було досліджено роль ПТСР та інших факторів на розвиток депресії у 86 дітей з основної групи та 74 з контрольної групи. На III етапі у 117 дітей в ході сліпого плацебо-контрольованого рандомізованого дослідження тривалістю 18 тижнів було оцінено та порівняно короткотривалу (на 16 тижні) та довготривалу (на 40 тижні) ефективність травмо-фокусованої когнітивно-поведінкової терапії, психофармакотерапії флуоксетином в дозі 20-40 мг та короткотривалих психосоціальних втручань на тяжкість посттравматичної та депресивної симптоматики. Дизайн даного дослідження був схвалений комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця.

Були розроблені критерії включення, невключення та виключення пацієнтів у дисертаційне дослідження на першому, другому та третьому етапах лікування. Критеріями включення до дослідження були: наявність пережитого травматичного досвіду, який був прямим наслідком військових дій; вік дитини від 8 до 17 років на момент включення до дослідження; наявність добровільної згоди на участь у дослідженні від обох опікунів; наявність добровільної згоди на участь у дослідженні від самої дитини, якщо вона досягла віку 14 років. Критеріями виключення із дослідження були: наявність в анамнезі дитини даних щодо попередньої психічної

травматизації, не пов'язаної з військовими діями; наявність в анамнезі дитини даних щодо перенесених раніше психічних або неврологічних розладів; наявність на момент включення до дослідження в дитини важких хронічних соматичних або неврологічних розладів; наявність в дитини на момент включення до дослідження інших психічних розладів, крім ПТСР та депресії, підтверджених за допомогою Реєстру шизофренії та афективних розладів у дітей (сьогодення та протягом життя) та критеріїв МКХ-10. Критеріями невключення на I етапі дослідження були: відсутність у дитини симптомів, достатніх для діагностики ПТСР (F43.1) за МКХ-10. Критеріями невключення на II етапі дослідження були: наявність у дитини на момент включення до дослідження інших психічних розладів, крім ПТСР, підтверджених за допомогою Реєстру шизофренії та афективних розладів у дітей (сьогодення та протягом життя) та критеріїв МКХ-10; вік менше 15 років на момент включення до етапу дослідження. Критеріями невключення на III етапі дослідження були: редукція тяжкості симптомів ПТСР та депресії більше ніж на 10% після плацебо-вводного періоду.

Застосовувалися такі методи дослідження: клініко-анамнестичний, соціально-демографічний, клініко-психопатологічний, психодіагностичний, катамнестичний, статистичні методи для обробки отриманих результатів (статистичний пакет IBM SPSS Statistics Base v.22). Для оцінювання особливостей психічної травматизації було використано Traumatic Events Screening Inventory Child version (TESI-C) (Скринінговий інструментарій травматичних подій, дитяча версія); клінічних проявів, пов'язаних з психічною травмою - The Clinician-Administered PTSD Scale (CAPS-CA) (Клінічна шкала ПТСР для дітей та підлітків); депресивних розладів – Children's Depression Rating Scale (CDRS-R) (Шкала депресивних симптомів для дітей); соматичних симптомів – Child Behavior Checklist (CBCL) (контрольної таблиці дитячої поведінки; коморбідних психічних розладів - Реєстру шизофренії та афективних розладів у дітей шкільного віку



(сьогодення та протягом життя) (K-SADS-PL) та діагностичних критеріїв МКХ-10 та DSM-IV.

У дослідження були включені 240 дітей у віці від 8 до 17 років ( $M=14,2 \pm 2,42$ ), які постраждали внаслідок військових дій на Сході України. В основну групу були включені 166 дітей із ПТСР та симптомами депресії, у контрольну 74 дитини без психічних розладів.

На першому етапі було порівняно 166 дітей віком від 8 до 17 років, які були включені до трьох груп порівняння залежно від їх віку (8–11; 12–14 та 15–17 років). При оцінюванні за CAPS-CA, важкість симптомів ПТСР у дітей старшого шкільного віку ( $40,77 \pm 6,24$ ,  $p=0,234$ ) та дітей середнього шкільного віку ( $40,27 \pm 6,23$ ,  $p=0,501$ ) не відрізнялася від важкості симптомів ПТСР у дітей молодшого шкільного віку ( $38,83 \pm 4,37$ ) та між собою ( $p=0,885$ ). Такі показники за CAPS-CA відповідали середньо-тяжкому перебігу ПТСР.

Між групами порівняння спостерігалися значущі відмінності проявів ПТСР за субшкалами. За субшкалою реперезивання травматичних подій CAPS-CA не встановлено значущих відмінностей між групами ( $H(2) = 4,883$ ,  $p = 0,087$ , середній ранг для старшої вікової групи становив – 92,03, для середньої -76,47 та 74.75 для молодшої).

За субшкалою симптомів емоційного оніміння та уникання CAPS-CA встановлена статистично значуща різниця між групами порівняння. Тяжкість симптомів емоційного оніміння та уникання була більшою в підлітків у віці 15–17 років (медіана = 13), ніж у дітей у віці 8–11 років (медіана = 11),  $p=0,001$ . Тяжкість симптомів емоційного оніміння та уникання в середній віковій групі (медіана = 12) була вищою, ніж у молодшій віковій групі (медіана = 11),  $p=0,001$  та не відрізнялася від старшої вікової групи,  $p=0,248$ .

Включені до етапу дослідження діти суттєво відрізнялися у проявах гіперреактивності. Тяжкість симптомів гіперреактивності була вища у дітей віком 8–11 років (медіана = 14), ніж у підлітків віком 15–17 років (медіана = 12),  $p=0,003$ . Тяжкість симптомів гіперреактивності між середньою віковою групою (медіана = 13), та молодшою віковою групою статистично не

відрізнялися,  $p=0,091$ . Так само статистично не відрізнялися тяжкість симптомів гіперреактивності між дітьми старшого підліткового віку і середнього підліткового віку,  $p=0,124$ .

Обстежені діти продемонстрували суттєві відмінності у вираженості симптомів депресії залежно від віку. Тяжкість депресивних симптомів була вища в групі підлітків у віці 15-17 років (медіана = 45), ніж у дітей віці 8-11 років (медіана = 32),  $p=0,001$  та вища, ніж у середній віковій групі (медіана = 38),  $p=0,001$ . Тяжкість депресивних симптомів у середній віковій групі була вища, ніж у молодшій віковій групі ( $p=0,001$ ).

При дослідженні інтерналізації клінічної картини за шкалою CBCL у дітей з ПТСР та симптомами депресії не встановлено статистично значущої різниці між групами порівняння ( $H(2) = 0,533$ ,  $p = 0,766$ , середній ранг для старшої вікової групи становив – 83,94, для середньої - 86,20 та 78,71 для молодшої). Тяжкість симптомів екстерналізації за шкалою CBCL статистично відрізнялася ( $H(2) = 24,049$ ,  $p=0,001$ , середній ранг для старшої вікової групи становив – 102,43, для середньої - 69,05 та 62,43 для молодшої). Тяжкість загальних проблем за CBCL статистично відрізнялася між групами порівняння ( $H(2) = 6,273$ ,  $p=0,044$ , середній ранг для старшої вікової групи становив – 93,13, для середньої - 76,29 та 72,58 для молодшої).

За результатами регресивного аналізу встановлено, що тяжкість симптомів інтерналізації збільшувалась у дітей з ПТСР та депресією із збільшенням віку дитини ( $p<0,001$ ) та тяжкості депресивних проявів ( $p<0,001$ ), що було особливо виражено в осіб жіночої статі ( $p<0,01$ ). Тяжкість симптомів екстерналізації збільшувалась із збільшенням віку дитини ( $p<0,01$ ) та важкості депресивних проявів ( $p<0,001$ ), що було особливо виражено серед осіб чоловічої статі ( $p<0,001$ ).

До другого етапу дослідження було включено 160 дітей віком 15-17 років, з них 86 були з основної групи та 74 з контрольної. Порівняння соціо-демографічних показників та особливостей травматизації між групами порівняння не встановило статистично значущих відмінностей ( $p>0,05$ ).

На другому етапі дисертаційного дослідження встановлено, що протягом 12 місячного періоду спостереження у 26/79 молодих людей з ПТСР розвинувся депресивний епізод (32,9%), порівняно з 6/70 підлітків без ПТСР (8,5%):  $OR = 3,83$  (95% ДІ 1,67-8,78),  $p = 0,0014$ ;  $OR = 4,108$  (8,53 - 2,7).

За результатами проведеного логістичного аналізу було встановлено, що в підлітків, які зазнали травматизації, розвиток депресії міг бути пов'язаний із наявністю ПТСР –  $OR = 4,33$  (95% ДІ 1,48 – 12,64),  $p < 0,01$ , жіночою статтю –  $OR = 2,85$  (95% ДІ 1,06 – 7,62),  $p < 0,05$  та нерегулярним відвідуванням школи –  $OR = 10,3$  (95% ДІ 3,76 – 28,2),  $p < 0,001$ . За результатами окремого логістичного аналізу встановлено, що маніфестація депресивного розладу у підлітків із ПТСР була пов'язана із наявністю вторинних травматичних факторів –  $OR = 6,65$  (95% ДІ 1,62 – 27,1),  $p < 0,01$  та нерегулярним відвідуванням школи –  $OR = 12,0$  (95% ДІ 2,99 – 48,0),  $p < 0,001$ , в той час як терапія ТФ-КПТ –  $OR = 0,058$  (95% ДІ 0,008 – 0,437) суттєво знижувала ризик розвитку депресії.

