

**ОПОЇДНА ЗАЛЕЖНІСТЬ
У ЖІНОК
З КОМОРБІДНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ
ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ**

Монографія

За редакцією доктора медичних наук, професора І.К. Сосіна

**Харків
ХНМУ
2019**

УДК 616.89-008.441.33-022-08-092

О-35

*Затверджено до друку вченою радою ХНМУ.
Протокол № 2 від 21.02.2019*

Колектив авторів: Т.М. Радченко, І.К. Сосін, М.О. Овчаренко,
В.Д. Мішиєв, Л.Л. Пінський

Рецензенти: **О.І. Мінко** – доктор медичних наук, професор, завідувач віділом клінічної та соціальної наркології ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», м. Харків, Україна

О.І. Осокіна – доктор медичних наук, доцент, завідувач кафедри психіатрії та наркології Донецького національного медичного університету ім. М. Горького, м. Краматорськ, Україна

Опіїдна залежність у жінок з коморбідною патологією щитоподібної залози : монографія / за ред. д.мед.н., проф. І.К. Сосіна– Харків : ХНМУ, 2019. – 140 с.

УДК 616.89-008.441.33-022-08-092

Монографія присвячена вивченню впливу коморбідної патології щитоподібної залози – хронічного автоімунного тиреоїдиту з гіпотиреозом, на частоту розвитку псевдоабстинентного синдрому у жінок з малопрогредієнтним перебігом опіїдної залежності. Встановлено, що наявність хронічного автоімунного тиреоїдиту з гіпотиреозом значно підвищує частоту псевдоабстинентного синдрому, який представлений переважно суттєвими афективними та вегетативними розладами при менших ідеаторних проявах. Наявність коморбідної патології щитоподібної залози супроводжується негативними змінами імунного і метаболічного статусу наркозалежних жінок. Розроблено спосіб лікування жінок з мало прогресивним перебігом опіїдної залежності і коморбідною патологією щитоподібної залози, а також спосіб прогнозування псевдоабстинентного синдрому. Для лікарів-наркологів, психіатрів, сімейних лікарів, психологів, викладачів і студентів вищих медичних закладів.

***Ніяка частина цієї монографії не може бути відтворена
без письмового дозволу авторів***

© Т.М. Радченко, І.К. Сосін, М.О. Овчаренко,
В.Д. Мішиєв, Л.Л. Пінський, 2019

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АЗЩЖ	–	автоімунні захворювання щитоподібної залози
АТГ	–	антитиреоглобулін
АТПО	–	антитиреопероксидаза
аАт	–	автоантитіла
аАт-рТТГ	–	автоантитіла до рецептора тиреотропного гормона
АОЗ	–	антиоксидантний захист
ВГВ	–	вірусний гепатит В
ВІЛ	–	вірус імунодефіциту людини
ВГС	–	вірусний гепатит С
ВП	–	високопрогресивний
ГТ	–	гіпотиреоз
ДК	–	дієнові кон'югати
ДТЗ	–	дифузний токсичний зоб
ІЛ	–	інтерлейкін
ІНФ	–	інтерферон
ІХЛ	–	індукована хемілюмінесценція
КТО	–	клініко-типологічні особливості
МДА	–	малоновий діальдегід
МО	–	міжнародна одиниця
НЗ	–	наркотична залежність
НП	–	низькопрогресивний
НР	–	наркотична речовина
од	–	одиниця
ОЗ	–	опіоїдна залежність
ПАП	–	пізній абстинентний період
ПАС	–	псевдоабстинентний синдром
ПОЛ	–	перекисне окислення ліпідів
ППО	–	патологічний потяг до опіоїдів
ПР	–	період ремісії

РАП	– ранній абстинентний період
СОД	– супероксиддисмутаза
СХЛ	– спонтанна хемілюмінесценція
T₃	– трийодтиронін
T₄	– тироксин
ТТГ	– тиреотропний гормон
ум.од.	– умовна одиниця
ФНП	– фактор некрозу пухлин
ХАІТ	– хронічний автоімунний тиреоїдит
ХЛ	– хемілюмінесценція
ЦІК	– циркулюючі імунні комплекси
ЩЗ	– щитоподібна залоза
CD	– кластер диференціювання
CD3+	– Т-лімфоцити
CD4+	– Т-хелпери/індуктори
CD8+	– Т-супресори/цитотоксичні
CD16+	– натуральні кілери
CD19+	– В-лімфоцити
НЬ	– гемоглобін

ВСТУП

Наркотична залежність (НЗ) і, насамперед, опіоїдна залежність (ОЗ), зокрема у жінок, є гострою медико-соціальною проблемою сучасності, в тому числі і в Україні [1–7]. Чисельність контингенту хворих досягає такого рівня, що дає підстави говорити про «національну наркотрагедію» [2, 3, 5, 7–9].

Одним із вагомих факторів і причинних механізмів трансформації класичних симптомокомплексів, темпів прогресивності, поліморфності клінічної картини й наслідків наркотичної залежності є коморбідність – сомато-неврологічна й психопатологічна ускладненість власне аддиктивного розладу. Коморбідність часто маскує основне захворювання, ускладнює діагностику й лікування, прискорює розвиток небезпечних для життя станів, проявів особистісної та полісистемної декомпенсації [91–95].

При ретельному соматичному обстеженні наркозалежних хворих вдається визначити багато коморбідної патології шлунково-кишкового тракту, серцевої, нервової, ендокринної, імунної системи тощо. Наявність цих захворювань може бути значущим патогенетичним фактором розвитку псевдоабстинентного синдрому (ПАС), коли пацієнти розцінюють симптоми патології внутрішніх органів як перші ознаки «ломки» й відновлюють вживання наркотиків. Доведена висока ймовірність виникнення ПАС у хворих з ОЗ під впливом коморбідних хронічних вірусних гепатитів С, В, ВІЛ-інфекції [88, 89, 128]. Діагностика внутрішніх захворювань та розробка методів їхнього лікування, як рецидивонебезпечних станів при ОЗ, є пріоритетним напрямком у третинній профілактиці наркозалежних.

На сьогодні патологія щитоподібної залози (ЩЗ) є найчастішою в структурі ендокринних захворювань. В Україні на 1000 населення доводиться 1,17 хворих на дифузний токсичний зоб (ДТЗ) і 1,9 особи хворих на хронічний автоімунний тиреоїдит (ХАІТ) [130–133].

Гормони ЩЗ беруть участь у регуляції широкого спектру біохімічних процесів і функцій організму, вони регулюють обмін речовин, впливають на серцево-судинну, травневу, імунну, статеву системи та на психічну діяльність [129, 133, 135, 136]. Гормони, що виробляє ЩЗ, особливо важливі для жінок, оскільки регулюють природний гормональний фон, який, на відміну від чоловіків, має циклічні зміни [131, 132, 134].

Сьогодні доведена важлива роль продуктів ПОЛ у регуляції проліферативних і трофічних процесів тканин різних органів, у тому числі й мозку [173–175]. Поряд з активацією ПОЛ у хворих, які страждають на ОЗ відзначається недостатність системи антиокислювального захисту – АОЗ [174, 179, 186, 188].

Велике значення в патогенезі залежностей від ПАР мають зміни імунологічного гомеостазу, що виявляються в порушенні клітинної та гуморальної ланки імунітету [198–201]. Потужними факторами гуморальної ланки імунітету є цитокіни, що регулюють проліферацію, диференціювання та

функцію клітин імунної системи [204–206]. Цитокіни секретуються, головним чином, клітинами імунної системи й впливають автокринно та паракринно. [207, 208]. Знання рівня дискоординації імунологічних процесів дозволяє прогнозувати тяжкість перебігу захворювання, можливі ускладнення й віддалені наслідки. Але на сьогодні немає даних про взаємозв'язок стану імунної системи із синдромом психічної та ендокринологічної залежності [202, 203].

Особливо актуальною є проблема вивчення та прогнозування рецидивонебезпечних станів, зокрема, ПАС, що зустрічається приблизно в 10% хворих на ОЗ [128]. Ця проблема потребує комплексного підходу, урахування психологічних, соматичних, метаболічних зсувів, особливо в хворих з коморбідною патологією ЩЗ і хронічним вірусним гепатитом С, та розробку патогенетично-обґрунтованих методів лікування й попередження ПАС.

РОЗДІЛ 1

ОПІОЇДНА ЗАЛЕЖНІСТЬ І КОМОРБІДНА ПАТОЛОГІЯ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Наркотична залежність (НЗ) і, насамперед, опіоїдна залежність (ОЗ) є гострою медико-соціальною проблемою сучасності, у тому числі і в Україні [1–7]. Наркозалежність належить до психічних розладів, при яких суттєво (на 20–25 років) скорочується тривалість життя, лише деякі хворі доживають до 30–40 років, а пацієнти похилого віку зустрічаються казуїстично рідко. Смерть у молодому віці при наркозалежності настає в основному від передозування, сепсису, суїцидів, смертельних «наркорозбірок», травм та аварій у період наркотичного сп'яніння, тяжких соматичних ускладнень, особливо в осіб, які вживають кустарно виготовлені наркотичні суміші. Чисельність контингенту хворих досягає такого рівня, що дає підстави говорити про «національну наркотрагедію» [2, 3, 5, 7–9].

Сама по собі НЗ поєднана з високою криміногенністю. Установлено, що кожен споживач наркотиків вчиняє щороку в середньому 275 незаконних діянь. У груповому ж варіанті наркотизації, а тим більше серед молоді, криміногенність ще вища [2, 3, 10–16].

Уживання психоактивних речовин є одним із найпотужніших чинників погіршення стану психічного здоров'я населення сучасної України. Гострі та хронічні розлади внаслідок їхнього уживання, міцно займають перші два місця в рейтингу захворюваності на психічні хвороби. Сукупна частка таких розладів становить 61,55 % усіх нових випадків психопатології, зареєстрованих у країні протягом 2008 року [1, 6, 17–21].

Протягом останнього десятиріччя лише 7 регіонів індустріального сходу та півдня країни (у ранговому порядку: Дніпропетровська, Донецька, Одеська, Запорізька, Луганська, Миколаївська області, АР Крим), а також м. Київ визначали близько 2/3 загальнодержавної захворюваності на наркотоксикоманії (від 58,25 % до 72,31 %), у той час як решта 19 регіонів разом узятих – лише 1/3 цього показника [6, 19–21].

Найвища захворюваність на психічні та поведінкові розлади внаслідок уживання опіоїдів (на 100 тисяч населення) у 2010 році спостерігалась у м. Севастополі (19,82), а також в Одеській (14,54) та Черкаській (12,00) областях, а найнижча – у Закарпатській (1,21), Чернівецькій (2,66) та Харківській (2,72) областях [6, 19, 21].

Проблема опіоїдної залежності є актуальною й для інших країн, що мають багато спільних соціально-економічних проблем з Україною.

Схожі особливості динаміки розповсюдження наркопатології взагалі, й опіоїдної залежності, зокрема, були виявлені при епідеміологічних дослідженнях у Російській Федерації [22–28].

Останнім часом у Росії відбулися істотні зміни в структурі, клініці та перебігу залежностей від ПАР. Спостерігається стрімке зростання захворюваності в 13 разів [22, 25].

У США, Канаді й західноєвропейських країнах середній вік хворих на ОЗ близький до 40 років [29].

Таким чином, опіоїдна залежність складає суттєву частину наркопатології, її розповсюдження має певну динаміку й залежить від низки чинників: соціальних, біологічних, психологічних.

Загальновідомо, що у більшості країн світу життєвий уклад жінок суттєво відрізняється від особливостей життя чоловіків. Це знаходить своє відображення і в тих проблемах, з якими зіткаються жінки під впливом прийому наркотичних речовин.

На відмінну від чоловіків, проблема наркозалежності серед жінок значно рідше зустрічають співчуття та є предметом безумовного засудження оточуючих.

Внаслідок цього про масштаби розповсюдження аддикцій серед жінок та її клінічні особливості, а також про обсяги потреби жінок у наданні спеціалізованої медичної допомоги відомо значно менше.

Наркозалежні жінки зіткаються із суттєвими перешкодами при зверненні за медичною допомогою і, за даними офіційної статистики, складають значно менший відсоток серед пацієнтів наркологічних закладів. Під впливом культурних табу та суспільного засудження проблеми аддикцій у жінок часто не визнають самі жінки, їх сім'ї, а також спеціалісти, які надають їм допомогу або здатні надати підтримку в отриманні доступу до лікування [4, 5].

Наркозалежні вагітні та жінки, які доглядають за дітьми, зазнають особливо жорстких утисків у суспільстві, а вагітні жінки часто надовго відкладають питання про звернення за медичною допомогою. Це має дуже серйозні наслідки і для самої матері, і для плоду.

Жінки–матері зазвичай виконують основні обов'язки по догляді за дітьми та по домашньому господарству, внаслідок цього їм значно складніше отримати можливість для проходження курсу лікування.

Жінки набагато частіше звикають до вживання психоактивних речовин під впливом своєї чоловіків та партнерів, які до того ж можуть застосовувати по відношенню до них фізичне та сексуальне насильство [7, 8].

В умовах практично повної відсутності моральної підтримки та фінансових ресурсів для оплати лікування, послуг по догляді за дітьми та транспортних витрат жінки опиняються в обтяжливому стані при необхідності звернення за медичною допомогою, або продовженні лікування.

Окрім того, на початку лікування у жінок виникають більш гострі проблеми, ніж чоловіків. Багато з них пережили психічні травми та вживають психоактивні речовини, щоб побороти наслідки цих травм. У них частіше,

ніж у чоловіків, виникають розлади психічного здоров'я, зокрема, стани емоційної напруги, депресії або посттравматичні стресові стани [5].

Окремо аналізувався суто клінічний аспект проблематики: значення афективних розладів при ОЗ, клініка та динаміка опіоїдного абстинентного синдрому, ремісії, рецидиви та їхні причини.

Прояви емоційної патології при опіоїдній залежності дуже різноманітні. Найбільш детально досліджувалась клінічна симптоматика афективних розладів при опіоїдному абстинентному синдромі [30, 31].

Основним проявом психічного реагування на несприятливі зовнішні обставини найбільш значущим для перебігу захворювання і таким, що визначає її несприятливий прогноз, є, так звана, універсальна аддиктивна реакція на фруструючу зовнішню дію з актуалізацією потягу до опіоїдів або альтернативних психоактивних речовин.

Цей потяг, що призводить до продовження або відновлення споживання НР, навіть усупереч логіці здорового індивіду (проте в повній відповідності з логікою аддиктивної особи), виникає при будь-яких несприятливих діях, у тому числі пов'язаних з наслідками їхнього вживання [32].

Найбільш парадоксальними прикладами психогенного реагування у хворих на ОЗ є актуалізація потягу до НР у відповідь на смерть товариша, обумовлену фатальним передозуванням героїну, на звістку про власне інфікування ВІЛ, виявлення хронічного вірусного гепатиту й таке інше.

В основі цієї універсальної психопатологічної реакції лежать непереносимість дискомфорту, підвищена психічна вразливість, звичка до отримання чуттєвих задовольень шляхом експлуатації «системи винагороди» та інші патологічні характеристики, що визначають особливий профіль аберації особистості при опіоїдній залежності [33–35].

Нейрофізіологічні механізми розвитку залежності від наркотичних речовин базуються у ствольних і лімбічних структурах мозку. Ці структури беруть участь у регуляції емоційного стану, настрою, мотиваційної сфери, поведінкових реакціях людини. Дія речовин з наркогенним потенціалом на нейрохімічні процеси в цих структурах мозку викликає розвиток синдрому залежності. Речовини, здатні викликати залежність, у першу чергу впливають на катехоламінову нейромедіацію в лімбічних структурах мозку [36–39].

Підкреслюється спільність клінічної симптоматики при зловживанні психоактивними речовинами, що обумовлена їхньою однотипною дією на катехоламіновий обмін. Прийом НР призводить до значного викиду катехоламінів. Такий різкий викид нерідко супроводжується позитивними емоційними реакціями. Постійне їхнє приймання веде до виснаження запасів нейромедіаторів, формування «порочного кола», чим значною мірою зумовлюються прояви синдрому психічної залежності [37, 40].

Хронічна інтоксикація призводить до посилення синтезу катехоламінів і, відповідно, до пригнічення активності ферментів та їхнього метаболізму. Формується прискорений кругообіг катехоламінів. Припинення приймання

наркотичних речовин призводить до накопичення дофаміну в крові та біологічних рідинах. Саме з цим пов'язані такі прояви синдрому фізичної залежності, як висока тривожність, збудження, напруженість, вегетативні порушення [36, 41–44].

Рівень дофаміну в крові чітко корелює з тяжкістю абстинентного синдрому. У динаміці ремісії у хворих спостерігаються типові коливання рівня дофаміну. У початковому періоді він дещо підвищений, потім знижується нижче норми, і саме його дефіцит є основним з механізмів виникнення патологічного потягу до наркотику, що довго зберігається, і часто призводить до рецидиву [37].

У період абстинентних розладів у крові хворих виявляють підвищений вміст серотоніну, адреналіну та норадреналіну. Після виходу з гострого періоду вміст серотоніну й адреналіну знижується до норми, а норадреналіну – падає у два рази нижче норми. З цим пов'язана наявність афективних розладів на різних етапах захворювання – в абстинентному періоді, після виходу з нього, у період формування ремісії [45–48].

Хронічна опіїдна інтоксикація призводить до порушення діяльності системи опіатів, що також бере участь у механізмах болю, емоційних і мотиваційних процесах [36, 37, 48, 49].

У стані абстиненції у хворих на опіїдну залежність зростає рівень бета-ендорфіну, лейкенкефаліну, АКТГ, знижується рівень метенкефаліну в плазмі крові, що свідчить про участь опіїдних пептидів та АКТГ у патогенезі опіїдного абстинентного синдрому [41, 50, 51].

В умовах хронічного впливу психоактивних речовин та алкоголю порушується діяльність фізіологічних регуляторних ланцюгів зворотного зв'язку в системі гіпофіз-стероїдогенез. При цьому, адренкортикотропна регуляція порушується у хворих поступово, залежно від стадії захворювання [52].

Наркотичні речовини опіїдної групи впливають практично на всі гіпофізарні гормони, здійснюють свій вплив через гіпоталамічну ділянку та рилізінг-гормони [25].

Рівень плазмового тестостерону знижується залежно від прогресування хвороби. Рівень пролактину у хворих на алкоголізм знижений, але у хворих з алкогольним делірієм та пацієнтів із залежністю від інших ПАР він у 2,5 рази вище, ніж у здорових людей [25].

Установлені деякі співвідношення між ступенем патологічного потягу, психопатологічних, сомато-вегетативних, астенічних порушень та екскреції з сечею вільних форм катехоламінів.

Із збільшенням важкості абстинентного синдрому збільшується екскреція із сечею катехоламінів та діоксіфенілуksусної кислоти. Відбувається підвищення швидкості дезамінування дофаміну до діоксіфенілуksусної кислоти та зменшення співвідношення останніх, що корелює з наростанням патологічного потягу [53].

При опіоїдному абстинентному синдромі відмічаються напади туги з вираженими аутоагресивними й суїцидальними тенденціями, виникнення глибоких депресій або «важкого» психомоторного занепокоєння [46, 54, 55].

Крім того, при СВО у періоді видалення НР спостерігається підвищена суїцидальна небезпека [56, 57].

Самостійний розвиток психопатологічної симптоматики при опіоїдному абстинентному синдромі, вказує на те, що її поява часто випереджає соматовегетативні прояви опіоїдного абстинентного синдрому. Значна роль належить тривожності, іпохондричності, істероформним проявам, а також розладам сну [54].

Наявність стійкого безсоння при синдромі «позбавлення» істотно впливає на психоемоційну сферу хворих і їхню поведінку [54, 58].

Розвиток виражених дисфоричних розладів при опіоїдному абстинентному синдромі пов'язується з підвищенням наркогенності НР, і, як наслідок, органічним ураженням центральної нервової системи [59–63].

У літературі описаний фазний характер розвитку абстинентного синдрому при опіоїдній залежності [51, 64].

Пік розвитку всіх проявів припадає на третю добу, а тривалість гострих проявів коливається від 10 днів до двох тижнів. Критеріями завершення гострого періоду абстинентного синдрому вважається зниження компульсивного потягу до опіоїдів, стабілізація настрою та сну [65].

До залишкових проявів опіоїдного абстинентного синдрому відносять періодично виникаючий компульсивний потяг до НР, пригнічений настрій, нестійкий ритм сну, підвищений апетит, а також не різко виражені вегетативні порушення й астеничний симптомокомплекс. Цей стан характеризується як «стан нестійкої рівноваги», тривалість його оцінюється від 2–3 тижнів до 1,5–2 місяців [66–68].

Абстинентні явища при опіоїдній залежності виражаються в послідовному прояві характерних психопатологічних і соматовегетативних симптомів, досягаючи максимуму на 3–5-й день видалення НР, прояви абстинентного синдрому стихають до 10–12-го дня [55, 69, 70].

Характерною ознакою періоду після купірування абстинентних розладів є наявність астено-депресивних розладів, вираженої емоційної лабільності, швидкої афективної виснажливості, пониженого фону настрою, дратівливості, агресивності [59, 67, 68, 70–73].

Одним з основних клінічних проявів у всі періоди розвитку ПАС є виражена тривога [30, 54].

При цьому підвищення агресивності, дисфоричності у хворих на ОЗ, як правило, знімається черговим прийманням наркотика [54].

У періоді «відставлених проявів» опіоїдного абстинентного синдрому можуть зустрічатися три варіанти афективних порушень: астеничний, тривожно-депресивний, дисфоричний. Їхня тривалість відзначається до 1–1,5 місяця після купірування абстинентного синдрому [74–76].

Клінічними проявами ОЗ можуть бути симптоми великої та малої депресії, інтермітуючої депресії, фобічні розлади, генералізована тривога, які можуть зберігатися до 6 місяців і більше [77].

Розглядаючи динаміку психопатологічних проявів у абстинентному й постабстинентному періодах, деякі автори виділяють дві групи хворих із переважанням тужливого або тривожного афекту. Як прогностична ознака становлення ремісії описується феномен зміни відчуття часу [78, 79].

Також виявляють високий рівень тривоги, напруги, компульсивності, сензитивності, дисфоричності. Упродовж одного місяця після купірування опіоїдного абстинентного синдрому переважають психічна виснажливість, байдужість, негативізм, емоційна напруженість, іпохондричність, дратівливість, недостатній контроль за діями, потяг до наркотику [32, 70, 72, 76, 80, 81].

У період після купірування опіоїдного абстинентного синдрому описано зниження рівня актуальних позитивних емоцій, що обумовлено фрустрацією потреби у свободі пересування, спілкування, а також потреби в НР. Разом з тим надалі відбувається підвищення рівня емоційної експресії порівняно з періодом наркотизації та абстиненції. Своєрідна «емоційна тупість», найбільш виражена в період вживання опіоїдів, зближує наркозалежних з хворими на шизофренію [55, 66].

На основі експериментального психологічного дослідження механізмів порушення критичності в пацієнтів на ОЗ виявлені особливості самооцінки та вплив мотивації вживання наркотику на зміну особистості хворих, порушення контролюючої та регулюючої функцій. Емоційна сфера характеризується нестійкістю – схильністю до дисфоричних реакцій, імпульсивністю [82].

Стійкість і тривалість ремісії в опіоїдних НЗ оцінюється ретроспективно, з відокремленням повної і часткової ремісії [83]. Відновлення нездоланного потягу до наркотиків у хворих на ОЗ у стані ремісії, через 8–12 місяців після лікування, зустрічається досить часто.

Тяжкість порушень поведінки у хворих на опіоїдну залежність визначається не стільки тривалістю хвороби, скільки преморбідними особливостями [84, 85].

Псевдоабстинентний синдром – це особливий клінічний прояв паталогічної аддикції, який виникає в період ремісії захворювання, є його афективною клінічною характеристикою та проявляється виключно психопатологічною симптоматикою без аспектів токсикології [86].

До головних причин рецидивів ОЗ належать «ситуаційні моменти, що поєднуються з особливостями особи залежних» і «повторні, неправдиві прояви абстинентного синдрому, що виникають через 5–6 тижнів, іноді через 1–5 років». Ці висновки свідчать про поєднаний вплив екзогенних і ендогенних чинників на нестійкість ремісій у НЗ [88].

Значне місце в поведінковому компоненті ПАС займає особливого роду розбурханість. При значній вираженості цей стан проявляється психомоторним збудженням і своєрідним звуженням свідомості, коли вся активність хворих спрямовується на пошуки психоактивної речовини [86].

«Псевдоабстиненція», будучи одним з клінічних проявів патологічної адикції, є її ефективною клінічною характеристикою, що демонструє примат психопатології аддиктивної хвороби. Вона проявляється виключно психопатологічною симптоматикою без аспектів токсикології [86].

У найбільш важких маніфестних проявах ПАС відзначався ідеаторний синдромальний рівень вираженості психопатології. У клінічній практиці частіше зустрічаються редуковані його прояви [86].

Одним із вагомих факторів і причинних механізмів трансформації класичних симптомокомплексів, темпів прогресивності, поліморфності клінічної картини й наслідків наркотичної залежності є коморбідність – соматоневрологічна й психопатологічна ускладненість власне аддиктивного розладу. Коморбідність часто маскує основне захворювання, ускладнює діагностику й лікування, прискорює розвиток небезпечних для життя станів, проявів особистісної та полісистемної декомпенсації [91–95].

Соматовісцеральні ураження при адикціях у цілому, маскуючись під захворювання різної етіології, є вагомою часткою в структурі захворюваності населення. За даними вітчизняних досліджень, причини смертності серед осіб працездатного віку в 50 % усіх загальносоматичних захворювань пов'язані із зловживанням психоактивними речовинами.

При ретельному соматичному обстеженні наркозалежних хворих вдається визначити багато коморбідної патології шлунково-кишкового тракту, серцевої, нервової, ендокринної, імунної системи тощо. Наявність цих захворювань може бути значущим патогенетичним фактором розвитку ПАС, коли пацієнти розцінюють симптоми патології внутрішніх органів як перші ознаки «ломки» й поновлюють вживання наркотиків. Діагностика внутрішніх захворювань та розробка методів їхнього лікування, як рецидивонебезпечних станів при ОЗ, є пріоритетним напрямком у третинній профілактиці наркозалежних.

Науковими даними доведена висока ймовірність виникнення у хворих з ОЗ ПАС під впливом коморбідної патології (наприклад, під впливом захворюваності на хронічний вірусний гепатит С та на інші хвороби, що передаються ін'єкційним шляхом) [88, 89].

У зв'язку з високим розповсюдженням патології печінки у хворих на опіюїдну залежність окремого аналізу потребують питання патогенезу, клініки та лікування ОЗ із коморбідною патологією печінки [38, 96–101].

Найбільш значущою супутньою патологією у хворих на опіюїдну залежність є хронічні гепатити В, D, С [102–107]. Також дуже розповсюджені полівірусні асоціації [108–113].

Хронічні вірусні гепатити належать до найбільш поширених (більше 95%) захворювань серед споживачів ін'єкційних наркотиків, значно впливають на загальний стан соматичного здоров'я й показники середньої тривалості життя хворих.

За деякими даними у 10–15% осіб, інфікованих ВІЛ і вірусами гепатитів С та В, виявляються ознаки цирозу печінки [114–116].

Вірусний гепатит С є найбільш поширеним інфекційним захворюванням у споживачів ін'єкційних наркотиків, у тому числі хворих на опіюдану залежність [104, 115, 117–120]. Він діагностується в 65–85% осіб, які зловживають опіюдами, причому частота його виявлення корелює з тривалістю зловживання наркотиками [114].

Тяжкість медико-соціальної проблеми ВГС визначається високою частотою хронізації гепатоцелюлярного ураження й високим ризиком переходу в цироз печінки. Своєчасна його діагностика істотно ускладнена через переважання стертих і субклінічних форм хвороби, і виявлення маркерів гепатиту зазвичай є випадковою лабораторною знахідкою.

Вірусний гепатит В займає друге місце за частотою поширення у хворих на ОЗ серед усіх форм ураження печінки. У Росії захворюваність на гострі його форми за останні 20 років збільшилася на 219% [121, 122].

У той же час поширеність ВГВ у популяції цих хворих у європейських країнах істотно знизилася завдяки активній превентивній вакцинації [123].

Як і хронічний вірусний гепатит С, ВГВ схильний до хронізації й переходу в цироз печінки. Крім того, доведений зв'язок між цією формою вірусного гепатиту й гепатокарциномою (до 80%) [124, 125].

Для більшості хворих на ОЗ характерне вірусне ураження печінки змішаної етіології: хронічний вірусний гепатит С та В, рідше хронічний вірусний гепатит В, С та D [113–115, 121].

Примітною особливістю ураження печінки в осіб, які зловживають опіюдами, є відносно мала вираженість цитолітичного синдрому та інших біохімічних проявів. Незважаючи на високу поширеність вірусних гепатитів, у хворих на опіюдану залежність сироваткові рівні ГГТ, АСТ й АЛТ найчастіше підвищені несуттєво й істотно поступаються відповідним показникам у хворих на алкоголізм [121].

Велике патогенетичне значення у формуванні фіброзоутворювальних реакцій, у тому числі й у печінці, відіграють прозапальні та профіброгенні цитокіни. Установлена взаємозалежність між вмістом у плазмі крові гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулюючого фактора та ступенем виразності гепатомегалії; підвищенням рівня ФНП- α й активацією процесів перекисного окислення ліпідів, пригніченням системи антиоксидантного захисту. Підвищений вміст гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулюючого фактора й трансформуючого ростового фактора в плазмі крові, як правило, супроводжувався прискоренням утворення колагену I типу в портальних трактах і просторі Діссе [126, 127].

Морфологічні зміни в печінці у хворих на ОЗ без ХГС характерні для її токсичного дифузного ураження, а у хворих на ОЗ коморбідну з ХГС – для її поєданого вірусного та токсичного ураження. У свою чергу, важкість ушкодження гепатоцитів, виразність профіброгенних факторів, ступінь фібротичних змін у тканині печінки в обох групах корелює з тривалістю вживання та толерантністю до опіоїдів, а у хворих на ОЗ коморбідну з ХГС – ще й зі ступенем його активності [128].

Також було встановлено, що інтенсивність проявів провідних біохімічних синдромів дифузного ураження печінки при ОЗ (цитолітичного, холестератичного та мезенхімально-запального) в абстинентному періоді зростає (насамперед, у РАП), що асоціюється з підвищеним ризиком виникнення рецидиву, при цьому: гіперферментемія АСТ та АЛТ (у сполученні зі зниженням коефіцієнта де-Рітиса) свідчить про помірний ступінь виразності патологічного процесу як при ОЗ, так і при коморбідному ХГС малої активності; збільшення активності ГГТП – про гепатотоксичний характер ураження із залученням клітинних мембран, а ЛФ – про внутрішньопечінковий холестаза; встановлено наявність цитокинового дисбалансу в сироватці крові хворих на ОЗ відповідно до СФР, при цьому концентрація цитокінів у пацієнтів на ОЗ без ХГС має таку динаміку: у ПГІ зареєстрований найбільший вміст ІЛ-1 β , ІЛ-8; в РАП – ІЛ-6, ФПН- α (при меншому значенні ІЛ-1 β), у ПАП – ІЛ-6, ІЛ-8, ФПН- α , а у хворих на ОЗ коморбідну з ХГС – у ПГІ – виявлено перевагу вмісту ІЛ-8 (при меншому значенні ІЛ-1 β); у РАП – ІЛ-1 β (при меншому значенні ІЛ-8), у ПАП – ІЛ-6, ФПН- α ; концентрація протизапального ІЛ-4 в обох групах поступово зростає від ПГІ до ПАП, а потім несуттєво зменшується в ПР, при цьому в ПР відмічені найменші рівні всіх прозапальних цитокінів (які, за винятком ІЛ-6, все одно ~ вдвічі вищі ($p < 0,0001$), ніж у донорів); дисбаланс прозапальних (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8), фактору некрозу пухлин- α (ФНП- α) та протизапальних цитокінів (ІЛ-4) у хворих на ОЗ супроводжується збільшенням ПОЛ (у сукупності зі зниженням активності АОЗ), на що вказують прямі кореляційні зв'язки між ФПН- α , ІЛ-6 та СХЛ, ІХЛ, а також площею ХЛ (значення коефіцієнтів кореляції від 0,328 до 0,880 при $p < 0,01$) [128].

Потребує подальшого дослідження вплив коморбідності ОЗ із вірусним гепатитом та розвитком провідних ознакоскладів різних її клінічних варіантів на різних етапах перебігу.

Роль щитоподібної залози у формуванні ПАС раніше не розглядалась.

Гормони ЩЗ беруть участь у регуляції широкого спектру біохімічних процесів і функцій організму, вони регулюють обмін речовин, впливають на серцево-судинну, травневу, імунну, статеву системи і на психічну діяльність [129]. Гормони, що виробляє ЩЗ, особливо важливі для жінок, оскільки регулюють природний гормональний фон, який, на відміну від чоловічого, має циклічні зміни [129].

Основна функція щитоподібної залози – це вироблення гормонів, що підтримують нормальний обмін речовин у всьому організмі. Орган виробляє два основних гормони – це тироксин і трийодтиронін, а також гормон кальцитонін, що виробляється С-клітинами щитоподібної залози [129].

При порушенні функцій ЩЗ у жінок виникають порушення менструального циклу, часто розвиваються хвороби статеві системи та молочних залоз, виникають проблеми із зачаттям. Більш того, нормальне функціонування ЩЗ у жінок забезпечує правильний розвиток плоду. Доведено, що при зниженому гормональному фоні у вагітної жінки в майбутньому в дитини відзначають затримку у фізичному й розумовому розвитку [129].

Порушення функції щитоподібної залози – серйозний удар по організму, дисфункція органу може позначитися розвитком всіляких захворювань. У першу чергу порушується обмін речовин, тим самим відбуваються збої в роботі багатьох органів і систем. Найбільш частими причинами такого стану є: нестача йоду, гормональні зміни, регулярні стреси, особливо у жінок, приймання деяких медикаментозних речовин, а також різного роду захворювання гіпофіза головного мозку та ін. Здебільшого різного роду порушення з боку залози зачіпають жінок, чоловіки схильні до даних хвороб набагато рідше [129].

На сьогодні патологія щитоподібної залози (ЩЗ) є найчастішою в структурі ендокринних захворювань. В Україні на 1000 населення доводиться 1,17 хворих на дифузний токсичний зоб (ДТЗ) і 1,9 особи хворих на хронічний аутоімунний тиреоїдит (ХАІТ) [130–133].

До аутоімунних захворювань щитоподібної залози (АЗЩЗ) відносять дифузний токсичний зоб (ДТЗ) і хронічний аутоімунний тиреоїдит (ХАІТ) на підставі виявлення в сироватці крові антитиреоїдних автоантитіл (аАт) [134–137].

Як антигени виступають такі білки тироциту: тиреоглобулін (ТГ), що представляє основний компонент фолікулярного колоїду, пероксидаза ЩЗ або тиропероксидаза (ТПО) і рецептор до ТТГ. Причому при ДТЗ специфічним автоантигеном вважається рецептор ТТГ, при ХАІТ – ТПО і ТГ [130, 136, 138]. Наявність антитіл до ТПО виявляється у 10% практично здорових дорослих жінок і в 5,3% практично здорових чоловіків [139]. Антитіла до ТГ у сироватці крові здорових осіб виявляються в 2–4% [140].

Патогенетичне значення різних антитиреоїдних антитіл різне. Антитіла до ТГ мають, по всій імовірності, найменше значення в порушенні структури ЩЗ і рідко проявляють комплемент-фіксуєчу цитотоксичність [141]. Антитіла до ТПО мають здатність індукувати комплемент-залежну цитотоксичність і викликати цитотоксичні зміни в структурних елементах фолікулів ЩЗ, відіграючи важливу роль у патогенезі ХАІТ. Виявляється пряма кореляція між титром цих антитіл та гістологічними змінами в ЩЗ, що є при ХАІТ [142–144].

Антитіла до рецептора ТТГ (аАт-рТТГ) класифікують на дві групи [136, 145, 146]: 1) TS Ab (ТСАт) – thyroid stimulating antibodies, тиреоїдстимулюючі антитіла, раніше йменувалися LATS (long active thyroid stimulator). Стимуляція відбувається за рахунок активації аденілатциклази й фосфоліпази А2. У результаті збільшення цАМФ підвищується захоплення йоду й синтез ТГ, тобто той же механізм, що відомий при дії ТТГ [147]. Одночасно відбувається збільшення обсягу ЩЗ. Ці антитіла є агоністами ТТГ, вони здатні підсилювати функцію тироцитів протягом декількох годин, тоді як сам ТТГ діє менш тривало. Продукція TS Ab є причиною розвитку ДТЗ [136, 148]. 2) TSB Ab (ТТГ-БА) – thyroid stimulator blocking antibodies (ТТГ-блокуючі антитіла). Ці антитіла перешкоджають зв'язуванню ТТГ з рецептором, в результаті знижується вироблення цАМФ. Виникнення TSB Ab є причиною розвитку гіпотиреозу [135, 147].

У. Hiromatsu et al., (1999), вважають, що тиреоїдстимулюючі антитіла (ТСАт) при ДТЗ блокують апоптоз, опосередкований Fas-рецептором [148, 149]. Навпаки, ТТГ-блокуючі антитіла у хворих з ХАІТ пригнічують дію ТТГ і підвищують чутливість тироцитів до Fas-опосередкованого апоптозу клітин ЩЗ, викликаючи атрофію органу при даній патології [150, 151, 152].

Іноді при ХАІТ виявляються також антитіла до тироксину й трийодтиронину, значення яких у патогенезі захворювання поки не встановлено. Значення антитіл до колоїдного антигену теж залишається неясним [153–156].

Описані антитіла, що стимулюють та інгібують зростання ЩЗ. Так, у хворих з гіпертрофічною формою ХАІТ виявляються імуноглобуліни, стимулюючі зростання ЩЗ, а при атрофічній формі – антитіла, що інгібують ріст залози. Дані антитіла не комплексуються з рецептором до ТТГ та не підвищують активність аденілатциклази [157]. Крім перерахованого спектру антитіл у хворих на ХАІТ можуть виявлятися антитіла до компонентів цитозолу клітини – ДНК, тубуліну й кальмодуліну, що вказує на поліклональне активування виникнення аАт при цьому захворюванні. Відмінності в клінічних варіантах перебігу ХАІТ пов'язані з наявністю і превалюванням тих чи інших аАт. У дослідженні [158] показано, що сироватка хворих на ДТЗ і ХАІТ має комплемент-залежну цитотоксичність щодо «здорових» тироцитів. Але результатом цієї цитотоксичності при ДТЗ є гіперплазія ЩЗ, а при ХАІТ – зменшення кількості тироцитів. Автори пояснюють це тим, що тироцити при ДТЗ часто виявляються позбавленими тих поверхневих антигенів, через які реалізують комплемент-залежну цитотоксичність антитиреоїдний аАт. Сказане свідчить про гетерогенність комплемент-фіксуючих цитотоксичних аАт, наявних у пацієнтів з АЗЩЗ.

Згідно з теорією Volpe R., 1999, АЗЩЗ (ХАІТ, ДТЗ) розвиваються в організмі, що має дефект у системі "імунологічного виживання". У цих умовах виживають і проліферують Т-лімфоцити, що виникають у результаті спонтанної мутації та мають здатність реагувати з органоспецифічними антигенами (антигени ЩЗ), тобто з'являються форбідні ("заборонені") клони

Т-лімфоцитів. Це обумовлено зниженням субпопуляції Т-супресорів, кількість яких у хворих на ДТЗ знижена. Деякі з цих Т-лімфоцитів поведуться як Т-помічники (хелпери) і, взаємодіючи з В-лімфоцитами, сприяють утворенню ними органоспецифічних антитіл. В одному випадку такі субпопуляції Т- і В-лімфоцитів, що залучені до утворення імуноглобулінів, не надають стимулюючого впливу на функцію ЩЗ (автоімунний тиреоїдит), в іншому – у виникненні імуноглобулінів, здатних надавати таку дію (ЩТЗ) [159, 160].

Доведено, що при ХАІТ частина тиреоцитів у стані апоптозу перевищує 30%, тоді як при дифузному нетоксичному зобі – не перевищує 1% [10]. Апоптоз клітин відбувається за рахунок активації протеазного (каспазного) каскаду завдяки Fas і FasL взаємодії або зв'язуванням рецепторів DR-4 і 5 на мембрані тиреоцитів і ліганду клітинної загибелі TRAIL, експресія яких на тиреоцитах при ХАІТ значно підвищена [161–163].

На сьогодні лікування ДТЗ зводиться лише до тиреостатичної терапії, а ХАІТ – до поповнення дефіциту тиреоїдних гормонів [164–169].

Науково обґрунтовано два напрямки диференційованого лікувально-реабілітаційного підходу до терапії хворих на ОЗ: зниження продуктів системного імунного відклику в сироватці крові (плазмаферез) та стабілізація клітинних мембран печінки (гепатопротектори), у хворих на ОЗ, коморбідну з ХГС, також імунокорегуюча терапія [128].

Таким чином, на даний час відомо, що в розвитку тиреопатій велику роль відіграють імунологічні порушення, але при цьому не існує певного методу лікування, що враховує цей аспект проблеми. При всіх методах, які застосовуються при лікуванні даної патології, розвиваються рецидиви захворювання, що посилює ризик розвитку ускладнень з подальшою інвалідацією осіб молодого віку [164, 170–172].

Незалежно від хімічної природи, першою патогенною ланкою впливу хімічних чинників є мембраноруйнівний ефект, що супроводжується порушенням функції каскаду мітохондріальних і мікросомальних ферментів – оксигеназ, гідролаз, що беруть участь у детоксикації та елімінації патогенної початку [173–179]. Багато агентів впливає на білки мембран, сприяючи їхньому окисленню, денатурації і, як наслідок, утворенню пор у ній. Наприклад, етанол сприяє денатурації білків мембрани, гемін викликає як швидкий, так і повільний гемоліз, окислюючи мембранні білки. Переважна більшість гемолітичних агентів викликає пошкодження мембрани, порушуючи розташування молекул ліпідів у ній. Активні форми O_2 , H_2O_2 , органічні перекиси взаємодіють з ліпідами мембран, утворюють перекиси ліпідів, що призводить до структурних порушень і зміни проникності. Структурні та функціональні зміни мембран еритроцитів було виявлено, наприклад, при дії толуолу, що мали вираз в ослабленні зв'язків між ліпідними та білковими компонентами [174–178, 180, 181].

На сьогодні доведена важлива роль продуктів ПОЛ у регуляції проліферативних і трофічних процесів тканин різних органів, у тому числі й мозку

[173–175]. ПОЛ є найважливішим регулятором функції та показником стабільності клітинних мембран. ПОЛ відбувається постійно, на стаціонарному рівні, в мембранах і мембранних структурах будь-якої клітини [173, 177–179]. У фізіологічних умовах рівень ПОЛ підтримується завдяки рівновазі про- й антиоксидантної систем, тобто взаємодії, з одного боку, вільних радикалів, металів змінної валентності і, з іншого, – токоферолів, стероїдних гормонів, убихінону й тіолових сполук [173, 175–177]. Перекисний розпад ліпідів у клітинах веде до пошкодження тканин на молекулярному й клітинному рівнях, і водночас є способом репарації фосфоліпідних компонентів біологічних мембран, бере участь, таким чином, у розробці та оновленні мембранних фосфоліпідів [173, 175, 176, 179, 182]. Надмірне накопичення продуктів ПОЛ викликає набухання мітохондрій, роз'єднання окисного фосфорилування, пошкодження сульфгідрильних груп та інактивацію тіолових ферментів. При різних патологічних процесах (запалення, інфекції, гіпоксія, радіаційні ураження, пухлини, інтоксикації) рівень ПОЛ істотно змінюється, внаслідок чого порушується ліпоперекисний гомеостаз [173, 179, 182–185].

Внутрішньоклітинний контроль за вмістом вільних радикалів забезпечують ферментна система інактивації активних форм кисню (супероксиддисмутаза (СОД), каталаза, пероксидаза, глутатіонредуктази та інші), природні антиоксиданти, що переривають ланцюг реакцій вільно-радикального окислення (α -токоферол, аскорбат), а також концентрація ряду металів (залізо, мідь), що проявляють активність у процесі радикаловиникнення [173, 178, 186–188]. Як пошкоджуючий фактор, продукти ПОЛ здатні чинити дужий вплив на перебіг патологічних процесів [173, 189–192].

Поряд з активацією ПОЛ у хворих, що страждають на токсикоманію відзначається недостатність системи антиперекисного захисту [174, 179, 186, 188], проявляється у зниженні функціональної активності каталази та СОД, а також вітамінів-антиоксидантів [176, 178, 193]. Тому на сучасному етапі вивчення питань патогенезу та лікування ОЗ і токсикоманій неможливо без дослідження патології клітинних мембран, оскільки порушення цілісності та функції останніх лежить в основі зниження резистентності, а сучасні методи лікування зводяться, певною мірою, до підвищення резистентності шляхом стабілізації клітинних, субклітинних і судинних мембран [173, 193, 194]. Продукти пероксидації ліпідів, також здатні пошкоджувати судини мікроциркуляторного русла, що може призвести до порушення трофіки мозку [195–197].

У хворих на ОЗ в сироватці крові має місце збільшення ПОЛ у сукупності зі зниженням активності АОЗ [128].

Велике значення в патогенезі залежностей від ПАР мають зміни імунологічного гомеостазу, що виявляються в порушенні клітинної та гуморальної ланки імунітету [198–201].

Знання рівня дискоординації імунологічних процесів дозволяє дати прогноз тяжкості перебігу захворювання, можливих ускладнень і віддалених

наслідків. Але на сьогодні немає даних про взаємозв'язок стану імунної системи із синдромом психічної та фізичної залежності [202, 203].

Потужними факторами гуморальної ланки імунітету є цитокіни, так звані ростові фактори, що регулюють проліферацію, диференціювання та функцію клітин імунної системи [204–206]. Цитокіни секретуються, головним чином, клітинами крові та імунної системи й впливають автокринно та паракринно [207, 208]. До числа цитокінів належать інтерлейкіни, фактор некрозу пухлин, інтерферони та інші [209].

Дослідженнями встановлено наявність цитокінового дисбалансу в сироватці крові хворих на ОЗ відповідно до СФР, при цьому концентрація цитокінів у пацієнтів на ОЗ без ХГС має таку динаміку: у ПГІ зареєстрований найбільший вміст ІЛ-1 β , ІЛ-8; в РАП – ІЛ-6, ФПН- α (при меншому значенні ІЛ-1 β), у ПАП – ІЛ-6, ІЛ-8, ФПН- α , а у хворих на ОЗ, коморбідну з ХГС – у ПГІ – виявлено перевагу вмісту ІЛ-8 (при меншому значенні ІЛ-1 β); у РАП – ІЛ-1 β (при меншому значенні ІЛ-8), у ПАП – ІЛ-6, ФПН- α ; концентрація протизапального ІЛ-4 в обох групах поступово зростає від ПГІ до ПАП, а потім несуттєво зменшується в ПР, при цьому в ПР відмічені найменші рівні всіх прозапальних цитокінів (які, за винятком ІЛ-6, все одно \sim вдвічі вищі ($p < 0,0001$), ніж у донорів); дисбаланс прозапальних (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8), фактору некрозу пухлин- α (ФНП- α) та протизапальних цитокінів (ІЛ-4) у хворих на ОЗ супроводжується збільшенням ПОЛ (у сукупності зі зниженням активності АОЗ), на що вказують прямі кореляційні зв'язки між ФПН- α , ІЛ-6 та СХЛ, ІХЛ, а також ПХЛ [128].

Проведено дослідження впливу опіоїдів на імунну систему. Доведено, що нещодавно виявлений морфійний пептид, ендоморфін, наявний у багатьох органах імунної системи, сприяє експресії ВІЛ у культурах клітин мозку. Опіоїди пригнічують клітинні імунні реакції, такі як активність натуральних кілерів, активність цитотоксичних Т-лімфоцитів, продукцію ІЛ-2, морфій частково поновлює активність селезінкових натуральних кілерів [210, 211].

В умовах комплексної стандартної терапії стану відміни опіоїдів первинні та вторинні порушення гомеостазу, сформовані в гострій фазі синдрому відміни опіоїдів на різних рівнях функціональної організації організму, провокували розвиток імунозапальної відповіді. Останні виснажують резервні можливості імунної регуляції та є патогенетичною основою низької ефективності запальної реакції, високого ризику розвитку стану дистресу та імунної недостатності у постабстинентному періоді.

Збереження функціонального резерву цитокінової системи та гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи збільшувало вірогідність адаптивної значущості запальної реакції. Установлено, що найбільш значними відхиленнями імуноклітинного статусу у хворих із супутньою патологією печінки є дефіцит Т-хелперів, натуральних кілерів, а також підвищена кількість О-лімфоцитів. Цей факт підтверджує зв'язок імунологічних порушень у хво-

рих на наркозалежність з її патогенезом. Запальна реакція в даному випадку виступає наслідком патологічного процесу, зумовленого наркотичною інтоксикацією та пов'язаного з нею руйнування пошкоджених клітин [198, 202, 212–215].

Особливо актуальною є проблема вивчення та прогнозування рецидивонебезпечних станів, зокрема, псевдоабстинентного синдрому, який зустрічається приблизно у в 10% хворих на ОЗ. Ця проблема потребує комплексного підходу, урахування психологічних, соматичних, метаболічних зсувів, особливо у хворих з коморбідною патологією щитоподібної залози і хронічним вірусним гепатитом С, та розробки патогенетично-обґрунтованих методів лікування та попередження ПАС.

У результаті компаративного аналізу клініко-психопатологічних, психодіагностичних, лабораторних (біохімічних, імунологічних), морфологічних показників у хворих на ОЗ з коморбідним ХГС, який проводився з метою створення методу прогнозування тривалості ремісії та оцінки ризику рецидивів, встановлено таке:

– найвищі значення міжгрупового дискримінантного коефіцієнта при-таманні таким показникам: (а) – афективний компонент ППО за М.В. Чередниченком – В.Б. Альтшулером ($F=34,3$, $p<0,001$); (b) – астенія ($F=21,6$, $p<0,001$); (c) – гепатомегалія ($F=17,3$, $p<0,001$); (d) – спленомегалія ($F=19,6$, $p<0,001$) та (e) – субіктеричність слизових оболонок ($F=15,7$, $p<0,001$);

– використання зазначених показників дозволило створити систему дискримінантних рівнянь ($F1 = 4,32 \times a + 1,19 \times b + 1,13 \times c - 0,56 \times d - 1,84 \times e - 18,13$ та $F2 = 2,54 \times a + 0,43 \times b + 1,53 \times c - 0,02 \times d - 1,26 \times e - 5,95$) для визначення наявності-відсутності ризику формування ПАС (ПАС вважається достовірним у наступні 3 місяці якщо $F1 > F2$), при цьому чутливість запропонованого методу прогнозування склала 72,2%, специфічність – 62,7%, точність – 64,7 %, що стало цілком достатнім для скринінг-досліджень;

– інший варіант прогнозування реалізований шляхом створення прогностичної таблиці (до якої зводяться всі прогностично значущі ознаки із заздалегідь розрахованими діагностичними коефіцієнтами (ДК) та мірами інформативності (МІ), що використовуються потім у послідовній процедурі Вальда (у модифікації Гублера), при цьому чутливість цього варіанту, запропонованого методу, склала 83,3%, специфічність – 74,6%, точність – 76,5%, що цілком достатньо для скринінгових досліджень [128].

У популяції жінок з ОЗ і коморбідною патологією щитоподібної залози подібне прогнозування не проводилось.

Таким чином, аналіз літературних джерел показав, що така проблема, як ОЗ у жінок з коморбідною патологією щитоподібної залози вивчена недостатньо. Не висвітленими залишаються такі аспекти проблеми, як поширеність коморбідної патології ЩЗ у жінок, роль вказаної коморбідної патології на клінічний перебіг ОЗ у жінок і виникнення у них ПАС. Також є недостатньо вивченими ступінь і роль імунних і метаболічних порушень, що мають

місце при ОЗ в патогенезі виникнення ПАС. Потребує подальшої розробки питання лікування жінок з ОЗ на тлі коморбідної патології ЩЗ, а також прогнозування виникнення у цих пацієнток ПАС.

Матеріали, наведені в даному розділі, знайшли своє відображення в таких наукових публікаціях:

1. Радченко Т.М., Овчаренко М.О. Гендерні особливості розповсюдження та клініко-психопатологічних проявів опіоїдної залежності у жінок. Довженківські читання: «Попередження залежності від психоактивних речовин як основа психічного здоров'я молоді», 26–27 квітня 2016 р. Харків. С. 155–156.

2. Радченко Т.М. Гендерні особливості поширеності та клініко-психопатологічних проявів опіоїдної залежності у жінок. Український вісник психоневрології. 2016. Том 24. Випуск 2 (87). С 78–81.

3. Радченко Т.М., Овчаренко М.О. Клініко-патогенетична роль гіпотиреозу в розвитку псевдоабстинентного синдрому при низькопрогресивному перебігу опіоїдної залежності у жінок. Український вісник психоневрології. 2017. Том 25. Випуск 2 (91). С 70–73.

РОЗДІЛ 2

МЕТА, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Метою дослідження було розробити спосіб прогнозування і медикаментозної корекції загострень прояву ПАС у жінок з малопрогресивним перебігом ОЗ на тлі коморбідної патології ШЗ (ХАІТ з ГТ), на основі вивчення епідеміологічних, клінічних, ендокринних, імунних та метаболічних показників.

Для досягнення мети поставлені наступні завдання:

У жінок з малопрогресивним перебігом ОЗ вивчити:

1. Поширеність патології ШЗ – ХАІТ з ГТ, і встановити патогенетичну роль даної коморбідної патології у виникненні ПАС і рецидивів вживання опіоїдів.

2. Клініко-патофізіологічні особливості ПАС на тлі коморбідного ХАІТ з ГТ.

3. Вивчити ендокринний, імунний і метаболічний статус на тлі коморбідного ХАІТ з ГТ.

4. Розробити метод профілактичної фармакокорекції для попередження розвитку ПАС на тлі коморбідного ХАІТ з ГТ при малопрогресивному перебізі ОЗ у жінок.

5. Розробити спосіб прогнозування загострень прояву ПАС у жінок з малопрогресивним перебігом ОЗ.

Об'єктом дослідження були клініко-патофізіологічний, ендокринний, імунний і метаболічний і статус жінок з малопрогресивним перебігом ОЗ на тлі патології ШЗ.

Предметом дослідження був вплив левотироксину в комплексній терапії загострень ПАС на клініко-патофізіологічний, імунний і ендокринологічний статус жінок з ОЗ на тлі коморбідної патології ШЗ – ХАІТ з ГТ.

2.1. Об'єкт дослідження

Під спостереженням перебували 165 пацієнток віком від 18 до 45 років (середній вік $31,5 \pm 1,6$ років), у яких був низькопрогресивний (НП) варіант ОЗ.

Критеріями включення до дослідження було встановлення у хворого діагнозу – опіоїдна залежність за критеріями МКХ 10 (F11.2). З дослідження виключалися пацієнтки із супутніми психічними захворюваннями, з гострими психотичними розладами, з хронічними соматичними захворюваннями в стадії загострення, хворі на хронічний вірусний гепатит В та ВІЛ-інфекцію, а також хворі, у яких залежність від опіоїдів поєднувалася із залежністю від інших груп наркотиків.

Для оцінки прогресивності ОЗ нами був використаний «Алгоритм верифікації прогресивності перебігу ОЗ у жінок» (Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір №69436 від 28.12.2016 року Державної служби ін-

телектуальної власності України). Цей алгоритм включає такі критерії: середня добова доза вживання опіоїдів, час між першим прийомом психоактивних речовин та першим зверненням за спеціалізованою наркологічною допомогою, вік першої проби психоактивних речовин, наявність коморбідного автоімунного тиреоїдиту із гіпотиреозом, кількість госпіталізацій до наркологічного стаціонару за останній рік, наявність істероїдного або нестійкого психотипу в наркозалежної пацієнтки, наявність високоактивного коморбідного хронічного вірусного гепатиту С, кількість балів спроможності прийняття конструктивного рішення.

Усі пацієнтки проходили курс лікування на базі стаціонарних відділень Луганського обласного наркологічного диспансеру терміном з 2013 по 2017 роки. Після виписки зі стаціонару всім хворим проводилася амбулаторна допомога, надалі здійснювалося динамічне катамнестичне спостереження.

Усім 165 пацієнткам з ОЗ проводився клініко-анамнестичний аналіз за 11 ознаками, у тому числі – патопсихологічними зсувами, наявністю коморбідного хронічного вірусного гепатиту С, дифузного токсичного зобу, та автоімунного тиреоїдиту (що підтверджувалися комплексом клініко-лабораторних досліджень та висновком терапевта-гепатолога та ендокринолога), особливістю раннього абстинентного періоду, генетичним анамнезом, коефіцієнтом спроможності пацієнток щодо прийняття конструктивного рішення в стресовій ситуації, часом між першим прийомом психоактивних речовин та першим зверненням за наркологічною допомогою тощо.

Діагноз ХАІТ з гіпотиреозом (ГТ) встановлювали на підставі комплексу клініко-лабораторних показників, визначення гормонів Т₃, Т₄, автоантитіл до антигенів ЩЗ та ін.

Спадкова обтяженість була виявлена в 63 хворих (38,2%). Найбільшу питому вагу займала обтяженість алкоголізмом по лінії батька 28,6%, алкоголізм по лінії матері зустрічався в 4,8% випадків. Частота захворюваності на різні форми залежності від ПАВ в батьків пацієнток склала 7,9%.

В анамнезі більшості досліджених хворих відзначалися несприятливі мікросоціальні умови (виховання одним з батьків, частіше матір'ю, гіпоопіка або виховання в умовах уседозволеності, часті конфлікти та сварки між батьками, інші стресові ситуації). Особливу увагу звертали на такі чинники, як: втрата одного з батьків у віці пробанда до 5 років (18,8%), розпад батьківської родини у віці пацієнток до 16 років (12,7%), нерівна поведінка батьків у сім'ї. При кваліфікації преморбідних особистісних рис використовувалася класифікація психопатій П. Б. Ганнушкина (1933), О. В. Кербікова (1971), класифікація акцентуації характеру А. Є. Личко (1977), К. Леонгарда (1989) [216–219].

Характеристика соціального і освітнього рівня обстежених хворих наведена в табл. 2.2.

Розподіл хворих за рівнем освіти

Освіта	Абс. кількість	%
середня	81	49,1
середньо-спеціальна	48	29,1
студенти ВНЗ	5	3,0
вища	31	18,8
усього:	165	100

Закінчену вищу освіту мала 31 особа (18,8%); студентами навчальних закладів було 5 осіб (3%); середню спеціальну освіту отримали 48 осіб (29,1%); середню школу закінчила 81 особа (49,1%).

Прояви девіантної поведінки (систематичне ухилення від навчання або трудової діяльності, ранній початок паління або вживання алкоголю, дрібні крадіжки, автоагресивна поведінка та ін.) до 16-річного віку реєструвалися в 53 осіб – 32,1%.

Початок вживання алкоголю в усіх хворих відзначався у віці від 12 до 14 років, паління – у віці від 10 до 13 років. На момент дослідження епізодичне вживання алкоголю відзначався у 69 осіб (41,8%). Інші хворі заперечували вживання алкоголю.

Вік початку вживання наркотиків практично в усіх пацієнток починався з 12–16 років (табл. 2.3).

Мотивацією першої проби наркотиків найчастіше були прояви цікавості, самоствердження, зниження рівня психоемоційної напруги, намагання отримати нові задоволення, рідше – наслідування старших знайомих або пасивне підпорядкування. У переважній більшості випадків уперше вживалися наркотики канабіноїдного ряду. Досвід вживання психоактивних речовин (канабіноїди – в усіх; рідше – деривати амфетамінів і галюциногени; спорадично – кокаїн), що передували залежності від основного наркотику (опіїодів), у 72 хворих (43,6%) розпочинався з віку 12–14 років; у 48 (29,1%) – з 15–16 років; у 31 (18,8%) – з 17–18 років, у 9 (5,5%) – з 19–20 років, у 5 (3,0%) – з 21–22 років.

Таблиця 2.3

Початок прийому психоактивних речовин

Вік	Абс. кількість	%
12 – 14	72	43,6
15 – 16	48	29,1
17 – 18	31	18,8
19 – 20	9	5,5
21 – 22	5	3,0
більше 22	0	0
усього:	165	100

Перші проби опіоїдів відбувалися зазвичай у віці 15–16 років (табл. 2.3), найчастіше внутрішньовенно. У більшості випадків вони супроводжувалися токсичними соматовегетативними реакціями у вигляді «почухування», нудоти, блювоти, запаморочення, головного болю, «розбитості», слабкості, підвищеної сонливості.

Таблиця 2.3

Вік початку вживання опіоїдів

Вік	Абс. кількість	%
12 – 14	4	2,4
15 – 16	36	21,8
17 – 18	56	33,9
19 – 20	36	21,8
21 – 22	30	18,2
більше 22	3	1,8
усього	165	100

Картина наркотичного абзусу була дуже характерною, визначалася порівняно коротким періодом ейфорії, приємного тепла в усьому тілі, що надалі швидко змінювався розслабленням і почуттям «безтурботності й спокою». Так звана фаза седації закінчувалася значними проявами ейфорії. Саме ці ефекти були привабливими для пацієнток, що, зрештою, служило трампліном до розвитку патологічного потягу до наркотику, становлення якого відбувалося досить швидко, у середньому, протягом 6–12 місяців.

Патологічний потяг до опіоїдів носив виражений домінуючий характер, про що свідчило почуття охопленості переживаннями, пов'язаними із вживанням наркотику, відчуття нездоланності, відсутність внутрішньої переробки та боротьби мотивів.

Практично в усіх хворих на момент дослідження спостерігався внутрішньовенне вживання наркотику. Період від початку приймання опіоїдів до появи ознак фізичної залежності проходив також у стислі терміни, займав, у середньому, 6–12 місяців (табл. 2.4).

Таблиця 2.4

Терміни формування абстинентного синдрому

Терміни	Абс. кількість	%
1–3 місяця	8	4,9
3–5 місяців	25	15,2
6–12 місяців	99	60,0
понад 12 місяців	33	20,0
усього	165	100

Маніфестні симптоми абстинентного синдрому проявлялися, в середньому, через 10–12 годин. У клінічній картині переважали алгічні та психопатологічні порушення, тоді як вегетативні розлади (діарея, слъзотеча, роз-

лади функції травного тракту) були виражені дещо менше. Як правило, тяжкість абстинентних розладів корелювала з давністю захворювання й величиною доз.

Після періоду гострих розладів, у постабстинентному періоді, провідне місце в клінічній картині посідав різного ступеня вираженості патологічний потяг до наркотику. Клінічним оформленням цього стрижневого синдрому захворювання були депресивні розлади різної глибини й вираженості, дисомнічні та поведінкові порушення, до структури входив астеничний і вегетативний симптомокомплекс.

Ретельний клініко-психопатологічний аналіз виявив низку загальних закономірностей, притаманних для періоду постабстинентних порушень. Вони мали прояв у розмитості й поліморфності симптоматики, нестабільності та швидкій зміні афективних порушень, нерівномірності редукції різних груп симптомів, що визначають стан хворого, формуванні затяжної резидуальної симптоматики.

У перебігу постабстинентного стану переважали депресивні розлади з тривало існуючими своєрідними тривожними станами, анергією, неврозоподібними розладами, що супроводжувалися й вегетосоматичними проявами. Мало місце чергування дисфорії та тривоги. Добові коливання частіше носили зворотний характер (до вечора стан гірший, ніж уранці). Симптоми, що характерні для класичної меланхолійної депресії, зазвичай були відсутні (не відзначалося ідей самозвинувачення, самоприниження, ідеаторної загальмованості та деяких інших). Ці факти підкреслюють, що в структурі й оформленні всіх перерахованих вище розладів відбивається виражений різною мірою потяг до опіюду. Найхарактернішою рисою була хвилеподібність, що виражалася в досить обкреслених фазах загострення потягу до наркотику з подальшим спадом і зворотним розвитком симптоматики. Через деякий час спостерігалася тенденція до зниження інтенсивності патологічного потягу й подовження «світлих проміжків».

Порушення у вегетативній нервовій системі завжди супроводжували афективну патологію. Вегетативні розлади спостерігались упродовж 3–4 тижнів після зняття абстинентного синдрому. Після зняття вегетативних розладів наставало поліпшення емоційного фону, що свідчило про дезактуалізацію патологічного потягу. Стабілізація вегетативних реакцій, емоційного фону вважалася ознакою нормалізації психоемоційного стану пацієнтки.

Динаміка патологічного потягу до опіюдів вивчалася на тлі лікування транквілізаторами, антидепресантами, малими нейролептиками.

З усіх 165 досліджених хворих на НП перебіг ОЗ первинно госпіталізованих було 73 особи (44,2%); раніше проходили курс лікування 92 особи (55,8%).

Тривалість захворювання в досліджених хворих варіювала в широких межах: від 6 місяців до 15 років (табл. 2.5).

Тривалість захворювання

Тривалість захворювання	Абс. кількість	%
до 6 місяців	4	2,4
6–12 місяців	23	13,9
1–2 роки	53	32,1
3–5 років	64	38,8
понад 5 років	21	12,7
усього	165	100

У переважної більшості пацієнок з НП перебігом ОЗ (138 осіб – 83,6%) тривалість захворювання становила більше 12 місяців.

Група хворих (74 наркозалежних пацієнок у віці від 18 до 41 року, у яких був верифікований низькопрогресивний варіант ОЗ із аутоімунним тиреоїдитом та гіпофункцією щитоподібної залози) була розподілена за допомогою генератора випадкових чисел на 2 групи:

- основну (38 пацієнок у віці від 19 до 41 року);
- групу співставлення (36 пацієнок у віці від 18 до 39 років).

Основній групі, крім загальноприйнятого лікування, була призначена замісна гормональна терапія – лівотироксин у дозі від 50 до 150 мкг на добу, групі співставлення протягом диспансерного спостереження була призначена лише загальноприйнята терапія.

2.2. Методи дослідження

При виконанні роботи використовувались такі методи: клініко-психопатологічний, патопсихологічний, психодіагностичний, лабораторний (імунологічний, біохімічний, імуноферментний із застосуванням методу комп'ютерної хемілюмінесценції), інструментальний, математичної статистики.

Клініко-психопатологічний метод полягав у дослідженні медичної документації та даних об'єктивного обстеження щодо соматичного стану хворих на ОЗ, зокрема консультативних висновків лікарів-гепатологів. Інтенсивність виразності симптоматики встановлювали за відповідною шкалою в балах [221], а саме: 0 балів – відсутність ознаки, 1 – незначна, 2 – помірна, 3 – значна виразність ознаки. При цьому астенію оцінювали таким чином [221]: 0 балів – відсутність астенії, 1 – незначна, 2 – помірна, 3 – виразна астенія; гепатомегалію: 0 балів – відсутність гепатомегалії, 1 бал – збільшення розмірів печінки на 1 см за результатами ультразвукового дослідження, 2 бали – на 2 см, 3 бали – на 3 см і більше; спленомегалія: 0 балів – відсутність спленомегалії, 1 бал – збільшення подовжнього розміру селезінки на 1 см, 2 бали – на 2 см, 3 бали – на 3 см і більше; субіктеричність: 0 балів – відсутність субіктеричності слизових оболонок, 1 бал – субіктеричність сли-

зових оболонок ротової порожнини, 2 бали – субіктеричність слизових оболонок ротової порожнини й задньої стінки глотки, 3 бали – субіктеричність слизових оболонок ротової порожнини, задньої стінки глотки й очей.

Патопсихологічні методи базувалися на загальноприйнятих підходах до наркологічного обстеження шляхом стандартизованого інтерв'ю та спостереження. Окрім того, визначали кількісну оцінку структури та динаміку патологічного потягу до опіоїдів у балах за опитувальником Н. В. Чередніченка – В. Б. Альтшулера (адаптація Д. М. Корошниченко, І. В. Лінського, 2008) [222, 223] відповідно до стадій формування ремісії у хворих на ОЗ. За допомогою клінічного опитувальника для виявлення та оцінки невротичних станів (К. К. Яхін, Д. М. Менделевич, 1978 рік) [224] встановлювали інтенсивність патопсихологічних проявів у пацієнтів з опіоїдною залежністю відповідно до СФР.

Психодіагностичні методи здійснювалися за допомогою методики діагностики схильності особистості до конфліктної поведінки (К. Томаса, 1973). Конституційно-типологічні особливості обстежених встановлювали під час психодіагностичного інтерв'ю, в основу якого були покладені критерії типології К. Леонгарда (1976) [218] та П. Б. Ганнушкина (1933) [216].

Також був розроблений алгоритм верифікації спроможності підлітків до прийняття конструктивного рішення в стресовій ситуації («Метод верифікації спроможності хворого до конструктивного виходу зі стресових ситуацій (індекс Овчаренка М.О.)» [225], який враховує варіанти поведінкових реакцій підлітків у стресових ситуаціях, актуальних для їхнього віку, зокрема, щодо визнання значущості особистості хворого в колективі, сімейне благополуччя, любов, матеріальний статок, відчуття безпеки та здоров'я (власного та близьких людей) тощо.

У кожній із цих ситуацій були змодельовані варіанти відповідей, що характеризують схильність хворого до неконструктивного реагування на стресову ситуацію (уникнення діяльності, агресія, злість, відчай та інше) або конструктивного варіанту (раціоналізація, компроміс, пошук рішення та інше). До останніх, у тому числі, відносили: відчуття власної безпеки, здоров'я та наявність цих якостей у близьких людей, визнання значущості особистості хворого в колективі, рівень сімейного благополуччя, любові, матеріального статку тощо. Оцінку поведінкових реакцій проводили за допомогою визначення 10 складових СПКР та його сумарного показника за спеціальною анкетною. Для обчислення індексу СПКР необхідно додати числа, що відповідають варіантам відповіді хворого на кожну із запропонованих ситуацій. При значенні СПКР меншому за 35 балів констатували низьку спроможність хворого до прийняття конструктивного рішення в стресовій ситуації, від 36 до 45 балів – помірну спроможність, а вищому за 46 балів – високу спроможність хворого до прийняття конструктивного рішення в стресовій ситуації.

Імунологічні методи. У всіх обстежених осіб брали кров для визначення загальної кількості лейкоцитів і відсоткового вмісту лімфоцитів. Забір крові

в обсязі 20 мл проводили з ліктьової вени в ранковий час (07.00–08.00) до їди. Кров вносили у стерильні скляні пробірки, що містили 0,2 мл гепарину, перемішували та для отримання плазми відстоювали при 37°C протягом 2 годин у термостаті. Отриману плазму крові в подальшому використовували для виділення лімфоцитів.

Лімфоцити з периферичної крові виділяли на градієнті щільності 1,077 фекол-вераграфіну за модифікованим методом В'юит [226], в модифікації Хейфец Л.Б. (1973) [227]. Плазму разом з шаром лейкоцитів обережно відсмоктували й розводили середовищем 199 у співвідношенні 1:2, після чого розчин плазми нашаровували в центрифужну пробірку з градієнтом щільності фекол-верографіну. Пробірку центрифугували 30 хв при 1000 g, після чого піпетками відсмоктували надосадову рідину й суспензію лімфоцитів з градієнта щільності. Отриману суспензію лімфоцитів тричі відмивали в середовищі 199 протягом 10 хв при 1000 g.

Чистота суспензії лімфоцитів складала 96–98%. Життєздатність клітин у суспензії підтверджували в тесті з трипановим синім (вона становила 97–100 %).

Для підготовки суспензії лімфоцитів у концентрації $2 \cdot 10^6$ г/л проводили розрахунок за формулою: $V = (a/40 - 1) \cdot c$, де a – кількість клітин у камері Горяєва; c – кількість суспензії клітин, залишених у пробірці; V – кількість інкубаційного середовища, що необхідно додати. Після встановлення робочої концентрації, лімфоцити використовували в дослідженнях.

Популяційний і субпопуляційний склад лімфоцитів (загальних Т-лімфоцитів (CD3), Т-хелперів/індукторів (CD4), цитотоксичних Т-супресорів (CD8), NK-клітин (CD16), В-лімфоцитів (CD19) проводили методом непрямой імунної флуоресценції з використанням моноклональних антитіл (НПЦ «Медбиоспектр», РФ) [228]. Клітинами-мішенями для постановки реакції слугували лімфоцити, цитотоксичними антитілами – моноклональні антитіла в розведенні 0,1–0,2 мкг/мл. Літичною системою була сироватка крові кролів, перевірена на нетоксичність. Для тестування використовували 96-лункові планшети, до лунок яких вносили по 0,025 мл моноклональних антитіл і суспензії лімфоцитів у концентрації 0,002–0,004 Г/мл та інкубували при 37°C протягом 30–40 хв. Потім надосадову рідину відбирали, до лунок додавали по 0,05 мл свіжого комплекменту та планшети інкубували при 37°C протягом 1 г. Для зупинки цитотоксичної реакції планшети поміщали в холодильник на 10–15 хв, потім у лунки вносили 0,1% розчин трипанового синього й враховували результати в камері Горяєва під світловим мікроскопом.

Визначення ЦІК у сироватці крові проводили методом преципітації в поліетіленгліколі за Digeon et al. (1977) у модифікації Фролова В.М. зі співавт. (1986).

Кількісне визначення ТТГ (mIU/ml), вільного T_4 (нг/дл), T_3 (пг/мл) проводили методом твердофазного імуноферментного аналізу на спектрофотометрі «ТЕС AN Spectra» (Австрія).

Вміст анти-тиреопероксидази (АТПО), анти-тиреоглобуліну (АТГ), ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП α , α ІФН, γ ІФН виконували імуноферментним методом на автоматичному імуноферментному комплексі «GBG Star Fax 2100» виробництва фірми «Awareness Technology Inc.» (США) з використанням комерційних тест-систем фірми «Gen-Probe Diaclone» (Франція).

З метою виключення з вибірки пацієнток з коморбідною хронічною вірусною патологією печінки (ВГВ, ВГС), у крові визначали наявність HBsAg, антитіл анти-HBcIgM, анти-HBcIgG, анти-HCV, і HBV-DNA та HCV-RNA за допомогою полімеразної ланцюгової реакції.