За результатами оцінювання зміни тяжкості посттравматичної симптоматики за CAPS-CA встановлена значуща різниця між часовими точками порівняння,  $Wilks' \Lambda = 0,782$ ,  $F(2, 77) = 10,708$ ,  $p = 0,001$ . Тяжкість симптоматики знижувалася від Т0 ( $41,25 \pm 6,54$ ) до Т3 ( $35,4 \pm 12,91$ ),  $p = 0,001$ , що було результатом отриманої терапії та природнього покращення тяжкості симптоматики з часом.

Незважаючи на зменшення симптомів ПТСР, вираженість депресивних симптомів при оцінюванні за CDRS-R демонструвала тенденцію до зростання,  $Wilks' \Lambda = 0,703$ ,  $F(2, 77) = 16,245$ ,  $p = 0,001$ . Тяжкість симптоматики збільшувалася від Т0 ( $32,6 \pm 2,34$ ) до Т3 ( $42,17 \pm 14,84$ ),  $p = 0,001$ , що відбувалося переважно за рахунок підлітків, які демонстрували низьку траєкторію одужання від ПТСР.

До третього етапу після проходження плацебо-вводного періоду було включено 117 дітей, які порівнювалися були рандомізовані до 3 терапевтичних груп:

психофармакотерапії флуоксетином, травмофокусованої когнітивно-поведінкової терапії та короткотривалих психосоціальних втручань.

На третьому етапі дослідження встановлено, що зниження тяжкості симптомів ПТСР після 16 тижнів терапії було статистично значущим в усіх терапевтичних групах: терапевтичний ефект флуоксетина = 12,35 (95% ДІ 10,92 – 13,79); терапевтичний ефект ТФ-КПТ = 12,15 (95% ДІ 10,82 – 13,48); терапевтичний ефект КПВ = 9,89 (95% ДІ 8,86 – 10,93). Ефективність психофармакотерапії флуоксетином та ТФ-КПТ терапії статистично відрізнялися від ефективності КПВ ( $p < 0,05$ ). Статистичної різниці в ефективності між медикаментозною та ТФ-КПТ встановлено не було ( $p > 0,05$ ).

Зниження тяжкості симптомів депресії після 16 тижнів терапії було статистично значущим в усіх терапевтичних групах: терапевтичний ефект психофармакотерапії флуоксетином = 22,85 (95% ДІ 19,43 – 26,26); терапевтичний ефект ТФ-КПТ = 16,44 (95% ДІ 13,16 – 19,71); терапевтичний ефект КПВ = 7,71 (95% ДІ 6,04 - 9,40). Терапевтичний ефект на депресивну симптоматику статистично відрізнявся між групами порівняння ( $H(2) = 41,400$ ,  $p < 0,001$ , середній ранг для групи психофармакотерапії флуоксетином – 81,37, групи ТФ-КПТ – 63,12, групи КПВ – 32,51).

За результатом дослідження з використанням GAF діти в усіх 3 групах продемонстрували суттєве покращення рівнів глобального функціонування. У групі психофармакотерапії флуоксетином рівень глобального функціонування збільшився з  $(37,79 \pm 5,53)$  до  $(55,3 \pm 6,95)$ ,  $p = 0,001$ ; у групі ТФ-КПТ збільшився від  $(38,51 \pm 5,15)$  до  $(61,7 \pm 5,63)$ ,  $p = 0,001$ ; у групі КПВ з  $(38,54 \pm 5,06)$  до  $(46,23 \pm 6,31)$ ,  $p = 0,001$ .

Травмофокусована когнітивно-поведінкова терапія та терапія флуоксетином продемонстрували безпечність та добру переносимість. Найчастішими побічними ефектами в групі психофармакотерапії флуоксетином були нудота та запаморочення на першому тижні прийому лікарського засобу, які виникли менше ніж у 20% дітей. Протягом всього

періоду дослідження жоден із дітей чи їх опікунів не вказували на суїцидальні спроби або епізоди самоушкоджуючої поведінки. За результатом ЕКГ-дослідження серед рандомізованих дітей тривалість QT інтервалу у всіх терапевтичних групах відповідала віковим нормам та не продемонструвала суттєвої зміни протягом періоду терапії ( $p > 0,05$ ).

Аналіз респондерів до терапії у групах порівняння встановив, що в групі психофармакотерапії флуоксетином переважали підлітки з клінічно значущою депресією ( $>55$  балів по CDRS-R T-Score), а в групі ТФ-КПТ пацієнти з окремими симптомами депресії (субдепресією). За результатами проведеного кореляційного аналізу було встановлено прямий пропорційний зв'язок середньої сили ( $r = 0.622$ ,  $p < 0.01$ ) між величиною терапевтичного ефекту флуоксетину за CAPS-CA та тяжкістю симптомів депресії при оцінюванні за CDRS-R, у той час як у групі ТФ-КПТ встановлено зворотно пропорційний зв'язок середньої сили ( $r = - 0.637$ ,  $p < 0.01$ ) між величиною терапевтичного ефекту когнітивно-поведінкової терапії та тяжкістю депресивних симптомів.

Діти у всіх терапевтичних групах продемонстрували тенденцію до зменшення важкості симптомів ПТСР та депресії через 6 місяців після закінчення плацебо-контрольованої фази дослідження.

У групі психофармакотерапії флуоксетином тяжкість симптомів ПТСР в часовій точці Т4 ( $16,48 \pm 6,42$ ) була статистично нижчою, ніж в Т3 ( $19,1 \pm 5,98$ ),  $p = 0,001$ . У групі ТФ-КПТ тяжкість симптомів ПТСР в часовій точці Т4 ( $11,46 \pm 5,39$ ) була статистично нижчою, ніж в Т3 ( $19,34 \pm 5,49$ ),  $p = 0,001$ . У групі КПВ тяжкість симптомів ПТСР в часовій точці Т4 ( $21,80 \pm 4,06$ ) була статистично нижчою, ніж в Т3 ( $24,45 \pm 4,35$ ),  $p = 0,001$ .

У групі психофармакотерапії флуоксетином тяжкість симптомів депресії в часовій точці Т4 ( $25,42 \pm 5,33$ ) була статистично нижчою, ніж в Т3 ( $31,38 \pm 6,45$ ),  $p = 0,001$ . У групі ТФ-КПТ тяжкість симптомів депресії в часовій точці Т4 ( $20,86 \pm 4,94$ ) була статистично нижчою, ніж в Т3 ( $25,93 \pm$

5,06),  $p = 0,001$ . У групі КПВ важкість симптомів депресії в часовій точці Т4 ( $39,35 \pm 8,13$ ) була статистично нижчою, ніж в Т3 ( $41,1 \pm 8,93$ ),  $p = 0,001$ .

Таким чином, фармакотерапія СІЗЗС (флуоксетином) та ТФ-КПТ в короткотривалій та довготривалій перспективі виявилися ефективними при терапії посттравматичного стресового розладу у дітей та підлітків, які зазнали психологічної травми внаслідок військових дій. Ефективність короткотривалих психосоціальних втручань була недостатня, що зумовлює можливість розглядати її як терапію вибору за умови відсутності доступу / комплаєнтності та інформованої згоди у споживачів послуг та їх законних представників на психофармакотерапію та когнітивно-поведінкову терапію.

Матеріали даного розділу відображено в роботах:

1. Марценковський, Д. І. (2018). Віковий поліморфізм посттравматичних стресових розладів та депресій у дітей внутрішньо переміщених осіб з окупованих територій. *Архів психіатрії*, (24, №1), 15-20.
2. Марценковський, Д. І. (2017). Клінічний поліморфізм та коморбідність психічних розладів у дітей та підлітків, що постраждали від гібридної війни на сході України. *Архів психіатрії*, (23, №2), 91-95.
3. Марценковський, Д. І. (2017). Плацебо-контрольоване дослідження порівняльної ефективності травма-фокусованої когнітивно-поведінкової терапії та флуоксетину при ПТСР із симптомами депресії у дітей та підлітків, що постраждали від гібридної війни на сході України. *Український вісник психоневрології*, (25, вип. 3), 44-48.
4. Напрєєнко, О. К., & Марценковський, Д. І. (2019). Депресії при посттравматичному стресовому розладі у дітей та підлітків, *НейроNEWS* (2, №103), 20-28.

5. Martsenkovskiy, D., Napryeyenko, O., Martsenkovsky, I. (2020). Depression in adolescents exposed to war trauma Risk factors for development of depression in adolescents exposed to war trauma: does PTSD matter?. *GLOBAL PSYCHIATRY*, 3(2), 227-240. doi: 10.2478/gp-2020-0018
6. Lorberg B, Davico C, Martsenkovskiy D, Vitiello B. Principles in using psychotropic medication in children and adolescents. In Rey JM, Martin A (eds), IACAPAP e-Textbook of Child and Adolescent Mental Health. Geneva: International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions 2019.
7. Martsenkovsky, I., Martsenkovska, I., & Martsenkovsky, D. (2015). Fluoxetine in the Treatment of Children with PTSD. In: *Abstracts of the 23rd European Congress of Psychiatry*; 2015 28-31 March; 2015 Vienna, Austria. *European Psychiatry*, 30(S1), 1-1.
8. Martsenkovskiy, D. (2016). Fluoxetine versus psychotherapy in treatment of post-traumatic stress disorder in children. In: *Abstracts of the 29-th ECNP Congress; 17-20 September 2016, Vienna, Austria. European Neuropsychopharmacology*, 2 (26), S728-S729.
9. Martsenkovskiy, D. (2015) "P. 7. d. 004 Efficacy and safety of fluoxetine in the treatment of posttraumatic stress disorder in children and adolescents." In: *Abstracts of the 28-th ECNP Congress; 29 August - 1 September 2015, Amsterdam, The Netherlands*. p. 77. *European Neuropsychopharmacology* 25 (2015): S643-S644.
10. Martsenkovskiy, D., & Martsenkovsky, I. (2013). Relationship between early childhood trauma and attention deficit hyperactivity disorder. In: *Abstracts of the 15th International Congress of ESCAP (European Society for Child and Adolescent Psychiatry)*. July 6-10, 2013; Dublin, Ireland. *European child & adolescent psychiatry* (Vol. 22, pp. S258-S258). 233 Spring st, New York, NY 10013 USA: Springer.
11. Martsenkovskiy, D., Napryeyenko O., Martsenkovsky I. (2018)

Mediating role of war-related PTSD in occurrence of comorbid depression in adolescents In: *Abstracts of the 23rd World Congress of the International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions; 23 – 27 July 2018, Prague, Czech Republic*, p. 6.

12. Martsenkovskyi D. (2016). Mental healthcare care (MHC) for children with PTSD and comorbid mental disorders (PTSD.CH) from zone of military conflict on the East of Ukraine. In: Abstract of *The 22nd International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions World Congress and the 36th Annual Conference for the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry, Calgary, Canada*; *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, (25, №3), 2016, p. 261-262.



## ВИСНОВКИ

У дисертації наведено нове вирішення актуального завдання сучасної дитячої психіатрії, а саме покращення результатів діагностики, оптимізації вибору терапії та підходів до профілактики розвитку депресій у дітей та підлітків з ПТСР.

1. Клінічний поліморфізм психічних розладів при подвійній діагностиці депресивного розладу та ПТСР характеризується вищою питомою вагою симптомів тривоги та меншою представленістю симптомів емоційного оніміння у дітей молодшого шкільного віку, порівняно з підлітками пубертатного віку, для яких притаманним було збільшення симптомів депресії та симптомів уникання.

2. У дітей, що постраждали внаслідок військових дій, ПТСР є суттєвим фактором ризику подальшого розвитку коморбідної депресії. Такі фактори, як жіноча стать, вторинна травматизація після переміщення, відсутність достатнього рівня соціальної підтримки збільшували ризик розвитку депресії, у той час як наявність високоспеціалізованої допомоги у вигляді травмо-фокусованої когнітивно-поведінкової терапії його зменшували.

3. Більшість дітей з ПТСР при проспективному дослідженні демонструють поступове зниження важкості симптомів ПТСР з часом. Тяжкість депресивної симптоматики поступово зростає, у першу чергу за рахунок дітей, які не демонструють покращення у тяжкості посттравматичних симптомів, що може розглядатися як ознака хроніфікації розладу.

4. Серед дітей, що постраждали від військових дій, спостерігався нижчий рівень соціальної адаптації, що призводило до того, що багато з них нерегулярно відвідувати навчальні заклади, не отримувати необхідну медичну, психологічну та соціальну допомогу.

5. Депресивні симптоми при клінічному фенотипі дітей з ПТСР були асоційовані з інтерналізацією і екстерналізацією клінічних проявів. При досягненні пубертатного віку серед осіб жіночої статі з ПТСР спостерігався перебіг із збільшенням питомої ваги соматичних та апатичних симптомів із тенденцією до інтерналізації проявів розладу. В осіб чоловічої статі більш властивою була тенденція до екстерналізації клінічного фенотипу ПТСР з вираженими афективними порушеннями, дратівливістю та імпульсивністю.

6. Фармакотерапія СІЗЗС (флуоксетином), травмо-фокусована когнітивно-поведінкова терапія та психосоціальні втручання у короткотривалій перспективі виявилися ефективними для терапії симптомів ПТСР та депресії в дітей та підлітків, які зазнали травматизації внаслідок військових дій. Описані моделі терапії продемонстрували добру переносимість та безпечність при застосуванні. Діти з ПТСР та клінічно вираженими ознаками коморбідного депресивного розладу, порівняно з дітьми, у яких депресивні симптоми не були виражені, продемонстрували вищу чутливість до лікування СІЗЗС. Діти та підлітки із переважанням симптомів реперезивання та уникання мали більшу чутливість до ТФ-КПТ.

7. У довготривалій перспективі терапія ТФ-КПТ продемонструвала значущо вищу за терапію флуоксетином чи психосоціальні втручання ефективність. Короткотривалі психосоціальні втручання слід розглядати як терапію вибору за умови відсутності доступу / відсутності комплаєнтності та інформованої згоди у споживачів послуг та їх законних представників на психофармакотерапію та когнітивно-поведінкову терапію.

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У дітей із посттравматичним стресовим розладом відмічається високий рівень поліморфізму психічних проявів, багато з яких перекриваються з іншими психічними розладами. Це обумовлює необхідність скринінгу таких дітей на наявність коморбідних розладів, зокрема депресій.

2. Наявність ПТСР у дітей та підлітків виступає суттєвим фактором ризику подальшого розвитку депресій. Це обумовлює необхідність періодичного скринінгу дітей та підлітків з ПТСР на наявність коморбідного депресивного розладу.

3. При терапії посттравматичного стресового розладу та коморбідної депресії в дітей та підлітків перевага у виборі терапії повинна віддаватися травмофокусованій когнітивно-поведінковій терапії при субклінічних та легких формах коморбідної депресії та фармакотерапії СІЗЗС (флуоксетином), за умови середньої та тяжкої коморбідних депресій.

4. Короткотривалі психосоціальні втручання слід розглядати як терапію вибору за умови відсутності доступу / відсутності комплаєнтності та інформованої згоди споживачів послуг та їх законних представників на психофармакотерапію та когнітивно-поведінкову терапію.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Achenbach, T. M. (1991). *Child behavior checklist/4-18*. University of Vermont, psychiatry
2. Adams, Z. W., Danielson, C. K., Sumner, J. A., McCauley, J. L., Cohen, J. R., & Ruggiero, K. J. (2015). Comorbidity of PTSD, Major Depression, and Substance Use Disorder Among Adolescent Victims of the Spring 2011 Tornadoes in Alabama and Joplin, Missouri. *Psychiatry*, 78(2), 170–185. <https://doi.org/10.1080/00332747.2015.1051448>
3. Aderka, I. M., Foa, E. B., Applebaum, E., Shafran, N., & Gilboa-Schechtman, E. (2011). Direction of influence between posttraumatic and depressive symptoms during prolonged exposure therapy among children and adolescents. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 79(3), 421.
4. Aderka, I. M., Gillihan, S. J., McLean, C. P., & Foa, E. B. (2013). The relationship between posttraumatic and depressive symptoms during prolonged exposure with and without cognitive restructuring for the treatment of posttraumatic stress disorder. *Journal of consulting and clinical psychology*, 81(3), 375.
5. Afzali, M. H., Sunderland, M., Teesson, M., Carragher, N., Mills, K., & Slade, T. (2017). A network approach to the comorbidity between posttraumatic stress disorder and major depressive disorder: The role of overlapping symptoms. *Journal of affective disorders*, 208, 490-496.
6. Alisic, E., Zalta, A. K., Van Wesel, F., Larsen, S. E., Hafstad, G. S., Hassanpour, K., & Smid, G. E. (2014). Rates of post-traumatic stress disorder in trauma-exposed children and adolescents: meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*, 204(5), 335-340.
7. American Psychiatric Association. (2013) Diagnostic and statistical manual of mental disorders, (5th ed.). Washington, DC: Author.
8. American Psychological Association, The Road to Resilience (APA, Washington, DC, 2010).

9. American Psychological Association. (2017). Clinical Practice Guideline for the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder (PTSD). *Washington, DC: APA, Guideline Development Panel for the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder in Adults*. <https://doi.org/10.1162/jocn>
10. Attanayake, V., McKay, R., Joffres, M., Singh, S., Burkle Jr, F., & Mills, E. (2009). Prevalence of mental disorders among children exposed to war: a systematic review of 7,920 children. *Medicine Conflict and Survival*, 25(1), 4-19.
11. Averill, L. A., Purohit, P., Averill, C. L., Boesl, M. A., Krystal, J. H., & Abdallah, C. G. (2017). Glutamate dysregulation and glutamatergic therapeutics for PTSD: evidence from human studies. *Neuroscience letters*, 649, 147-155.
12. Ayazi, T., Lien, L., Eide, A. H., Ruom, M. M., & Hauff, E. (2012). What are the risk factors for the comorbidity of posttraumatic stress disorder and depression in a war-affected population? A cross-sectional community study in South Sudan. *BMC Psychiatry*. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-12-175>
13. Başoğlu, M., Kiliç, C., Şalcioğlu, E., & Livanou, M. (2004). Prevalence of posttraumatic stress disorder and comorbid depression in earthquake survivors in Turkey: an epidemiological study. *Journal of traumatic stress*, 17(2), 133-141.
14. Bellis, M. D., Baum, A. S., Birmaher, B., & Ryan, N. D. (1997). Urinary catecholamine excretion in childhood overanxious and posttraumatic stress disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 821(1), 451-455.
15. Berger, R., & Gelkopf, M. (2009). School-based intervention for the treatment of tsunami-related distress in children: a quasi-randomized controlled trial. *Psychotherapy and psychosomatics*, 78(6), 364-371.
16. Berger, W., Mendlowicz, M. V., Marques-Portella, C., Kinrys, G., Fontenelle, L. F., Marmar, C. R., & Figueira, I. (2009). Pharmacologic alternatives to antidepressants in posttraumatic stress disorder: a systematic review. *Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry*, 33(2), 169-180.
17. Berlin, H. A. (2007). Antiepileptic drugs for the treatment of post-traumatic stress disorder. *Current psychiatry reports*, 9(4), 291-300.