Біохімічні методи. Встановлення рівнів активності ферментів – аланін-амінотрансферази (за міжнародною класифікацією ферментів 2.6.1.2.), аспаратамінотрансферази (КФ 2.6.1.1.), лужної фосфатази (КФ 2.3.2.4), гамма-глутамілтрансептідази (КФ 2.3.2.2); вміст білірубину та його фракцій, білкових фракцій, загального білка, показників тимолової проби та протромбінового часу в крові хворих на ОЗ проводили з використанням сертифікованих в Україні наборів ТОВ «Укрмед-Дон» (Донецьк).

Визначення ДК ненасичених вищих жирних кислот здійснювали за Стальною І.Д. (1977) [182]. З'єднували 0,2 мл сироватки крові з 1,8 мл реактиву (суміш гептану з ізопропіловим спиртом у співвідношенні 1:1) і закривали пробірки пробками, щоб виключити випарювання екстрагуючої фази. Залишали проби на 15 хв, після чого центрифугували при 6000 обертах за 1 хвилину протягом 10–15 хвилин. Надосадову рідину переносили до градуйованих пробірок, додавали дистильовану воду (1/10 частина супернатанту). Після енергійного струшування й подальшого розподілу рідини видаляли верхню гептанову фазу. До 0,5 мл цього розчину (дослід) і паралельно до 0,5 мл гептану (контроль) доливали по 2,5 мл метилового спирту й вимірювали оптичну густину на спектрофотометрі при довжині хвилі 233 нм проти контролю. Вміст ДК розраховували за формулою: ДК=гальмування•розведення/2,2•10•см•М, де 2,2•10•см•М – молярний коефіцієнт гальмування. Вміст ДК виражали в мкмоль на 1 л.

Визначення МДА проводили за методом Стальної І. Д. і Гаришвілі Т. Р. (1977) [183]. У дослідні пробірки для центрифуги наливали по 1 мл дистильованої води, 0,5 мл сироватки крові, 2 мл 20 % трихлороцтової кислоти і 0,2 мл 5 М хлористоводневої кислоти. Утворений осад відділяли центрифугуванням протягом 10 хв при 3000 обертах за 1 хв. 2 мл надосадової рідини переносили до чистих пробірок, додавали по 1 мл 0,8 % розчину тіобарбітурової кислоти й ставили на 10 хв. у киплячу водяну баню. Рідина забарвлювалася в рожевий колір. Пробірки охолоджували в проточній воді й вимірювали оптичну щільність розчину при довжині хвилі 532 нм у кюветах товщиною 1 сантиметр проти контролю (2 мл води, 2 мл 20 % трихлороцтової кислоти та 2 мл тіобарбітурової кислоти). Вміст МДА розраховували за формулою: МДА = гальмування•розведення/1,5610•см•М, де 1,56•10•см•М – молярний коефіцієнт гальмування. Вміст МДА виражали в мкмоль на 1 л.

Активність КТ у сироватці крові вивчали за Королук М. А. і співавт. (1988) [186]. До 0,1 мл сироватки додавали 2 мл 0,03% розчину перекису водню. У контрольну пробу замість лізату суспензії вносили 0,1 мл дистильованої води. Реакцію зупиняли через 10 хв. додаванням 1 мл 4% амонію молібдату. Інтенсивність розвинутого забарвлення вимірювали на спектрофотометрі при довжині хвилі 410 нм проти контрольної проби, до якої замість перекису водню додавали 2 мл води. Активність каталази розраховували за формулою: $E = (A_{\text{контрольне}} - A_{\text{дослідне}}) \cdot V \cdot t \cdot K$, де E – активність каталази (мкмоль/год•л), $A_{\text{контрольне}}$ і $A_{\text{дослідне}}$ – гальмування контрольної та дослідної проб, V – об'єм внесеної проби (0,1 мл), t – час інкубації (10 хв), K – мілімолярний коефіцієнт гальмування гідроперекису ($22,2 \cdot 10 \text{ м} \cdot \text{см}$).

Активність СОД у сироватці крові визначали спектрофотометричним методом Чиварі С. зі співавторами (1985) [178]. Метод визначення активності СОД заснований на здатності гальмувати реакцію аутоокислення адреналіну при рН 10,2. До 0,5 мл сироватки додавали 0,2 мл суміші спирту й хлороформу (1:1), потім обробляли однозаміщеним фосфатом калію з розрахунку 150 мг x 0,5 мл і центрифугували (12 000 g при 40°C). У надосадовій рідині визначали активність СОД. При вимірювання активності СОД до кювети спектрофотометра вносили компоненти в такій послідовності: 1) 1,0 мл 0,15 М натрій – карбонатного буфера з додаванням 3×10^{-4} ЕДТА, рН 10); 2) 0,5 мл супернатанту досліджуваної сироватки крові (або дистильованої води, якщо вимірювалася контрольна проба); 3) 0,7 мл 2,25 x 10⁻³М водного розчину адреналіну, рН 2,5 (готували за 1 г до роботи, а перед додаванням адреналіну розчин прогрівали 2–3 хв. до температури 2 – 30°C). Вимірювання оптичної щільності для розрахунку активності СОД проводили в кюветі місткістю 3 мл на спектрофотометрі СФ-46 при довжині хвилі 480 нм. За 1 умовну одиницю ферменту згідно з даними Mistrá і Fridovich брали таку кількість СОД, яка потрібна для інгібування початкової швидкості аутоокислення адреналіну в зазначених умовах на 50%. Активність СОД виражали в МО/мг Нв.

Інтенсивність хемілюмінесценції сироватки крові вивчали за Е. П. Сидорик (1989) [229] на хемілюмінометрі «Emilite-1.105» спільного виробництва Німеччина-Росія, що був зв'язаний інтерфейсом з комп'ютером ІВМ 486 DX-2-80 для реєстрації показників приладу в реальному масштабі часу. Визначали спонтанну хемілюмінесценцію (СХЛ), індуковану хемілюмінесценцію (ІХЛ) та площу хемілюмінограми.

Вибір методу статистичного аналізу ґрунтувався на таких умовах вибору: 1) кількість сукупностей, що порівнюються – 2; 2) мета статистичної обробки – порівняння не зв'язаних сукупностей; 3) шкала вимірювання показника – кількісна; 4) тип розподілу сукупностей – нормальний розподіл.

Отримані результати статистично оброблялись за допомогою програми STATISTICA 8,0 в операційній системі Windows-7 XP [230]. У кожній з обстежених груп нами визначалась нормальність розподілення варіант за кри-

теріями: Kolmogorov-Smirnov, Lilliefors test та Shapiro-Wilk's W test. У разі невідповідності критеріям нормальності в кожній групі нами обчислювались значення медіани (Me), її похибки (mMe), мінімальне (Min), максимальне (Max) значення, нижній (25%) та верхній (75%) кuartіль (Q25-Q75). Для оцінки вірогідності міжгрупових відмінностей нами використовувались непараметричні тести Mann-Whitney та Wilcoxon.

При нормальному розподілі у вибірках нами використовувався параметричний критерій Ст'юдента. Дані наводились у вигляді середніх величин (M), середньоквадратичного відхилення (σ), похибки середньої величини (m) і довірчих інтервалів (ДІ). Статистично значимою різницю між показниками вважали при ймовірності нульової гіпотези менше 5% ($p < 0,05$). При оцінці якісних показників використовували критерій χ^2 Пірсона.

Матеріали дослідження, що наведені в цій главі, знайшли своє відображення у таких наукових публікаціях:

1. Радченко Т.М., Овчаренко М.О., Пінський Л.Л. Алгоритм верифікації прогредієнтності перебігу опіоїдної залежності у жінок. Свідectво про реєстрацію авторського права на твір № 69436 від 28.12.2016.

4. Радченко Т.М. Гендерні особливості поширеності та клініко-психопатологічних проявів опіоїдної залежності у жінок. Український вісник психоневрології. 2016. Том 24. Випуск 2 (87). С. 78–81.

5. Радченко Т.М. Клініко-лабораторні методи в оцінці прогредієнтності опіоїдної залежності у жінок. Архів психіатрії. 2016. Том 22. №2 (85). С. 98–103.

6. Радченко Т.М., Овчаренко М.О., Гайдаш І.С. Імунний статус наркозалежних жінок з коморбідною патологією щитоподібної залози і його корекція. Медицина сьогодні і завтра. 2016. №4. С.42–48.

7. Радченко Т.М., Овчаренко М.О., Гайдаш І.С. Метаболічний статус наркозалежних жінок з коморбідною патологією щитоподібної залози і його корекція. Експериментальна і клінічна медицина. 2017. №2 (75). С 99–103.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ І ПАТОПСИХОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ НИЗЬКОПРОГРЕДІЄНТНОГО ПЕРЕБІГУ ОПІОЇДНОЇ ЗАЛЕЖНОСТІ У ЖІНОК З КОМОРБІДНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

У цьому розділі наведені дані щодо клініко-патогенетичної ролі гіпотиреозу в розвитку псевдоабстинентного синдрому при низькопрогредієнтному перебігу опіоїдної залежності в жінок, а також розглянуто клініко-психопатологічні та патопсихологічні аспекти опіоїдної залежності в жінок на різних стадіях формування ремісії, як предикторів рецидивів у хворих.

3.1. Клініко-патогенетична роль гіпотиреозу в розвитку псевдоабстинентного синдрому при низькопрогредієнтному перебігу опіоїдної залежності у жінок

З 165 наркозалежних жінок з НП перебігом ОЗ, які перебували під нашим наглядом, у 74 осіб (44,85%) була діагностована патологія ЩЗ, а саме ХАІТ з ГТ. Інша патологія ЩЗ і печінки, як то дифузний токсичний зоб (ДТЗ) та хронічний гепатит С (ХГС) була відсутня.

Вивчення тиреоїдного статусу в пацієток з НП перебігом ОЗ дозволило відзначити суттєву різницю між групами з наявністю та відсутністю коморбідної патології ЩЗ. Результати вказаного дослідження наведені в табл. 3.1.1.

Як впливає з даних табл. 3.1.1, в групі пацієток з НП перебігом ОЗ без коморбідної патології ЩЗ, тобто без наявності ХАІТ і ГТ, тиреоїдний статус суттєвої різниці з таким в групі здорових донорів не мав.

Таблиця 3.1.1

Показники тиреоїдного статусу у наркозалежних пацієток з наявністю та відсутністю ХАІТ і ГТ

Показники сироватки крові	Здорові донори (n=49)	Пацієтки з НП перебігом ОЗ без ХАІТ (n=91)	Пацієтки з НП перебігом ОЗ і з ХАІТ (n=74)
Рівень вільного трийодтирону (Т ₃), пг/мл	$3,5 \pm 0,1$ (2,7-4,1)	$3,4 \pm 0,1$ (2,8-4,3)	$1,3 \pm 0,1^{* \#}$ (0,8-2,1)
Рівень вільного тироксину (Т ₄), нг/дл	$1,3 \pm 0,1$ (1,1-1,7)	$1,2 \pm 0,1$ (0,9-1,8)	$0,5 \pm 0,1^{* \#}$ (0,3-0,8)
Рівень тиреотропного гормону (ТТГ), мк МО/мл	$2,4 \pm 0,1$ (1,5-2,8)	$2,2 \pm 0,1$ (1,4-3,1)	$8,4 \pm 0,2^{* \#}$ (6,4-11,7)

Рівень антитиропероксидази (АТПО), МО/мл	$\underline{28,0\pm 0,4}$ (17,0-33,0)	$\underline{26,0\pm 0,3}$ (19,0-35,0)	$\underline{123,5\pm 2,6^{*}\#}$ (87,0-165,5)
Рівень антитироглобуліну (АТГ), МО/мл	$\underline{62,2\pm 1,6}$ (39,0-81,0)	$\underline{60,3\pm 1,4}$ (42,5-82,7)	$\underline{383,5\pm 14^{*}\#}$ (258,5-563,0)

Примітка. У чисельнику вказані: значення медіани (Me) та похибки медіани (me) ($Me\pm me$), у знаменнику значення нижнього (Q_{25}) та верхнього квантилю Q_{75} (Q_{25-75}).

* – вірогідна відмінність від показників групи донорів ($p<0,001$ за Mann-Whitney).

– вірогідна відмінність від показників групи пацієток з НП перебігом ОЗ без ХАІТ

($p<0,001$ за Mann-Whitney).

Навпаки, у групі пацієток з НП перебігом ОЗ і коморбідною патології ЩЗ тиреоїдний статус мав типові зміни для ХАІТ і ГТ.

Так, рівень вільного трийодтироніну (T_3) у цій групі пацієток був вірогідно знижений, відносно групи здорових донорів, в 2,7 раза; а відносно групи пацієток з НП перебігом ОЗ без ХАІТ – знижений в 2,6 раза, що також було статистично значущим.

Рівень вільного тироксину (T_4) у групі пацієток з НП перебігом ОЗ з наявністю ХАІТ за медіаною склав $0,5\pm 0,1$ нг/мл, що було нижче в 2,6 раза і в 2,4 раза, порівняно з аналогічними показниками в групі здорових донорів і групі пацієток з НП перебігом ОЗ і з відсутністю ХАІТ відповідно ($p<0,001$ за Mann-Whitney для обох порівнянь).

Рівень тиреотропного гормону (ТТГ) у групі пацієток з НП перебігом ОЗ і з наявністю ХАІТ за медіаною складав $8,4\pm 0,2$ мк МО/мл, що було в 3,82 рази вище, порівняно з аналогічним показником у групі пацієток з НП перебігом ОЗ і з відсутністю ХАІТ, а також було в 3,5 рази вище, порівняно з групою здорових донорів (в обох порівняннях $p<0,001$ за Mann-Whitney).

Наведені результати секреторної активності ЩЗ у 74-х хворих з НП перебігом ОЗ були типовими для стану гіпотиреозу. Наявність ХАІТ у цього контингенту пацієток була підтверджена знаходженням в їхній сироватці крові антитиропероксидази (АТПО) і антитиреоглобуліна (АТГ) (табл. 4.1.1).

Як впливає з даних, наведених у табл. 4.1.1, рівень АТПО в групі пацієток з НП перебігом ОЗ і наявністю гіпотиреозу склав за медіаною $123,5\pm 2,6$ МО/мл, проти $26,0\pm 0,3$ МО/мл у групі пацієток з НП перебігом ОЗ і з відсутністю гіпотиреозу (збільшення показника в 4,7 раза, $p<0,001$ за Mann-Whitney). Подібний ступень збільшення рівня АТПО відносно подібного показника в групі здорових донорів склав 4,4 раза, що також було статистично вірогідним.

Рівень антитироглобуліну (АТГ) в групі пацієток з НП перебігом ОЗ і наявністю гіпотиреозу склав за медіаною $383,5 \pm 14$ МО/мл, що перевищувало аналогічні показники в групі здорових донорів і в групі пацієток з НП перебігом ОЗ і з відсутністю гіпотиреозу – в 6,2 і в 6,4 раза відповідно ($p < 0,001$ за Mann-Whitney для обох співставлень).

Таким чином, вивчення тиреоїдного статусу пацієток з НП перебігом ОЗ дозволило чітко відокремити дві групи пацієток: 1) з відсутністю коморбідної патології ЩЗ (91 хвора), і 2) з наявністю коморбідної патології ЩЗ – ХАІТ з гіпотиреозом (74 хвора).

У невеликої кількості пацієток із групи з НП перебігом ОЗ і з коморбідними ХАІТ та гіпотиреозом (9 осіб) додатково за показаннями було виконано пункційну біопсію ЩЗ з наступним гістологічним дослідженням отриманого матеріалу. Отримані результати цього дослідження підтверджували наявність в обстежених ХАІТ, що морфологічно мало прояв у лімфоцитарній інфільтрації й атрофії тканини ЩЗ.

З метою ілюстрації всього викладеного вище наводимо таке клінічне спостереження.

Клінічне спостереження №1. Хвора Д., 1991 р.н. перебувала на стаціонарному лікуванні у відділенні № 1 ЛОНД з 01.02.16 р. по 25.02.16 р.

Діагноз: F 11.30 Психічні та поведінкові розлади внаслідок вживання опіоїдів. Стан відміни неускладнений.

Обстежена ендокринологом з рекомендацією додаткового дослідження крові на тиреоїдний статус і проведення пункційної біопсії ЩЗ. Аналіз крові на тиреоїдний статус: $T_3 - 0,94$ пг/мл, $T_4 - 0,45$ нг/мл, ТТГ – 8,7 мк МО/мл, АТПО – 137,6 МО/мл, АТГ – 411,5 МО/мл. Заключення: хронічний автоімунний тиреоїдит з гіпотиреозом.

Результати біопсії ЩЗ з гістологічним дослідженням: осередкова лімфоцитарна інфільтрація та атрофія тканини щитоподібної залози (рисунки 1–2).

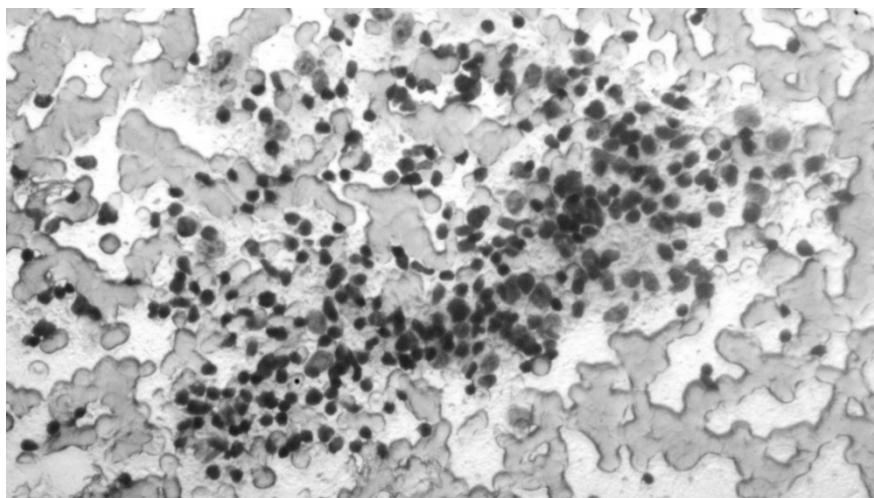


Рис.1. Лімфоцитарна інфільтрація тканини щитоподібної залози в наркозалежної хворі Д. із автоімунним тиреоїдитом (фарбування гематоксиліном – еозином, $\times 360$)

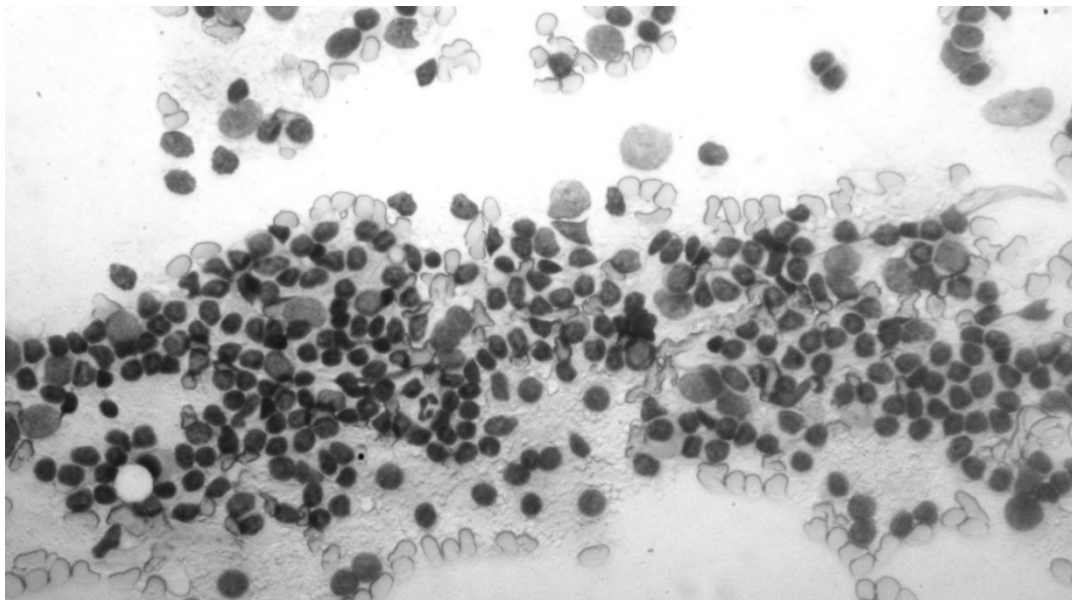


Рис. 2. Атрофія тканини щитоподібної залози на фоні лімфоцитарної інфільтрації у хворої К. із опієюною залежністю та аутоімунним тироїдитом (фарбування гематоксиліном – еозином, $\times 360$)

Таким чином, у 74 пацієток – жінок з НП перебігом ОЗ, була за допомогою спеціальних лабораторних і гістологічних тестів підтверджена наявність коморбідної патології ЩЗ, що мала прояв у сформованому ХАІТ з гіпофункцією ЩЗ – гіпотиреозом.

Істотний інтерес представляло рішення питання про вплив коморбідної патології ЩЗ на виникнення ПАС у наркозалежних жінок. Для вирішення цього питання нами було проведено диспансерне спостереження впродовж 3 місяців після виписування зі стаціонару. Клінічні ознаки декомпенсованого гіпотиреозу (слабкість, депресія, зниження когнітивних функцій, млявість, сонливість тощо) наркозалежними жінками розцінювалися як початок абстинентного синдрому, що спонукало їх до рецидивів вживання психотропних препаратів.

Результати вивчення частоти виникнення ПАС впродовж трьох місяців спостереження після виписування зі стаціонару в пацієток з НП перебігом ОЗ та коморбідною патологією ЩЗ (ХАІТ з ГТ) наведені в табл. 3.1.2.

Таблиця 3.1.2

Частота виникнення ПАС у пацієток з НП перебігом ОЗ та коморбідною патологією ЩЗ (ХАІТ з ГТ)

Пацієтки з НП перебігом ОЗ (n=165)			
Пацієтки з ХАІТ і ГТ (n=74)		Пацієтки без ХАІТ і ГТ (n=91)	
Абс. кількість	%	Абс. кількість	%
47	63,5	27	29,7

Як випливає з даних таблиці 3.1.2, у пацієток з НП перебігом ОЗ та коморбідною патологією ЩЗ (ХАІТ з ГТ) частота виникнення ПАС статистично достовірно – у 2,14 рази більша, порівняно з аналогічними пацієтками з відсутністю коморбідної патології ЩЗ ($\chi^2=18,90$; $p<0,001$).

Таким чином, у 44,85% пацієток з НП перебігом ОЗ має місце коморбідна патологія ЩЗ, а саме ХАІТ з ГТ. Частота виникнення ПАС у пацієток з НП перебігом ОЗ на тлі коморбідного ХАІТ і ГТ складає 63,5% і є у 2,14 рази більшою, ніж у пацієток з НП перебігом ОЗ та відсутністю коморбідного ХАІТ і ГТ (29,7%), ($\chi^2=18,90$; $p<0,01$). Клінічні ознаки декомпенсованого гіпотиреозу (слабкість, депресія, зниження когнітивних функцій, млявість, сонливість тощо) наркозалежними жінками розцінювалися як початок абстинентного синдрому, що спонукало їх до рецидивів вживання опіоїдів.

У цілому, наявність аутоімунного тиреоїдиту із гіпотиреозом є значущим фактором у розвитку псевдоабстинентного синдрому у наркозалежних жінок із низькопрогредієнтним перебігом опіоїдної залежності.

3.2. Клініко-психопатологічні та патопсихологічні аспекти опіоїдної залежності у жінок на різних стадіях формування ремісії, як предиктори рецидивів у хворих

У цьому підрозділі наведені результати дослідження, що присвячені виділенню груп ризику виникнення рецидивів у хворих на ОЗ жінок, а також описані методи їхнього прогнозу.

Слід зазначити, що наявність низької спроможності до прийняття конструктивного рішення в стресовій ситуації в підлітковому віці сприяє розвитку аддиктивної поведінки, формування ознак особистісної дезадаптації та десоціалізації, що у подальшому призводить до загострення конституційно-типологічних особливостей та формуванню опіоїдної залежності. Для підтвердження цієї тези проведено аналіз інтенсивності патологічного потягу до опіоїдів та його складових відповідно до:

- а) стадій формування ремісії;
- б) конституційно-типологічних особливостей.

Наступним кроком у визначенні факторів ризику рецидивів у хворих на ОЗ було проведення компаративного аналізу інтенсивності патопсихологічних проявів з урахуванням стадії формування ремісії та соціально-демографічних показників, наявності коморбідного ХАІТ з ГТ, тривалості захворювання.

Після проведення порівняльного аналізу клініко-психопатологічних та патопсихологічних особливостей хворих на ОЗ з рецидивонебезпечними станами та без них запропоновані методи прогнозу тривалості ремісії та можливого ризику рецидиву (дивись розділ 6).

3.2.1. Динаміка патологічного потягу до опіоїдів відповідно до стадій формування ремісії та конституційно-типологічних особливостей хворих

У результаті проведеного обстеження 165 пацієток віком від 18 до 45 років (середній вік $31,5 \pm 1,6$ років) із низькопрогредієнтним (НП) варіантом ОЗ, було виявлено превалювання тих чи інших конституційно-типологічних особливостей.

У зв'язку з тим, що чітко розмежувати прояви преморбідних характерологічних особливостей за окремими типами було досить складно, оскільки

певні елементи, такі як: емоційна нестійкість, збудливість, риси незрілості психіки, її дисгармонійність, підвищена роль афектів у організації поведінки, переважання гедоністичних мотивів – практично облігатні в структурі характерів усіх досліджених хворих, тому типологічне угруповання преморбідних особистісних рис було проведене відповідно до принципів клінічного підходу на основі домінуючої симптоматики.

За типом преморбідних рис характеру хворі були розподілені таким чином (табл. 3.2.1.1).

Таблиця 3.2.1.1

**Структура конституційно-типологічних особливостей
хворих на опіїдну залежність**

№ з/п	Преморбід	Абсолютна кількість	%
1	гіпертимні	19	11,5
2	епілептоїдні	44	26,7
3	істеричні (демонстративні)	55	33,3
4	нестійкі	25	15,2
5	астенічно-невротичні	22	13,3
	усього	165	100

У 19 осіб (11,5%) визначалися риси гіпертимності. Для пацієток цього типу характерними були: велика рухливість, товариськість, балакучість, вираженість жестів, міміки, пантоміміки, надмірна самостійність, схильність до пустоців, недолік почуття дистанції в стосунках з іншими. Такі особи скрізь вносять багато галасу, люблять компанії однолітків, прагнуть ними командувати. Вони завжди мають дуже гарний настрій, хороше самопочуття, високий життєвий тонус, нерідко квітучий вигляд, хороший апетит, здоровий сон, схильність до обжерливості. Це люди з підвищеною самооцінкою, веселі, легковажні, поверхневі та, у той же час, діловиті, винахідливі, блискучі співрозмовники; вони вміють розважати інших, енергійні, діяльні, ініціативні. Велике прагнення до самостійності може стати джерелом конфліктів. Їм характерні спалахи гніву, роздратування, особливо, коли зустрічають сильну протидію, терплять невдачу. Схильні до аморальних вчинків, підвищеної дратівливості, прожектерства, недостатньо серйозно ставляться до своїх обов'язків. Вони важко переносять умови жорсткої дисципліни, монотонну діяльність, вимушену самотність.

Особі з епілептоїдними рисами склали 26,7% (44 жінки). Для цієї групи пацієток була притаманна низка специфічних особливостей, характерних для збудливого типу. Це мало прояв у напруженому затяжному афекті, схильності цієї групи пацієток до перепадів настрою з переважанням злісно-тужливого афекту. Хворим були властиві такі риси, як: наполегливість, підозрілість, недовіра, прискіпливість, педантичність разом з імпульсивністю та дратівливістю.

Особи з істеричними рисами характеру склали 33,3% (55 пацієнток). Головний особистісний радикал – «жадання визнання» за К. Schneider (1923) [220] – проявлявся вже з дитячого віку прагненням привернути до себе увагу у будь-який спосіб: демонстративністю, театральністю поведінки, схильністю до фантазування й перебільшення своїх здібностей. З достатньою постійністю проявлялися емоційна нестійкість, примхливість, брехливість, егоцентризм, незрілість психіки.

Нестійкі риси вдачі виявлені в 15,2% випадків (25 осіб). Найбільш характерними для цієї групи хворих була виражена слабкість вищих волевових функцій, і, відповідно, підвищена вразливість, податливість зовнішнім впливам, крайня мінливість інтересів, нездатність до тривалого волевого зусилля, недостатньо розвинене почуття обов'язку, легкість виникнення та закріплення патології потягів. Типовою була схильність до реакцій імітації. На стресові ситуації нестійкі особистості реагували по-різному. Частіше форми реагування формувалися за істеричним, збудливим або астенічним типами.

Пацієнтки з переважанням астенічних і тривожно-недовірливих рис вдачі склали 13,3% (22 осіб). Значно частіше, ніж в інших групах, тут зустрічалися перенесені в дитинстві невротичні розлади. Уже в дошкільному й молодшому шкільному віці в пацієнток цієї групи відзначалася схильність до виникнення страхів, тривожних побоювань, особлива недовірливість, моторна невправність. Характерними для них були підвищена дратівливість, схильність до дистимії, швидка виснажуваність психічних процесів, що поєднується з вегето-соматичною лабільністю у вигляді швидкоплинних функціональних розладів, слабка стійкість до психічних і фізичних навантажень.

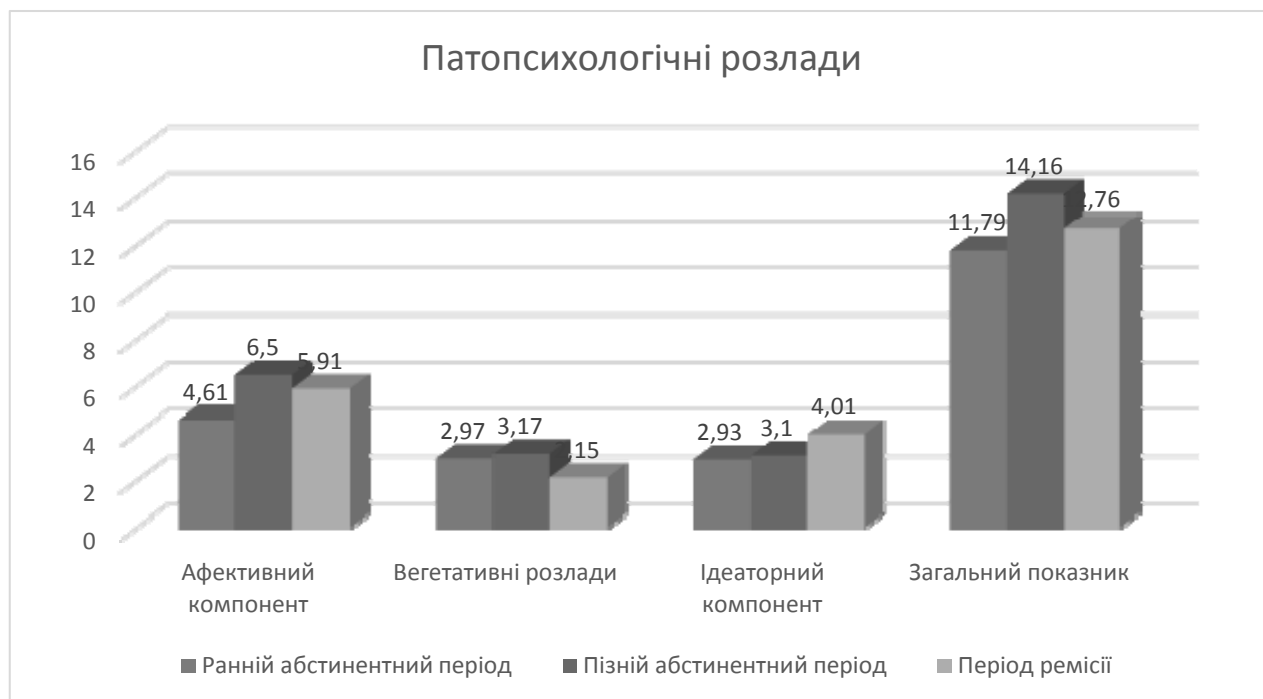


Рис. 3.2.1.1. Інтенсивність патологічного потягу до опіоїдів та його складових на різних стадіях формування ремісії

Аналіз показників за опитувальником М.В. Чередниченка – В.Б. Альтшулера показав, що афективний компонент мав максимальне значення в пізньому абстинентному періоді – ($6,5 \pm 0,18$ бала), що вірогідно перевищувало показники раннього абстинентного періоду ($4,61 \pm 0,15$ бала) та періоду ремісії ($5,91 \pm 0,17$ бала) ($p < 0,001$) (рис. 3.2.1.1).

Інтенсивність вегетативних розладів у загальній групі обстежених вірогідно зростала від ($2,97 \pm 0,122$ бала) у ранньому абстинентному періоді до ($3,17 \pm 0,126$ бала), $p < 0,001$ у пізньому абстинентному періоді, а в періоді ремісії знижувалася в 1,4 раза до ($2,15 \pm 0,104$ бала) ($p < 0,001$). У всіх хворих на ОЗ інтенсивність ідеаторного компоненту поступово збільшувалася від ($2,93 \pm 0,121$ бала) у РАП до ($3,1 \pm 0,125$ бала) у ПАП ($p < 0,001$). У ПР спостерігалось подальше вірогідне зростання цього показника до ($4,01 \pm 0,142$ бала) ($p < 0,001$) (рис. 3.2.1.1).

Аналіз вираженості патологічного потягу до наркотиків встановив його поступове зростання від ($11,79 \pm 0,24$ бала) у РАП до ($14,16 \pm 0,26$ бала) у ПАП ($p < 0,001$) із подальшим зменшенням рівня до ($12,76 \pm 0,25$ бала) в ПР ($p < 0,001$) (рис. 3.2.1.1).

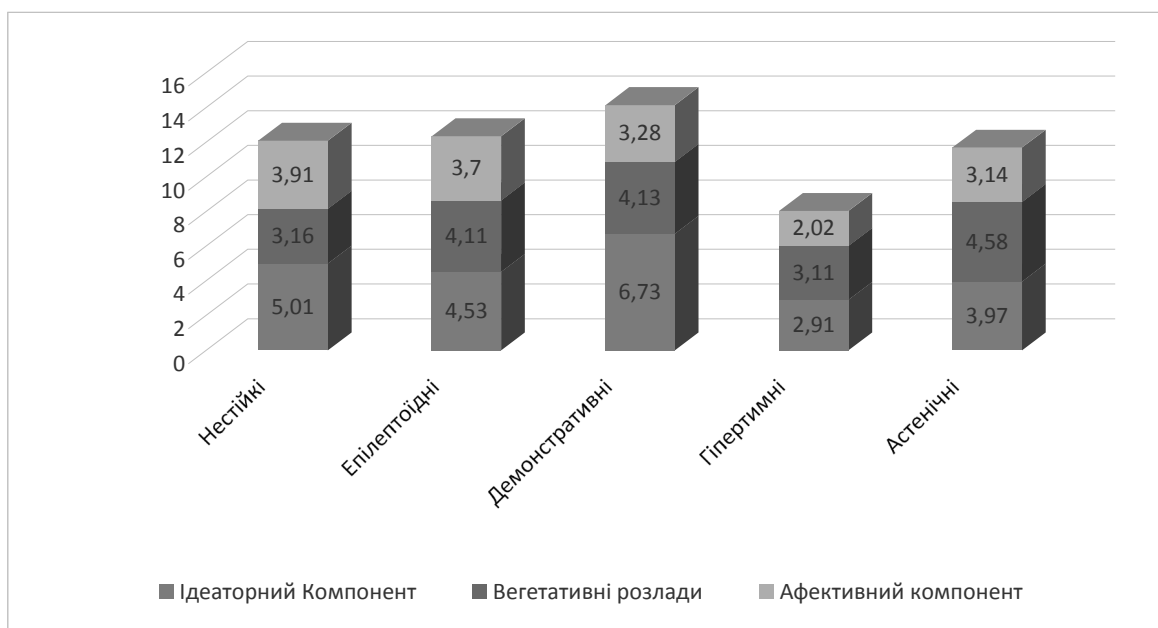


Рис. 3.2.1.2. Співвідношення складових патологічного потягу до опіоїдів у обстежених хворих у ранньому абстинентному періоді відповідно до їхніх конституційно-типологічних особливостей

При порівнянні показників бальної оцінки у хворих на ОЗ із різними КТО в ранньому абстинентному періоді встановлено, що найбільший рівень афективних розладів спостерігався в осіб з демонстративними рисами – ($6,73 \pm 0,26$ бала), а найменший – з гіпертимними ($2,91 \pm 0,6$ бала) ($p < 0,001$) (рис. 3.2.1.2).

Інтенсивність вегетативних розладів у РАП практично не відрізнялася в групах з різними типами особистості ($p > 0,1$).

Ідеаторний компонент у РАП досягав найбільших значень у хворих з нестійкими рисами – (3,91±0,33 бала). Найменші його показники спостерігали у хворих з гіпертимними КТО – (2,02±0,5 бала) ($p < 0,001$).

Найбільший загальний рівень клініко-ідентифікаційного рейтингу ППО в ранньому абстинентному періоді спостерігався у хворих з демонстративними (14,14±0,38 бала) та епілептоїдними (12,34±0,65 бала) рисами, а найменший – з гіпертимними (8,04±1,002 бала) ($p < 0,001$).