18. Biederman, J., Petty, C. R., Spencer, T. J., Woodworth, K. Y., Bhide, P., Zhu, J., & Faraone, S. V. (2013). Examining the nature of the comorbidity between pediatric attention deficit/hyperactivity disorder and post-traumatic stress disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, *128*(1), 78-87.
19. Breslau N (2012). Epidemiology of posttraumatic stress disorder in adults. In: Beck JG, Sloan DM (eds), *The Oxford Handbook of Traumatic Stress Disorders*. Oxford University Press: New York, pp 84–97. [[Google Scholar](#)]
20. Breslau, N., Davis, G.C., Peterson, E.L., & Schultz, L. (1997). Psychiatric sequelae of posttraumatic stress disorder in women. *Archives of General Psychiatry*, *54*, 81–87. doi:10.1001/arch-psyc.1997.01830130087016
21. Breslau, N., Davis, G.C., Peterson, E.L., & Schultz, L.R. (2000). A second look at comorbidity in victims of trauma: The posttraumatic stress disorder-major depression connection. *Biological Psychiatry*, *48*, 902–909. doi:10.1016/S0006-3223(00)00933-1
22. Breslau, N., Wilcox, H. C., Storr, C. L., Lucia, V. C., & Anthony, J. C. (2004). Trauma exposure and posttraumatic stress disorder: a study of youths in urban America. *Journal of Urban Health*, *81*(4), 530-544.
23. Brown, E. J., Pearlman, M. Y., & Goodman, R. F. (2004). Facing fears and sadness: cognitive-behavioral therapy for childhood traumatic grief. *Harvard Review of Psychiatry*, *12*(4), 187-198.
24. Bryant, R. A., Edwards, B., Creamer, M., O'Donnell, M., Forbes, D., Felmingham, K. L., ... & Van Hooff, M. (2018). The effect of post-traumatic stress disorder on refugees' parenting and their children's mental health: a cohort study. *The Lancet Public Health*, *3*(5), e249-e258.
25. Butterfield, M. I., Becker, M. E., Connor, K. M., Sutherland, S., Churchill, L. E., & Davidson, J. R. T. (2001). Olanzapine in the treatment of post-traumatic stress disorder: a pilot study. *International clinical psychopharmacology*, *16*(4), 197-203.
26. Campbell, D. G., Felker, B. L., Liu, C. F., Yano, E. M., Kirchner, J. E., Chan, D., ... & Chaney, E. F. (2007). Prevalence of depression–PTSD

comorbidity: Implications for clinical practice guidelines and primary care-based interventions. *Journal of general internal medicine*, 22(6), 711-718.

27. Carr, C. P., Martins, C. M. S., Stingel, A. M., Lemgruber, V. B., & Juruena, M. F. (2013). The role of early life stress in adult psychiatric disorders: a systematic review according to childhood trauma subtypes. *The Journal of nervous and mental disease*, 201(12), 1007-1020.

28. Cary, C. E., & McMillen, J. C. (2012). The data behind the dissemination: A systematic review of trauma-focused cognitive behavioral therapy for use with children and youth. *Children and Youth Services Review*, 34(4), 748-757.

29. Catani, C., Jacob, N., Schauer, E., Kohila, M., & Neuner, F. (2008). Family violence, war, and natural disasters: A study of the effect of extreme stress on children's mental health in Sri Lanka. *BMC psychiatry*, 8(1), 33

30. Catani, C., Schauer, E., & Neuner, F. (2008). Beyond individual war trauma: domestic violence against children in Afghanistan and Sri Lanka. *Journal of Marital and Family Therapy*, 34(2), 165-176.

31. Cénat, J. M., & Derivois, D. (2015). Long-term outcomes among child and adolescent survivors of the 2010 Haitian earthquake. *Depression and Anxiety*. <https://doi.org/10.1002/da.22275>

32. Charlson, F., van Ommeren, M., Flaxman, A., Cornett, J., Whiteford, H., & Saxena, S. (2019). New WHO prevalence estimates of mental disorders in conflict settings: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30934-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30934-1)

33. Cheng, J., Liang, Y., Fu, L., & Liu, Z. (2018). Posttraumatic stress and depressive symptoms in children after the Wenchuan earthquake. *European Journal of Psychotraumatology*, 9(sup2), 1472992. <https://doi.org/10.1080/20008198.2018.1472992>

34. Chopra, M. P., Zhang, H., Kaiser, A. P., Moye, J. A., Llorente, M. D., Oslin, D. W., & Spiro, A. (2014). PTSD is a chronic, fluctuating disorder affecting

the mental quality of life in older adults. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 22(1), 86-97.

35. Cloitre, M., Koenen, K. C., Cohen, L. R., & Han, H. (2002). Skills training in affective and interpersonal regulation followed by exposure: a phase-based treatment for PTSD related to childhood abuse. *Journal of consulting and clinical psychology*, 70(5), 1067.

36. Cohen, D., Consoli, A., Bodeau, N., Purper-Ouakil, D., Deniau, E., Guile, J. M., & Donnelly, C. (2010). Predictors of placebo response in randomized controlled trials of psychotropic drugs for children and adolescents with internalizing disorders. *Journal of child and adolescent psychopharmacology*, 20(1), 39-47.

37. Cohen, J. A., & Mannarino, A. P. (2008). Trauma-focused cognitive behavioural therapy for children and parents. *Child and Adolescent Mental Health*. <https://doi.org/10.1111/j.1475-3588.2008.00502.x>

38. Cohen, J. A., & Scheeringa, M. S. (2009). Post-traumatic stress disorder diagnosis in children: challenges and promises. *Dialogues in clinical neuroscience*, 11(1), 91.

39. Cohen, J. A., Deblinger, E., Mannarino, A. P., & Steer, R. A. (2004). A multisite, randomized controlled trial for children with sexual abuse-related PTSD symptoms. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 43(4), 393-402.

40. Cohen, J. A., Mannarino, A. P., & Deblinger, E. (2006). *Treating trauma and traumatic grief in children and adolescents*. New York: Guilford Press).

41. Cohen, J. A., Mannarino, A. P., Perel, J. M., & Staron, V. (2007). A pilot randomized controlled trial of combined trauma-focused CBT and sertraline for childhood PTSD symptoms. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 46(7), 811-819.



42. Cook, A., Spinazzola, J., Ford, J., Lanktree, C., Blaustein, M., Cloitre, M., ... & Mallah, K. (2017). Complex trauma in children and adolescents. *Psychiatric annals*, 35(5), 390-398.

43. Costello, E. J., Mustillo, S., Erkanli, A., Keeler, G., & Angold, A. (2003). Prevalence and development of psychiatric disorders in childhood and adolescence. *Archives of general psychiatry*, 60(8), 837-844.

44. Craig, W., Harel-Fisch, Y., Fogel-Grinvald, H., Dostaler, S., Hetland, J., Simons-Morton, B., ... & Pickett, W. (2009). A cross-national profile of bullying and victimization among adolescents in 40 countries. *International journal of public health*, 54, 216-224.

45. Daud, A., & Rydelius, P. A. (2009). Comorbidity/overlapping between ADHD and PTSD in relation to IQ among children of traumatized/non-traumatized parents. *Journal of Attention Disorders*, 13(2), 188-196.

46. De Bellis, M. D., Keshavan, M. S., Clark, D. B., Casey, B. J., Giedd, J. N., Boring, A. M., et al. (1999). Developmental traumatology: Part II. Brain development. *Biological Psychiatry*, 45(10), 1271-1284.

47. DeRosa, R., Habib, M., Pelcovitz, D., Rathus, J., Sonnenklar, J., Ford, J., ... & Labruna, V. (2006). Structured psychotherapy for adolescents responding to chronic stress. *Unpublished manual*.

48. Dierkhising, C. B., Ko, S. J., Woods-Jaeger, B., Briggs, E. C., Lee, R., & Pynoos, R. S. (2013). Trauma histories among justice-involved youth: Findings from the National Child Traumatic Stress Network. *European journal of psychotraumatology*, 4(1), 20274.

49. Dilsaver, S. C., Benazzi, F., Akiskal, H. S., & Akiskal, K. K. (2007). Post-traumatic stress disorder among adolescents with bipolar disorder and its relationship to suicidality. *Bipolar disorders*, 9(6), 649-655.

50. Dold, M., Bartova, L., Kautzky, A., Souery, D., Mendlewicz, J., Serretti, A., ... & Kasper, S. (2017). The impact of comorbid post-traumatic stress disorder in patients with major depressive disorder on clinical features,

pharmacological treatment strategies, and treatment outcomes—Results from a cross-sectional European multicenter study. *European Neuropsychopharmacology*.

51. Donnelly, C. L., & Amaya-Jackson, L. (2002). Post-traumatic stress disorder in children and adolescents. *Pediatric Drugs*, 4(3), 159-170.

52. Draper, B., Pfaff, J. J., Pirkis, J., Snowdon, J., Lautenschlager, N. T., Wilson, I., & Almeida, O. P. (2008). Long-term effects of childhood abuse on the quality of life and health of older people: Results from the Depression and Early Prevention of Suicide in General Practice Project. *Journal of the American Geriatrics Society*, 56(2), 262-271.

53. Duncan, L., Ratanatharathorn, A., Aiello, A. et al. Largest GWAS of PTSD (N=20 070) yields genetic overlap with schizophrenia and sex differences in heritability. *Mol Psychiatry* 23, 666–673 (2018) doi:10.1038/mp.2017.77

54. Dvir, Y., Denietolis, B., & Frazier, J. A. (2013). Childhood trauma and psychosis. *Child and adolescent psychiatric clinics of North America*, 22(4), 629-641.

55. Ehlers, A., Clark, D. M., Hackmann, A., McManus, F., Fennell, M., Herbert, C., & Mayou, R. (2003). A randomized controlled trial of cognitive therapy, a self-help booklet, and repeated assessments as early interventions for posttraumatic stress disorder. *Archives of General Psychiatry*. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.60.10.1024>

56. Elbedour, S., Onwuegbuzie, A. J., Ghannam, J., Whitcome, J. A., & Hein, F. A. (2007). Post-traumatic stress disorder, depression, and anxiety among Gaza Strip adolescents in the wake of the second Uprising (Intifada). *Child Abuse & Neglect*, 31(7), 719-729.

57. Epidemiology of PTSD. *National Center for PTSD (United States Department of Veterans Affairs)*.

58. Evans, S. E., Davies, C., & DiLillo, D. (2008). Exposure to domestic violence: A meta-analysis of child and adolescent outcomes. *Aggression and violent behavior*, 13(2), 131-140.

59. Fan, F., Zhang, Y., Yang, Y., Mo, L., & Liu, X. (2011). Symptoms of posttraumatic stress disorder, depression, and anxiety among adolescents following the 2008 Wenchuan earthquake in China. *Journal of traumatic stress, 24*(1), 44-53.
60. Fazel, M., Reed, R. V., Panter-Brick, C., & Stein, A. (2012). Mental health of displaced and refugee children resettled in high-income countries: Risk and protective factors. *The Lancet*. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60051-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60051-2)
61. Fenster, R. J., Lebois, L. A. M., Ressler, K. J., & Suh, J. (2018). Brain circuit dysfunction in post-traumatic stress disorder: from mouse to man. *Nature Reviews Neuroscience*. <https://doi.org/10.1038/s41583-018-0039-7>
62. Fletcher, S., Creamer, M., & Forbes, D. (2010). Preventing post traumatic stress disorder: are drugs the answer?. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry, 44*(12), 1064-1071.
63. Flory, J. D., & Yehuda, R. (2015). Comorbidity between post-traumatic stress disorder and major depressive disorder: alternative explanations and treatment considerations. *Dialogues in clinical neuroscience, 17*(2), 141.
64. Freedman, R., Lewis, D. A., Michels, R., Pine, D. S., Schultz, S. K., Tamminga, C. A., ... & ShROUT, P. E. (2013). The initial field trials of DSM-5: new blooms and old thorns.
65. Friedman, M. J. (2013). Finalizing PTSD in DSM-5: Getting here from there and where to go next. *Journal of Traumatic Stress, 26*(5), 548-556.
66. Geltman, P. L., Grant-Knight, W., Mehta, S. D., Lloyd-Travaglini, C., Lustig, S., Landgraf, J. M., & Wise, P. H. (2005). The "Lost Boys of Sudan": Functional and behavioral health of unaccompanied refugee minors resettled in the United States. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine*. <https://doi.org/10.1001/archpedi.159.6.585>
67. Gene-Cos, N. (2006). Post-traumatic stress disorder: The management of PTSD in adults and children in primary and secondary care. *The Psychiatrist, 30*(9), 357-357.

68. Gillies D, Maiocchi L, Bhandari AP, Taylor F, Gray C, O'Brien L. Psychological therapies for children and adolescents exposed to trauma. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 10. Art. No.: CD012371. DOI: 10.1002/14651858.CD012371.

69. Gillies, D., Taylor, F., Gray, C., O'brien, L., & D'abrew, N. (2013). Psychological therapies for the treatment of post-traumatic stress disorder in children and adolescents. *Evidence-Based Child Health: A Cochrane Review Journal*, 8(3), 1004-1116.

70. Green, J. G., McLaughlin, K. A., Berglund, P. A., Gruber, M. J., Sampson, N. A., Zaslavsky, A. M., & Kessler, R. C. (2010). Childhood adversities and adult psychiatric disorders in the national comorbidity survey replication I: associations with first onset of DSM-IV disorders. *Archives of general psychiatry*, 67(2), 113-123.

71. Gupta, L., & Zimmer, C. (2008). Psychosocial intervention for war-affected children in Sierra Leone. *British Journal of Psychiatry*. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.107.038182>

72. Havens, J. F., Gudiño, O. G., Biggs, E. A., Diamond, U. N., Weis, J. R., & Cloitre, M. (2012). Identification of trauma exposure and PTSD in adolescent psychiatric inpatients: An exploratory study. *Journal of traumatic stress*, 25(2), 171-178.

73. Holt, S., Buckley, H., & Whelan, S. (2008). The impact of exposure to domestic violence on children and young people: A review of the literature. *Child abuse & neglect*, 32(8), 797-810.

74. Howard A. Paul (2017) *Treating Trauma and Traumatic Grief in Children and Adolescents (2nd Ed.)* by J. A. Cohen, A. P. Mannarino, & E. Deblinger, *Child & Family Behavior Therapy*, 39:4, 318-324, DOI: [10.1080/07317107.2017.1375719](https://doi.org/10.1080/07317107.2017.1375719)

75. Husain, S. A., Allwood, M. A., & Bell, D. J. (2008). The relationship between PTSD symptoms and attention problems in children exposed to the Bosnian war. *Journal of Emotional and Behavioral Disorders*, 16(1), 52-62.

76. Ipser, J. C., & Stein, D. J. (2012). Evidence-based pharmacotherapy of post-traumatic stress disorder (PTSD). *International Journal of Neuropsychopharmacology*. <https://doi.org/10.1017/S1461145711001209>
77. Itani, L., Haddad, Y. C., Fayyad, J., Karam, A., & Karam, E. (2014). Childhood adversities and traumata in Lebanon: a national study. *Clinical practice and epidemiology in mental health: CP & EMH*, 10, 116.
78. Jensen, T. K., Holt, T., & Ormhaug, S. M. (2017). A follow-up study from a multisite, randomized controlled trial for traumatized children receiving TF-CBT. *Journal of abnormal child psychology*, 1-11.
79. Johansson, P., & Kempf-Leonard, K. (2009). A gender-specific pathway to serious, violent, and chronic offending? Exploring Howell's risk factors for serious delinquency. *Crime & Delinquency*, 55(2), 216-240.
80. Joshi, P. T., & Fayyad, J. A. (2015). Displaced children: the psychological implications. *Child and adolescent psychiatric clinics of North America*, 24(4), 715-730.
81. Kar, N., & Bastia, B. K. (2006). Post-traumatic stress disorder, depression and generalised anxiety disorder in adolescents after a natural disaster: a study of comorbidity. *Clinical Practice and Epidemiology in Mental Health*, 2(1), 17.
82. Karam, E. G., Fayyad, J., Karam, A. N., Melhem, N., Mneimneh, Z., Dimassi, H., & Tabet, C. C. (2014). Outcome of depression and anxiety after war: a prospective epidemiologic study of children and adolescents. *Journal of traumatic stress*, 27(2), 192-199.
83. Kassam-Adams, N., Felipe García-España, J., Marsac, M. L., Kohser, K. L., Baxt, C., Nance, M., & Winston, F. (2011). A pilot randomized controlled trial assessing secondary prevention of traumatic stress integrated into pediatric trauma care. *Journal of traumatic stress*, 24(3), 252-259.
84. Kaufman, J., Birmaher, B., Brent, D., Rao, U., Flynn, C., Moreci, P., ... Ryan, N. (1997). Schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children-present and lifetime version (K-SADS-PL): Initial reliability and

validity data. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. <https://doi.org/10.1097/00004583-199707000-00021>

85. Keeshin, B. R., & Strawn, J. R. (2009). Risperidone treatment of an adolescent with severe posttraumatic stress disorder. *Annals of Pharmacotherapy*, 43(7-8), 1374-1374.

86. Kenardy, J., Thompson, K., Le Brocque, R., & Olsson, K. (2008). Information–provision intervention for children and their parents following pediatric accidental injury. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 17(5), 316-325.

87. Kessler R, McLaughlin K, Green J, *et al.* Childhood adversities and adult psychopathology in the WHO World Mental Health Surveys. *Brit J Psych* 2010; 197: 378-85.

88. Kessler RC, Berglund P, Demler O *et al.* (2005) Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the national comorbidity survey replication. *Arch Gen Psychiatr* 62, 593–602.

89. Kessler, R. C., Galea, S., Gruber, M. J., Sampson, N. A., Ursano, R. J., & Wessely, S. (2008). Trends in mental illness and suicidality after Hurricane Katrina. *Molecular psychiatry*, 13(4), 374.

90. Kessler, R.C., Sonnega, A., Bromet, E., & Nelson, C.B. (1995). Posttraumatic stress disorder in the national comorbidity survey. *Archives of General Psychiatry*, 52, 1048–1060. doi:10.1001/archpsyc.1995.03950240066012

91. Khaustova, O., Chaban, O., & Trachuk, L. (2016). Post-traumatic Psychopathological Phenomena Among Children and Adolescents Living in Conflict Region and Surrounding Areas in Eastern Ukraine [Abstract]. *Indian journal of social psychiatry*, 32(4), oct-dec, 423-423.

92. Kien, C., Sommer, I., Faustmann, A., Gibson, L., Schneider, M., Krczal, E., ... Gartlehner, G. (2019). Prevalence of mental disorders in young refugees and asylum seekers in European Countries: a systematic review.