При аналізі ступеня вираженості ППО встановлено, що афективні розлади в пізньому абстинентному періоді були найбільші у хворих з демонстративними (6,0±0,25 бала), найменші – з гіпертимними КТО (2,49±0,55 бала) ($p < 0,001$). Вегетативні розлади з найбільш вираженим ступенем інтенсивності зареєстровано в осіб з астенічними (3,52±0,33 бала) та демонстративними (3,41±0,18 бала), найменш вираженим – з гіпертимними (2,19±0,52 бала) та нестійкими КТО (2,78±0,28 бала) (рис. 3.2.1.3).

Ідеаторний компонент у ПАП мав найбільші значення в пацієнток з нестійкими (4,95±0,37 бала) та епілептоїдними КТО (4,23±0,38 бала), а найменші – з гіпертимними (3,47±0,65 бала) та астенічними (3,95±0,35 бала).

При оцінці загального показника патологічного потягу до опіюїдів у хворих у пізньому абстинентному періоді встановлено, що найбільший його рівень був у осіб з переважно демонстративними рисами (13,44±0,37 бала), а найменший – гіпертимними (8,15±1,002 бала) та астенічними (11,28±0,603 бала).

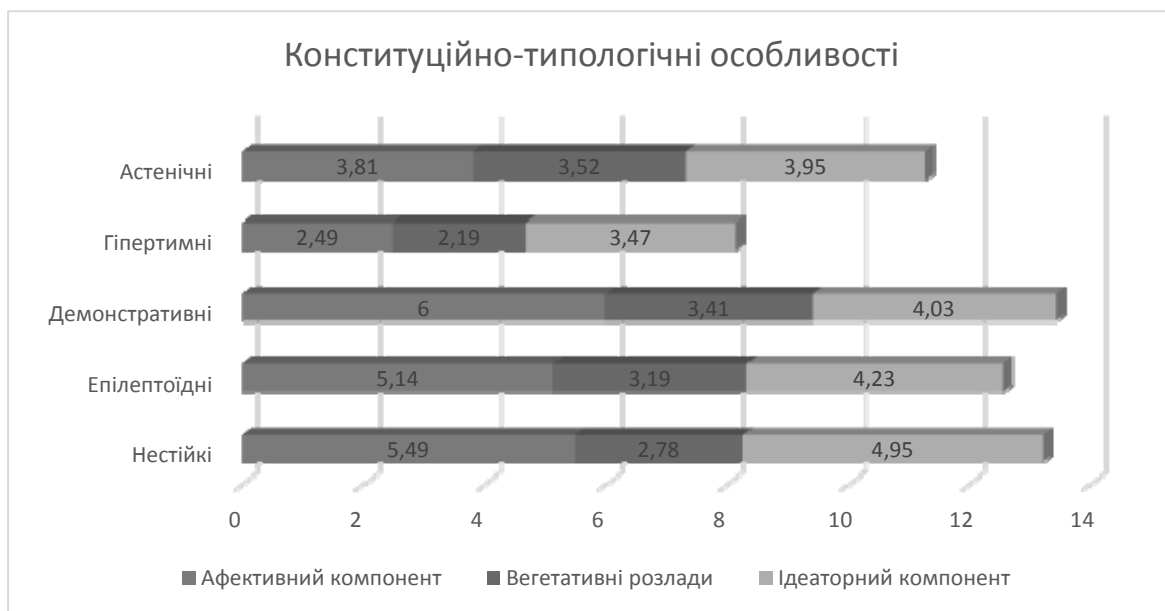


Рис. 3.2.1.3. Співвідношення складових патологічного потягу до опіюїдів у обстежених хворих у пізньому абстинентному періоді відповідно до їхніх конституційно-типологічних особливостей

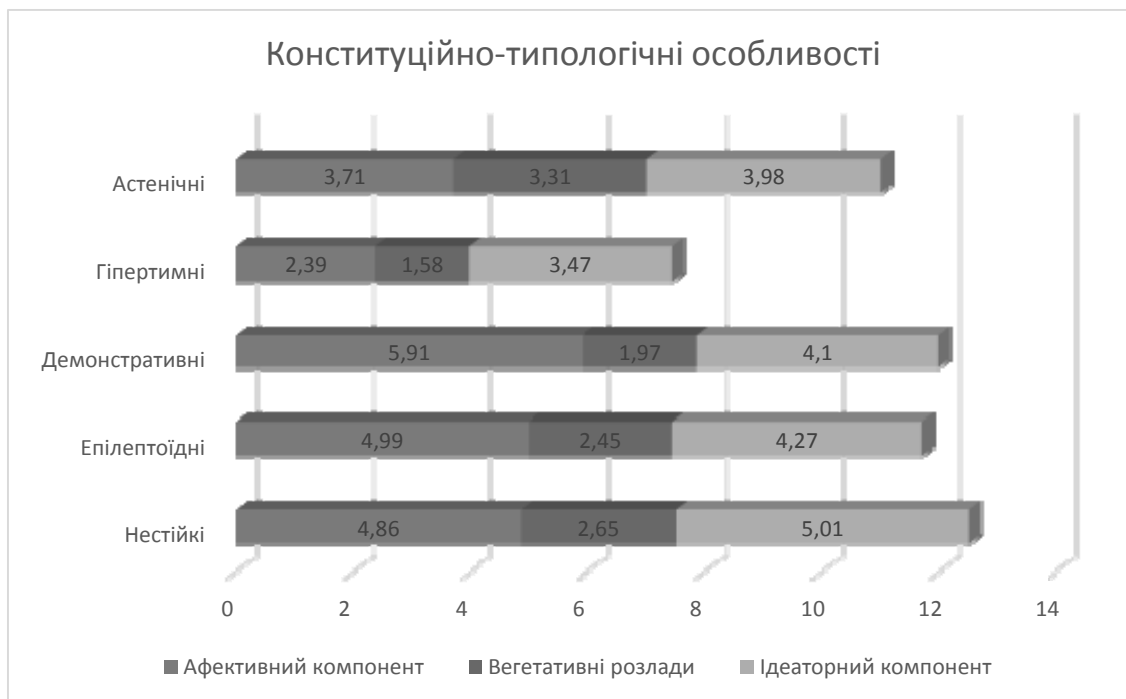


Рис. 3.2.1.4. Співвідношення складових патологічного потягу до опіоїдів у обстежених хворих у періоді ремісії відповідно до їхніх конституційно-типологічних особливостей

У періоді ремісії найбільш виражені афективні розлади спостерігалися у хворих із демонстративними ($5,91 \pm 0,24$ бала) та з епілептоїдними ($4,99 \pm 0,41$ бала), а їхній найменший рівень з гіпертимними ($2,39 \pm 0,54$ бала) та астенічними КТО ($3,71 \pm 0,34$ бала) (рис. 3.2.1.4).

За ступенем проявів вегетативних розладів у періоді ремісії нами не було встановлено вірогідних відмінностей між групами з різними конституційно-типологічними особливостями, за винятком осіб з переважно гіпертимними рисами, які мали достовірно менший рівень вираженості цих розладів ($1,58 \pm 0,44$ бала) ($p < 0,05$).

Показники інтенсивності ідеаторного компоненту ППО в періоді ремісії були найбільшими в пацієнток з нестійкими ($5,01 \pm$ бала) та епілептоїдними КТО ($4,27 \pm 0,35$ бала) (рис. 3.2.1.4).

При квантифікаційній оцінці вираженість патологічного потягу до опіоїдів у ПР була найбільшою серед осіб з нестійкими ($12,52 \pm 0,59$ бала), а найменшою – з гіпертимними КТО ($7,44 \pm 0,96$ бала), $p < 0,001$) (рис. 3.2.1.4).

Узагальнюючи викладене вище, слід зазначити, що відповідно до стадій формування ремісії, інтенсивність ППО поступово збільшувалася від ранньої до пізньої абстиненції з подальшим зменшенням у періоді ремісії ($11,79 \pm 0,24$); ($14,16 \pm 0,26$); ($12,76 \pm 0,25$) бала відповідно) ($p < 0,001$). Вираженість афективного компонента ППО була найбільшою, а його коливання відповідно до стадій формування ремісії відповідали динаміці загального показника ППО ($4,61 \pm 0,15$ бала) у РАП, ($6,50 \pm 0,18$ бала) – ПАП, ($5,91 \pm 0,17$ бала) – ПР ($p < 0,001$). Показник інтенсивності вегетативних розладів нарост-

тав у періоди абстиненції, а потім суттєво (в 1,4 раза) зменшувався в періоді ремісії (2,97±0,122 бала) у РАП, (3,17±0,126 бала) – ПАП, (2,15±0,104 бала – ПР (p<0,001). У той же час, рівень ідеаторного компонента збільшувався в 1,2 раза в різні стадії формування ремісії (2,93±0,122 бала) у РАП, (3,10±0,125 бала) – ПАП, (4,01±0,142 бала) – ПР (p<0,001).

Таким чином, у різних стадіях формування ремісії інтенсивність патологічного потягу до опіоїдів у обстежених достовірно зростала від ранньої до пізньої абстиненції з поступовим зменшенням у періоді ремісії. Вона була представлена переважно суттєвими афективними та вегетативними розладами при менших проявах ідеаторних. У свою чергу, у періоді ремісії відмічалось значне зростання показників ідеаторного компонента при збереженні провідної ролі афективного, водночас відбувалося зменшення вегетативних проявів до їхніх показників у періоді ранньої абстиненції.

Аналіз інтенсивності патологічного потягу до опіоїдів та його складових за стадіями формування ремісії відповідно до КТО пацієнток показав таке.

У ранньому абстинентному періоді у хворих на ОЗ найбільший рівень афективних розладів спостерігали у хворих з нестійкими (3,91±0,33 бала) (p<0,001), а найменший – з гіпертимними рисами (2,02±0,50 бала) (p<0,001), інтенсивність вегетативних розладів суттєво відрізнялись у різних групах співставлення (p>0,100). Ідеаторний компонент у РАП мав найбільше значення у хворих з демонстративними та нестійкими рисами (6,73±0,26 бала), (5,01±0,37 бала) відповідно. Найменший рівень цього показника визначено в осіб з гіпертимними КТО (2,91±0,603 бала) (p<0,001).

Афективні розлади в пізньому абстинентному періоді були найбільш виражені в пацієнток з нестійкими (5,49±0,39 бала), найменше – з гіпертимними рисами (2,49±0,55 бала) (p<0,001). Вегетативні розлади в ПАП мали найбільший рівень у хворих з астенічними (3,52±0,33 бала) та демонстративними (3,41±0,18 бала), а найменший – в осіб із гіпертимними (2,19±0,523 бала) конституційно-типологічними особливостями. Ідеаторний компонент у ПАП мав найбільший рівень у хворих з нестійкими (4,95±0,37 бала) та епілептоїдними рисами (4,23±0,38 бала), а найменший – у гіпертимних (3,47±0,65 бала) та астенічних.

У періоді ремісії найбільш виражені афективні розлади спостерігалися в осіб з демонстративними (5,91±0,24 бала) та епілептоїдними (4,99±0,41 бала), найменший рівень – з гіпертимними (2,39±0,54 бала) та астенічними КТО (3,71±0,34 бала). Вегетативні розлади в ПР не мали вірогідних відмінностей серед показників різних груп за виключенням гіпертимних, які мали вірогідно менший рівень цих розладів (1,58±0,44 бала). Ідеаторний компонент у цей період мав найбільші значення у нестійких (5,01±0,79 бала) та епілептоїдних особистостей (4,27±0,73 бала).

Квантифікаційна оцінка вираженості патологічного потягу до опіоїдів у хворих із різними конституційно-типологічними особливостями показала,

що його сумарний рівень був найбільшим в осіб з демонстративними рисами в усіх стадіях формування ремісії (14,75±0,26 бала) у РАП, (17,08±0,34 бала) у ПАП, (14,79±0,29 бала) у ПР, а найменший – у пацієток з гіпертимними (10,71±0,42 бала) у РАП, (13,29±0,61 бала) у ПАП, (10,24±0,43 бала) у ПР (p<0,001). Надвисокі сумарні значення показника інтенсивності ППО реєструвалися також в обстежених з нестійкими в ранньому (12,41±0,43 бала), а наднизькі – в пізньому абстинентному періоді в осіб з астенічними рисами (13,57±0,61 бала).

Інтенсивність ППО у хворих на ОЗ у всіх групах співпадала із загальними коливаннями цього показника серед усіх обстежених, але мала деякі особливості. Так, вираженість афективних розладів мала відносно позитивну динаміку в осіб з демонстративними, астенічними та гіпертимними рисами, тобто у ПР була нижчою, ніж у РАП, а в осіб з нестійкими рисами в період ремісії незначно перевищувала показники періоду ранньої абстиненції. У свою чергу, у групі епілептоїдних пацієток величина афективного компонента в ПР у 1,24 рази перевищувала рівень раннього абстинентного періоду (p<0,001).

Поступове збільшення рівня ідеаторного компоненту відповідало загальним закономірностям в осіб з демонстративними, нестійкими та астенічними рисами, було найбільшим в осіб з гіпертимними (в період ремісії більше в 1,69 рази, ніж у РАП, та в 1,18 рази – у ПАП) та мало найменшу прогресивність у хворих з епілептоїдними рисами. Достовірних розбіжностей рівня вегетативних розладів у групах з різними конституційно-типологічними особливостями, окрім описаних вище, виявлено не було.

З метою ілюстрації достовірності наших висновків наводимо таке клінічне спостереження.

Клінічне спостереження №2. Хвора Л., 1989 р.н. перебувала на стаціонарному лікуванні у відділенні № 1 ЛОНД з 30.03.16 р. по 21.04.16 р.

Діагноз: F 11.30 Психічні та поведінкові розлади внаслідок вживання опіоїдів. Стан відміни неускладнений. Істероїдний тип особистості.

Хронічний аутоімунний тиреоїдит, гіпотиреоз.

Обставини прийняття в лікарню.

Прийнята 30.03.16 р. у супроводі цивільного чоловіка за власним бажанням з метою купірування абстинентного синдрому.

Скарги:

На момент прийняття: на потяг до наркотиків, неможливість самостійно припинити наркотизацію.

На момент огляду: на слабкість, запаморочення, болі в попереку, «ломоту» в тілі.

Анамнез життя: Народилася в 1989 році старшою з 2-х дітей (є молодша сестра). Про стан матері під час вагітності та перебігу пологів хвора не знає. Росла й розвивалася відповідно до віку. Носові кровотечі, сноходіння, нічні страхи, енурез, судомні розлади заперечує. У школу пішла з 7 років, вчилася

«добре». Закінчила 11 класів, потім вступила в ДДМУ м. Алчевська за фахом економіст. На останньому курсі пішла в академ. відпустку у зв'язку з народженням дитини. За професією не працювала, займалася вихованням дитини.

Судимостей не має.

Має співмешканця й сина 2009 р. н., який на даний час проживає з батьками.

З перенесених захворювань зазначає застудні (грип, ГРЗ, ГРВІ), вітряну віспу.

ТБС, шкірно-венерологічні захворювання, вірусний гепатит, ЧМТ заперчує. Алергоанамнез не обтяжений.

На диспансерному обліку не перебуває.

Анамнез захворювання.

Сигарети курить з 15 років. На даний час добова доза – до 20 сигарет.

Трамадол почала вживати в 2006 р., систематично щодня протягом 2 років. Синдром залежності сформований. Толерантність – до 40 капсул трамадолу на добу. У жовтні 2009 р. почала вживати опій в/в, «щоб зістрибнути з трамадолу». Синдром залежності сформований з листопада 2009 р. Толерантність – до 10 мл опію на добу. Середня добова доза – 6–7 мл у 2–3 приймання. Остання ін'єкція – 29.03.16 вранці в дозі 4 мл.

Психічний стан: Контактна, орієнтована у власній особистості, в місці й у часі. Ситуацію і події, що відбуваються, розуміє правильно. У контакт вступає, інформацію про себе надає достатню, негативізму до бесіди не проявляє. Сприйняття без патологій. Пам'ять задовільна, минулий досвід збережений. Запам'ятовування й відтворення поточних подій в нормі. Мислення за темпом і структурою не змінене. Запас знань і уявлень відповідає віку й здобутій освіті, коло інтересів звужено. Читання, письмо, виконання арифметичних дій в достатньому обсязі. Абстрактний сенс прислів'їв виокремлює. Завдання на порівняння й узагальнення виконує. Діяльність і поведінка: під час бесіди дещо насторожена, розгублена. Дистанцію дотримує. Активна увага привертається, проте швидко виснажується. Вольові якості послаблені, легко піддається несприятливому впливу. До своєї поведінки не критична, часто не прогнозує наслідки своїх дій і вчинків. Наркотична домінанта яскраво виражена. Міміка маловиразна, відповідає пережитим емоціям. Емоційні реакції та їхні особливості: настрій нестійкий, демонстративна, примхлива, наполеглива. Потребує до себе надмірної уваги. Заявляє, що хотіла б лікуватися, хоча установка на відмову від наркотику нестійка. Сон порушений, апетит знижений.

Неврологічний стан: Черепно-мозкова іннервація: зіниці розширені, реакція на світло, конвергенція, акомодация в нормі. Мова, ковтання, фонації, зір, слух, нюх, вестибулярні проби – в нормі. Рухові функції: рухи голови, кінцівок і тулуба – в повному обсязі. М'язова сила послаблена. У позі Ромберга стійка. Рефлекси однакові з обох боків. Менінгеальні симптоми відсутні.

Соматичний стан. Статура правильна, нормостенічний тип конституції. Шкірні покриви бліді. У ділянці ліктьових згинів справа видно старі й свіжі сліди від в/в ін'єкцій. Видимі слизові бліді, вологі, чисті, склери ін'єктовані. Периферійні лімфатичні вузли нормальної величини, безболісні, між собою і з навколишньою тканиною не спаяні. Рухи в суглобах – у повному обсязі, безболісні. Розвиток м'язової системи нормальний. Зуби вражені карієсом. Язик вологий, обкладений білим нальотом. Серцево-судинна система: Патологічної пульсації немає. Пульс ритмічний, симетричний, задовільного наповнення й напруження, звичайної форми, 83 уд/хв. Межі серця в межах норми. Тони серця приглушені, ритм правильний. АТ 120/75 мм рт. ст.

Органи дихання: Дихання рівне, вільне 18 раз/хв. При перкусії визначається ясний легеневий звук. При аускультатії: дихання жорстке, бронхіальне, хрипів немає.

Органи черевної порожнини: Живіт звичайної форми й величини, м'який, безболісний.

Флюорографічне дослідження 2015 року № 1287 в нормі. Аналіз крові й сечі – без особливостей. Аналіз крові на ВІЛ – негативний. Аналіз крові на РВ – негативний. Аналіз калу на я/гл – негативний.

Консультована лікарем-терапевтом, інфекціоністом.

Консультація психолога: Істероїдний тип особистості.

У РАП: рівень істеричного типу реагування складає = - 5,63 бала; рівень obsесивно-фобічних змін = - 4,33 бала; рівень тривоги = - 1, 52 бала; рівень вегетативних розладів = - 1, 17 бала.

У ПАП: рівень істеричного типу реагування складає = - 5,63 бала; рівень obsесивно-фобічних змін = - 4,33 бала; рівень тривоги = - 1, 52 бала; рівень вегетативних розладів = - 2, 49 бала.

У ПР: рівень астенії складає = - 4,14 бала; рівень obsесивно-фобічних змін = - 4,33 бала; рівень тривоги = - 0, 70 бала; рівень вегетативних розладів = - 0, 54 бала.

Таким чином, у всіх трьох періодах хвороби значно виражений рівень істеричного типу реагування, відповідно відзначаються розлади на рівні obsесивно-фобічних змін, рівні вегетативних розладів. У РАП, ПАП і в ПР зберігаються кількісні показники за шкалами тривоги, астенії, невротичної депресії.

Консультація ендокринолога: Враховуючи скарги на відчуття утруднення при ковтанні, невелику хворобливість в ділянці щитоподібної залози, візуально збільшену щитоподібну залозу, при пальпації щільної, неоднорідної структури, не спаяну з навколишніми тканинами; напруженість щитоподібної залози, результатів аналізу на тиреоїдний статус: Т₃ – 1,05 пг/мл, Т₄ – 0,63 нг/мл, ТТГ – 7,9 мк МЕ/мл, АТПО – 124,6 МЕ/мл, АТГ – 403,8 МЕ/мл, результатів пункційної біопсії щитоподібної залози – осередкова лімфоноцитарна інфільтрація та атрофія тканини щитоподібної залози можна встановити діагноз: хронічний аутоімунний тиреоїдит із гіпотиреозом.

Отримувала лікування: лівотироксин, труксал, ревіт, аміналон, дарсил, лоперамід, кеталонг, кордіамін, фізіологічний розчин, тіотриазолін, кокарбоксілаза, сульфокамфокаїн. Для попередження прогресування патопсихологічної симптоматики хворій був призначений міртазапін, що дозволило скоригувати психопатологічний стан хворого.

Запропонований клінічний приклад демонструє значну вираженість патопсихологічних зсувів у хворої на ОЗ з істеріоїдним типом особистості.

Наступне клінічне спостереження демонструє астено-невротичний тип особистості.

Клінічне спостереження №3. Хвора К., 1986 р.н. перебувала на стаціонарному лікуванні у відділенні № 1 ЛОНД з 02.06.15 р. по 26.06.15 р.

Діагноз: F 11.30 Психічні та поведінкові розлади внаслідок вживання опіоїдів. Стан відміни неускладнений; Астено-невротичний тип особистості.

Хронічний аутоімунний тиреоїдит, гіпотиреоз.

Обставини прийняття в лікарню.

Прийнята 02.06.15 р. об 11:40 у супроводі сестри за власним бажанням з метою купірування абстинентного синдрому. Госпіталізована вперше в житті. На «Д» обліку не перебуває.

Скарги:

На момент надходження: на потяг до наркотиків.

На момент огляду: на дратівливість, дискомфорт у тілі, неприємні відчуття.

Сімейний анамнез: Зі слів пацієнтки, спадковість обтяжена алкоголізмом батька. Випадків самогубств, хворих на психічні захворювання серед близьких родичів не було.

Анамнез життя: Народилась у 1986 році молодшою з двох дітей. Про стан матері під час вагітності й перебігу пологів хвора не знає. Росла й розвивалася відповідно до віку. Носові кровотечі, сноходіння, нічні страхи, енурез, судомні розлади заперечує. До школи пішла з 7 років, вчилася «добре». Класи не дублювала. Закінчила 9 класів, потім училище за спеціальністю повар. Працювала на підприємстві в буфеті. На даний час тимчасово не працює. Не судима. Не одружена, дітей немає.

Із перенесених захворювань відзначає застудні (грип, ГРЗ, ГРВІ), краснуху. ТБС, шкірно-венерологічні захворювання, вірусний гепатит, ЧМТ заперечує. Алергологічний анамнез не обтяжений.

Анамнез захворювання. Сигарети курить з 21 року. На даний час добова доза до 20 сигарет. Коноплі вперше спробувала у віці 17 років. Курила епізодично, ситуаційно обумовлено, в компанії друзів. Зі слів, останній раз 1,5–2 роки тому. Зі слів хворої, у 2005 р. протягом місяця вживала трамадол у дозі до 10 капсул щодобово. Ін'єкційні опіоїди вперше спробувала влітку 2008 р., у дозі 1 мл. протягом 2 місяців вживала епізодично з частотою 1–2 рази на тиждень, потім – систематично щодня. Синдром залежності сформований. Толерантність – до 10 мл на добу в декілька приймань. Середня до-

бова доза – 6–7 мл у 2–3 приймання. Остання ін'єкція – 02.06.15 р. о 8 ранку в дозі 2,5 мл в/в.

Психічний стан. Контактна, орієнтована у власній особистості, у місці й у часі. Ситуацію та події, що відбуваються, розуміє правильно. У контакт вступає невимушено, інформацію про себе надає достатньо, наркологічний анамнез розкриває, негативізму до бесіди не проявляє. Сфера сприйняття без патології. Пам'ять задовільна, минулий досвід збережений. Запам'ятовування й відтворення поточних подій у нормі. Мислення за темпом і за структурою не змінене. Інтелект достатній. Запас знань та уявлень відповідає віку й отриманій освіті. Рахунок, виконання арифметичних дій у повному обсязі. Абстрактний сенс прислів'їв виокремлює. Завдання на порівняння й узагальнення виконує задовільно. Діяльність і поведінка: під час бесіди дещо відгороджена, насторожена. Дистанції дотримується. Активна увага привертається, проте в бесіді швидко виснажується. Вольова діяльність послаблена, легко піддається впливу несприятливих факторів. Дуже часто не прогнозує наслідків своїх дій і вчинків. Міміка адекватно відтворює емоції. Мова у звичайному темпі. Емоційні реакції та їхні особливості: настрої знижено ситуаційно, фіксована на своїх переживаннях. Ставлення до хвороби критичне. Сон порушений, апетит достатній.

Неврологічний стан. Черепно-мозкова іннервація: зіниці звичайної форми, реакція на світло, конвергенція, акомодация в нормі. Рух язика, ковтання, фонація, зір, слух, нюх, вестибулярні проби – в нормі. Рухові функції: рухи голови, кінцівок і тулуба – в повному обсязі. М'язова сила збережена, координація рухів не порушена. У позі Ромберга стійка. Рефлекси однакові з обох боків. Менінгеальні симптоми відсутні.

Соматичний стан. Стан хворої середнього ступеня важкості. Шкірні покриви звичайного кольору. У ділянці ліктювого згину справа відзначаються сліди від внутрішньовенних ін'єкцій. Видимі слизові рожеві, вологі, чисті. Периферичні лімфатичні вузли нормальної величини, безболісні, між собою і з навколишньою тканиною не спаяні. Рухи в суглобах – у повному обсязі, безболісні. Розвиток м'язової системи нормальний. Язик вологий, обкладений білим нальотом. Патологічної пульсації немає. Пульс ритмічний, симетричний, задовільного наповнення й напруження, звичайної форми, 90 уд/хв. Межі серця в межах норми. Тони серця приглушені, ритм правильний. АТ 130/80 мм.рт.ст. Дихання рівне, вільне, 17 разів/хв. При перкусії визначається ясний легеневий звук. При аускультатії: дихання везикулярне, хрипів немає. Живіт звичайної форми й величини, м'який, безболісний. Печінка чутлива при пальпації. Симптом Пастернацького негативний з обох боків. Фізіологічні відправлення в нормі.

Флюорографічне дослідження від 2015 року № 34 в нормі. Аналіз крові й сечі – без особливостей. Аналіз крові на ВІЛ – негативний. Аналіз калу на я/гл – негативний.

Консультувана лікарем-терапевтом, інфекціоністом.

Консультація психолога:

Астено-невротичний тип особистості.

У РАП: рівень астенії складає = -5,63 бала; рівень невротичної депресії = -4,33 бала; рівень тривоги = -1,52 бала; рівень вегетативних розладів = -1,17 бала.

У ПАП: рівень астенії складає = -5,63 бала; рівень невротичної депресії = -4,33 бала; рівень тривоги = -1,52 бала; рівень вегетативних розладів = -2,49 бала.

У ПР: рівень астенії складає = -4,14 бала; рівень невротичної депресії = -4,33 бала; рівень тривоги = -0,70 бала; рівень вегетативних розладів = -0,54 балів.

Таким чином, у всіх трьох періодах хвороби значно виражений рівень астенії, відповідно відзначаються розлади на рівні невротичної депресії, рівні вегетативних розладів. У РАП, ПАП та у ПР зберігаються кількісні показники за шкалами тривоги, астенії, невротичної депресії.

Консультація ендокринолога: Враховуючи скарги на відчуття утруднення при ковтанні, періодичне утруднення дихання, невелику хворобливість у ділянці щитоподібної залози, візуально збільшену щитоподібну залозу, при пальпації щільної, неоднородної структури, не спаяну з навколишніми тканинами, напруженість щитоподібної залози, результатів аналізу на тиреоїдний статус: T_3 – 1,4 пг/мл, T_4 – 0,75 нг/мл, ТТГ – 10,5 мк МЕ/мл, АТПО – 147,8 МЕ/мл, АТГ – 338,5 МЕ/мл, результатів пункційної біопсії щитоподібної залози – осередкова лімфоцитарна інфільтрація та атрофія тканини щитоподібної залози можна встановити діагноз: хронічний аутоімунний тиреоїдит з гіпотиреозом

Отримувала лікування: лівотироксин у дозі 75 мкг на добу, тизерцин, ревіт, аміналон, дарсил, лоперамід, кеталонг, кордіамін, фізіологічний розчин, тіотриазолін, кокарбоксілаза, сульфокамфокаїн. Для попередження прогресування патопсихологічної симптоматики хворій був призначений міртазапін, що дозволило скоригувати психопатологічний стан хворої.

Цей приклад демонструє необхідність диференційованого призначення фармакотерапії та реабілітації залежно від конкретних клінічних ситуацій. Так, у цьому випадку особливу увагу щодо проведення психофармакокорекції наркозалежним хворим з демонстративними клініко-типологічними особливостями надавали вже в періодах ранньої та пізньої абстиненції, коли доцільною була корекція психопатоподібних проявів за допомогою антидепресанту міртастадину (міртазапіну) на ніч через виражений снодійний та седативний ефект у сукупності зі зниженням дисфорії та компульсивного потягу до наркотиків.

Таким чином, на всіх стадіях формування ремісії встановлена найбільша інтенсивність усіх складових патологічного потягу до опіоїдів серед хворих на ОЗ із демонстративними та найменша – у пацієнток з гіпертимними

рисами. Визначена несприятлива динаміка афективних розладів у осіб з епілептоїдними типологічними особливостями та ідеаторних – з гіпертимними, залежно від стадій формування ремісії (у порівнянні з хворими на ОЗ з іншими особистісними характеристиками). Ураховуючи вищезазначене, планувалися профілактичні та лікувальні заходи.

Слід зауважити, що особливої медико-соціальної допомоги потребували також особи з нестійкими та епілептоїдними рисами внаслідок вираженості афективного компонента патологічного потягу до опіодів у ранньому періоді абстиненції в перших, у пізньому та періоді ремісії – у других; нестійкими та астеничними КТО через інтенсивні вегетативні та ідеаторні розлади в структурі ППО в ПАП та ПР відповідно.

3.2.2. Динаміка патопсихологічних змін у хворих на опіодну залежність на різних стадіях формування ремісії відповідно до віку

При вивченні показників 165 пацієнток хворих на ОЗ встановлено, що в ранньому абстинентному періоді найвищим був показник невротичної депресії ($-6,50 \pm 0,39$), рівень тривоги складав ($-5,20 \pm 0,29$), рівень істеричного типу реагування ($-4,50 \pm 0,248$), рівень obsесивно-фобічних змін ($-4,48 \pm 0,247$), а рівень астенії та рівень вегетативних порушень відповідно зменшувався ($0,90 \pm 0,007$), ($1,08 \pm 0,0056$).

При вивченні показників пізнього абстинентного періоду найвищим був показник істеричного типу реагування ($-5,02 \pm 0,28$), рівень невротичної депресії складав ($-3,90 \pm 0,20$), рівень тривоги ($-3,01 \pm 0,14$), а рівні астенії та вегетативних порушень навпаки, знижувалися ($-2,42 \pm 0,10$), ($3,32 \pm 0,16$).

У періоді ремісії рівень істеричного типу реагування та рівень тривоги відповідно збільшувався ($-2,21 \pm 0,085$) та ($-2,00 \pm 0,071$), а рівні невротичної депресії ($0,21 \pm 0,056$), obsесивно-фобічних змін ($0,56 \pm 0,031$), астенії ($3,31 \pm 0,16$) та вегетативних порушень ($5,49 \pm 0,31$) зменшувалися (табл. 3.2.2.1).

У пізньому абстинентному періоді реєструвалися значні рівні вираженості невротичної депресії ($-1,98 \pm 0,10$), ($-1,74 \pm 0,11$), ($-0,12 \pm 0,35$) відповідно у вікових групах 26–30, 31–35 та 35–45 років; рівня тривоги ($-1,26 \pm 0,028$) у віковій групі 26–30 років.

Показники рівня вегетативних порушень, астенії, істеричного типу реагування та obsесивно-фобічних змін у пізньому абстинентному періоді стабілізувалися практично в усіх вікових групах (табл. 3.2.2.2).

**Розподіл хворих на опіюїдну залежність жінок за патопсихологічними проявами на різних стадіях формування ремісії
(за методикою К. К. Яхіна - Д. М. Менделевича), $M \pm m_{Me}$**

Патопсихологічна ознака	Пацієнтки хворі на опіюїдну залежність, (n=165)
Вік, роки	18–19 (47)
	20–30 (69)
	31–35 (38)
	36–45 (11)
	45> (-)
Тривалість наркотизації, міс.	6 міс. (35)
	6–12 міс. (51)
	12–24 міс. (40)
	36–60 міс. (33)
	60 > міс. (6)
Ранній абстинентний період, бали	
Рівень тривоги	-5,20±0,29
Рівень невротичної депресії	-6,50±0,39
Рівень астенії	0,90±0,007
Рівень істеричного типу реагування	-4,50±0,248
Рівень obsесивно-фобічних змін	-4,48±0,247
Рівень вегетативних порушень	1,08±0,0056
Пізній абстинентний період, бали	
Рівень тривоги	-3,10±0,14
Рівень невротичної депресії	-3,90±0,20
Рівень астенії	-2,42±0,10
Рівень істеричного типу реагування	-5,02±0,28
Рівень вегетативних порушень	3,32±0,16
Період ремісії, бали	
Рівень тривоги	-2,00±0,071
Рівень невротичної депресії	0,21±0,056
Рівень астенії	3,31±0,16
Рівень істеричного типу реагування	-2,21±0,085
Рівень obsесивно-фобічних змін	0,56±0,031
Рівень вегетативних порушень	5,49±0,31

Розподіл хворих на опіюїдну залежність за патопсихологічними проявами в пізньому абстинентному періоді відповідно до віку (за методикою К. К. Яхіна – Д. М. Менделевича), $Me \pm m_{Me}$

Психопатологічна ознака	Вікові групи хворих на опіюїдну залежність				p, за Mann-Whitney при порівнянні		
	18–25 років (1 група)	26–30 років (2 група)	31–35 років (3 група)	33–45 років (4 група)	1 та 2 групи	2 та 3 групи	3 та 4 групи
Вік, роки	31,8±3,88	42,9±4,54	22,2±3,19	3,1±0,85	11.1	20.7	19.1
Рівень тривоги, бали	0,31±0,08	-1,26±0,028	0,12±0,13	0,44±0,22	0,95	1,14	0,32
Рівень невротичної депресії, бали	0,18±0,010	-1,98±0,10	-1,74±0,11	-0,12±0,35	1,8	0,24	1,62
Рівень астенії, бали	3,63±0,33	0,42±0,06	1,96±0,14	2,83±0,74	3,21	1,54	0,87
Рівень істеричного типу реагування, бали	2,20±0,15	1,02±0,0021	1,60±0,09	2,20±0,48	1,18	0,58	0,6
Рівень obsесивно-фобічних змін, бали	1,13±0,016	1,10±0,010	0,90±0,015	1,01±0,004	0,03	0,2	0,11
Рівень вегетативних порушень, бали	4,74±0,47	3,07±0,22	3,03±0,30	4,69±1,5	1,67	0,04	1,66

3.2.3. Динаміка патопсихологічних змін у хворих на різних стадіях формування ремісії відповідно до тривалості опіоїдної залежності та наявності коморбідної патології щитоподібної залози

Аналіз показників тесту К. К. Яхіна – Д. М. Менделевича в групах хворих на ОЗ пацієнток з різною тривалістю хвороби (до 24 місяців – 80 осіб, більше 24 місяців – 85 осіб) показав таке (табл. 3.2.3.1).

Таблиця 3.2.3.1

Розподіл хворих на різних стадіях формування ремісії за патопсихологічними проявами відповідно до тривалості перебігу опіоїдної залежності (за методикою К. К. Яхіна - Д. М. Менделевича), $Me \pm m_{Me}$

Патопсихологічна ознака	Хворі на опіоїдну залежність з різною її тривалістю (n=165)		p за Стьюдентом
	менше 24 місяців (n=80)	більше 24 місяців (n=85)	
Ранній абстинентний період, бали			
Рівень тривоги	-2,19±0,09	-3,20±0,33	<0,001
Рівень невротичної депресії	-5,07±0,25	-4,18±0,21	<0,05
Рівень астенії	0,97±0,05	-0,17±0,009	<0,001
Рівень істеричного типу реагування	1,19±0,015	0,93±0,01	<0,001
Рівень obsесивно-фобічних змін	0,08±0,073	0,62±0,05	<0,001
Рівень вегетативних порушень	2,67±0,13	0,69±0,047	<0,001
Пізній абстинентний період, бали			
Рівень тривоги	-0,54±0,036	-0,21±0,012	<0,001
Рівень невротичної депресії	-3,00±0,16	-2,90±0,14	>0,05
Рівень астенії	2,32±0,10	1,78±0,09	<0,05
Рівень істеричного типу реагування	1,60±0,04	1,42±0,06	<0,01
Рівень obsесивно-фобічних змін	1,20±0,048	1,01±0,0015	<0,01
Рівень вегетативних порушень	4,85±0,016	2,81±0,27	<0,001
Період ремісії, бали			
Рівень тривоги	0,91±0,007	1,01±0,0015	<0,001
Рівень невротичної депресії	-0,39±0,04	0,03±0,14	<0,001
Рівень астенії	3,89±0,23	4,26±0,5	<0,001
Рівень істеричного типу реагування	2,47±0,11	2,01±0,15	<0,05
Рівень obsесивно-фобічних змін	1,02±0,001	1,15±0,02	<0,001
Рівень вегетативних порушень	6,21±0,31	5,37±0,27	<0,05

Як впливає з даних табл. 3.2.3.1, у ранньому абстинентному періоді найвищі показники невротичної депресії ($-4,18 \pm 0,49$), рівня тривоги ($-3,20 \pm 0,33$) та рівня астенії ($-0,17 \pm 0,12$) відзначалися у хворих з тривалістю ОЗ більше 24 місяців. У хворих з тривалістю ОЗ менше 24 місяців показники невротичної депресії ($-5,07 \pm 0,32$) та рівня тривоги ($-2,19 \pm 0,09$) також були високими.