*European Child and Adolescent Psychiatry*. <https://doi.org/10.1007/s00787-018-1215-z>

93. Kinniburgh, K. J., Blaustein, M., Spinazzola, J., & Van der Kolk, B. A. (2017). Attachment, Self-Regulation, and Competency: A comprehensive intervention framework for children with complex trauma. *Psychiatric annals*, 35(5), 424-430.

94. Koenen, K. C., Fu, Q. J., Ertel, K., Lyons, M. J., Eisen, S. A., True, W. R., ... & Tsuang, M. T. (2008). Common genetic liability to major depression and posttraumatic stress disorder in men. *Journal of affective disorders*, 105(1), 109-115.

95. Lai, B. S., La Greca, A. M., Auslander, B. A., & Short, M. B. (2013). Children's symptoms of posttraumatic stress and depression after a natural disaster: Comorbidity and risk factors. *Journal of Affective Disorders*, 146(1), 71–78. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2012.08.041>

96. Lambert, J. E., Holzer, J., & Hasbun, A. (2014). Association between parents' PTSD severity and children's psychological distress: A meta-analysis. *Journal of Traumatic Stress*, 27(1), 9-17.

97. Laor, N., Wolmer, L., Friedman, Z., Spirman, S., & Knobler, H. Y. (2005). Disaster intervention: an integrative systemic perspective for health and social service professionals. *NATO SECURITY THROUGH SCIENCE SERIES E HUMAN AND SOCIETAL DYNAMICS*, 4, 33.

98. Lenz, A. S., & Hollenbaugh, K. M. (2015). Meta-analysis of trauma-focused cognitive behavioral therapy for treating PTSD and co-occurring depression among children and adolescents. *Counseling Outcome Research and Evaluation*, 6(1), 18-32.

99. Lester, P., Peterson, K., Reeves, J., Knauss, L., Glover, D., Mogil, C., Duan, N., Saltzman, W., Pynoos, R., Wilt, K., & Beardslee, W. (2010). The long war and parental combat deployment: Effects on military children and at-home spouses. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 49(4), 310–320. <https://doi.org/10.1097/00004583-201004000-00006>

100. Lewis, C. C., Simons, A. D., Nguyen, L. J., Murakami, J. L., Reid, M. W., Silva, S. G., & March, J. S. (2010). Impact of childhood trauma on treatment outcome in the Treatment for Adolescents with Depression Study (TADS). *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 49(2), 132-140.

101. Liu, M., Wang, L., Shi, Z., Zhang, Z., Zhang, K., & Shen, J. (2011). Mental health problems among children one-year after Sichuan earthquake in China: a follow-up study. *PloS one*, 6(2), e14706.

102. Loeff, D., Grimley, P., Kuller, F., Martin, A., & Shonfield, L. (1995). Carbamazepine for PTSD. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 34(6), 703-704.

103. Lorberg B, Davico C, Martsenkovskyi D, Vitiello B. Principles in using psychotropic medication in children and adolescents. In Rey JM, Martin A (eds), IACAPAP e-Textbook of Child and Adolescent Mental Health. Geneva: International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions 2019.

104. Maercker, A., Michael, T., Fehm, L., Becker, E.S., Margraf, J., 2004. Age of traumatisation as a predictor of post-traumatic stress disorder or major depression in young women. *Br. J. Psychiatry* 184, 482–487.

105. Mangelli, L., Fava, G. A., Grandi, S., Grassi, L., Ottolini, F., Porcelli, P., ... Sonino, N. (2005). Assessing demoralization and depression in the setting of medical disease. *Journal of Clinical Psychiatry*. <https://doi.org/10.4088/JCP.v66n0317>

106. Martsenkovskyi, I. A., & Martsenkovskyi, D. I. (2014). Agression, bullying and suicidal behaviour in Ukrainian schools: the focus on children with high functional autism. *Apxiv ncuxiampiï*, (20, № 3), 101-103.

107. McDonagh, A., Friedman, M., McHugo, G., Ford, J., Sengupta, A., Mueser, K., ... & Descamps, M. (2005). Randomized trial of cognitive-behavioral therapy for chronic posttraumatic stress disorder in adult female survivors of childhood sexual abuse. *Journal of consulting and clinical psychology*, 73(3), 515.



108. McEwen, B. S. (2001). Invited review: Estrogens effects on the brain: multiple sites and molecular mechanisms. *Journal of applied physiology*, *91*(6), 2785-2801.
109. McEwen, B. S. (2017). Neurobiological and systemic effects of chronic stress. *Chronic Stress*, *1*, 2470547017692328.
110. McFARLANE, A. C. (2010). The long-term costs of traumatic stress: intertwined physical and psychological consequences. *World Psychiatry*, *9*(1), 3-10.
111. Momartin, S., Silove, D., Manicavasagar, V., & Steel, Z. (2004). Comorbidity of PTSD and depression: associations with trauma exposure, symptom severity and functional impairment in Bosnian refugees resettled in Australia. *Journal of affective disorders*, *80*(2), 231-238.
112. Morina, N., Koerssen, R., & Pollet, T. V. (2016). Interventions for children and adolescents with posttraumatic stress disorder: A meta-analysis of comparative outcome studies. *Clinical Psychology Review*. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2016.05.006>
113. Moroz, K. J. (2005). The effects of psychological trauma on children and adolescents. *Report, Department of Health*.
114. Myles, P., Swenshon, S., Haase, K., Szeles, T., Jung, C., Jacobi, F., & Rath, B. (2018). A comparative analysis of psychological trauma experienced by children and young adults in two scenarios: evacuation after a natural disaster vs forced migration to escape armed conflict. *Public Health*. <https://doi.org/10.1016/j.puhe.2018.03.012>
115. Nader, K. O., Kriegler, J. A., Blake, D. D., Pynoos, R. S., Newman, E., & Weather, F. W. (1996). Clinician Administered PTSD Scale, Child and Adolescent Version. *White River Junction, VT: National Center for PTSD*.
116. National Child Traumatic Stress Network (2003). What is child traumatic stress? Retrieved from [www.nctsnet.org/sites/default/files/assets/pdfs/what\\_is\\_child\\_traumatic\\_stress\\_0.pdf](http://www.nctsnet.org/sites/default/files/assets/pdfs/what_is_child_traumatic_stress_0.pdf).

117. National Institute for Health and Clinical Excellence (2005) Post-traumatic stress disorder: management. NICE guideline (CG26) <https://www.nice.org.uk/guidance/CG26>
118. Newman, E., Pfefferbaum, B., Kirlic, N., Tett, R., Nelson, S., & Liles, B. (2014). Meta-analytic review of psychological interventions for children survivors of natural and man-made disasters. *Current psychiatry reports*, *16*(9), 462.
119. Nooner, K. B., Linares, L. O., Batinjane, J., Kramer, R. A., Silva, R., & Cloitre, M. (2012). Factors related to posttraumatic stress disorder in adolescence. *Trauma, Violence, & Abuse*, *13*(3), 153-166.
120. Padala, P. R., Madison, J., Monnahan, M., Marcil, W., Price, P., Ramaswamy, S., ... & Petty, F. (2006). Risperidone monotherapy for post-traumatic stress disorder related to sexual assault and domestic abuse in women. *International clinical psychopharmacology*, *21*(5), 275-280.
121. Perkins, J. D., Ajeeb, M., Fadel, L., & Saleh, G. (2018). Mental health in Syrian children with a focus on post-traumatic stress: a cross-sectional study from Syrian schools. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. <https://doi.org/10.1007/s00127-018-1573-3>
122. Pine, D. S., Costello, J., & Masten, A. (2005). Trauma, proximity, and developmental psychopathology: the effects of war and terrorism on children. *Neuropsychopharmacology*, *30*(10), 1781.
123. Porche, M. V., Fortuna, L. R., Lin, J., & Alegria, M. (2011). Childhood trauma and psychiatric disorders as correlates of school dropout in a national sample of young adults. *Child development*, *82*(3), 982-998.
124. Poznanski, E. O., & Mokros, H. B. (1996). *Children's depression rating scale, revised (CDRS-R)*. Los Angeles: Western Psychological Services.
125. Pryce, C. R. (2008). Postnatal ontogeny of expression of the corticosteroid receptor genes in mammalian brains: inter-species and intra-species differences. *Brain Research Reviews*, *57*(2), 596-605.

126. Punamaki, R. L., Palosaari, E., Diab, M., Peltonen, K., & Qouta, S. R. (2014). Trajectories of posttraumatic stress symptoms (PTSS) after major war among Palestinian children: Trauma, family- and child-related predictors. *Journal of Affective Disorders*, *172*, 133–140. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.09.021>
127. Razumkov Center in collaboration with the All-Ukrainian Council of Churches (2016). *Religion, Church, Society and State: Two Years after Maidan*. Retrieved from [http://old.razumkov.org.ua/upload/Religiya\\_200516\\_A4.compressed.pdf](http://old.razumkov.org.ua/upload/Religiya_200516_A4.compressed.pdf)
128. Reavell, J., & Fazil, Q. (2017). The epidemiology of PTSD and depression in refugee minors who have resettled in developed countries. *Journal of Mental Health*. <https://doi.org/10.1080/09638237.2016.1222065>
129. Regier, D. A., Kuhl, E. A., & Kupfer, D. J. (2013). The DSM-5: Classification and criteria changes. *World Psychiatry*, *12*(2), 92-98.
130. Reich, D. B., Winternitz, S., Hennen, J., Watts, T., & Stanculescu, C. (2004). A preliminary study of risperidone in the treatment of posttraumatic stress disorder related to childhood abuse in women. *The Journal of clinical psychiatry*, *65*(12), 1601-1606.
131. Robert, R., Tcheung, W. J., Rosenberg, L., Rosenberg, M., Mitchell, C., Villarreal, C., ... & Meyer, W. J. (2008). Treating thermally injured children suffering symptoms of acute stress with imipramine and fluoxetine: a randomized, double-blind study. *Burns*, *34*(7), 919-928.
132. Roze, M., Vandentorren, S., Vuillermoz, C., Chauvin, P., & Melchior, M. (2016). Emotional and behavioral difficulties in children growing up homeless in Paris. Results of the ENFAMS survey. *European psychiatry*, *38*, 51-60.
133. Ruchkin, V. V., Eisemann, M., Hägglöf, B., & Cloninger, C. R. (1998). Interrelations between temperament, character, and parental rearing in male delinquent adolescents in Northern Russia. *Comprehensive Psychiatry*, *39*(4), 225-230.

134. Şalcıoğlu, E., & Başoğlu, M. (2008). Psychological effects of earthquakes in children: prospects for brief behavioral treatment. *World Journal of Pediatrics*, *4*(3), 165-172.
135. Salk, R. H., Hyde, J. S., & Abramson, L. Y. (2017). Gender differences in depression in representative national samples: Meta-analyses of diagnoses and symptoms. *Psychological Bulletin*. <https://doi.org/10.1037/bul0000102>
136. Salloum, A., Johnco, C., Smyth, K. M., Murphy, T. K., & Storch, E. A. (2018). Co-Occurring Posttraumatic Stress Disorder and Depression Among Young Children. *Child Psychiatry and Human Development*, *49*(3), 452–459. <https://doi.org/10.1007/s10578-017-0764-6>
137. Sapienza, J. K., & Masten, A. S. (2011). Understanding and promoting resilience in children and youth. *Current Opinion in Psychiatry*. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e32834776a8>
138. Saxe, G. N., Ellis, B. H., Fogler, J., Hansen, S., & Sorkin, B. (2017). Comprehensive Care for Traumatized Children: An open trial examines treatment using trauma systems therapy. *Psychiatric Annals*, *35*(5), 443-448.
139. Schalinski, I., Teicher, M. H., Nischk, D., Hinderer, E., Müller, O., & Rockstroh, B. (2016). Type and timing of adverse childhood experiences differentially affect severity of PTSD, dissociative and depressive symptoms in adult inpatients. *BMC psychiatry*, *16*(1), 295.
140. Scheeringa, M. S. (2008). Developmental considerations for diagnosing PTSD and acute stress disorder in preschool and school-age children.
141. Scheeringa, M. S., & Zeanah, C. H. (2008). Reconsideration of harm's way: Onsets and comorbidity patterns of disorders in preschool children and their caregivers following Hurricane Katrina. *Journal of Clinical Child & Adolescent Psychology*, *37*(3), 508-518.
142. Schindel-Allon, I., Aderka, I. M., Shahar, G., Stein, M., & Gilboa-Schechtman, E. (2010). Longitudinal associations between post-traumatic distress and depressive symptoms following a traumatic event: A test of three

- models. *Psychological Medicine*, 40(10), 1669–1678. <https://doi.org/10.1017/S0033291709992248>
143. Schottenbauer, M. A., Glass, C. R., Arnkoff, D. B., Tendick, V., & Gray, S. H. (2008). Nonresponse and dropout rates in outcome studies on PTSD: Review and methodological considerations. *Psychiatry: Interpersonal and Biological Processes*, 71(2), 134-168.
144. Schwartz, T. L. (2017). *Practical psychopharmacology: Basic to advanced principles*. Routledge / Taylor & Francis Group.
145. Shaffer, D., Gould, M. S., Brasic, J., Fisher, P., Aluwahlia, S., & Bird, H. (1983). A Children's Global Assessment Scale (CGAS). *Archives of General Psychiatry*. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1983.01790100074010>
146. Skeffington, P. M., Rees, C. S., & Kane, R. (2013). The primary prevention of PTSD: a systematic review. *Journal of Trauma & Dissociation*, 14(4), 404-422.
147. Smith, P., Perrin, S., Dalgleish, T., Meiser-Stedman, R., Clark, D. M., & Yule, W. (2013). Treatment of posttraumatic stress disorder in children and adolescents. *Current Opinion in Psychiatry*, 26(1), 66-72.
148. Smoller, J. W. (2016). The Genetics of Stress-Related Disorders: PTSD, Depression, and Anxiety Disorders. *Neuropsychopharmacology*. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.266>
149. Somerville, L. H., Jones, R. M., & Casey, B. J. (2010). A time of change: behavioral and neural correlates of adolescent sensitivity to appetitive and aversive environmental cues. *Brain and cognition*, 72(1), 124-133.
150. Southwick, S. M., & Charney, D. S. (2012). The science of resilience: implications for the prevention and treatment of depression. *Science*, 338(6103), 79-82.
151. Spates, C. R., Waller, S., Samaraweera, N., & Plaisier, B. (2003). Behavioral aspects of trauma in children and youth. *Pediatric Clinics of North America*, 50(4), 901-918.

152. Stahl, S. M. (2013). *Stahl's Essential Psychopharmacology Fourth Edition. Stahl's Essential Psychopharmacology Neuroscientific Basis and Practical Application*. Cambridge University press.

153. Stander, V. A., Thomsen, C. J., & Highfill-McRoy, R. M. (2014). Etiology of depression comorbidity in combat-related PTSD: a review of the literature. *Clinical psychology review, 34*(2), 87-98.

154. Stathis, S., Martin, G., & McKenna, J. G. (2005). A preliminary case series on the use of quetiapine for posttraumatic stress disorder in juveniles within a youth detention center. *Journal of clinical psychopharmacology, 25*(6), 539-544.

155. Steckler, T., & Risbrough, V. (2012). Pharmacological treatment of PTSD—established and new approaches. *Neuropharmacology, 62*(2), 617-627.

156. Stein, M. B., Kline, N. A., & Matloff, J. L. (2002). Adjunctive olanzapine for SSRI-resistant combat-related PTSD: a double-blind, placebo-controlled study. *American Journal of Psychiatry, 159*(10), 1777-1779.

157. Steiner, H., Saxena, K. S., Carrion, V., Khanzode, L. A., Silverman, M., & Chang, K. (2007). Divalproex sodium for the treatment of PTSD and conduct disordered youth: a pilot randomized controlled clinical trial. *Child Psychiatry & Human Development, 38*(3), 183-193.

158. Streeck-Fischer, A., & van der Kolk, B. A. (2000). Down will come baby, cradle and all: Diagnostic and therapeutic implications of chronic trauma on child development. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry, 34*(6), 903-918.

159. Suliman, S., Mkabile, S. G., Fincham, D. S., Ahmed, R., Stein, D. J., & Seedat, S. (2009). Cumulative effect of multiple trauma on symptoms of posttraumatic stress disorder, anxiety, and depression in adolescents. *Comprehensive psychiatry, 50*(2), 121-127.

160. Suzuki, H., & Tomoda, A. (2015). Roles of attachment and self-esteem: Impact of early life stress on depressive symptoms among Japanese institutionalized children. *BMC Psychiatry*. <https://doi.org/10.1186/s12888-015-0385-1>

161. Tang, B., Liu, X., Liu, Y., Xue, C., & Zhang, L. (2014). A meta-analysis of risk factors for depression in adults and children after natural disasters. *BMC Public Health*, *14*(1), 623. <https://doi.org/10.1186/1471-2458-14-623>
162. Thabet, A. A. M., & Vostanis, P. (1999). Post-traumatic stress reactions in children of war. *The Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, *40*(3), 385-391.
163. Thompson, C. T., Vidgen, A., & Roberts, N. P. (2018). Psychological interventions for post-traumatic stress disorder in refugees and asylum seekers: A systematic review and meta-analysis. *Clinical Psychology Review*. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2018.06.006>
164. Trickey, D., Siddaway, A. P., Meiser-Stedman, R., Serpell, L., & Field, A. P. (2012). A meta-analysis of risk factors for post-traumatic stress disorder in children and adolescents. *Clinical psychology review*, *32*(2), 122-138.
165. Turrini, G., Purgato, M., Acarturk, C., Anttila, M., Au, T., Ballette, F., ... Barbui, C. (2019). Efficacy and acceptability of psychosocial interventions in asylum seekers and refugees: Systematic review and meta-analysis. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*. <https://doi.org/10.1017/S2045796019000027>
166. United Nations Children's Fund [UNICEF]. The state of the world's children 2016: a fair chance for every child. 2016; New York, NY:Unknown.
167. United Nations General Assembly (2018). *Report on the human rights situation in Ukraine (16 May to 15 August 2018)*. Retrieved from [www.ohchr.org/Documents/Countries/UA/ReportUkraineMay-August2018\\_EN.pdf](http://www.ohchr.org/Documents/Countries/UA/ReportUkraineMay-August2018_EN.pdf).
168. Valdez, C. E., Bailey, B. E., Santuzzi, A. M., & Lilly, M. M. (2014). Trajectories of Depressive Symptoms in Foster Youth Transitioning Into Adulthood: The Roles of Emotion Dysregulation and PTSD. *Child Maltreatment*, *19*, 209–218. <https://doi.org/10.1177/1077559514551945>