Показники рівня астенії ($0,97 \pm 0,0024$), істеричного типу реагування ($1,19 \pm 0,015$), рівня вегетативних порушень ($2,67 \pm 0,13$) у пацієток з тривалістю ОЗ до 24 місяців були в межах психічного здоров'я. У пацієток з тривалістю ОЗ більше 24 місяців відзначалася така ж тенденція (табл. 3.2.3.1).

У пізньому абстинентному періоді показники рівня невротичної депресії ($-3,00 \pm 0,16$) та рівня тривоги ($-0,54 \pm 0,036$) були високими в пацієток з тривалістю ОЗ менше 24 місяців. У пацієток з тривалістю ОЗ більше 24 місяців показники рівня невротичної депресії ($-2,90 \pm 0,29$) та рівня тривоги ($-0,21 \pm 0,12$) також були значними.

Показники рівня астенії ($2,32 \pm 0,10$), ($1,78 \pm 0,12$); рівня істеричного типу реагування ($1,60 \pm 0,04$), ($1,42 \pm 0,06$); рівня obsесивно-фобічних змін ($1,20 \pm 0,048$), ($0,01 \pm 0,0015$); рівня вегетативних порушень ($4,85 \pm 0,016$), ($2,81 \pm 0,27$) були в межах психічної норми в групах хворих з тривалістю ОЗ до 24 місяців та більше 24 місяців відповідно (табл. 3.2.3.1).

У періоді ремісії у хворих з тривалістю ОЗ менше 24 місяців відзначалося незначне підвищення рівня невротичної депресії ($-0,39 \pm 0,04$). Показники рівня тривоги ($0,91 \pm 0,007$), ($1,01 \pm 0,0015$); рівня астенії ($3,89 \pm 0,23$), ($4,26 \pm 0,50$); рівня істеричного типу реагування ($2,47 \pm 0,11$), ($2,01 \pm 0,15$); рівня obsесивно-фобічних змін ($1,02 \pm 0,001$), ($1,15 \pm 0,02$) – були в межах психічної норми в групах хворих з тривалістю ОЗ до 24 місяців та більше 24 місяців відповідно. Показники рівня вегетативних порушень ($6,21 \pm 0,47$), ($5,37 \pm 0,67$) у періоді ремісії залишалися нестабільними в обох групах хворих (табл. 3.2.3.1).

Таким чином, при порівнянні патопсихологічних ознак у хворих на ОЗ із тривалістю наркотичної залежності до 24 місяців (80 обстежених) та більше 24 місяців (85 осіб) достовірні розбіжності встановлені лише за інтенсивністю вегетативних порушень у РАП – ($0,66 \pm 0,70$ бали) ($Q_{25} = -2,76$, $Q_{75} = 3,72$) та ПАП – ($2,85 \pm 0,67$ бали) ($Q_{25} = -1,15$, $Q_{75} = -5,27$) ($p < 0,013$, $p < 0,014$, відповідно).

Аналіз показників тесту К. К. Яхіна – Д. М. Менделевича в групах хворих на ОЗ пацієток з відсутністю (91) та наявністю (74) коморбідної патології ЦЗ (ХАІТ з ГТ) показав таке (табл. 3.2.3.2).

Таблиця 3.2.3.2

Розподіл хворих на різних стадіях формування ремісії за патопсихологічними проявами відповідно до наявності або відсутності коморбідної патології ЩЗ (за методикою К. К. Яхіна – Д. М. Менделевича), $Me \pm m_{Me}$

Патопсихологічна ознака	Хворі на опіоїдну залежність (n=165)		p за Стьюдентом
	Відсутність ХАІТ і ГТ (n=91)	Наявність ХАІТ і ГТ (n=74)	
Ранній абстинентний період, бали			
Рівень тривоги	-2,37±0,12	-3,72±0,19	<0,001
Рівень невротичної депресії	-3,85±0,19	-5,46±0,27	<0,001
Рівень астенії	1,04±0,05	-2,70±0,14	<0,001
Рівень істеричного типу реагування	1,93±0,11	0,72±0,04	<0,001
Рівень obsесивно-фобічних змін	0,16±0,01	0,67±0,04	<0,001
Рівень вегетативних порушень	2,06±0,10	0,57±0,03	<0,001
Пізній абстинентний період, бали			
Рівень тривоги	-0,540±0,036	-1,75±0,09	<0,001
Рівень невротичної депресії	-1,09±0,06	-3,07±0,25	<0,001
Рівень астенії	2,73±0,14	0,78±0,04	<0,001
Рівень істеричного типу реагування	2,50±0,13	1,55±0,08	<0,001
Рівень obsесивно-фобічних змін	1,62±0,08	1,24±0,06	<0,001
Рівень вегетативних порушень	5,08±0,25	2,93±0,15	<0,001
Період ремісії, бали			
Рівень тривоги	1,21±0,06	-0,89±0,05	<0,001
Рівень невротичної депресії	-0,39±0,04	-1,03±0,06	<0,001
Рівень астенії	3,75±0,19	1,68±0,08	<0,001
Рівень істеричного типу реагування	2,85±0,13	2,14±0,11	<0,001
Рівень obsесивно-фобічних змін	2,93±0,15	1,85±0,09	<0,001
Рівень вегетативних порушень	5,62±0,28	2,97±0,15	<0,001

Як впливає з даних табл. 3.2.3.2, у ранньому абстинентному періоді в групі хворих на ОЗ з наявністю ХАІТ і ГТ, порівняно з групою аналогічних хворих, але з відсутністю коморбідної патології ЩЗ, рівень тривоги був у 1,57 ($p < 0,001$) рази більший, рівень невротичної депресії був більший у 1,42 рази ($p < 0,001$), рівень астенії – більший у 2,6 рази ($p < 0,001$). У межах психічного здоров'я в обох групах були рівень істеричного типу, рівень обсессивно-фобічних змін і рівень вегетативних порушень.

У пізньому абстинентному періоді в групі хворих на ОЗ з наявністю ХАІТ і ГТ, порівняно з групою аналогічних хворих, але з відсутністю коморбідної патології ЩЗ, рівень тривоги був більший у 3,24 рази ($p < 0,001$), а рівень невротичної депресії був більшим у 2,82 рази ($p < 0,001$). Інші патопсихологічні ознаки, а саме: рівень астенії, рівень істеричного типу реагування, рівень обсессивно-фобічних змін і рівень вегетативних порушень – в обох групах був у межах психічного здоров'я.

У періоді ремісії в групі хворих на ОЗ з наявністю ХАІТ і ГТ, порівняно з групою аналогічних хворих, але з відсутністю коморбідної патології ЩЗ, рівень тривоги був більший у 1,36 рази ($p < 0,001$), а рівень невротичної депресії був більшим у 2,64 рази ($p < 0,001$). Інші патопсихологічні ознаки, а саме: рівень астенії, рівень істеричного типу реагування, рівень обсессивно-фобічних змін і рівень вегетативних порушень в обох групах був у межах психічного здоров'я.

У цілому, дані, що наведені в табл. 3.2.3.2, свідчать про те, що в групі пацієнок з НП перебігом ОЗ і наявністю ХАІТ і ГТ патопсихологічні порушення, як у ранньому, пізньому абстинентних періодах, так і в періоді ремісії за такими ознаками, як: рівень тривоги, рівень невротичної депресії і рівень астенії – більш значні, порівняно з групою хворих на ОЗ з відсутністю коморбідної патології ЩЗ, а саме: ХАІТ і ГТ.

Клінічний приклад, що наведений нижче, демонструє наявність та особливості патопсихологічних розладів у хворої на ОЗ, з коморбідними ХАІТ та ГТ.

Клінічне спостереження №4. Хвора Ш., 1982 р. н. перебувала на стаціонарному лікуванні у відділенні № 1 ЛОНД з 09.06.16 р. по 19.06.16 р.

Діагноз: F 11.30 Психічні та поведінкові розлади внаслідок вживання опіоїдів. Стан відміни неускладнений. Загострення гіпертимно-нестійких рис особистості.

Хронічний автоімунний тиреоїдит, гіпотиреоз.

Обставини госпіталізації до лікарні: Прийнята 09.06.16 р. о 10:20 самостійно за власним бажанням з метою купірування абстинентного синдрому. Госпіталізована повторно в житті. Раніше проходила по лінії СМЕ у від. № 2 ЛОНД із Дз: F 12.1. Перебуває на профілактичному обліку з 2006 р. На диспансерному обліку не перебуває.

Скарги:

На момент надходження: на потяг до наркотиків.

На момент огляду: на потяг до наркотиків, неможливість самотійно перервати наркотизацію, непосидючість, дискомфорт у тілі.

Сімейний анамнез: Зі слів пацієнтки батьки й близькі родичі на алкоголізм не страждали. Випадків самогубств, хворих на психічні захворювання не було.

Анамнез життя. Народилася в 1982 році молодшою з двох дітей. Про стан матері під час вагітності й перебігу пологів хвора не знає. Росла й розвивалася відповідно до віку. Носові кровотечі, сноходіння, нічні страхи, енурез, судомні розлади заперечує. Виховувалася в повній сім'ї, відносини характеризує як «звичайні». До школи пішла із 7 років, вчилася добре. Класи не дублювала. Закінчила 11 класів, потім агрономічний факультет ЛНАУ. За професією не працювала. Не судима.

Одружена, має сина 3 років.

З перенесених захворювань відзначає застудні (грип, ГРЗ, ГРВІ), варикоз-целе зліва у 2001 р. Туберкульоз, шкірно-венерологічні захворювання, ЧМТ заперечує. Алергоанамнез обтяжений непереносимістю цефалоспоринів.

Анамнез захворювання: Сигарети курить з 15 років. На даний час добова доза складає 20 цигарок. Коноплі вперше спробувала у 15 років. Надалі вживала епізодично, ситуативно обумовлено. Востаннє – понад 2 роки тому. Препарати опію в/в уперше спробувала в 1997 р. в дозі 1 мл. Потім була перерва у вживанні протягом 1 року. До 2000 р. вживала епізодично – 1–2 рази на місяць. З 2000 р. вживання стало носити систематичний характер, сформувався синдром залежності. Толерантність – 25 мл в/в на добу (3 склянки «соломки»). Відзначалася тривала ремісія протягом двох років – 2006–2008 рр. (самотійно припинила наркотизацію). Рецидив – з грудня 2008 р. Середня добова доза – 10 мл «ширки» у 2 приймання. Зі слів хворої, 3 тижні тому протягом 1-го тижня вживала в/в препарат Паламедон – синтетичний опіоїд («друг привіз із Німеччини») у дозі 2 мл на добу. Остання ін'єкція – 09.06.16р. о 8:00 ранку в дозі 5 мл «ширки».

Зі слів хворої, «при ломоті» вживала трамадол. Толерантність – до 40 капсул. Зі слів хворої, «зо 5 разів пробувала «гвинт» у дозі 1,5 мл. Остання ін'єкція – в 2005 р.

Психічний стан: Контактна, орієнтована у власній особистості, у місці та в часі. Ситуацію та події, що відбуваються, розуміє правильно. У контакт вступає зазвичай, інформацію про себе надає достатню, наркологічний анамнез розкриває, негативізму до бесіди не проявляє. Сприйняття без патології. Пам'ять задовільна, минулий досвід збережений. Запам'ятовування й відтворення поточних подій у нормі. Мислення за темпом і структурою не змінене. Інтелект: Запас знань та уявлень відповідає віку й отриманій освіті. Інтелект достатній. Читання, писання, виконання арифметичних дій – у повному обсязі. Абстрактний сенс приказок виокремлює. Завдання на порівняння й узагальнення виконує. Рухово-вольова сфера: Діяльність і поведінка: під час бесіди напружена, непосидюча. Поведінка неспокійна. Дистанції до-

тримується. Активна увага стійка. Міміка виразна, відповідає пережитим емоціям. Мова у звичайному темпі. Емоційна сфера: Емоційні реакції та їхні особливості: настрій нестійкий, періодично запальна, дратівлива, схильна до імпульсивних вчинків. Болісно вразлива, навмисно протиставляє себе іншим пацієнткам, акцентує увагу на тому, що вона не така, як вони, що вона «більш вихована, освічена, не звикла до такого оточення». Вимагає до себе підвищеної уваги, самооцінка завищена. Вольова діяльність послаблена, схильна до дії в стресових ситуаціях, що найчастіше є причиною зриву. Критика до захворювання присутня. Сон порушений, апетит достатній.

Неврологічний стан: Черепно-мозкова іннервація: зіниці звичайної форми, реакція на світло, конвергенція, акомодация в нормі. Рух язика, ковтання, фонації, зір, слух, нюх, вестибулярні проби – в нормі. Рухові функції: рухи голови, кінцівок і тулуба в повному обсязі. М'язова сила збережена, координація рухів не порушена. У позі Ромберга стійка. Рефлекси однакові з обох боків. Менінгіальні симптоми відсутні. Відзначається дрібно-розмашистий тремор повік, пальців рук, язика.

Соматичний стан. Стан хворої середнього ступеня важкості. Вага тіла знижена. Шкіра бліда із землистим відтінком. У кубітальній ділянці справа відзначаються сліди від множинних в/в ін'єкцій. Вени рук частково склерозовані. Видимі слизові рожеві, вологі, чисті. Периферичні лімфатичні вузли нормальної величини, безболісні, між собою і з навколишньою тканиною не спаяні. Рухи в суглобах – у повному обсязі, безболісні. Розвиток м'язової системи нормальний. Язик вологий, обкладений білим нальотом.

Серцево-судинна система. Патологічної пульсації немає. Пульс ритмічний, симетричний, задовільного наповнення й напруження, звичайної форми, 90 уд/хв. Межі серця в межах норми. Тони серця ясні, ритм правильний. АТ 110/60 мм.рт. ст.

Органи дихання. Дихання рівне, вільне, 17 разів/хв. При перкусії визначається ясний легеневий звук. При аускультатії: дихання везикулярне, хрипів немає.

Органи черевної порожнини: Живіт звичайної форми й величини, м'який, безболісний. Печінка не збільшена. Симптом Пастернацького негативний з обох боків. Фізіологічні відправлення в нормі. ФГ даних немає. Аналіз крові і сечі – без особливостей, аналіз крові на ЕРС – негативний, аналіз крові на ВІЛ – негативний, аналіз калу на я/гл – негативний.

Консультована лікарем-терапевтом.

Консультація психолога:

Гіпертимний тип особистості – в РАП періоді хвороби були виявлені такі типи невротичних станів: рівень тривоги = -1,64; рівень невротичної депресії = -6,63; рівень астенії = -2,25; рівень obsesивно-фобічних розладів = -2,56; рівень вегетативних порушень = 1,9 бала, рівень істеричного типу реагування = -1,42 бала. У ПАП і ПР спостерігається стабільний психічний стан.

Таким чином, відзначаються невротичні розлади тільки в РАП, найбільш виражений розлад невротичної депресії.

Консультація ендокринолога: Враховуючи скарги на відчуття утруднення при ковтанні, періодичне утруднення дихання, невелику хворобливість у ділянці щитоподібної залози, візуально збільшену щитоподібну залозу, при пальпації щільну, неоднорідну структуру, не спаяну з навколишніми тканинами, напруженість щитоподібної залози, результатів аналізу на тиреоїдний статус: T_3 – 1,17 пг/мл, T_4 – 0,55 нг/мл, ТТГ – 11,2 мк МЕ/мл, АТПО – 154,5 МЕ/мл, АТГ – 367,9 МЕ/мл, результатів пункційної біопсії тканини щитоподібної залози – осередкова лімфомоноцитарна інфільтрація тканини щитоподібної залози, можна встановити діагноз: хронічний аутоімунний тиреоїдит з гіпотиреозом.

Отримувала лікування: азалептин, карбамазепін, дарсил, пірацетам, ревіт, аміназин, кетолонг, ренальган, сульфокамфокаїн, фіз.р-н, тіотриазолін, кокарбоксілаза.

Виписана з відділення в задовільному стані.

На фоні реактивації ХАІТ хвора Ш. отримувала лікування з використанням комплексу замісної тиреоїдної терапії (лівотироксин по 150 мг на добу), детоксикаційного (реамберін, ентеросгель) та антиоксидантного лікування (вітамін Е). Також хворій був призначений флуксен у добовій дозі 40 мг. Під час стаціонарного лікування при біохімічному обстеженні сироватки крові було встановлено підвищення гормонів ЩЗ – T_3 і T_4 .

Таким чином, матеріали дослідження, що наведені в цьому підрозділі доводять те, що динаміка патопсихологічних змін у наркозалежних жінок на різних стадіях формування ремісії відповідно залежить, як від тривалості опіоїдної залежності, так і наявної коморбідної патології щитоподібної залози. Виразність патопсихологічних змін зростає при збільшенні тривалості опіоїдної залежності та при наявній коморбідній патології щитоподібної залози – ХАІТ і ГТ.

Резюме. Результати дослідження, що викладені в цьому розділі дозволяють стверджувати таке:

У 44,85% пацієток з НП перебігом ОЗ має місце коморбідна патологія ЩЗ, а саме ХАІТ з ГТ. Частота виникнення ПАС у пацієток з НП перебігом ОЗ на тлі коморбідного ХАІТ і ГТ складає 63,5% і є в 2,14 рази більшою, ніж у пацієток з НП перебігом ОЗ та відсутністю коморбідного ХАІТ і ГТ (29,7%). Клінічні ознаки декомпенсованого гіпотиреозу (слабкість, депресія, зниження когнітивних функцій, млявість, сонливість тощо) наркозалежними жінками розцінювалися як початок абстинентного синдрому, що спонукало їх до рецидивів вживання опіоїдів.

У різних стадіях формування ремісії інтенсивність патологічного потягу до опіоїдів у обстежених достовірно зростала від ранньої до пізньої абстиненції з поступовим зменшенням у періоді ремісії. Вона була представлена переважно суттєвими афективними та вегетативними розладами при мен-

ших проявах ідеаторних. У періоді ремісії відмічалось значне зростання показників ідеаторного компонента при збереженні провідної ролі афективного, водночас відбувалося зменшення вегетативних проявів у періоді ранньої абстиненції.

На всіх стадіях формування ремісії встановлена найбільша інтенсивність усіх складових патологічного потягу до опіодів серед хворих на ОЗ із демонстративними та найменша – у пацієток з гіпертимними рисами. Визначена несприятлива динаміка афективних розладів у осіб з епілептоїдними типологічними особливостями та ідеаторних – з гіпертимними, залежно від стадій формування ремісії (у порівнянні з хворими на ОЗ з іншими особистісними характеристиками).

У групі пацієток з НП перебігом ОЗ і наявністю ХАІТ і ГТ патопсихологічні порушення, як в ранньому, пізньому абстинентних періодах, так і в періоді ремісії за такими ознаками, як: рівень тривоги, рівень невротичної депресії і рівень астенії – більш значні, порівняно з групою хворих на ОЗ з відсутністю коморбідної патології ЩЗ, а саме ХАІТ і ГТ.

Динаміка патопсихологічних змін у наркозалежних жінок на різних стадіях формування ремісії відповідно залежить, як від тривалості опіодної залежності, так і від наявної коморбідної патології щитоподібної залози. Виразність патопсихологічних змін зростає при збільшенні тривалості опіодної залежності та при наявній коморбідній патології щитоподібної залози – ХАІТ і ГТ.

Матеріали дослідження, що наведені в цьому розділі знайшли своє відображення в таких наукових публікаціях:

1. Радченко Т.М. Гендерні особливості поширеності та клініко-психопатологічних проявів опіодної залежності у жінок. Український вісник психоневрології. 2016. Том 24. Випуск 2 (87). С 78–81.

2. Радченко Т.М. Клініко-лабораторні методи в оцінці прогредієнтності опіодної залежності у жінок. Архів психіатрії . 2016. Том 22. №2 (85). С. 98–103.

3. Радченко Т.М., Овчаренко М.О. Клініко-патогенетична роль гіпотиреозу в розвитку псевдоабстинентного синдрому при низькопрогредієнтному перебігу опіодної залежності у жінок. Український вісник психоневрології. 2017. Том 25. Випуск 2 (91). С 70–73.

РОЗДІЛ 4
ІМУННІ ТА МЕТАБОЛІЧНІ АСПЕКТИ
НИЗЬКОПРОГРЕДІЄНТНОГО ПЕРЕБІГУ
ОПІОЇДНОЇ ЗАЛЕЖНОСТІ У ЖІНОК З КОМОРБІДНОЮ
ПАТОЛОГІЄЮ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

У даному розділі наведені дані про імунний та метаболічний статус пацієнок з низькопрогресивним перебігом опіоїдної залежності з наявністю та відсутністю коморбідної патології щитоподібної залози. Встановлено, що коморбідна патологія щитоподібної залози, а саме хронічний автоімунний тиреоїдит з проявами гіпотиреозу негативно впливає на імунний і метаболічний статус хворих.

4.1. Імунний статус пацієнок з низькопрогресивним перебігом опіоїдної залежності та коморбідною патологією щитоподібної залози

При вивченні імунного статусу пацієнок з НП перебігом ОЗ встановлено, що показники імунного статусу суттєво відрізняються в групах пацієнок з наявністю і з відсутністю коморбідної патології ЩЗ. Результати дослідження показників клітинної ланки імунітету в пацієнок з НП перебігом ОЗ залежно від наявності або відсутності коморбідної патології ЩЗ наведені в табл. 4.1.1.

Як впливає з наведених у таблиці 4.1.1 даних, показники клітинної ланки імунітету в групі пацієнок з НП перебігом ОЗ та відсутністю коморбідної патології ЩЗ статистично вірогідної різниці з аналогічними показниками в групі здорових донорів не мали.

Наявність коморбідної патології ЩЗ у пацієнок з НП перебігом ОЗ суттєво впливала на імунний статус, що мало прояв у зміні багатьох з показників, що вивчалися.

Таблиця 4.1.1

Показники клітинної ланки імунітету пацієнок з низькопрогресивним перебігом опіоїдної залежності та коморбідною патологією щитоподібної залози (ХАІТ з ГТ)

Показник	Одиниця виміру	Здорові донори (n=49)	Пацієнтки з НП перебігом ОЗ і відсутністю коморбідною патологією ЩЗ (n=91)	Пацієнтки з НП перебігом ОЗ і коморбідною патологією ЩЗ (ХАІТ і ГТ) (n=74)
Лейкоцити	×10 ⁹ /л	5,07±0,2 (4,44-5,45)	5,02±0,2 (4,25-5,37)	6,25±0,25*# (4,57-6,75)
Лімфоцити	%	34,50±1,4 (24,50-40,50)	33,80±1,4 (23,50-39,50)	39,00±1,5# (33,00-47,00)

	$\times 10^9/\text{л}$	1,83 \pm 0,07 (1,52-2,34)	1,70 \pm 0,07 (1,58-2,17)	2,44 \pm 0,10*# (1,95-2,73)
CD3+	%	76,45 \pm 3,0 (70,16-81,58)	76,75 \pm 3,0 (70,09-82,15)	74,05 \pm 3,0 (69,14-80,50)
	$\times 10^9/\text{л}$	1,40 \pm 0,06 (1,34-1,59)	1,30 \pm 0,05 (1,27-1,49)	1,81 \pm 0,07*# (1,64-2,09)
CD4+	%	50,35 \pm 2,0 (44,02-56,27)	49,57 \pm 2,0 (45,24-55,86)	42,70 \pm 1,7*# (37,25-45,50)
	$\times 10^9/\text{л}$	0,71 \pm 0,03 (0,67-0,81)	0,84 \pm 0,03 (0,58-0,79)	1,04 \pm 0,04# (0,69-0,82)
CD8+	%	26,00 \pm 1,0 (22,70-28,20)	25,70 \pm 1,0 (22,00-27,92)	31,35 \pm 1,3*# (21,34-40,30)
	$\times 10^9/\text{л}$	0,36 \pm 0,01 (0,31-0,45)	0,44 \pm 0,02 (0,28-0,42)	0,76 \pm 0,03*# (0,45-0,69)
CD4+/CD8+	ум.од.	1,93 \pm 0,08 (1,85-2,13)	1,91 \pm 0,08 (1,83-2,09)	1,37 \pm 0,05*# (1,44-1,89)
CD16+	%	14,05 \pm 0,6 (12,67-17,03)	13,75 \pm 0,6 (12,26-17,13)	10,60 \pm 0,4*# (8,04-11,41)
	$\times 10^9/\text{л}$	0,26 \pm 0,01 (0,19-0,31)	0,23 \pm 0,01 (0,17-0,28)	0,26 \pm 0,01 (0,21-0,33)
CD19+	%	9,30 \pm 0,4 (9,05-10,90)	9,50 \pm 0,4 (8,95-10,30)	14,05 \pm 0,6*# (10,28-16,95)
	$\times 10^9/\text{л}$	0,17 \pm 0,007 (0,13-0,25)	0,16 \pm 0,006 (0,11-0,24)	0,34 \pm 0,01*# (0,28-0,42)

Примітка. Значення медіани (Me) та похибки медіани (me) (Me \pm me), у дужках вказані значення нижнього (Q₂₅) та верхнього квартилю Q₇₅ (Q₂₅₋₇₅).

* – вірогідна відмінність від показників групи донорів (p<0,001 за Mann-Whitney).

– вірогідна відмінність від показників групи пацієнок з НП перебігом ОЗ без ХАІТ (p<0,001 за Mann-Whitney).

Так, у групі пацієнок з НП перебігом ОЗ і наявністю ХАІТ з ГТ, порівняно з групою пацієнок з НП перебігом ОЗ і відсутністю ХАІТ та ГТ, медіана загальної кількості лейкоцитів була в 1,25 рази вище, а відносна й абсолютна кількість лімфоцитів були вище в 1,15 і в 1,44 рази, відповідно (p<0,05 і p<0,001 за Mann-Whitney). Порівняно з аналогічними показниками групи здорових донорів, подібні ступені змін склали відповідно 1,23 (для лейкоцитів), а також 1,13 і 1,33 рази (для відносної та абсолютної кількості лімфоцитів), що також було статистично вірогідним.

Підвищений вміст лімфоцитів у пацієнок з НП перебігом ОЗ і наявністю ХАІТ з ГТ відбивався на змінах вмісту, як популяцій, так і субпопуляцій лімфоцитів. У даного контингенту пацієнок абсолютна кількість загальних Т-лімфоцитів з фенотипом CD3+ склала за медіаною 1,81 \pm 0,07 $\times 10^9/\text{л}$, що

було вірогідно більше (у 1,39 рази) абсолютної кількості CD3+-лімфоцитів у групі пацієток з НП перебігом ОЗ і відсутністю коморбідної патології ЩЗ. Проти аналогічного показника в групі здорових донорів ступінь підвищення склав 1,39 рази, що також було статистично вірогідним.

Наявність коморбідного ХАІТ з гіпотиреозом у пацієток з НП перебігом ОЗ супроводжувалась порушенням балансу в системі головних імунорегуляторних Т-лімфоцитів, що мало прояв у підвищенні абсолютної кількості CD4+-лімфоцитів (субпопуляція Т-хелперів/індукторів) і підвищенні абсолютної кількості CD8+-лімфоцитів (субпопуляція Т-супресорів/цитотоксинів).

У групі пацієток з НП перебігом ОЗ і наявністю ХАІТ з ГТ абсолютна кількість CD4+-клітин була вірогідно більшою за подібні показники в групах, як здорових донорів (у 1,46 рази), так і в групі пацієток з НП перебігом ОЗ і відсутністю коморбідної патології ЩЗ (в 1,24 рази). У той же час, відносна кількість CD4+-лімфоцитів у групі пацієток з НП перебігом ОЗ і наявністю ХАІТ з ГТ була значно меншою (в 1,18 і в 1,16 рази відповідно).

Субпопуляція CD8+-лімфоцитів у групі пацієток з НП перебігом ОЗ і наявністю ХАІТ з ГТ також була вірогідно збільшеною, як за відносним показником, так і за абсолютним, порівняно з аналогічними показниками в групах співставлення. Проти групи здорових донорів ступінь збільшення відносної кількості CD8+-лімфоцитів склала 1,21 рази, а за абсолютним показником – 2,11 рази (вірогідна відмінність – відповідно $p < 0,05$ і $p < 0,001$ за Mann-Whitney). Порівняно з групою пацієток з НП перебігом ОЗ і відсутністю коморбідної патології ЩЗ ступінь збільшення відносної кількості CD8+-лімфоцитів склала 1,22 рази, а за абсолютним показником – 1,73 рази, що в обох порівняннях також мало значущу статистичну розбіжність.

Вказані зміни кількісного складу CD4+ і CD8+-лімфоцитів у групі пацієток з НП перебігом ОЗ і наявністю ХАІТ з ГТ супроводжувались зменшенням імунорегуляторного індексу CD4/CD8 проти здорових донорів в 1,41 рази та в 1,39 рази проти групи пацієток з НП перебігом ОЗ і відсутністю коморбідної патології ЩЗ ($p < 0,001$ за Mann-Whitney), що свідчило про наявність супресорного варіанту імунопатологічного дисбалансу. Подібні зміни в системі імунорегуляторних субпопуляцій Т-лімфоцитів є притаманними при автоімунних патологіях, зокрема при ХАІТ.

У групі пацієток з НП перебігом ОЗ і відсутністю коморбідної патології ЩЗ імунорегуляторний індекс CD4/CD8 значущих розбіжностей з таким саме в здорових донорів не мав.

Рівень популяції CD16+-лімфоцитів (натуральні кілери) змінювався в групі пацієток з НП перебігом ОЗ і наявністю ХАІТ з ГТ таким чином. За відносним показником мало місце вірогідне зменшення відносно здорових донорів у 1,33 рази ($p < 0,001$ за Mann-Whitney), тоді як за абсолютним показником кількість CD16+-клітин статистично суттєвих розбіжностей з подібними показниками груп співставлення не мала.

Популяція CD19+-лімфоцитів (В-клітини) в групі пацієток з НП перебігом ОЗ і наявністю ХАІТ з ГТ була збільшеною як за відносним, так і за абсолютним показниками. Порівняно з групою здорових донорів відносна кількість CD19+-лімфоцитів була збільшеною в 1,51 рази, абсолютна кількість – збільшена у 2,0 рази, порівняно з групою пацієток з НП перебігом ОЗ і відсутністю коморбідної патології ЩЗ аналогічні ступені розбіжностей склали 1,48 і 2,13 рази відповідно. Усі наведені порівняння є статистично значущими. Як і щодо імунорегуляторного індексу, вказані зміни популяції CD19+-лімфоцитів є типовими при автоімунних патологіях, у тому числі при ХАІТ.

Таким чином, клітинна ланка імунітету в пацієток з НП перебігом ОЗ і наявністю ХАІТ з ГТ характеризується підвищенням абсолютної кількості лімфоцитів, у тому числі популяцій з фенотипом CD3+, CD4+, CD8+ і CD19+ при не зміненій абсолютній кількості лімфоцитів з фенотипом CD16+ і дисбалансом у системі CD4+/CD8+ за супресорним варіантом. На відміну від цього, клітинна ланка імунітету в пацієток з НП перебігом ОЗ і відсутністю коморбідної патології ЩЗ суттєвих розбіжностей з показниками групи здорових донорів не мала.

Результати дослідження показників гуморальної ланки імунітету в пацієток з НП перебігом ОЗ, залежно від наявності або відсутності коморбідної патології ЩЗ, наведені в табл. 4.1.2.

Як впливає з даних табл. 4.1.2, наявність коморбідної патології з боку ЩЗ суттєво впливала на показники гуморальної ланки імунітету в пацієток з НП перебігом ОЗ. Це мало прояв у збільшенні в сироватці крові загальної кількості ЦК, інтерферонів та інтерлейкінів різних класів, що також є притаманним для автоімунних процесів, до яких належить і ХАІТ.

Встановлено, що в групі пацієток з НП перебігом ОЗ і наявністю ХАІТ з ГТ концентрація ЦК в сироватці крові перевищує в 1,39 рази аналогічний показник у групі здорових донорів, а також є в 1,34 рази вищою за рівень ЦК у групі пацієток з НП перебігом ОЗ і відсутністю коморбідної патології ЩЗ ($p < 0,001$ за Mann-Whitney для обох співставлень). Накопичення ЦК у крові вказаних пацієток є типовим явищем при ХАІТ, що належить до групи автоімунних захворювань, а виявлення збільшення ЦК є додатковим підтвердженням цього.

При вивченні інтерферонового статусу хворих на ОЗ було встановлено, що в групі пацієток з НП перебігом ОЗ і відсутністю коморбідної патології ЩЗ вміст γ -ІНФ і α -ІНФ знаходиться в межах показників групи здорових донорів.

Навпаки, в групі пацієток з НП перебігом ОЗ і наявністю ХАІТ з ГТ концентрації γ -ІНФ і α -ІНФ є суттєво збільшеними. Вміст γ -ІНФ у сироватці крові вказаних пацієток перевищував подібний показник у групі здорових донорів у 34,6 раза, і в 30,7 раза перевищував у групі пацієток з НП перебігом ОЗ і відсутністю коморбідної патології ЩЗ (для обох співставлень $p < 0,001$ за Mann-Whitney).

Показники гуморальної ланки імунітету пацієнток з низько-прогресивним перебігом опіоїдної залежності та коморбідною патологією щитоподібної залози (ХАІТ з ГТ)

Показник	Одиниця виміру	Здорові донори (n=49)	Пацієнтки з НП перебігом ОЗ і відсутністю коморбідною патологією ЩЗ (n=91)	Пацієнтки з НП перебігом ОЗ і коморбідною патологією ЩЗ (ХАІТ і ГТ) (n=74)
ЦИК	од/мг	56,30±2,3 (52,80-63,00)	58,14±2,3 (54,20-64,07)	78,10±3,1*# (52,50-98,60)
γ-ІНФ	пг/мл	0,48±0,02 (0,35-0,54)	0,54±0,02 (0,39-0,62)	16,60±0,7*# (11,63-18,83)
α-ІНФ	пг/мл	1,43±0,06 (0,90-2,07)	1,35±0,05 (0,95-1,96)	7,75±0,3*# (0,37-11,40)
ІЛ-1β	пг/мл	41,98±1,7 (38,73-46,07)	39,68±1,6 (35,23-44,13)	13,35±0,5*# (10,87-18,58)
ІЛ-6	пг/мл	0,92±0,04 (0,38-1,68)	1,07±0,04 (0,45-1,74)	1,41±0,06*# (0,93-2,17)
ІЛ-8	пг/мл	18,14±0,7 (16,21-23,92)	17,11±0,7 (15,07-23,12)	74,29±3,0*# (29,75-113,27)
ФНП-α	пг/мл	1,38±0,06 (1,08-1,64)	1,43±0,06 (1,14-1,74)	6,53±0,3*# (5,14-7,94)

Примітка. Значення медіани (Me) та похибки медіани (me) (Me±me), в дужках вказані значення нижнього (Q₂₅) та верхнього квантилю Q₇₅ (Q₂₅₋₇₅).

* – вірогідна відмінність від показників групи донорів (p<0,001 за Mann-Whitney).

– вірогідна відмінність від показників групи пацієнток з НП перебігом ОЗ без ХАІТ (p<0,001 за Mann-Whitney).

Аналогічні зміни були зареєстровані при вивченні вмісту в сироватці крові α-ІНФ.

Так, у групі пацієнток з НП перебігом ОЗ і наявністю ХАІТ з ГТ концентрація α-ІНФ у середньому за медіаною склала 7,75±0,3 пг/мл, що було в 5,4 і в 5,7 раза більше концентрацій α-ІНФ у сироватці крові, відповідно в групі здорових донорів і в групі пацієнток з НП перебігом ОЗ і відсутністю коморбідної патології ЩЗ. В обох порівняннях розбіжності статистично вірогідні. Слід також вказати, що в групі пацієнток з НП перебігом ОЗ і відсутністю коморбідної патології ЩЗ вміст α-ІНФ у сироватці крові знаходився в межах показників групи здорових донорів.

Наявність коморбідної патології ЩЗ у пацієток з НП перебігом ОЗ суттєво відбивалась і на показниках інтерлейкінового статусу, що супроводжувалось в сироватці крові зменшенням вмісту ІЛ-1 β і збільшенням вмісту ІЛ-6, ІЛ-8 і ФНП- α , що також вкладається в патогенез автоімунного запалення, яким є ХАІТ. Детальний аналіз отриманих даних інтерлейкінового статусу вказаних пацієток дозволив відмітити таке.