169. Van der Kolk, B. A. (2017). Developmental Trauma Disorder: Toward a rational diagnosis for children with complex trauma histories. *Psychiatric annals*, 35(5), 401-408.
170. Van der Kolk, B. A., Roth, S., Pelcovitz, D., Sunday, S., & Spinazzola, J. (2005). Disorders of extreme stress: The empirical foundation of a complex adaptation to trauma. *Journal of traumatic stress*, 18(5), 389-399.
171. van Harmelen, A. L., Gibson, J. L., St Clair, M. C., Owens, M., Brodbeck, J., Dunn, V., ... Goodyer, I. M. (2016). Friendships and Family Support Reduce Subsequent Depressive Symptoms in At-Risk Adolescents. *PloS One*. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153715>
172. Völkl-Kernstock, S., Karnik, N., Mitterer-Asadi, M., Granditsch, E., Steiner, H., Friedrich, M. H., & Huemer, J. (2014). Responses to conflict, family loss and flight: Posttraumatic stress disorder among unaccompanied refugee minors from Africa. *Neuropsychiatrie*. <https://doi.org/10.1007/s40211-013-0094-2>
173. Wang, C. W., Chan, C. L., & Ho, R. T. (2013). Prevalence and trajectory of psychopathology among child and adolescent survivors of disasters: a systematic review of epidemiological studies across 1987–2011. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 48(11), 1697-1720.
174. Weber, K., Rockstroh, B., Borgelt, J., Awiszus, B., Popov, T., Hoffmann, K., & Pröpster, K. (2008). Stress load during childhood affects psychopathology in psychiatric patients. *BMC psychiatry*, 8(1), 63.
175. Weimer, K., Gulewitsch, M. D., Schlarb, A., Schwille-Kiuntke, J., Klosterhalfen, S., & Enck, P. (2013). Placebo effects in children: a review. *Pediatric research*, 74(1), 96-102.
176. Widom, C. S., Czaja, S. J., & DuMont, K. A. (2015). Intergenerational transmission of child abuse and neglect: Real or detection bias?. *Science*, 347(6229), 1480-1485.
177. Wolfe, D. A. Nayak., MB (2003). Child abuse in peacetime. *Trauma Interventions in War and Peace: Prevention, Practice, and Policy*, 75-104.



178. World Health Organization. (1992). The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: World Health Organization.

179. Yang, B. Z., Zhang, H., Ge, W., Weder, N., Douglas-Palumberi, H., Perepletchikova, F., ... & Kaufman, J. (2013). Child abuse and epigenetic mechanisms of disease risk. *American journal of preventive medicine*, 44(2), 101-107.

180. Zalta, A. K., Bui, E., Karnik, N. S., Held, P., Laifer, L. M., Sager, J. C., ... Ohye, B. (2018). Examining the Relationship Between Parent and Child Psychopathology in Treatment-Seeking Veterans. *Child Psychiatry and Human Development*. <https://doi.org/10.1007/s10578-017-0743-y>

181. Zehnder, D., Meuli, M., & Landolt, M. A. (2010). Effectiveness of a single-session early psychological intervention for children after road traffic accidents: A randomised controlled trial. *Child and adolescent psychiatry and mental health*, 4(1), 7.

182. Zhao, M., Yang, J., Wang, W., Ma, J., Zhang, J., Zhao, X., ... Yang, Y. (2017). Meta-analysis of the interaction between serotonin transporter promoter variant, stress, and posttraumatic stress disorder. *Scientific Reports*. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-15168-0>

183. Zohar, J., Amital, D., Miodownik, C., Kotler, M., Bleich, A., Lane, R. M., & Austin, C. (2002). Double-blind placebo-controlled pilot study of sertraline in military veterans with posttraumatic stress disorder. *Journal of clinical psychopharmacology*, 22(2), 190-195

184. Zukerman, G., & Korn, L. (2014). Post-Traumatic Stress and World Assumptions: The Effects of Religious Coping. *Journal of Religion and Health*. <https://doi.org/10.1007/s10943-013-9755-5>

185. Кривопустов, М. С. (2019). *Двоетапне хірургічне лікування хворих на морбідне ожиріння* (Doctoral dissertation).

186. Марценковский, И. А., & Бикшаева, Я. Б. (2007). Депрессивные и дисморфные нарушения у детей: взгляд через призму психиатрии развития. *Здоров'я України*, (11/1), 52-54.

187. Марценковский, И.А., & Дубовик, К.В. (2014). Детская психиатрия: взгляд через призму DSM-5. *NeuroNews*, 8(63), 26-35. Retrieved from [https://neuronews.com.ua/uploads/files/2014/8%20\(63\)/9818408372.pdf](https://neuronews.com.ua/uploads/files/2014/8%20(63)/9818408372.pdf)

188. Марценковський, Д. І. (2017). Клінічний поліморфізм та коморбідність психічних розладів у дітей та підлітків, що постраждали від гібридної війни на сході України. *Архів психіатрії*, (23, № 2), 91-95.

189. Нестеренко, М., & Марценковский, И. Жестокое обращение с детьми и запущенность: взгляд на проблему с позиций детской психиатрии. *Видавничий дім «Здоров'я України»*, 266.

## ДОДАТКИ

## ДОДАТОК 1

## Список публікацій здобувача

1. Марценковський, Д. І. (2018). Віковий поліморфізм посттравматичних стресових розладів та депресій у дітей внутрішньо переміщених осіб з окупованих територій. *Архів психіатрії*, (24, №1), 15-20.
2. Марценковський, Д. І. (2017). Клінічний поліморфізм та коморбідність психічних розладів у дітей та підлітків, що постраждали від гібридної війни на сході України. *Архів психіатрії*, (23, №2), 91-95.
3. Марценковський, Д. І. (2017). Плацебо-контрольоване дослідження порівняльної ефективності травма-фокусованої когнітивно-поведінкової терапії та флуоксетину при ПТСР із симптомами депресії у дітей та підлітків, що постраждали від гібридної війни на сході України. *Український вісник психоневрології*, (25, вип. 3), 44-48.
4. Напрєєнко, О. К., & Марценковський, Д. І. (2019). Депресії при посттравматичному стресовому розладі у дітей та підлітків, *НейроNEWS* (2, №103), 20-28.
5. Martsenkovskyi, D., Napryueyenko, O., Martsenkovsky, I. (2020). Depression in adolescents exposed to war trauma Risk factors for development of depression in adolescents exposed to war trauma: does PTSD matter?. *GLOBAL PSYCHIATRY*, 3(2), 227-240. doi: 10.2478/gp-2020-0018
6. Lorberg B, Davico C, Martsenkovskyi D, Vitiello B. Principles in using psychotropic medication in children and adolescents. In Rey JM, Martin A (eds), IACAPAP e-Textbook of Child and Adolescent Mental Health. Geneva: International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions 2019.
7. Martsenkovsky, I., Martsenkovska, I., & Martsenkovsky, D. (2015). Fluoxetine in the Treatment of Children with PTSD. In: *Abstracts of the 23rd*

- European Congress of Psychiatry*; 28-31 March, 2015, Vienna, Austria. *European Psychiatry*, 30(S1), 1-1.
8. Martsenkovskyi, D. (2016). Fluoxetine versus psychotherapy in treatment of post-traumatic stress disorder in children. In: *Abstracts of the 29-th ECNP Congress; 17-20 September 2016, Vienna, Austria. European Neuropsychopharmacology*, 2 (26), S728-S729.
  9. Martsenkovskyi, D. (2015) "P. 7. d. 004 Efficacy and safety of fluoxetine in the treatment of posttraumatic stress disorder in children and adolescents." In: *Abstracts of the 28-th ECNP Congress; 29 August - 1 September 2015, Amsterdam, The Netherlands*. p. 77. *European Neuropsychopharmacology* 25 (2015): S643-S644.
  10. Martsenkovskyi, D., & Martsenkovsky, I. (2013). Relationship between early childhood trauma and attention deficit hyperactivity disorder. In: *Abstracts of the 15th International Congress of ESCAP (European Society for Child and Adolescent Psychiatry). July 6-10, 2013; Dublin, Ireland. European child & adolescent psychiatry* (Vol. 22, pp. S258-S258). 233 Spring st, New York, NY 10013 USA: Springer.
  11. Martsenkovskyi, D., Napryeyenko O., Martsenkovsky I. (2018) Mediating role of war-related PTSD in occurrence of comorbid depression in adolescents In: *Abstracts of the 23rd World Congress of the International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions; 23 – 27 July 2018, Prague, Czech Republic*, p. 6.
  12. Martsenkovskyi D. (2016). Mental healthcare care (MHC) for children with PTSD and comorbid mental disorders (PTSD.CH) from zone of military conflict on the East of Ukraine. In: Abstract of *The 22nd International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions World Congress and the 36th Annual Conference for the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry, Calgary, Canada*; *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, (25, №3), 2016, p. 261-262.

### **Відомості про апробацію результатів дисертації**

Основні положення дисертації доповідалися автором на наукових форумах:

1. 28<sup>th</sup> ECNP Congress (29 серпня - 1 вересня 2015, Амстердам, Нідерланди)
2. 22nd World congress of the International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions' and 36th CACAP Conference (18-22 вересня 2016, Калгарі, Канада)
3. DGPPN Congress (28 листопада – 1 грудня 2018, Берлін, Німеччина)
4. 30th ECNP Congress (2-5 вересня 2017, Париж, Франція)
5. 19th WPA World Congress of Psychiatry (21 – 24 серпня 2019, Лісабон, Португалія)
6. 23rd World congress of the International Association for Child and Adolescent Psychiatry and Allied Professions' (23-27 липня 2018, Прага, Чехія)
7. Науковий конгрес з міжнародною участю «Психосоматична медицина XXI століття: реалії та перспективи» (1-2 листопада 2018, Київ, Україна)
8. II Науковий конгрес з міжнародною участю «Психосоматична медицина XXI століття: реалії та перспективи» (2-5 листопада, 2020)