Рівень ІЛ-1 β у групі пацієток з НП перебігом ОЗ і наявністю ХАІТ з ГТ склав за медіаною 13,35 \pm 0,5 пг/мл, що було в 3,14 рази менше порівняно з групою здорових донорів, а також було у 2,97 рази менше рівня ІЛ-1 β в сироватці крові в групі пацієток з НП перебігом ОЗ і відсутністю коморбідної патології ЩЗ (для обох співставлень $p < 0,001$ за Mann-Whitney).

Разом з тим, концентрація ІЛ-6 у групі пацієток з НП перебігом ОЗ і наявністю ХАІТ з ГТ перевищувала аналогічний показник у групі здорових донорів у 1,53 рази, а концентрації ІЛ-8 і ФНП- α були вище в 4,1 і в 4,73 рази відповідно. В усіх наведених порівняннях вірогідність розбіжностей за Mann-Whitney склала $p < 0,001$. Порівняно з групою пацієток з НП перебігом ОЗ і відсутністю коморбідної патології ЩЗ подібні ступені перевищення склали для ІЛ-6 – 1,32 рази, для ІЛ-8 – 4,34 рази, а для ФНП- α – 4,57 рази (усі наведені розбіжності статистично вірогідні).

У групі пацієток з НП перебігом ОЗ і відсутністю коморбідної патології ЩЗ рівні ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-8 і ФНП- α в сироватці крові суттєвих відмінностей від таких в групі здорових донорів не мали.

Таким чином, гуморальна ланка імунітету в пацієток з НП перебігом ОЗ і наявністю ХАІТ з ГТ характеризується підвищенням у сироватці крові концентрацій ЦІК, γ -ІНФ, α -ІНФ, ІЛ-6, ІЛ-8 і ФНП- α при зниженні концентрації ІЛ-1 β . Гуморальна ланка імунітету в пацієток з НП перебігом ОЗ і відсутністю коморбідної патології ЩЗ значущих розбіжностей з групою здорових донорів не мала.

У цілому наведені в цьому розділі дані свідчать про те, що в пацієток з НП перебігом ОЗ і наявністю ХАІТ з ГТ має місце змінення імунного статусу, як по клітинній, так і по гуморальній ланках імунітету, що є типовим для автоімунної патології, яку являє собою ХАІТ. А саме: у пацієток з НП перебігом ОЗ і наявністю ХАІТ з ГТ є наявним підвищення абсолютної кількості лімфоцитів, у тому числі популяцій з фенотипом CD3+, CD8+ і CD19+ при не змінених рівнях лімфоцитів з фенотипом CD4+ і CD16+ і дисбалансом у системі CD4+/CD8+ за супресорним варіантом, а також підвищення в сироватці крові концентрацій ЦІК, γ -ІНФ, α -ІНФ, ІЛ-6, ІЛ-8 і ФНП- α при зниженні концентрації ІЛ-1 β . На відміну від цього, клітинна та гуморальна ланки імунітету в пацієток з НП перебігом ОЗ і відсутністю коморбідної патології ЩЗ суттєвих розбіжностей з показниками групи здорових донорів не має.

4.2. Метаболічний статус пацієнток з низькопрогресивним перебігом опіоїдної залежності та коморбідною патологією щитоподібної залози

Дослідження метаболічного статусу наркозалежних пацієнток включало в себе вивчення активності процесів ПОЛ і стану ферментативної системи АОЗ. Активність ПОЛ аналізували за допомогою вивчення показників надслабкого хемілюмінесцентного світіння сироватки крові, а також за концентраціями проміжних – ДК і кінцевих – МДА, продуктів пероксидації ліпідів. Результати дослідження показників надслабкого хемілюмінесцентного світіння сироватки крові в наркозалежних пацієнток наведені в табл. 4.2.1.

Таблиця 4.2.1

Показники надслабкого світіння сироватки крові пацієнток з низькопрогресивним перебігом опіоїдної залежності та коморбідною патологією щитоподібної залози (ХАІТ з ГТ)

Показники	Здорові донори (n=49)	Пацієнтки з НП перебігом ОЗ без ХАІТ (n=91)	Пацієнток з НП перебігом ОЗ і з ХАІТ (n=74)
СХЛ, (ум.од.×10 ⁻²)	2,4±0,20 (0,2-5,6; 1,5-3,3)	3,6±0,25* (0,7-8,3; 2,4-7,0)	6,3±0,30*# (1,7-12,6; 4,2-10,3)
ІХЛ, (ум.од.×10 ⁻²)	4,1±0,4 (1,2-2,7; 2,2-5,6)	6,5±0,4* (2,2-9,4; 4,6-9,3)	11,6±0,5*# (3,9-29,3; 8,2-14,1)
Площа хемілюміно- грами, (ум.од.)	57,9±5,1 (15,7-135,3; 39,8-88,1)	95,7±6,5* (25,2-174,6; 57,9-116,5)	174,6±10,4*# (39,7-213,0; 79,2-185,5)

Примітка. Значення медіани (Me) та похибки медіани (me) (Me±me), у дужках вказані мінімальні та максимальні значення у вибірках (Min-Max) та значення нижнього (Q₂₅) та верхнього квартилю Q₇₅ (Q₂₅₋₇₅).

* – вірогідна відмінність від показників групи донорів (p<0,001 за Mann-Whitney).

– вірогідна відмінність від показників групи пацієнток з НП перебігом ОЗ без ХАІТ p<0,001 за Mann-Whitney).

Як впливає з даних табл. 4.2.1, вживання наркотичних речовин збільшує надслабке світіння сироватки крові, що відображає активацію процесів ПОЛ. При цьому найбільша активація пероксидації ліпідів мала місце в групі пацієнток з НП перебігом ОЗ і наявністю ХАІТ з ГТ.

Аналіз даних, наведений в таблиці 4.3.1, дозволив відмітити таке.

У групі пацієток з НП перебігом ОЗ і відсутністю коморбідної патології ЩЗ спонтанна хемілюмінесценція (СХЛ) у середньому за медіаною складала $3,6 \pm 0,25$ ум.од. $\times 10^{-2}$, проти $2,4 \pm 0,20$ ум.од. $\times 10^{-2}$ в групі здорових донорів (ступінь підвищення – 1,5 рази, $p < 0,001$ за Mann-Whithney). У групі пацієток з НП перебігом ОЗ і наявністю ХАІТ з ГТ СХЛ складала $6,3 \pm 0,30$ ум.од. $\times 10^{-2}$, що було в 2,63 та в 1,75 рази вище аналогічних показників, відповідно, в групі здорових донорів і в групі пацієток з НП перебігом ОЗ і відсутністю коморбідної патології ЩЗ (усі співставлення статистично вірогідні). Тобто, активація ПОЛ у групі наркозалежних пацієток з коморбідною патологією ЩЗ була найбільшою.

Аналогічна ситуація реєструвалась і щодо індукованої хемілюмінесценції (ІХЛ), що відображає концентрацію прооксидантних речовин у сироватці крові. У групі пацієток з НП перебігом ОЗ і відсутністю коморбідної патології ЩЗ показник ІХЛ у середньому склав $6,5 \pm 0,4$ ум.од. $\times 10^{-2}$ проти $4,1 \pm 0,20$ ум.од. $\times 10^{-2}$ в групі здорових донорів (ступінь підвищення – 1,59 рази ($p < 0,001$ за Mann-Whithney). У групі пацієток з НП перебігом ОЗ і наявністю ХАІТ з ГТ показник ІХЛ склав у середньому $11,6 \pm 0,5$ ум.од. $\times 10^{-2}$, що було у 2,83 та в 1,78 рази вище аналогічних показників у групі здорових донорів і в групі пацієток з НП перебігом ОЗ і відсутністю коморбідної патології ЩЗ відповідно. Усі співставлення статистично значущі ($p < 0,001$ за Mann-Whithney).

При оцінці площі переоксидованої хемілюмінесценції, як показника, що відображає співвідношення процесів ПОЛ та антиоксидантного захисту сироватки крові, нами встановлено, що в групі пацієток з НП перебігом ОЗ і наявністю ХАІТ з ГТ показник площі хемілюмінограми ($174,6 \pm 10,4$ ум.од.) перевищує аналогічний показник у групі здорових донорів ($57,9 \pm 5,1$ ум.од.) у 3,02 рази, і в 1,82 рази перевищує в групі пацієток з НП перебігом ОЗ і відсутністю коморбідної патології ЩЗ ($95,7 \pm 6,5$ ум.од.) ($p < 0,001$ за Mann-Whithney).

Таким чином, у наркозалежних пацієток у сироватці крові присутня підвищена концентрація речовин, що збільшують надслабке хемілюмінесцентне світіння сироватки. Найбільша активність спонтанної та індукованої хемілюмінесценції, а також найбільша площа хемілюмінограми притаманні пацієткам з НП перебігом ОЗ і наявністю коморбідної патології ЩЗ.

Результати дослідження концентрацій метаболітів ПОЛ у сироватці крові наркозалежних пацієток наведені в табл. 4.2.2.

Як впливає з даних табл. 4.2.2, у групі пацієток з НП перебігом ОЗ і відсутністю коморбідної патології ЩЗ вміст ДК в сироватці крові перевищував аналогічний показник здорових донорів у 1,17 рази, а вміст МДА – перевищував у 1,31 рази ($p < 0,001$ за Mann-Whithney).

Показники ПОЛ сироватки крові пацієнток з низькопрогресивним перебігом опіоїдної залежності та коморбідною патологією щитоподібної залози (ХАІТ з ГТ)

Показники	Здорові донори (n=49)	Пацієнтки з НП перебігом ОЗ без ХАІТ (n=91)	Пацієнтки з НП перебігом ОЗ і з ХАІТ (n=74)
ДК, (мкмоль/л)	5,4±0,2 (1,36-7,23; 2,17-6,07)	6,3±0,3* (2,08-11,18; 3,52-8,40)	8,72±0,4*# (2,79-14,53; 5,14-12,07)
МДА, (мкмоль/л)	4,2±0,1 (0,92-6,27; 2,37-5,19)	5,5±0,3* (1,36-8,11; 3,74-7,15)	7,3±0,3*# (2,18-13,74; 5,33-11,07)

Примітка. Значення медіани (Me) та похибки медіани (me) ($Me \pm me$), у дужках вказані мінімальні та максимальні значення у вибірках (Min-Max) та значення нижнього (Q_{25}) та верхнього квантилю Q_{75} (Q_{25-75}).

* – вірогідна відмінність від показників групи донорів ($p < 0,001$ за Mann-Whitney).

– вірогідна відмінність від показників групи пацієнток з НП перебігом ОЗ без ХАІТ ($p < 0,001$ за Mann-Whitney).

У групі пацієнток з НП перебігом ОЗ і наявністю ХАІТ з ГТ вміст ДК був у 1,61 рази вищий за показник здорових донорів і в 1,38 рази вищий за показник у групі пацієнток з НП перебігом ОЗ і відсутністю коморбідної патології ЩЗ. Для МДА подібні ступені збільшення склали, відповідно, 1,66 і 1,47 рази. В усіх наведених співставленнях розбіжності статистично вірогідні.

Таким чином, наявність коморбідної патології ЩЗ, а саме ХАІТ з ГТ, у пацієнток з НП перебігом ОЗ супроводжується найбільшою активацією ПОЛ, про що свідчать найбільші ступені зростання в сироватці крові концентрацій проміжних – ДК, і кінцевих – МДА, продуктів пероксидації ліпідів. У пацієнток з НП перебігом ОЗ і відсутністю коморбідної патології ЩЗ інтенсивність активації ПОЛ була значно меншою.

Результати дослідження активності ферментативної системи АОЗ в сироватці крові наркозалежних пацієнток наведені в табл. 4.2.3.

Як впливає з даних табл. 4.2.3, у наркозалежних пацієнток має місце збільшення в сироватці крові активності ключових ферментів системи АОЗ – каталази та СОД. При цьому найбільші ступені зростання активності СОД і каталази реєструвались у групі пацієнток з НП перебігом ОЗ і наявністю коморбідної патології ЩЗ. У даного контингенту пацієнток активність каталази була в 1,94 рази вищою за подібний показник у групі здорових донорів, а також була в 1,53 рази вище, ніж у групі пацієнток з НП перебігом ОЗ і відсутністю коморбідної патології ЩЗ (в обох співставленнях $p < 0,001$ за

Mann-Whitney). Подібні ступені зростання активності СОД у сироватці крові наркозалежних пацієток з коморбідною патологією ЩЗ склали, відповідно, 1,66 і 1,48 рази, що в обох порівняннях було статистично значущим.

Таблиця 4.2.3

Показники ферментативної системи АОЗ сироватки крові пацієток з низькопрогресивним перебігом опіоїдної залежності та коморбідною патологією щитоподібної залози (ХАІТ з ГТ)

Показники	Здорові донори (n=49)	Пацієтки з НП перебігом ОЗ без ХАІТ (n=91)	Пацієтки з НП перебігом ОЗ і з ХАІТ (n=74)
Каталаза, (мкат/г×л)	14,3±0,6 (3,93-23,71; 9,24-17,53)	18,2±0,7* (5,06-28,46; 11,06-25,43)	27,8±1,1*# (10,65-39,52; 19,23-36,08)
СОД, (МО/мгНв)	6,5±0,3 (2,07-10,26; 4,17-8,05)	7,3±0,4* (2,58-12,07; 5,14-11,05)	10,8±0,5*# (3,16-21,13; 7,23-18,47)

Примітка. Значення медіани (Me) та похибки медіани (me) (Me±me), у дужках вказані мінімальні та максимальні значення у вибірках (Min-Max) та значення нижнього (Q₂₅) та верхнього квантилю Q₇₅ (Q₂₅₋₇₅).

* – вірогідна відмінність від показників групи донорів (p<0,001 за Mann-Whitney).

– вірогідна відмінність від показників групи пацієток з НП перебігом ОЗ без ХАІТ

(p<0,001 за Mann-Whitney).

Підвищення активності каталази і СОД у групі пацієток з НП перебігом ОЗ і відсутністю коморбідної патології ЩЗ було суттєво меншим. А саме, активність каталази була збільшена порівняно з групою здорових донорів лише в 1,27 рази, а збільшення активності СОД склало 1,12 рази (відповідно p<0,05 і p<0,001 за Mann-Whitney).

Привертає до себе увагу той факт, що в наркозалежних пацієток на тлі активації процесів ПОЛ відбувається й зростання активності ферментів системи АОЗ. Ймовірно це обумовлено виходом внутрішньоклітинних ферментів системи АОЗ внаслідок цитолізу, пов'язаного з дією наркотику, а також внаслідок автоімунного цитолізу, що має місце при ХАІТ.

Таким чином, метаболічному статусу наркозалежних пацієток притаманне збільшення активності процесів ПОЛ, про що свідчить зростання в сироватці крові СХЛ, ІХЛ, а також концентрацій проміжних – ДК, і кінцевих – МДА, метаболітів пероксидації ліпідів. Активація ПОЛ у цього контингенту хворих пов'язана з підвищенням у сироватці крові активності ключових ферментів системи АОЗ – каталази і СОД. Найбільші порушення активності

ПОЛ і ферментативної системи АОЗ мали місце в групі пацієток з НП перебігом ОЗ з наявністю ХАІТ і ГТ.

Резюме. Матеріали досліджень, що наведені в цьому розділі, дають підставу стверджувати, що коморбідна патологія щитоподібної залози, а саме хронічний автоімунний тиреоїдит з проявами гіпотиреозу, негативно впливає на імунний і метаболічний статус наркозалежних пацієток. Наявність ХАІТ, що пов'язаний зі зниженням секреторної функції ЩЗ, а саме зменшенням секреції T_3 і T_4 , а також наявність автоімунних реакцій формують в імунному статусі пацієток з НП перебігом ОЗ низку імунopatологічних змін, до яких належать: підвищення абсолютної кількості лімфоцитів, у тому числі популяцій з фенотипом $CD3+$, $CD8+$ і $CD19+$, при не змінених рівнях лімфоцитів з фенотипом $CD4+$ і $CD16+$ і дисбалансом в системі $CD4+/CD8+$ за супресорним варіантом, а також підвищення в сироватці крові концентрацій ЦІК, γ -ІНФ, α -ІНФ, ІЛ-6, ІЛ-8 і ФНП- α при зниженні концентрації ІЛ- 1β . $\text{N}\ddot{\text{u}} \beta^3\delta\mu^3\nu\sigma \beta^3\delta \text{f}\acute{o}\zeta\gamma\xi, \kappa\lambda^3\zeta\theta\nu\nu\ddot{\text{u}}$ й гуморальна ланки імунітету в пацієток з НП перебігом ОЗ і відсутністю коморбідної патології ЩЗ суттєвих розбіжностей з показниками групи здорових донорів не має.

Метаболічний статус наркозалежних пацієток характеризується збільшенням активності процесів ПОЛ, про що свідчить зростання в сироватці крові СХЛ, ІХЛ, а також концентрацій проміжних – ДК, і кінцевих – МДА, метаболітів пероксидації ліпідів. Активація ПОЛ у цього контингенту хворих пов'язана також з підвищенням у сироватці крові активності ключових ферментів системи АОЗ – каталази і СОД. Найбільші порушення активності ПОЛ і ферментативної системи АОЗ мають місце в групі пацієток з НП перебігом ОЗ з наявністю ХАІТ і ГТ.

Матеріали дослідження, що наведені в цьому розділі знайшли своє відображення в таких наукових публікаціях:

1. Радченко Т.М., Овчаренко М.О. Інтенсивність надслабкого світіння сироватки крові у жінок з опією залежністю. Український журнал екстремальної медицини ім. Г.О. Можаяєва. 2017. Том 17. №1. С. 61–66.

2. Радченко Т.М., Овчаренко М.О., Гайдаш І.С. Метаболічний статус наркозалежних жінок з коморбідною патологією щитоподібної залози і його корекція. Експериментальна і клінічна медицина. 2017. №2 (75). С 99–103.

РОЗДІЛ 5

ЛІКУВАННЯ ЗАГОСТРЕНЬ НИЗЬКОПРОГРЕДІЄНТНОГО ПЕРЕБІГУ ОПІОЇДНОЇ ЗАЛЕЖНОСТІ У ПАЦІЄНТОК З КОМОРБІДНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

У цьому розділі наведені результати ефективності замісної гормональної терапії серед наркозалежних пацієнток з коморбідною патологією щитоподібної залози. Показано, що замісна гормональна терапія при наявності гіпотиріозу зменшує частоту розвитку псевдоабстинентного синдрому й позитивно впливає на імунний та метаболічний статус пацієнток з низькопрогредієнтним перебігом опіоїдної залежності.

5.1. Вплив замісної гормональної терапії на частоту розвитку псевдоабстинентного синдрому і тиреоїдний статус наркозалежних пацієнток з коморбідною патологією щитоподібної залози

З метою зменшення частоти розвитку ПАС у пацієнток з НП перебігом ОЗ і коморбідною патологією ЩЗ (ХАІТ з ГТ) нами була проведена коригувальна терапія гіпотиреозу. Для цього 74 пацієнтки з НП перебігом ОЗ і коморбідною патологією ЩЗ були поділені на дві групи:

- основну (38 пацієнток у віці від 19 до 41 року);
- групу співставлення (36 пацієнток у віці від 18 до 39 років).

Основній групі крім загальноприйнятого лікування була призначена замісна гормональна терапія лівотироксином у дозі від 50 до 150 мкг на добу, групі співставлення протягом диспансерного спостереження була призначена лише загальноприйнята терапія.

Після проведення лікування пацієнтки основної групи й групи співставлення знаходилися під диспансерним наглядом упродовж 3 місяців.

Було встановлено, що впродовж терміну диспансерного спостереження з 38 пацієнток основної групи ПАС розвинувся в 11 (28,9%), а у 27 (71,1%) хворих симптомів ПАС не було визначено. У групі співставлення з 36 пацієнток ПАС розвинувся у 22 (61,1%) хворих, а в 14 (38,9%) не було симптомів ПАС. При порівнянні показників основної та групи співставлення за допомогою частотного калькулятора нами було встановлено, що при призначенні замісної терапії лівотироксином частота ПАС була у 2,1 раза нижчою в основній групі, ніж у групі співставлення ($p < 0,001$) (рис. 5.1.1).

Далі нами був проведений непараметричний аналіз лабораторних показників тиреоїдного статусу в групах наркозалежних хворих після виписки та через 3 місяці диспансерного спостереження. Встановлено, що безпосередньо після виписування в обох групах пацієнток сироватковий рівень вільного трийодтироніну (T_3) був вірогідно ($p < 0,001$ за Mann-Whitney) нижчим, ніж у групі донорів ($1,2 \pm 0,1$ пг/мл, $Q_{25}-Q_{75} = 0,9-1,6$ пг/мл – основна; $1,4 \pm 0,1$ пг/мл, $Q_{25}-Q_{75} = 0,8-1,8$ пг/мл – група співставлення; $3,5 \pm 0,1$ пг/мл, $Q_{25}-Q_{75} = 2,7-4,1$ пг/мл – група донорів) (табл. 5.1.1).

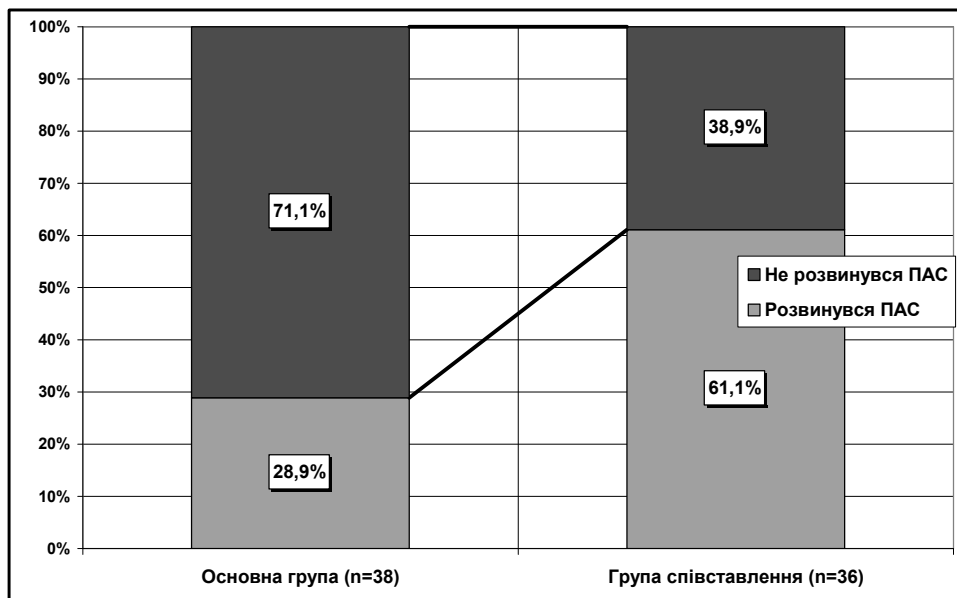


Рис. 5.1.1. Відсоток наркозалежних хворих основної та групи співставлення, у яких розвинувся псевдоабстинентний синдром протягом диспансерного спостереження

Таблиця 5.1.1

Показники тиреоїдного статусу в наркозалежних пацієнток до проведення замісної терапії

Групи пацієнток	Група донорів (n=49)	Основна група (n=38)	Група співставлення (n=36)	Вірогідність відмінності показників основної та групи співставлення за Mann-Whitney
Показники сироватки крові				
Рівень вільного трийодтироніну (Т ₃), пг/мл	<u>3,5±0,1</u> (2,7-4,1)	<u>1,2±0,1*</u> (0,9-1,6)	<u>1,4±0,1*</u> (0,8-1,8)	>0,346
Рівень вільного тироксину (Т ₄), нг/дл	<u>1,3±0,1</u> (1,1-1,7)	<u>0,4±0,1*</u> (0,3-0,5)	<u>0,6±0,1*</u> (0,3-0,7)	>0,084
Рівень тиреотропного гормону (ТТГ), мк МО/мл	<u>2,4±0,1</u> (1,5-2,8)	<u>7,7±0,2*</u> (5,5-11,6)	<u>9,0±0,2*</u> (6,2-11,7)	>0,572
Рівень антитиропероксидази (АТПО), МО/мл	<u>28,0±0,4</u> (17,0-33,0)	<u>115,5±2,3*</u> (78-161)	<u>131,5±2,8*</u> (96,0-170,5)	>0,602
Рівень антитироглобулін (АТГ), МО/мл	<u>62,2±1,6</u> (39,0-81,0)	<u>347±7,6*</u> (245-570)	<u>420±19,0*</u> (271,0-556,5)	>0,551

Примітка. У чисельнику вказані: значення медіани (Me) та похибки медіани (me) ($Me \pm me$), у знаменнику – значення нижнього (Q25) та верхнього квартилю Q75 (Q25-75). * – вірогідна відмінність від показників групи донорів ($p < 0,001$ за Mann-Whitney).

При порівнянні вмісту вільного T_3 в основній та групі співставлення вірогідних відмінностей на початку диспансерного спостереження встановлено не було ($p > 0,346$ за Mann-Whithney) (табл. 5.1.1). Також було встановлено, що вміст вільного тироксину (T_4) в сироватці крові основної та групи співставлення вірогідно не відрізнявся ($p > 0,346$ за Mann-Whithney) (табл. 5.1.1) та був нижчим, ніж у групі донорів ($p < 0,001$ за Mann-Whithney). Сироватковий рівень тиреотропного гормона (ТТГ) основної та групи співставлення значно ($p < 0,001$ за Mann-Whithney) перевищував цей показник донорів ($7,7 \pm 0,2$ МО/мл, $Q_{25}-Q_{75} = 5,5-11,6$ МО/мл; $9,0 \pm 0,2$ МО/мл, $Q_{25}-Q_{75} = 6,2-11,7$ МО/мл; $2,4 \pm 0,1$ МО/мл, $Q_{25}-Q_{75} = 1,5-2,8$ МО/мл відповідно) (табл. 5.1.1). Вміст ТТГ між основною та групою співставлення до початку замісної терапії вірогідно не відрізнявся ($p > 0,346$ за Mann-Whithney) (табл. 5.1.1).

У пацієток із гіпотиреозом обох груп мав місце високий рівень сироваткової АТПО: основна група – $115,5 \pm 2,3$ МО/мл, $Q_{25}-Q_{75} = 78-161$ МО/мл, а група співставлення – $131,5 \pm 2,8$ МО/мл, $Q_{25}-Q_{75} = 96-170,5$ МО/мл (міжгруповий аналіз за Mann-Whithney - $p > 0,602$; табл. 1). Вміст АТГ в сироватці наркозалежних пацієток також був вірогідно вище показників донорів ($62,2 \pm 1,6$ МО/мл, $Q_{25}-Q_{75} = 39-81$ МО/мл; $p < 0,001$ за Mann-Whithney) та не мав вірогідних міжгрупових відмінностей між основною та групою співставлення ($347 \pm 7,6$ МО/мл, $Q_{25}-Q_{75} = 245 - 570$ МО/мл та $420 \pm 19,0$ МО/мл, $Q_{25}-Q_{75} = 271 - 556,5$ МО/мл; $p > 0,551$ за Mann-Whithney; табл. 5.1.1).

Далі нами була проаналізована динаміка показників тиреоїдного статусу пацієток основної та групи співставлення після тримісячного диспансерного спостереження та призначення замісної гормональної терапії наркозалежним хворим основної групи. Після повторного забору крові рівень T_3 в сироватці крові наркозалежних хворих основної групи збільшився у 2,7 раза до $3,2 \pm 0,1$ пг/мл ($Q_{25}-Q_{75} = 1,7-3,9$ МО/мл), що перевищувало показники групи співставлення у 2,1 раза ($1,5 \pm 0,1$ пг/мл ($Q_{25}-Q_{75} = 0,8-2,1$ МО/мл; $p < 0,001$ за Mann-Whithney) та не мало вірогідних відмінностей від показників донорів ($3,5 \pm 0,1$ пг/мл; $Q_{25}-Q_{75} = 2,7-4,1$ МО/мл; $p > 0,256$ за Mann-Whithney; табл. 5.1.2).

При аналізі рівня вільного тироксину (T_4) протягом диспансеризації нами встановлено, що в основній групі його вміст збільшився в сироватці крові у 2,8 раза ($1,1 \pm 0,1$ нг/мл; $Q_{25}-Q_{75} = 0,7-1,5$ нг/мл), що перевищувало показник групи співставлення в 1,6 раза ($0,7 \pm 0,1$ нг/мл; $Q_{25}-Q_{75} = 0,35-0,85$ нг/мл; $p < 0,001$ за Mann-Whithney) (табл. 5.1.2).

**Показники тиреоїдного статусу у наркозалежних пацієнток
після проведення замісної терапії**

Групи пацієнток	Група донорів (n=49)	Основна група (n=38)	Група співставлення (n=36)	Вірогідність відмінності показників основної та групи співставлення за Wilcoxon
Показники сироватки крові				
Рівень вільного трийодтироніну (Т ₃), пг/мл	<u>3,5±0,1</u> (2,7-4,1)	<u>3,2±0,1</u> (1,7-3,9)	<u>1,5±0,1</u> (0,8-2,1)	<0,001
Рівень вільного тироксину (Т ₄), нг/дл	<u>1,3±0,1</u> (1,1-1,7)	<u>1,1±0,1</u> (0,7-1,5)	<u>0,7±0,1</u> (0,35-0,85)	<0,001
Рівень тиреотропного гормону (ТТГ), мкМО/мл	<u>2,4±0,1</u> (1,5-2,8)	<u>2,2±0,1</u> (0,9-3,4)	<u>7,1±0,2</u> (4,7-10,4)	<0,001
Рівень антитиропероксидази (АТПО), МО/мл	<u>28,0±0,4</u> (17,0-33,0)	<u>152,5±6,8</u> (99,0-188,0)	<u>168,5±3,7</u> (89,5-238,0)	>0,455
Рівень антитироглобулін (АТГ), МО/мл	<u>62,2±1,6</u> (39,0-81,0)	<u>448,5±7,3</u> (316-539)	<u>431,5±7,7</u> (269,5-558)	>0,695

Примітка. У чисельнику вказані: значення медіани (Me) та похибки медіани (me) ($Me \pm me$), у знаменнику – значення нижнього (Q₂₅) та верхнього квартилю Q₇₅ (Q₂₅₋₇₅).

При аналізі динаміки вмісту ТТГ в основній групі, було визначено, що після проведення замісної терапії рівень цього гормону в сироватці крові вірогідно зменшився до $2,2 \pm 0,1$ мкМО/мл (Q₂₅-Q₇₅ = 0,9-3,4 мкМО/мл), що не мало вірогідних відмінностей від показників донорів ($2,4 \pm 0,1$ мкМО/мл; Q₂₅-Q₇₅ = 1,5-2,8 мкМО/мл; $p > 0,256$ за Mann-Whitney) (табл. 2). При аналізі концентрації ТТГ в сироватці крові хворих групи співставлення встановлено, що в періоді диспансерного спостереження мало місце помірно невірогідне зменшення ($p > 0,256$ за Mann-Whitney) рівня цього показника до $7,1 \pm 0,2$ мкМЕ/мл (Q₂₅-Q₇₅ = 4,7-10,4 мкМО/мл), що перевищувало показники донорів у 3 рази $p < 0,001$ за Mann-Whitney) (табл. 5.1.2).

Аналізуючи рівень АТПО в основній та групі співставлення протягом диспансеризації, нами встановлено, що вірогідних змін в їхньому вмісті в сироватці крові не відбулося. Так, концентрація цих антитіл до та після три-

місячного періоду спостереження в основній групі складало $115,5 \pm 2,3$ МО/мл ($Q_{25}-Q_{75} = 78-161$ МО/мл) та $152,5 \pm 6,8$ МО/мл ($Q_{25}-Q_{75} = 99-188$ МО/мл) ($p > 0,103$ за Wilcoxon). Рівень АТПО в групі співставлення також практично не змінювався протягом диспансеризації ($131,5 \pm 2,8$ МО/мл; $Q_{25}-Q_{75} = 96,0-170,5$ МО/мл) та $168,5 \pm 3,7$ МО/мл; $Q_{25}-Q_{75} = 89,5-238,0$ МО/мл відповідно; $p > 0,349$ за Wilcoxon) (табл. 5.1.3).

Таблиця 5.1.3

Результати аналізу Wilcoxon лабораторних показників сироватки крові основної та групи співставлення протягом диспансерного спостереження

Показники сироватки крові	Групи пацієнтів	Основна група (n=38)	Група співставлення (n=36)
Рівень вільного трийодтироніну (Т ₃), пг/мл		<0,001	>0,480
Рівень вільного тироксину (Т ₄), нг/дл		<0,001	>0,427
Рівень тиреотропного гормону (ТТГ), мкМО/мл		<0,001	>0,307
Рівень антитиропероксидази (АТПО), МО/мл		>0,103	>0,349
Рівень антитироглобулін (АТГ), МО/мл		>0,153	>0,875

При аналізі вмісту АТГ нами встановлено, що протягом спостереження його рівень практично не змінювався в обох групах. Так, в основній групі до проведення замісної гормональної терапії рівень АТГ був $347 \pm 7,6$ МО/мл ($Q_{25}-Q_{75} = 245,0-570$ МО/мл), а після – $448,5 \pm 7,3$ МО/мл ($Q_{25}-Q_{75} = 316,0-539$ МО/мл) ($p > 0,153$ за Wilcoxon). У групі співставлення мала місце така сама динаміка. Зокрема, на початку спостереження концентрація АТГ була $420,0 \pm 19,0$ МО/мл ($Q_{25}-Q_{75} = 271,0-556,5$ МО/мл), а після тримісячного терміну – $431,5 \pm 7,7$ МО/мл ($Q_{25}-Q_{75} = 269,5-558$ МО/мл) ($p > 0,349$ за Wilcoxon) (табл. 5.1.3).

Таким чином, проведення замісної гормонотерапії лівотироксином вірогідно зменшує частоту розвитку псевдоабстинентного синдрому протягом диспансерного спостереження в наркозалежних пацієнтів з автоімунним тиреоїдитом та гіпотиреозом ($p < 0,001$ за частотним калькулятором). Після проведення замісної гормонотерапії лівотироксином у наркозалежних пацієнтів відбулося вірогідне зменшення вмісту ТТГ у сироватці крові з $7,7 \pm 0,2$ МО/мл ($Q_{25}-Q_{75} = 5,5-11,6$ МО/мл) до $2,2 \pm 0,1$ мкМО/мл ($Q_{25}-Q_{75} = 0,9-3,4$ мкМО/мл), що не мало вірогідних відмінностей від показників донорів ($2,4 \pm 0,1$ мкМО/мл; $Q_{25}-Q_{75} = 1,5-2,8$ мкМО/мл; $p > 0,256$ за Mann-Whitney).

В основній групі зменшення частоти розвитку псевдоабстинентного синдрому після призначення замісної гормональної терапії супроводжувалося вірогідним зростанням вмісту вільного T_4 (тироксину) з $0,4 \pm 0,1$ нг/мл ($Q_{25}-Q_{75} = 0,3-0,5$ нг/мл) до $1,1 \pm 0,1$ нг/мл ($Q_{25}-Q_{75} = 0,7-1,5$ нг/мл) ($p < 0,001$ за Wilcoxon) та збільшенням вмісту T_3 (трийодтироніну) з $1,2 \pm 0,1$ пг/мл ($Q_{25}-Q_{75} = 0,9-1,6$ пг/мл) до $3,2 \pm 0,1$ пг/мл ($Q_{25}-Q_{75} = 1,7-3,9$ пг/мл) ($p < 0,001$ за Wilcoxon). Показники вмісту вільних T_3 , T_4 і ТТГ після проведення замісної терапії практично не мали вірогідних відмінностей від показників групи донорів ($p < 0,001$ за Mann-Whitney).

У клінічній практиці є доцільним використання замісної гормональної терапії лівотироксином у групі наркозалежних пацієток з коморбідним аутоімунним тиреоїдитом та гіпотиреозом з метою попередження розвитку псевдоабстинентного синдрому в періоді диспансеризації цієї групи хворих.

5.2. Вплив замісної гормональної терапії на імунний статус наркозалежних пацієток з коморбідною патологією щитоподібної залози

У зв'язку з тим, що гормони ЩЗ беруть участь у регуляції функцій імунної системи, представляло інтерес вивчення впливу гормональної терапії на імунний статус наркозалежних пацієток з коморбідним ХАІТ і ГТ. У даного контингенту пацієток виконано роздільне вивчення клітинної та гуморальної ланок імунітету, як до початку проведення замісної гормонотерапії, так і після її завершення. Групу співставлення склали наркозалежні пацієнтки з аналогічною коморбідною патологією ЩЗ, які замісної гормонотерапії не отримували.

Результати вивчення клітинної ланки імунітету в основній групі та групі співставлення до початку проведення гормонотерапії наведені в табл. 5.2.1.

Як випливає з даних таблиці 5.2.1, усі показники клітинної ланки імунітету, що вивчалися, в обох вказаних групах хворих вірогідних розбіжностей між собою не мали. Це вказувало на те, що основна група й група співставлення є рівноважними й порівняними. В обох цих групах збереглися усі ті типові зміни клітинної ланки імунітету, що були зареєстровані й детально описані в розділі 4 цього дослідження. А саме, в обох групах – основній і співставлення – мало місце підвищення абсолютної кількості лімфоцитів, у тому числі популяцій з фенотипом $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ і $CD19^+$ при не змінній абсолютній кількості лімфоцитів з фенотипом $CD16^+$ і формуванням дисбалансу в системі $CD4^+/CD8^+$ за супресорним варіантом.

Результати дослідження клітинної ланки імунітету в наркозалежних пацієток з коморбідною патологією ЩЗ після проведення замісної гормональної терапії наведені в табл. 5.2.2.

**Показники клітинної ланки імунітету у наркозалежних пацієнток
до проведення замісної терапії**

Показник	Здорові донори (n=49)	Основна група (n=38)	Група співставлення (n=36)	Вірогідність відмінності показників основної та групи співставлення за Wilcoxon
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	$5,07 \pm 0,2$ (4,44-5,45)	$6,27 \pm 0,25$ (4,58-6,78)	$6,23 \pm 0,25$ (4,54-6,73)	$>0,826$
Лімфоцити, % $\times 10^9/\text{л}$	$34,50 \pm 1,4$ (24,50-40,50)	$39,15 \pm 1,4$ (32,84-48,26)	$38,85 \pm 1,6$ (33,17-46,77)	$>0,724$
	$1,83 \pm 0,07$ (1,52-2,34)	$2,41 \pm 0,09$ (1,90-2,69)	$2,46 \pm 0,12$ (1,98-2,79)	$>0,783$
CD3+, % $\times 10^9/\text{л}$	$76,45 \pm 3,0$ (70,16-81,58)	$74,00 \pm 2,9$ (68,42-79,85)	$74,09 \pm 3,0$ (69,34-81,06)	$>0,766$
	$1,40 \pm 0,06$ (1,34-1,59)	$1,78 \pm 0,07$ (1,61-2,11)	$1,82 \pm 0,07$ (1,67-2,04)	$>0,695$
CD4+ % $\times 10^9/\text{л}$	$50,35 \pm 2,0$ (44,02-56,27)	$42,63 \pm 1,6$ (37,03-44,37)	$42,75 \pm 1,8$ (36,97-45,71)	$>0,881$
	$0,71 \pm 0,03$ (0,67-0,81)	$1,03 \pm 0,04$ (0,63-1,18)	$1,05 \pm 0,04$ (0,66-1,24)	$>0,759$
CD8+ % $\times 10^9/\text{л}$	$26,00 \pm 1,0$ (22,70-28,20)	$31,28 \pm 1,3$ (21,16-40,06)	$31,41 \pm 1,3$ (21,42-40,68)	$>0,833$
	$0,36 \pm 0,01$ (0,31-0,45)	$0,75 \pm 0,03$ (0,63-0,87)	$0,77 \pm 0,03$ (0,68-0,93)	$>0,846$
CD4+/CD8+, ум.од.	$1,93 \pm 0,08$ (1,85-2,13)	$1,37 \pm 0,05$ (1,24-1,46)	$1,36 \pm 0,05$ (1,28-1,43)	$>0,789$
CD16+ % $\times 10^9/\text{л}$	$14,05 \pm 0,6$ (12,67-17,03)	$10,55 \pm 0,4$ (7,94-11,35)	$10,67 \pm 0,4$ (8,13-11,49)	$>0,758$
	$0,26 \pm 0,01$ (0,19-0,31)	$0,25 \pm 0,01$ (0,19-0,30)	$0,26 \pm 0,01$ (0,23-0,37)	$>0,716$
CD19+ % $\times 10^9/\text{л}$	$9,30 \pm 0,4$ (9,05-10,90)	$13,96 \pm 0,6$ (10,17-16,82)	$14,10 \pm 0,6$ (10,32-17,04)	$>0,729$
	$0,17 \pm 0,007$ (0,13-0,25)	$0,34 \pm 0,01$ (0,25-0,39)	$0,35 \pm 0,01$ (0,30-0,48)	$>0,852$

Примітка. У чисельнику вказані: значення медіани (Me) та похибки медіани (me) ($Me \pm me$), у знаменнику – значення нижнього (Q_{25}) та верхнього квантилю Q_{75} (Q_{25-75}).

**Показники клітинної ланки імунітету у наркозалежних пацієнток
після проведення замісної терапії**

Показник	Здорові донори (n=49)	Основна група (n=38)	Група співставлення (n=36)	Вірогідність відмінності показників основної та групи співставлення за Wilcoxon
Лейкоцити, $\times 10^9/\text{л}$	$5,07 \pm 0,2$ (4,44-5,45)	$5,59 \pm 0,24$ (4,48-6,03)	$6,19 \pm 0,25$ (4,47-6,65)	$>0,147$
Лімфоцити, % $\times 10^9/\text{л}$	$34,50 \pm 1,4$ (24,50-40,50)	$36,05 \pm 1,4$ (28,55-42,17)	$38,27 \pm 1,5$ (32,84-45,91)	$>0,352$
	$1,83 \pm 0,07$ (1,52-2,34)	$2,02 \pm 0,08$ (1,64-2,46)	$2,37 \pm 0,09$ (1,87-2,63)	$<0,01$
CD3+, % $\times 10^9/\text{л}$	$76,45 \pm 3,0$ (70,16-81,58)	$73,28 \pm 2,9$ (66,12-78,33)	$74,11 \pm 3,0$ (68,50-80,71)	$>0,873$
	$1,40 \pm 0,06$ (1,34-1,59)	$1,48 \pm 0,06$ (1,36-1,60)	$1,76 \pm 0,07$ (1,64-1,95)	$<0,053$
CD4+, % $\times 10^9/\text{л}$	$50,35 \pm 2,0$ (44,02-56,27)	$44,16 \pm 1,9$ (41,56-45,74)	$41,98 \pm 1,7$ (38,85-46,39)	$<0,001$
	$0,71 \pm 0,03$ (0,67-0,81)	$0,89 \pm 0,04$ (0,69-0,95)	$0,99 \pm 0,04$ (0,78-1,31)	$>0,156$
CD8+, % $\times 10^9/\text{л}$	$26,00 \pm 1,0$ (22,70-28,20)	$29,12 \pm 1,2$ (25,93-34,48)	$32,13 \pm 1,3$ (27,42-40,68)	$>0,218$
	$0,36 \pm 0,01$ (0,31-0,45)	$0,59 \pm 0,02$ (0,51-0,65)	$0,76 \pm 0,03$ (0,68-0,83)	$<0,001$
CD4+/CD8+, ум.од.	$1,93 \pm 0,08$ (1,85-2,13)	$1,51 \pm 0,05$ (1,44-1,62)	$1,30 \pm 0,05$ (1,19-1,43)	$<0,01$
CD16+, % $\times 10^9/\text{л}$	$14,05 \pm 0,6$ (12,67-17,03)	$12,75 \pm 0,5$ (10,74-13,27)	$10,46 \pm 0,4$ (9,03-11,14)	$<0,001$
	$0,26 \pm 0,01$ (0,19-0,31)	$0,26 \pm 0,01$ (0,21-0,30)	$0,25 \pm 0,01$ (0,19-0,37)	$>0,839$
CD19+, % $\times 10^9/\text{л}$	$9,30 \pm 0,4$ (9,05-10,90)	$13,97 \pm 0,6$ (12,44-15,02)	$15,43 \pm 0,6$ (13,82-17,12)	$>0,443$
	$0,17 \pm 0,007$ (0,13-0,25)	$0,28 \pm 0,01$ (0,23-0,34)	$0,37 \pm 0,01$ (0,31-0,52)	$<0,001$

Примітка. У чисельнику вказані: значення медіани (Me) та похибки медіани (me) ($Me \pm me$), у знаменнику – значення нижнього (Q_{25}) та верхнього квантилю Q_{75} (Q_{25-75}).

Як впливає з даних табл. 5.2.2, проведення замісної гормональної терапії з використанням лівотироксину позитивно впливало на показники клітинної ланки імунітету. Це мало прояв у зменшенні загальної кількості лейкоцитів, лімфоцитів, популяцій лімфоцитів з фенотипом CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, а також збільшенням імунорегуляторного індексу CD4+/CD8+, останнє свідчило про послаблення автоімунного компоненту.

Більш детальний аналіз отриманих даних щодо клітинної ланки імунітету дозволив відмітити таке.

Під впливом замісної гормональної терапії в основній групі пацієнток загальна кількість лейкоцитів, склавши за медіаною $5,59 \pm 0,24 \times 10^9/\text{л}$, була в 1,11 рази меншою за таку саме в групі співставлення, що однак статистично вірогідним не було. Але внаслідок цього, відбувалось зменшення абсолютної кількості лімфоцитів, які склали $2,02 \pm 0,08 \times 10^9/\text{л}$, що було в 1,17 рази менше, порівняно з аналогічним рівнем лімфоцитів у групі співставлення ($p < 0,01$ за Wilcoxon). Ці зрушення в подальшому позитивно відбилися на абсолютній кількості популяцій і субпопуляцій лімфоцитів.

Так, в основній групі пацієнток абсолютна кількість CD3+-лімфоцитів, склавши $1,48 \pm 0,06 \times 10^9/\text{л}$, не мала значущої розбіжності з показником здорових донорів, і була в 1,19 рази меншою порівняно з абсолютною кількістю CD3+-лімфоцитів в групі співставлення ($p < 0,05$ за Wilcoxon).

Позитивні зсуви в основній групі були й у субпопуляції CD4+-лімфоцитів. У даного контингенту пацієнток абсолютна кількість Т-хелперів/індукторів у 1,16 рази зменшилась відносно свого вихідного рівня і склала $0,89 \pm 0,04 \times 10^9/\text{л}$ проти $0,99 \pm 0,04 \times 10^9/\text{л}$ у пацієнток групи співставлення (ступінь розбіжності – 1,11 рази, $p > 0,05$ за Wilcoxon).

Зміни в субпопуляції CD8+-лімфоцитів в основній групі й групі співставлення були такими.

Після проведення замісної гормональної терапії в основній групі пацієнток абсолютна кількість CD8+-лімфоцитів зменшилась проти свого вихідного рівня в 1,27 рази та склала $0,59 \pm 0,02 \times 10^9/\text{л}$, що було в 1,29 рази менше проти аналогічного показника в групі співставлення, яка коригувальної гормонотерапії не отримувала ($p < 0,001$ за Wilcoxon). На противагу цьому в групі співставлення абсолютна кількість CD8+-лімфоцитів зовсім не зменшилася відносно свого вихідного рівня.

Вказані зсуви субпопуляційного складу Т-лімфоцитів позитивно відбилися на балансі CD4+- і CD8+-лімфоцитів, про що свідчив імунорегуляторний індекс CD4+/CD8+. В основній групі цей інтегральний показник після закінчення замісної гормональної терапії склав $1,51 \pm 0,05$ у.од., що було в 1,10 рази вище, ніж це було до початку лікування, а також було в 1,16 рази вище подібного показника в групі співставлення ($p < 0,01$ за Wilcoxon). В останній групі позитивна динаміка зміни індексу CD4+/CD8+ була відсутня.

Покращення співвідношення основних імунорегуляторних субпопуляцій Т-лімфоцитів під впливом проведеної замісної гормональної терапії в пацієнток основної групи є показником послаблення автоімунної складової патогенезу ХАІТ.

Під впливом лівогероксину було зареєстроване зменшення (у 1,21 рази) абсолютної кількості CD19+-лімфоцитів, що в основній групі склала $0,28 \pm 0,01 \times 10^9/\text{л}$ проти $0,37 \pm 0,01 \times 10^9/\text{л}$ в групі співставлення (ступінь розбіжності – 1,32 рази; $p < 0,001$ за Wilcoxon). Зменшення абсолютної кількості CD19+-лімфоцитів також свідчила про послаблення автоімунної напруженості в патогенезі ХАІТ.

Незалежно від схеми лікування наркозалежних пацієнток з коморбідною патологією ЦЗ, абсолютна кількість популяції лімфоцитів з фенотипом CD16+ суттєвих змін не мала.

Таким чином, проведення замісної гормональної терапії в наркозалежних пацієнток з коморбідною патологією ЦЗ супроводжувалась позитивними змінами показників клітинної ланки імунітету, що мали прояв у зменшенні кількості лейкоцитів, лімфоцитів і їхніх популяцій з фенотипом CD3+, CD4+, CD8+ і CD19+, а також у підвищенні імунорегуляторного індексу CD4+/CD8+.

Результати вивчення показників гуморальної ланки імунітету в наркозалежних пацієнток до проведення замісної терапії наведені в табл. 5.2.3.

Таблиця 5.2.3

Показники гуморальної ланки імунітету у наркозалежних пацієнток до проведення замісної терапії

Показник	Здорові донори (n=49)	Основна група (n=38)	Група співставлення (n=36)	Вірогідність відмінності показників основної та групи співставлення за Wilcoxon
ЦИК, од./мл	$56,30 \pm 2,3$ (52,80-63,00)	$79,67 \pm 3,2$ (51,74-99,36)	$77,53 \pm 3,1$ (52,85-96,57)	$>0,756$
γ -ІНФ, пг/мл	$0,48 \pm 0,02$ (0,35-0,54)	$17,83 \pm 0,7$ (13,39-19,74)	$15,95 \pm 0,6$ (11,26-18,41)	$>0,636$
α -ІНФ, пг/мл	$1,43 \pm 0,06$ (0,90-2,07)	$8,25 \pm 0,3$ (0,39-11,58)	$7,50 \pm 0,3$ (0,34-11,27)	$>0,729$
ІЛ-1 β , пг/мл	$41,98 \pm 1,7$ (38,73-46,07)	$13,56 \pm 0,5$ (10,73-18,72)	$13,14 \pm 0,5$ (10,57-18,06)	$>0,591$
ІЛ-6, пг/мл	$0,92 \pm 0,04$ (0,38-1,68)	$1,46 \pm 0,06$ (0,90-2,34)	$1,39 \pm 0,06$ (0,88-2,04)	$>0,517$
ІЛ-8, пг/мл	$18,14 \pm 0,7$ (16,21-23,92)	$75,09 \pm 3,0$ (29,97-114,12)	$73,07 \pm 3,0$ (29,83-111,98)	$>0,492$
ФНП- α , пг/мл	$1,38 \pm 0,06$ (1,08-1,64)	$6,64 \pm 0,3$ (5,11-8,02)	$6,42 \pm 0,3$ (5,06-7,83)	$>0,829$

Примітка. У чисельнику вказані: значення медіани (Me) та похибки медіани (me) ($Me \pm me$), у знаменнику – значення нижнього (Q_{25}) та верхнього квантилю Q_{75} (Q_{25-75}).

Як впливає з даних табл. 5.2.3, до початку лікування пацієток основної групи й групи співставлення показники гуморальної ланки імунітету в обох групах вірогідних розбіжностей не мали, що також свідчило про рівноважність і порівнянність цих груп. Як в основній групі, так і в групі співставлення мали місце підвищення в сироватці крові пацієток концентрацій ЦІК, інтерферонів та інтерлейкінів із збереженням тих ступенів змін, що були описані в розділі 4.

Результати повторного вивчення показників гуморальної ланки імунітету після проведення лікування в основній групі та в групі співставлення наведені в табл. 5.2.4.

Таблиця 5.2.4

Показники гуморальної ланки імунітету у наркозалежних пацієток після проведення замісної терапії

Показник	Здорові донори (n=49)	Основна група (n=38)	Група співставлення (n=36)	Вірогідність відмінності показників основної та групи співставлення за Wilcoxon
ЦІК, од./мл	56,30±2,3 (52,80-63,00)	65,13±2,6 (41,02-74,18)	76,23±3,0 (51,35-92,14)	<0,01
γ-ІНФ, пг/мл	0,48±0,02 (0,35-0,54)	11,23±0,5 (8,17-14,27)	15,27±0,6 (11,08-18,22)	<0,001
α-ІНФ, пг/мл	1,43±0,06 (0,90-2,07)	3,25±0,3 (0,33-6,11)	6,84±0,3 (0,31-10,05)	<0,001
ІЛ-1β, пг/мл	41,98±1,7 (38,73-46,07)	33,84±1,2 (21,56-39,17)	17,32±0,7 (11,26-19,58)	<0,001
ІЛ-6, пг/мл	0,92±0,04 (0,38-1,68)	1,05±0,04 (0,51-1,27)	1,30±0,05 (0,77-1,83)	<0,001
ІЛ-8, пг/мл	18,14±0,7 (16,21-23,92)	43,51±1,7 (20,08-58,06)	65,39±2,6 (27,08-93,12)	<0,001
ФНП-α, пг/мл	1,38±0,06 (1,08-1,64)	2,38±0,1 (1,62-3,13)	6,04±0,2 (4,83-7,15)	<0,001

Примітка. У чисельнику вказані: значення медіани (Me) та похибки медіани (me) (Me±me), у знаменнику – значення нижнього (Q₂₅) та верхнього квантилю Q₇₅ (Q₂₅₋₇₅).

Як впливає з даних табл. 5.2.4, проведення замісної гормональної терапії з використанням лівотироксину позитивно впливало на показники гуморальної ланки імунітету. Це мало прояв у зниженні всіх показників, що вивчалися як щодо свого вихідного рівня, так і щодо аналогічних показників у групі співставлення. Детальний аналіз отриманих даних дозволив відмітити таке.

Під впливом гормональної терапії концентрація ЦІК в сироватці крові зменшилася проти свого вихідного рівня в 1,22 рази й склала $65,13 \pm 2,6$ од/мл, що також було в 1,17 рази менше порівняно з подібною концентрацією ЦІК в сироватці пацієток групи порівняння ($p < 0,01$ за Wilcoxon). Зменшення рівня ЦІК свідчило про зниження автоімунного компонента в патогенезі супутнього ХАІТ. У групі співставлення позитивна динаміка рівня ЦІК була відсутня.

Не відбувалось у групі співставлення і суттєвого прогресу концентрацій інтерферонів і інтерлейкінів. Тоді як в основній групі, навпаки, вміст інтерферонів (ІНФ- α , ІНФ- γ) та інтерлейкінів (ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- α) знижувався, а вміст ІЛ-1 β – підвищувався.

Так, якщо в основній групі концентрація γ -ІНФ після проведення гормональної терапії склала $11,23 \pm 0,5$ пг/мл, то в групі співставлення концентрація γ -ІНФ дорівнювала $15,27 \pm 0,6$ пг/мл (ступінь розбіжності – 1,36 рази ($p < 0,001$ за Wilcoxon)). Ступені зменшення рівнів γ -ІНФ щодо його вихідних рівней в основній групі та в групі співставлення склали, відповідно, 1,59 і 1,04 рази.

В основній групі концентрація α -ІНФ після проведення гормональної терапії склала в середньому за медіаною $3,25 \pm 0,3$ пг/мл, а в групі співставлення концентрація α -ІНФ дорівнювала $6,84 \pm 0,3$ пг/мл (ступінь розбіжності – 2,1 раза ($p < 0,001$ за Wilcoxon)). Ступені зменшення рівнів α -ІНФ щодо його вихідних рівнів в основній групі та в групі співставлення склали, відповідно, 2,54 і 1,10 рази ($p < 0,001$ і $p > 0,748$ за Wilcoxon).

При завершенні курсу замісної гормональної терапії концентрація ІЛ-1 β зросла щодо свого вихідного рівня у 2,50 рази й досягла значень здорових донорів. У той же час, концентрація ІЛ-1 β в групі співставлення підвищилася проти свого вихідного рівня в 1,32 рази, склавши в середньому $17,32 \pm 07$ пг/мл, що було в 1,95 рази нижче аналогічного рівня ІЛ-1 β в основній групі ($p < 0,001$ за Wilcoxon для останнього порівняння).

В основній групі вміст ІЛ-6 у сироватці крові наприкінці замісної гормонотерапії зменшився в 1,39 рази щодо рівня на початку лікування і склав у середньому за медіаною $1,05 \pm 0,04$ пг/мл, що знаходилося в межах показників здорових донорів. Указаний рівень ІЛ-6 також був у 1,24 рази нижчий за рівень ІЛ-6 у групі співставлення ($p < 0,001$ за Wilcoxon). В останній динаміка зменшення концентрації ІЛ-6 щодо свого вихідного рівня склала 1,07 рази, що вірогідним не було.

Під впливом замісної гормональної терапії концентрація ІЛ-8 в основній групі зменшилася щодо початку лікування в 1,73 рази й склала в середньому $43,51 \pm 1,7$ пг/мл, що перевищувало аналогічний показник у групі здорових донорів у 2,4 раза, але було в 1,5 раза нижче порівняно з рівнем ІЛ-8 у групі співставлення після завершення курсу лікування ($p < 0,001$ за Wilcoxon).

Проведення замісної гормонотерапії позитивно впливало й на вміст у сироватці крові ФНП- α . Після лікування рівень ФНП- α в основній групі склав у середньому $2,38 \pm 0,1$ пг/мл, що було у 2,54 рази нижче подібного показника в групі співставлення ($p < 0,001$ за Wilcoxon).

Таким чином, використання лівотироксину як препарату замісної гормональної терапії в наркозалежних пацієнток з коморбідною патологією ЩЗ, а саме із супутнім ХАІТ з гіпотиреозом, позитивно впливало на показники гуморальної ланки імунітету. Під впливом вказаного лікування в пацієнток, які приймали лівотироксин мало місце суттєве зменшення в сироватці крові концентрацій ЦК, γ -ІНФ, α -ІНФ, ІЛ-6, ІЛ-8 і ФНП- α при підвищенні сироваткової концентрації ІЛ-1 β .

У цілому, матеріали дослідження, що наведені в цьому підрозділі свідчать про те, що замісна гормональна терапія пацієнток з НП перебігом ОЗ і коморбідною патологією ЩЗ (ХАІТ з ГТ) надає позитивного впливу як на клітинну, так і на гуморальну ланки імунітету вказаних пацієнток.

5.3. Вплив замісної гормональної терапії на метаболічний статус наркозалежних пацієнток з коморбідною патологією щитоподібної залози

Гормони ЩЗ беруть значну участь у регуляції широкого спектру біохімічних процесів, до яких належить і пероксидація ліпідів. Тому істотний інтерес представляло вивчення впливу замісної гормональної терапії на активність перекисного окислення ліпідів і ферментативної системи антиоксидантного захисту в наркозалежних пацієнток з ХАІТ і ГТ.

Результати вивчення показників ПОЛ і ферментативної системи АОЗ у наркозалежних пацієнток з коморбідною патологією ЩЗ до проведення замісної гормональної терапії наведені в табл. 5.3.1.

Як випливає з даних табл. 5.3.1, усі показники, що вивчались, в обох групах хворих (основній групі та групі співставлення) вірогідних розбіжностей між собою не мали. Це вказувало на те, що основна група і група співставлення є рівноважні та порівняні. В обох цих групах збереглися всі ті типові зміни ПОЛ і ферментативної системи АОЗ, що були зареєстровані й детально описані в розділі 4 цього дослідження. А саме, в обох групах – основній і співставлення, мали місце підвищення СХЛ, ІХЛ, площі хемілюмінограми, концентрацій у сироватці крові проміжних (ДК) і кінцевих (МДА) продуктів ПОЛ, а також збільшення в сироватці крові активності ключових ферментів системи АОЗ – каталази та СОД.

Показники ПОЛ і ферментативної системи АОЗ у наркозалежних пацієнток з коморбідною патологією щитоподібної залози до проведення замісної терапії

Показник	Здорові донори (n=49)	Основна група (n=38)	Група співставлення (n=36)
СХЛ, (ум.од.×10 ⁻²)	2,4±0,20 (0,2-5,6; 1,5-3,3)	6,5±0,30 (1,8-12,9; 4,4-10,7)	6,1±0,30 (1,6-12,2; 4,1-10,0)
ІХЛ, (ум.од.×10 ⁻²)	4,1±0,4 (1,2-2,7; 2,2-5,6)	12,0±0,5 (4,1-29,8; 8,4-14,7)	11,7±0,5 (3,8-28,1 8,0-13,5)
Площа хемілюмінограми, (ум.од.)	57,9±5,1 (15,7-135,3; 39,8-88,1)	176,9±10,6 (42,1-217,5; 81,4-183,2)	170,1±9,7 (36,5-211,4; 78,4-186,9)
ДК, (мкмоль/л)	5,4±0,2 (1,36-7,23; 2,17-6,07)	8,85±0,4 (2,73-14,76; 5,26-12,45)	8,52±0,4 (2,70-14,43; 5,09-12,62)
МДА, (мкмоль/л)	4,2±0,1 (0,92-6,27; 2,37-5,19)	7,4±0,3 (2,25-13,93; 5,40-11,26)	7,1±0,3 (2,13-13,54; 5,21-10,83)
Каталаза, (мкат/ч×л)	14,3±0,6 (3,93-23,71; 9,24-17,53)	28,2±1,1 (10,87-40,65; 19,73-36,55)	26,8±1,1 (10,39-38,72; 19,57-35,70)
СОД, (МО/мгНв)	6,5±0,3 (2,07-10,26; 4,17-8,05)	11,2±0,5 (3,28-21,94; 7,37-18,82)	10,1±0,5 (3,09-21,43; 7,52-18,86)

Примітка. Значення медіани (Me) та похибки медіани (me) (Me±me), у дужках вказані мінімальні та максимальні значення у вибірках (Min-Max) та значення нижнього (Q₂₅) та верхнього квантилю Q₇₅ (Q₂₅₋₇₅).

Результати дослідження показників ПОЛ і ферментативної системи АОЗ у наркозалежних пацієнток з коморбідною патологією ЩЗ після проведення замісної гормональної терапії наведені в табл. 5.3.2.

Як впливає з даних табл. 5.3.2, під впливом комплексного лікування з використанням лівотироксину показники ПОЛ і ферментативної системи АОЗ у наркозалежних пацієнток з коморбідною патологією ЩЗ суттєво покращувались. Це мало прояв у зниженні активності пероксидації ліпідів і зменшенні в сироватці крові активності ферментів системи АОЗ. Більш детальний аналіз даних табл. 5.3.2 дозволив відмітити таке.

Показники ПОЛ і ферментативної системи АОЗ у наркозалежних пацієнток з коморбідною патологією щитоподібної залози після проведення замісної терапії

Показник	Здорові донори (n=49)	Основна група (n=38)	Група співставлення (n=36)
СХЛ, (ум.од.×10 ⁻²)	2,4±0,20 (0,2-5,6; 1,5-3,3)	4,2±0,17*# (1,2-6,5; 2,7-5,8)	5,9±0,24# (1,5-10,4; 3,5-8,9)
ІХЛ, (ум.од.×10 ⁻²)	4,1±0,4 (1,2-2,7; 2,2-5,6)	6,5±0,3*# (2,6-16,1; 4,3-9,7)	10,5±0,4# (3,2-20,3; 7,2-12,8)
Площа хемільмінограми, (ум.од.)	57,9±5,1 (15,7-135,3; 39,8-88,1)	83,6±5,3*# (33,6-119,5; 52,1-107,5)	129,6±7,5# (28,9-184,7; 65,8-157,4)
ДК, (мкмоль/л)	5,4±0,2 (1,36-7,23; 2,17-6,07)	6,37±0,3*# (1,64-10,42; 2,55-8,17)	8,04±0,4# (2,27-12,85; 4,95-11,71)
МДА, (мкмоль/л)	4,2±0,1 (0,92-6,27; 2,37-5,19)	5,3±0,2*# (0,95-8,12; 2,94-6,75)	6,7±0,3# (1,74-12,06; 5,03-10,20)
Каталаза, (мкат/ч×л)	14,3±0,6 (3,93-23,71; 9,24-17,53)	19,7±0,8*# (5,75-26,17; 8,29-25,06)	25,2±1,0# (8,75-33,54; 17,63-31,82)
СОД, (МО/мгНв)	6,5±0,3 (2,07-10,26; 4,17-8,05)	7,8±0,3*# (2,36-16,40; 4,52-11,17)	9,5±0,4# (2,85-20,09; 6,33-18,05)

Примітка. Значення медіани (Me) та похибки медіани (me) (Me±me), у дужках вказані мінімальні та максимальні значення у вибірках (Min-Max) та значення нижнього (Q25) та верхнього квартилю Q75 (Q25-75).

* – вірогідна відмінність між показниками основної групи та групи співставлення (p<0,001 за Mann-Whitney).

– вірогідна відмінність щодо групи донорів (p<0,001 за Mann-Whitney).

Після проведення замісної гормональної терапії показник СХЛ у пацієнток основної групи склав у середньому за медіаною 4,2±0,17 ум. од.×10⁻², що було в 1,55 рази нижче показника СХЛ до проведення замісної терапії, а також було в 1,41 рази нижче проти аналогічного показника в групі співставлення, в якій замісна гормонотерапія не проводилась (в обох порівняннях p<0,001 за Mann-Whitney). У той же час, показник СХЛ в основній групі після замісної терапії повністю не нормалізувався й залишався у 2,0 рази ви-

щим, щодо показника СХЛ у групі здорових донорів ($p < 0,001$ за Mann-Whithney для обох порівнянь). У групі співставлення показник СХЛ наприкінці лікування перевищував такий в групі здорових донорів у 2,46 рази, що також було статистично вірогідним.

В основній групі під впливом замісної гормональної терапії відбувалося значне покращення й показників ІХЛ. Після лікування ІХЛ дорівнювала $6,5 \pm 0,3$ ум. од. $\times 10^{-2}$, що було в 1,85 рази нижче вихідного рівня до лікування, а також було в 1,62 рази нижче показника ІХЛ у групі співставлення (в обох порівняннях $p < 0,001$ за Mann-Whithney). Але не зважаючи на позитивні зміни ІХЛ, в основній групі середньогруповий показник ІХЛ залишався в 1,59 рази перевищеним за такий у групі здорових донорів ($p < 0,001$ за Mann-Whithney). У групі співставлення показник ІХЛ після лікування був вище показника ІХЛ у групі здорових донорів у 2,56 рази.

Під впливом замісної гормонотерапії в основній групі пацієток площа хемілюмінограми після лікування зменшилася проти свого вихідного рівня у 2,12 рази та складала в середньому $83,6 \pm 5,3$ ум.од., що однак перевищувало аналогічний показник у групі здорових донорів у 1,44 рази (для всіх співставлень $p < 0,001$ за Mann-Whithney). На противагу цьому, в групі співставлення, в якій замісна гормональна терапія не проводилася, площа хемілюмінограми після лікування зменшилася проти свого вихідного рівня лише в 1,31 рази й залишалася вище подібного показника в групі здорових донорів у 2,24 рази ($p < 0,001$ за Mann-Whithney).

Позитивні зміни, що були зареєстровані при виконанні хемілюмінесцентних досліджень, підтверджувались також позитивними змінами концентрацій ДК і МДА в сироватці крові.

Так, в основній групі пацієток концентрація в сироватці крові ДК після лікування складала в середньому за медіаною $6,37 \pm 0,3$ мкмоль/л, що було в 1,39 рази нижче вихідного рівня (у групі співставлення аналогічний ступінь зниження концентрації ДК склав 1,06 рази). Вказаний рівень ДК в основній групі був також в 1,26 рази ($p < 0,001$ за Mann-Whithney) меншим за аналогічний рівень ДК у групі співставлення, але залишався значно підвищеним, порівняно з рівнем ДК у групі здорових донорів.

Під впливом замісної гормональної терапії в основній групі пацієток вміст кінцевого метаболіту пероксидації ліпідів (МДА) також суттєво зменшувався: проти свого вихідного рівня – в 1,40 рази, проти аналогічного показника в групі співставлення – в 1,26 рази ($p < 0,001$ за Mann-Whithney для обох порівнянь). Але не зважаючи на позитивну динаміку вмісту МДА під впливом замісної гормональної терапії, зареєстрований рівень МДА після лікування пацієток основної групи повністю не нормалізувався й залишався вищим за такий у групі здорових донорів у 1,26 рази ($p < 0,001$ за Mann-Whithney). У групі співставлення, в якій замісна гормональна терапія не проводилася, перевищення рівня МДА після лікування щодо групи здорових донорів склало 1,60 рази, що також було статистично вірогідним.

Зменшення активності ПОЛ і, як наслідок цього, стабілізація біологічних мембран, у тому числі й у мітохондріях, супроводжувалося послабленням активності в сироватці крові пацієток основної групи ключових ферментів системи АОЗ – каталази і СОД.

Після проведення замісної гормональної терапії в основній групі рівень активності в сироватці крові каталази склав у середньому за медіаною $19,7 \pm 0,8$ мкат/ч \times л, що було в 1,43 рази нижче вихідного рівня до лікування, у 1,28 рази нижче подібного рівня активності каталази в групі співставлення, але залишалось в 1,38 рази вище за активність цього ферменту в групі здорових донорів (в усіх наведених порівняннях $p < 0,001$ за Mann-Whithney). У групі співставлення, в якій замісна гормональна терапія не проводилася, ступені змін активності каталази проти вихідного рівня та щодо аналогічного показника в групі здорових донорів склали 1,06 і 1,76 рази відповідно, тобто, у даного контингенту пацієток позитивна динаміка активності каталази була відсутньою.

Подібні зміни були відзначені й щодо активності СОД. В основній групі пацієток показник активності СОД після проведення замісної гормональної терапії склав у середньому за медіаною $7,8 \pm 0,3$ МО/мгНв, проти $9,5 \pm 0,4$ МО/мгНв у групі співставлення (ступінь зменшення – 1,22 рази, $p < 0,001$ за Mann-Whithney). У той же час, зазначені показники перевищували аналогічні в групі здорових донорів відповідно в 1,20 і в 1,46 рази (в обох порівняннях $p < 0,001$ за Mann-Whithney). Наведені співставлення ілюструють найбільшу позитивну зміну активності СОД у пацієток основної групи.

Таким чином, матеріали дослідження, що наведені в цьому підрозділі свідчать про те, що використання замісної гормональної терапії в лікуванні пацієток з НП перебігом ОЗ і з коморбідним ХАІТ і ГТ позитивно впливає на стан ПОЛ і ферментативної системи АОЗ. Це має прояв у зниженні показників хемілюмінесцентного світіння сироватки крові наркозалежних пацієток (СХЛ, ІХЛ і площі хемілюмінограми), в зменшенні концентрацій сироваткових метаболітів ПОЛ – ДК та МДА, а також у зменшенні активності в сироватці крові ключових ферментів системи АОЗ – каталази та СОД.

Резюме. На підставі даних, що наведені в цьому розділі, можна стверджувати таке. Використання лівотироксину, як препарату замісної гормональної терапії, в комплексному лікуванні наркозалежних пацієток з коморбідною патологією ЩЗ (ХАІТ і гіпотиреоз) зменшує частоту розвитку ПАС у 2,1 раза, а також викликає позитивні зміни гормонального, імунного та метаболічного статусу вказаних пацієток. Під впливом лівотироксину в сироватці крові збільшується вміст гормонів T_3 і T_4 , зменшується вміст ТТГ.

Позитивні зміни імунного статусу мали прояв у зменшенні кількості лейкоцитів, лімфоцитів та їхніх популяцій з фенотипом $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ і $CD19^+$; у зменшенні в сироватці крові концентрацій ЦІК, γ -ІНФ, α -ІНФ, ІЛ-6, ІЛ-8 і ФНП- α при підвищенні імунорегуляторного індексу $CD4^+/CD8^+$ та сироваткової концентрації ІЛ- 1β .

Позитивні зміни метаболічного статусу під впливом замісної гормональної терапії мали прояв у зниженні показників хемілюмінесцентного світіння сироватки крові – СХЛ, ІХЛ, площі хемілюмінограми, а також у зменшенні концентрацій сироваткових метаболітів ПОЛ – ДК та МДА, в зниженні в сироватці крові активності ключових ферментів системи АОЗ – каталази та СОД.

У групі співставлення імунні та метаболічні зміни були несуттєвими.

Матеріали дослідження, що наведені в цьому розділі знайшли своє відображення в таких наукових публікаціях:

1. Радченко Т.М., Овчаренко М.О., Гайдаш І.С. Імунний статус наркозалежних жінок з коморбідною патологією щитоподібної залози і його корекція. Медицина сьогодні і завтра. 2016. №4. С.42–48.

2. Радченко Т.М., Овчаренко М.О., Пінський Л.Л. Оцінка впливу замісної гормональної терапії у наркозалежних жінок із гіпотиреозом на розвиток псевдоабстинентного синдрому. Архів психіатрії. 2017. Том 23. №2 (89). С.134–138.

3. Радченко Т.М., Овчаренко М.О., Гайдаш І.С. Метаболічний статус наркозалежних жінок з коморбідною патологією щитоподібної залози і його корекція. Експериментальна і клінічна медицина. 2017. №2 (75). С 99–103.

РОЗДІЛ 6

ПРОГНОЗУВАННЯ ЗАГОСТРЕНЬ НИЗЬКОПРОГРЕДІЄНТНОГО ПЕРЕБІГУ ОПІОЇДНОЇ ЗАЛЕЖНОСТІ У ЖІНОК З КОМОРБІДНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

Прогнозування загострень опіоїдної залежності в пацієток з коморбідною патологією щитоподібної залози (ХАІТ з ГТ) є доволі актуальною проблемою.

Критеріями включення до дослідження було встановлення у хворої діагнозу – опіоїдна залежність за критеріями МКБ.10 (F 11.30) та хронічний автоімунний тиреоїдит (E 06.3) на підставі комплексу клінічних, ультрасонографічних та морфологічних (рис. 6.1, 6.2) [11] і лабораторних показників, зокрема активності АТПО та АТГ сироватки крові, вмісту вільних Т₃, Т₄ і ТТГ крові.

Прогредієнтність перебігу ОЗ нами встановлювалась згідно з розробленим нами алгоритмом.

Діагностичні коефіцієнти (в балах) цього діагностичного алгоритму наведені в табл. 6.1.

Для використання цього алгоритму встановлення прогредієнтності перебігу ОЗ необхідно визначити наявність або відсутність діагностичних ознак та при перевищенні математичного обчисленого значення коефіцієнта більше +13 констатувати наявність високопрогредієнтного перебігу ОЗ, а при значенні коефіцієнту менше +13 констатувати наявність низькопрогредієнтного перебігу ОЗ.

Послідовність розробки методу прогнозування загострень опіоїдної залежності в пацієток з коморбідною патологією щитоподібної залози (ХАІТ з ГТ) була такою.

Таблиця 6.1

Діагностичний алгоритм низькопрогредієнтного перебігу ОЗ у жінок

№ з/п	Діагностичні ознаки	Діапазон діагностичних ознак	Діагностичний коефіцієнт (балів)
1	Середня добова ін'єкційна доза опіоїдів	більша або дорівнює 4 мл	+5,0
		менша 4 мл	-5,0
2	Час між першим прийманням психоактивних речовин та першим зверненням за наркологічною допомогою	менший або дорівнює 1 року	+4,9
		більший 1 року	-4,9

3	Вік першої проби психоактивних речовин	менший або дорівнює 17 рокам	+4,8
		більший 17 років	-4,8
4	Наявність коморбідного автоімунного тиреоїдиту із гіпотиреозом	наявність	+4,4
		відсутність	-4,4
5	Кількість госпіталізацій до наркологічного стаціонару за останній рік	більше 2-х госпіталізацій	+4,3
		2 госпіталізації або менше	-4,3
6	Наявність істероїдного або нестійкого психотипу в наркозалежної жінки	наявність	+4,2
		відсутність	-4,2
7	Кількість балів спроможності прийняття конструктивного рішення	менший 35 балів	+3,0
		більший або дорівнює 35 балам	-3,0

Як було зазначено в розділі 3, частота виникнення ПАС упродовж 3-х місяців спостереження після виписування зі стаціонару в пацієнок з НП перебігом ОЗ та наявністю коморбідної патології ЩЗ – ХАІТ з ГТ (74 особи) склала 63,5% (47 осіб). Частота виникнення ПАС упродовж трьох місяців спостереження після виписування зі стаціонару в пацієнок з НП перебігом ОЗ та відсутністю коморбідної патології ЩЗ – ХАІТ з ГТ (91 особа) склала 29,7% (27 осіб).

Клінічні ознаки декомпенсованого гіпотиреозу (слабкість, депресія, зниження когнітивних функцій, млявість, сонливість тощо) наркозалежними пацієнтками розцінювалися як початок абстинентного синдрому, що спонукало їх до рецидивів вживання опіоїдів.

При порівнянні показників цих груп за допомогою частотного калькулятора нами був встановлений вірогідний вплив наявності ХАІТ із ГТ на появу ПАС у групі наркозалежних пацієнок з НП ОЗ ($p < 0,01$).

Далі нами був проведений непараметричний аналіз клінічних, патофизиологічних та лабораторних показників у підгрупах хворих з розвитком та відсутністю ПАС протягом 3 місяців після госпіталізації. Встановлено, що вірогідні відмінності між групами ($P < 0,05$) мали 7 з 11 ознак. Далі нами був проведений дискримінантний аналіз із визначенням коефіцієнта F для кожної із 7 ознак з вірогідною міжгруповою відмінністю. Нами встановлено, що найбільші значення дискримінантний коефіцієнт F мав для: рівня ТТГ у сироватці крові (мкМЕ/мл) – 27,4; вмісту вільного Т₄ в сироватці крові (нг/дл), сумарного показника афективного компонента (бали), вираженості астено-депресивного синдрому (бали) (рис. 6.1).

Як випливає з рис. 6.1, найбільші дискримінанти властивості були в таких ознак, як: вік першої проби психоактивних речовин до 17 років ($F=183,7$; $p<0,01$), середня добова доза опіоїдів більша 4 мл ($F=60,1$; $p<0,01$); наявність ХАІТ з гіпотиреозом ($F=45,5$; $p<0,01$); кількість балів коефіцієнта спроможності щодо прийняття конструктивного рішення в стресових ситуаціях менша 35 балів ($F=44,5$; $p<0,01$) та час між першим прийманням психоактивних речовин та першим зверненням за наркологічною допомогою менший 1 року ($F=36,9$; $p<0,01$).

Далі нами був проведений дискримінантний аналіз лабораторних показників основної групи. Нами встановлено, що найбільші дискримінантні властивості в основній групі протягом проведення замісної терапії мали: рівень вільного тироксину ($F=59,2$; $p<0,01$) та тиреотропного гормона ($F=33,0$; $p<0,01$) (рис. 6.2).

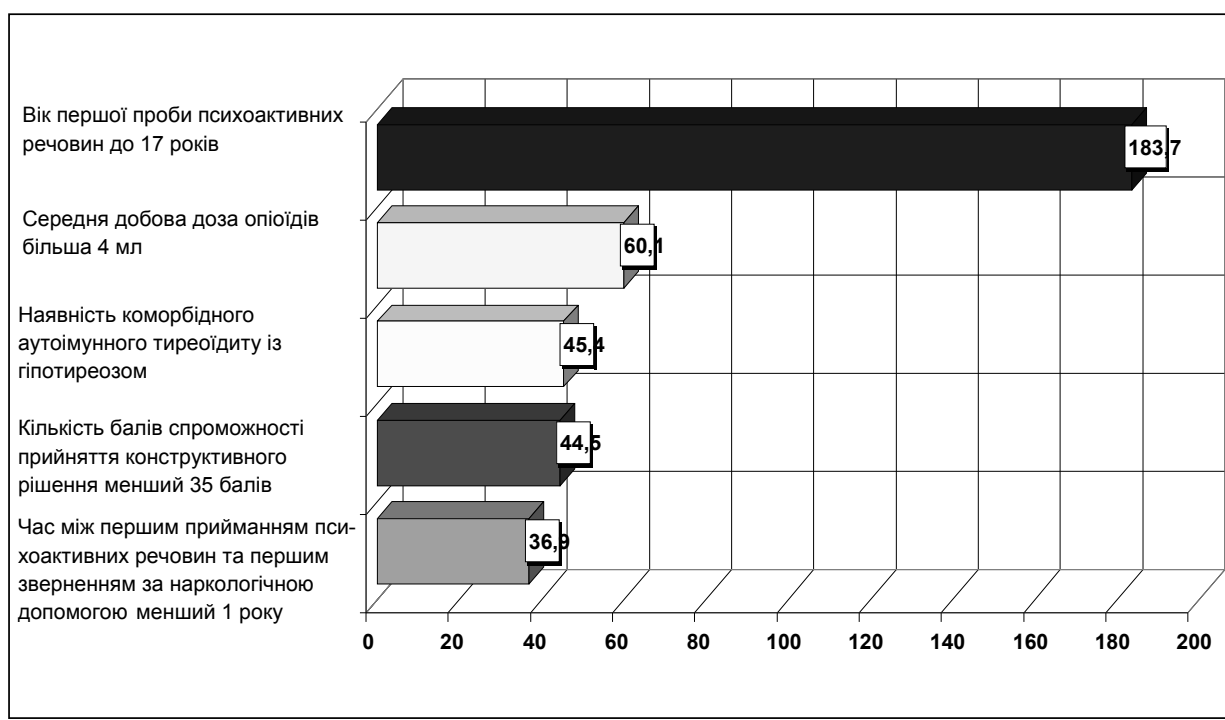


Рис. 6.1. Значення дискримінантного коефіцієнта F для ознак між групами наркозалежних пацієнток із низькопрогресивним перебігом ОЗ з наявністю, або відсутністю коморбідної патології ЩЗ (ХАІТ з ГТ)

Далі для прогнозування розвитку ПАС у загальній групі нами був розроблений дискримінантний алгоритм, що включає лабораторні, клінічні та психологічні симптоми, які мали найбільші дискримінантні властивості:

$$F1 = 1,8 \times (A - 0,6) \times (B + 3,1) \times (C - 2,2) \times (D - 11,4);$$

$$F2 = 1,3 \times (A + 0,3) \times (B + 1,7) \times (C - 3,0) \times (D - 8,2);$$

де F1 – наявність ризику розвитку ПАС протягом 3 місяців після виписування зі стаціонару; F2 – відсутність ризику розвитку ПАС протягом 3 місяців після виписування зі стаціонару; А – рівень тиреотропного гормона в сироватці крові (мкМЕ/мл); В – вміст вільного тироксину (Т₄) в сироватці

крові (нг/дл); С – сумарний показник афективного компонента (бали); D – вираженість астено-депресивного синдрому (бали).

Прогноз розвитку ПАС в основній групі вважали достовірним у наступні 3 місяці після виписки зі стаціонару, якщо значення F1 було більше, ніж F2.

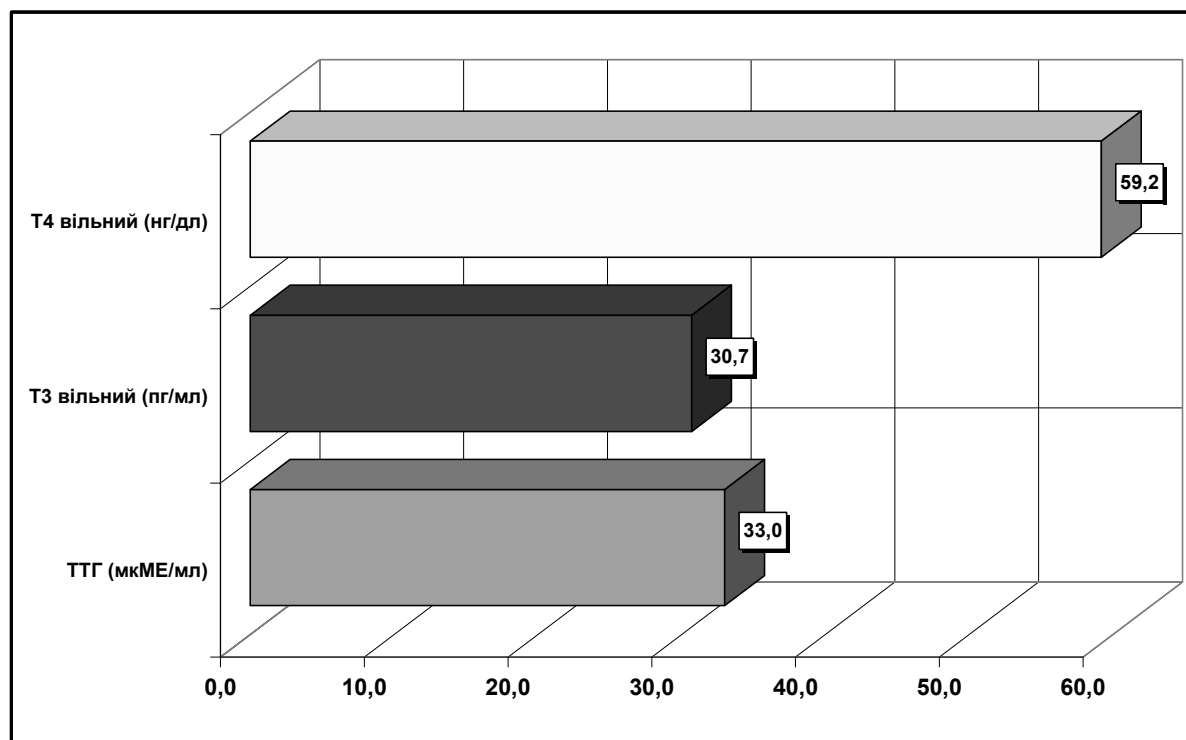


Рис. 6.2. Значення коефіцієнта F при проведенні дискримінантного аналізу лабораторних показників основної групи до та після замісної терапії наркозалежних пацієнток із гіпотиреозом

Для оцінки прогностичних властивостей запропонованого методу нами був використаний цей алгоритм у 74 пацієнток з НП перебігом ОЗ із наступним диспансерним спостереженням протягом 3 місяців. Із 43 хворих з гіпотиреозом ПАС був правильно прогнозований у 35 наркозалежних пацієнток (81,7%), а в групі з відсутністю ПАС правильно спрогнозована його відсутність у 23 випадках (71,9%). Таким чином, у результаті проведення статистичних досліджень нами встановлено, що чутливість запропонованого методу = $35/35+8=0,814$ (81,4%); специфічність = $23/23+9=0,719$ (71,9%); прогностична цінність позитивних результатів = $35/35+9=0,795$ (79,5%); прогностична цінність негативних результатів = $23/23+8=0,742$ (74,2%); відношення достовірності для позитивних результатів = $0,814/1 - 0,719 = 2,90$; відношення достовірності для негативних результатів = $1 - 0,814 / 0,719 = 0,259$; точність методу = $35+23/35+23+8+9=0,773$ (77,3%).

Таким чином, запропонований метод прогнозування розвитку ПАС у наркозалежних пацієнток з НП перебігом ОЗ та гіпотиреозом має високі показники чутливості (81,4%), специфічності (71,9%) та точності (77,3%) і може бути рекомендованим щодо використання в клінічній практиці.

Для прогнозування розвитку ПАС у пацієток з ХАІТ та ГТ був розроблений алгоритм прогнозування розвитку ПАС у найближчі 3 місяці після виписування зі стаціонару. До показників, що мають найбільші прогностичні властивості, нами були відібрані рівень астенічних проявів ($3,14 \pm 0,25$ балів) ($p < 0,01$) та невротичної депресії ($-0,85 \pm 0,27$ балів) ($p < 0,01$) (за методикою К. К. Яхіна – Д. М. Менделевича) та концентрація ТТГ й вільного T_4 в сироватці крові.

При індивідуальному прогнозуванні ПАС (рис. 6.3) у ремісійному періоді в наркозалежних пацієток з ХАІТ нами була запропонована система дискримінантних рівнянь:

$$F1 = 3,48 \times (A+1,29) \times (B+2,73) \times (C-0,42) \times (D-4,28);$$

$$F2 = 1,63 \times (A+2,01) \times (B+4,42) \times (C-1,98) \times (D-16,23),$$

де F1 – наявність ризику розвитку ПАС протягом 3 місяців після виписування зі стаціонару; F2 – відсутність ризику розвитку ПАС протягом 3 місяців після виписування зі стаціонару; A – рівень тиреотропного гормону в сироватці крові (мкМЕ/мл); B – вміст вільного тироксину (T_4) в сироватці крові (нг/дл); C – сумарний показник афективного компонента (бали); D – вираженість астено-депресивного синдрому (бали).

Прогноз розвитку ПАС уважали вірогідним у наступні 3 місяці, якщо значення F1 було більшим, ніж F2, і навпаки.

При цьому до запропонованих рівнянь долучаються результати разового патопсихологічного та лабораторного обстеження хворого на ОЗ у період ремісії.

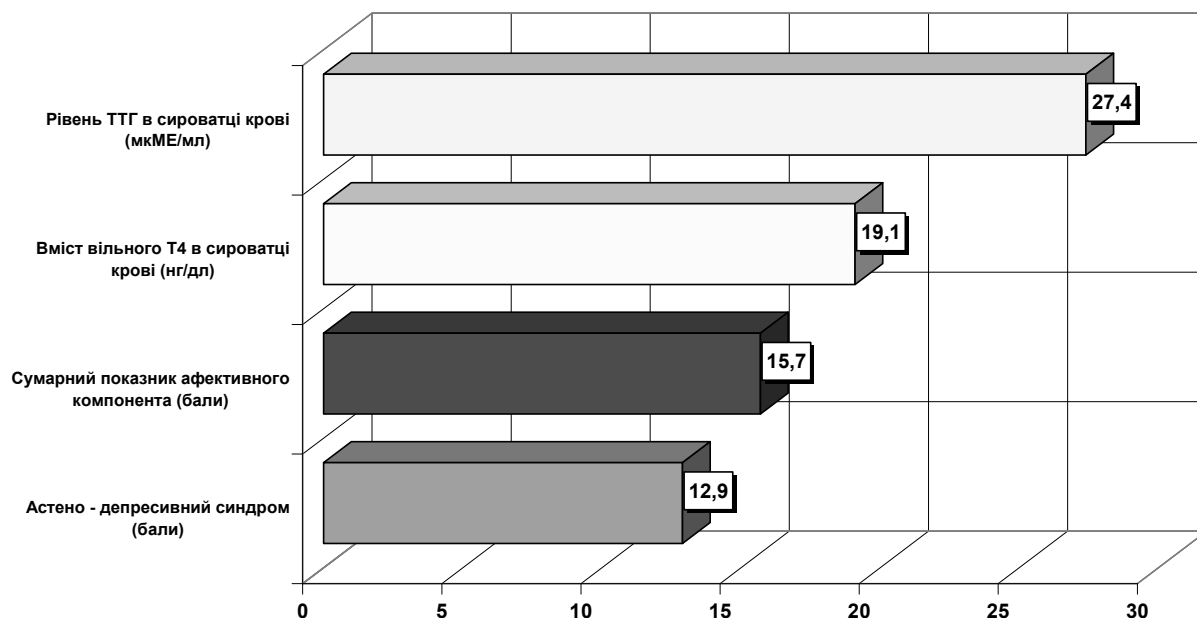


Рис. 6.3. Значення міжгрупового дискримінантного коефіцієнта лабораторних та патопсихологічних показників наркозалежних хворих з наявністю та відсутністю ПАС протягом 3 місяців

Для оцінки прогностичних властивостей запропонованого методу були обчислені показники двох дискримінантних рівнянь у 74 пацієток із ОЗ у період ремісії, які перебували на лікуванні та динамічному спостереженні.

За допомогою запропонованого способу правильно було прогнозовано 15 (88,2%) випадків розвитку ПАС та його відсутність у 44 з 59 (74,6 %) хворих на ОЗ. Упродовж 3-х місяців диспансерного спостереження зареєстровано ПАС у 17 (23,0%) з 74 пацієток з ОЗ.

Таким чином, чутливість запропонованого способу становила $15/15+2=0,882$ (88,2%), специфічність – $44/44+15=0,746$ (74,6%), прогностична цінність позитивних результатів – $15/15+15=0,500$ (50,0%), прогностична цінність негативних результатів – $2/2+44=0,043$ (4,3%), відношення достовірності для позитивних результатів – $0,882/1-0,746 = 3,47$, відношення достовірності для негативних результатів – $1-0,882/0,746=0,158$, точність способу – $15+44/15+44+2+15=0,776$ (77,6 %).

Для наркозалежних пацієток з ГТ та високою ймовірністю розвитку ПАС нами був розроблений метод лікування, що полягав у призначенні замісної гормональної терапії з використанням левотироксину (від 50 до 150 мкг щодобово). Запропоноване лікування дозволяло компенсувати прояви гіпотиреозу на фоні ХАІТ, суттєво зменшити дозу антидепресантних препаратів та попередити розвиток ПАС у періоді ремісії.

При порівнянні частоти розвитку ПАС основної групи (n=38) та контрольної групи (n=36), що приймала стандартні схеми лікування, було встановлено, що компенсація ГТ обумовлює зменшення частоти ПАС у 2,1 раза ($p<0,01$), покращує показники не тільки обміну гормонів (рівень ТТГ ($F=38,1$; $p<0,01$), концентрація вільного T_4 ($F=27,2$; $p<0,01$), але й вірогідно зменшує інтенсивність астенічних проявів ($F=29,5$; $p<0,05$) та невротичної депресії в наркозалежних пацієток ($F=20,4$; $p<0,05$).

З метою ілюстрації ефективності запропонованого нами способу прогнозування розвитку ПАС у наркозалежних пацієток з ГТ, наводимо два клінічних спостереження. Перше клінічне спостереження демонструє позитивний прогноз розвитку ПАС, а друге клінічне спостереження демонструє негативний прогноз розвитку ПАС.

Клінічне спостереження №5. Хвора Д, 1992 р.н. Діагноз: психічні та поведінкові розлади внаслідок вживання опіоїдів, стан відміни неускладнений.

Прийнята 01.02.16. р. в супроводі чоловіка за власним бажанням, з метою купірування абстинентного синдрому. Госпіталізована вперше в житті.

Скарги:

На момент прийняття: на «ломоту» в тілі, нежить, сльозотечу, «морозить всю», підвищену дратівливість.

На момент огляду: на «потіння», відчуття «спеки–холоду», нежить, нудоту, дратівливість.

Сімейний анамнез:

Зі слів пацієнтки батьки й близькі родичі на алкоголізм не страждали. Випадків самогубств, хворих на психічні захворювання не було.

Анамнез життя:

Народилася в 1992 році першою з двох дітей в сім'ї робітників. Про стан матері під час вагітності та перебігу пологів хвора не знає. Росла й розвивалася відповідно до віку. Носові кровотечі, нічні страхи, енурез, судомні розлади заперечує. Виховувалася в повній сім'ї, стосунки характеризує як «звичайні». До школи пішла з 7 років, вчилася «середньо». Класи не дублювала. Закінчила 9 класів, потім ПТУП за спеціальністю маляр.

Заміжня, є син 3,5 р.

З перенесених захворювань зазначає застудні (грип, ГРЗ, ГРВІ).

ТБС, шкірно-венеричні захворювання, вірусний гепатит заперечує. ЧМТ – 2 рази (в дитинстві).

На «Д» обліку не перебуває.

Анамнез захворювання.

Сигарети курить з 15 років. На даний час добова доза – до 15 сигарет.

Опіюди («ширку», «симплекс») почала вживати 2 роки тому. Синдром залежності сформувався 1,5 роки тому. Толерантність – близько 8,0 мл екстракційного опію на добу у два прийоми. Останнє вживання – 01.02.16 р. о 02:00 у дозі 4,0 мл «ширки» в/в.

Психічний стан:

Контактна, орієнтована у власної особистості, в місці й часі. Ситуацію та події, що відбуваються, розуміє правильно. У контакт вступає, інформацію про себе надає достатню, наркотичний анамнез розкриває.

Сприйняття без патологій. Пам'ять задовільна, минулий досвід збережений. Запамятовування й відтворення поточних подій в нормі. Мислення за темпом і структурою не змінено.

Інтелект. Запас знань та уявлень відповідає віку й здобутій освіті. Читання, письмо, виконання арифметичних дій у достатньому обсязі. Абстрактний сенс прислів'їв НЕ виокремлює. Завдання на порівняння й узагальнення виконує.

Рухово-вольова сфера. Діяльність і поведінка: під час бесіди непосидюча, напружена, знервована. Дистанції дотримується. Активну увагу привертає, проте швидко виснажується. До своєї поведінки не критична, часто не прогнозує наслідки своїх дій і вчинків. Вольова діяльність послаблена, легко піддається впливу несприятливих наслідків.

Міміка виразна, відповідає пережитим емоціям.

Емоційна сфера. Настрій нестійкий, запальний, дратівливий, схильний до імпульсивних вчинків, легко роздратовується. Демонстративна, потребує до себе багато уваги.

Ставлення до хвороби формальне. Сон порушений, апетит достатній.

Неврологічний стан: Черепно-мозкова іннервація: зіниці розширені, реакція на світло, конвергенція, акомодация – в нормі. Рух язика, ковтання, фо-

нації, зір, слух, нюх, вестибулярні проби – в нормі. Рухові функції: рухи голови, кінцівок і тулуба – в повному обсязі. М'язова сила збережена, координація рухів не порушена. У позі Ромберга стійка. Рефлекси однакові по обидва боки. Менінгеальні симптоми відсутні.

Соматичний стан: Загальний огляд. Статура правильна, астеничний тип конституції. Шкірні покриви бліді з землистим відтінком, на обличчі є висипання. Вени рук склерозовані. У кубітальних областях обох рук є сліди старих і свіжих в/в ін'єкцій. Видимі слизові рожеві, вологі, чисті, склери ін'єктовані. Периферійні лімфатичні вузли нормальної величини, безболісні, між собою і з навколишньою тканиною не спаяні. Рухи в суглобах – у повному обсязі, безболісні. Розвиток м'язової системи нормальний. Зуби вражені карієсом. Язик обкладений.

Серцево-судинна система: Патологічної пульсації немає. Пульс ритмічний, симетричний, задовільного наповнення й напруження, звичайної форми, 64 уд/хв. Межі серця в межах норми. Тони серця чисті, ритм правильний. АТ 150/80 мм.рт.ст.

Органи дихання: Дихання рівне, вільне 19 раз/хв. При перкусії визначається ясний легеневий звук. При аускультатії: дихання жорстке, бронхіальне, хрипів немає.

Органи черевної порожнини: Живіт звичайної форми й величини, м'який, безболісний. Печінка ущільнена, чутлива при пальпації. Симптом Пастернацького негативний з обох боків. Фізіологічні відправлення в нормі.

ФГ 2016 року в нормі. Аналіз крові і сечі – б/о, аналіз крові на ЕРС – негативний. Аналіз крові на ВІЛ – негативний, Аналіз калу на я/гл – негативний.

Консультована психологом, лікарем-терапевтом, лікарем-ендокринологом.

Консультація психолога: істеричний тип особистості.

У РАП: рівень істеричного типу реагування складає = -5,63 бала; рівень obsесивно-фобічних змін = -4,33 бала; рівень тривоги = -1,52 бала; рівень вегетативних розладів = -1,17 бала.

У ПАП: рівень істеричного типу реагування складає = -5,63 бала; рівень obsесивно-фобічних змін = -4,33 бала; рівень тривоги = -1,52 бала; рівень вегетативних розладів = -2,49 бала.

У ПР: рівень астенії складає = -4,14 бала; рівень obsесивно-фобічних змін = -4,33 бала; рівень тривоги = -0,70 бала; рівень вегетативних розладів = -0,54 бала.

Консультація лікаря-ендокринолога:

На підставі скарг на відчуття невеликої хворобливості в ділянці щитоподібної залози, візуально збільшену щитоподібну залозу, при пальпації щільної, неоднорідної структури, не спаяної з навколишніми тканинами; напруженість щитоподібної залози, результатів аналізу на тиреоїдний статус: Т₃ – 1,4 пг/мл, Т₄ – 0,55 нг/мл, ТТГ – 6,2 мк МЕ/мл, АТПО – 147,4 МЕ/мл,

АТГ – 371,5 МЕ/мл, результатів пункційної біопсії щитоподібної залози - осередкова лімфомоноцитарна інфільтрація та атрофія тканини щитоподібної залози, встановлено діагноз: хронічний автоімунний тиреоїдит із гіпотиреозом.

Отримувала лікування: лівотироксин, труксал, ревіт, аміналон, дарсил, лоперамід, кеталонг, кордіамін, фізіологічний розчин, тіотриазолін, кокарбоксілаза, сульфокамфокаїн. Для попередження прогресування патопсихологічної симптоматики хворій був призначений міртазапін, що дозволило скорегувати психопатологічний стан хворого.

Виписана зі стаціонару у зв'язку із закінченням курсу лікування.

З метою прогнозу розвитку ПАС у ремісійному періоді в наркозалежної пацієнтки Д. з ХАІТ і ГТ була застосована система дискримінантних рівнянь:

$$F1 = 3,48 \times (A+1,29) \times (B+2,73) \times (C-0,42) \times (D-4,28);$$

$$F1 = 3,48 \times (6.2+1,29) \times (0.55+2,73) \times ((5,63+4,33+1,52+2,49)-0,42) \times ((4,14+4,33+0,70+0,54+5,63+4,33+1,52+2,49)-4,28) = 15893,8$$

$$F2 = 1,63 \times (A+2,01) \times (B+4,42) \times (C-1,98) \times (D-16,23);$$

$$F2 = 1,63 \times (6.2+2,01) \times (0.55+4,42) \times ((5,63+4,33+1,52+2,49)-1,98) \times ((4,14+4,33+0,70+0,54+5,63+4,33+1,52+2,49)-16,23) = 1411,49,$$

де F1 – наявність ризику розвитку ПАС протягом 3 місяців після виписування зі стаціонару; F2 – відсутність ризику розвитку ПАС протягом 3 місяців після виписування зі стаціонару; А – рівень тиреотропного гормону в сироватці крові (мкМЕ/мл) 6,2 мк МЕ/мл; В – вміст вільного тироксину (Т₄) в сироватці крові 0,55 (нг/дл); С – сумарний показник афективного компонента (5,63+4,33+1,52+2,49) (бали); D – вираженість астено-депресивного синдрому (бали). (4,14+4,33+0,70+0,54+5,63+4,33+1,52+2,49), відповідно до якої коефіцієнт F1 (наявність ризику розвитку псевдоабстинентного синдрому) склав 15893,8 умовних одиниць, а коефіцієнт F2 (відсутність ризику розвитку псевдоабстинентного синдрому) склав 1411,49. умовних одиниць. Тобто, F1 був більшим за F2, що свідчило про вірогідну можливість розвитку ПАС у ремісійному періоді протягом 3 місяців.

Згідно з прогнозом, ПАС у пацієнтки Д. розгорнувся через 2 місяці після виписування із стаціонару.

Таким чином, клінічне спостереження №5 демонструє позитивний прогноз розвитку ПАС.

Наступне клінічне спостереження демонструє негативний прогноз розвитку ПАС.

Клінічне спостереження №6. Хвора З., 1993 р.н. Діагноз: психічні та поведінкові розлади внаслідок вживання опіоїдів, стан відміни неускладнений.

Обставини прийняття в лікарню.

Прийнята 12.04.16. р. в супроводі мами, за власним бажанням. Раніше не лікувалася. Перебуває на обліку в нарколога за місцем проживання з 2013 р.

Скарги:

На момент прийняття: «ломота» в спині, колінних суглобах, болить живіт, озноб, не спить, настрої знижений.

На момент огляду: «ломота» в усьому тілі, настрої поганий, апатія, депресія, «мені все байдуже», сон поверхневий, кашель, нежить, очі сльозяться.

Анамнез

Сімейний анамнез:

Зі слів пацієнтки, батько хворів на алкоголізм, наркозалежних серед родичів не було.

Анамнез життя:

Народилася в 1993 році, має брата близнюка, пологи перебігали нормально. Ранній розвиток – без особливостей. Росла й розвивалася правильно, відповідно до віку. Виховувалася в сім'ї із середнім достатком. Стосунки в родині були хороші, до того моменту, коли батьки не знали про наркозалежність доньки.

У школі вчилася задовільно, закінчила 11 класів. У 2010 р. вступила до Луганського інституту культури та мистецтв на факультет «художник-оформлювач», закінчила 3 курси, була відрахована (за вживання наркотиків). З травня 2013 по серпень 2015 була на заробітках у Санкт-Петербурзі. У 2015 р. приїхала до Лисичанська, по сьогодні не працює.

Не заміжня, дітей немає.

ТБС, вірусний гепатит, шкірно-венеричні захворювання заперечує. З перенесених захворювань відзначає ГРВІ, ГРЗ, ЧМТ – 2011 р. Бронхіальна астма з 1997 р. Алергоанамнез не обтяжений.

Анамнез захворювання.

У 2010 році у віці 17 років вперше вжила кустарно виготовлений екстракційний опій внутрішньовенно 1 мл (мені було «зле»). Через 4 години вжила 1 мл – «відчула ейфорію». Вживала не щодня. З лютого 2013 року опій вживає щодня й регулярно. Протягом двох тижнів вживання з'явилися перші ознаки синдрому залежності: сильна потреба прийняти наркотик, поява проблем у житті, звуження інтересів на користь наркотизації, початкові прояви синдрому відміни (нежить, безсоння, «ломота» в усьому тілі, дратівливість, агресивність). Синдром залежності повністю сформований через 2 місяці. З травня 2015 вживає «опій» в/в у дозі до 10 мл 2–3 рази на добу, відчуває приємні відчуття, «ейфорію», «тепло по тілу», «колючка приємна», погляд на світ інший. Остання ін'єкція опію – 11.04.16 р. у 23.00 у дозі 2.0 мл в/в.

Психічний стан

Контактна, правильно орієнтована у власній особистості, у місці й у часі. Ситуацію та події, що відбуваються, розуміє. Сприйняття без патології (агнозії, ілюзії, галюцинації відсутні). Психосенсорних та оптико-вестибулярних розладів, явищ дереалізації й деперсоналізації не виявлено.

Пам'ять задовільна. Запам'ятовування та відтворення поточних подій у нормі. Амнезії, дифузні розлади, конфабуляції не встановлені. Асоціативні процеси уповільнені. Структурних порушень мислення не виявлено. Патологічної продукції мислення (подібні маренню ідеї, надцінні ідеї) не виявлено. Інтелект. Запас знань та уявлень великий. Виконання арифметичних дій, розуміння символіки слова, прислів'їв, приказок, метафор – у нормі. Тести на узагальнення, встановлення подібності та відмінності, складання, класифікації – без відхилень. Рухово-вольова сфера. Діяльність і поведінка: активно спілкується з лікарем (розповідає про себе), порушень інстинктів не виявлено. Міміка, мова: вираз обличчя без особливостей. Мова чітка, звичайна за темпом, артикуляція не порушена. Емоційні реакції і та їхні особливості: усвідомлює хворобливу природу своєї пристрасті до наркотику. Настрій знижений, похмуро-пригнічений.

Порушений сон.

Неврологічний стан.

Черепно-мозкова іннервація: зіниці округлої форми, розширені, реакція на світло, конвергенція, акомодация – в нормі.

Рух язика, ковтання, фонації, зір, слух, нюх, вестибулярні проби – без патології.

Рухові функції: рухи голови, кінцівок і тулуба – в повному обсязі, злегка уповільнені. Міміка збережена, координація рухів не порушена. Симптом Ромберга негативний. Гіперкінези, сухожилльні розлади відсутні. Менінгіальні симптоми відсутні.

Соматичний стан.

Загальний огляд: зріст 170 см, вага 60 кг.

Статура правильна. Шкірні покриви бліді. У ділянці згину правого і лівого передпліччя наявні сліди від ін'єкцій.

Периферійні лімфатичні вузли нормальної величини, безболісні, між собою і з навколишньою тканиною не спаяні.

Рухи в суглобах – у повному обсязі, безболісні. Розвиток м'язової системи нормальний. Язик обкладений білим нальотом.

Серцево-судинна система:

Патологічної пульсації немає. Пульс ритмічний, симетричний, задовільного наповнення й напруження, звичайної форми, 76 уд/хв. Межі серця в межах норми. Тони серця приглушені, ритм правильний, шумів немає. АТ 130/80 мм.рт.ст.

Органи дихання:

Дихання рівне, вільне 18 раз/хв. При перкусії визначається ясний легеневий звук. При аускультатії: дихання везикулярне, хрипів немає.

Органи черевної порожнини:

Живіт звичайної форми й величини, безболісний. Печінка виступає з-під реберної дуги на 2 см, нижній край ущільнений. Симптом Пастернацького негативний з обох боків. Фізіологічні відправлення в нормі.

ФГ 2016 року в нормі. Аналіз крові і сечі – б/о, аналіз крові на ЕРС – негативний. Аналіз крові на ВІЛ – негативний, Аналіз калу на я/гл – негативний.

Консультована лікарем-терапевтом.

Консультована психологом, лікарем-терапевтом, лікарем-ендокринологом.

Консультація психолога: істеричний тип особистості.

У РАП: рівень істеричного типу реагування складає = -5,58 бала; рівень obsесивно-фобічних змін = -4,38 бала; рівень тривоги = -1,46 бала; рівень вегетативних розладів = -1,23 бала.

У ПАП: рівень істеричного типу реагування складає = -5,61 бала; рівень obsесивно-фобічних змін = -4,35 бала; рівень тривоги = -1,62 бала; рівень вегетативних розладів = -2,39 бала.

У ПР: рівень астенії складає = -4,20 бала; рівень obsесивно-фобічних змін = -4,27 бала; рівень тривоги = -0,59 бала; рівень вегетативних розладів = -0,65 бала.

Консультація лікаря-ендокринолога:

На підставі скарг на відчуття невеликої хворобливості в ділянці щитоподібної залози, візуально збільшену щитоподібну залозу, при пальпації щільної, неоднородної структури, не спаяну з навколишніми тканинами; напруженість щитоподібної залози, результатів аналізу на тиреоїдний статус: T_3 – 1,6 пг/мл, T_4 – 0,7 нг/мл, ТТГ – 5,8 мк МЕ/мл, АТПО – 132,6 МЕ/мл, АТГ – 349,7 МЕ/мл, результатів пункційної біопсії щитоподібної залози – осередкова лімфомоноцитарна інфільтрація й атрофія тканини щитоподібної залози, встановлено діагноз: хронічний аутоімунний тиреоїдит з гіпотиреозом.

Отримувала лікування: лівотироксин, труксал, ревіт, аміналон, дарсил, лоперамід, кеталонг, кордіамін, фізіологічний розчин, тіотриазолін, кокарбоксілаза, сульфокамфокаїн. Для попередження прогресування патопсихологічної симптоматики хворій був призначений міртазапін, що дозволило скорегувати психопатологічний стан хворого.

Виписана зі стаціонару у зв'язку із закінченням курсу лікування.

З метою прогнозу розвитку ПАС у ремісійному періоді в наркозалежної пацієнтки З. із ХАІТ і ГТ була використана система дискримінантних рівнянь

$$F1 = 1,63 \times (A+2,01) \times (B+4,42) \times (C-1,98) \times (D-16,23);$$

$$F1 = 1,63 \times (5,8+2,01) \times (0,7+4,42) \times ((5,58+4,38+1,46+1,23)-1,98) \times ((4,20+4,27+0,59+0,65+5,61+4,35+1,62+2,39)-16,23) = 1230,96$$

$$F2 = 3,48 \times (A+1,29) \times (B+2,73) \times (C-0,42) \times (D-4,28);$$

$$F2 = 3,48 \times (5,8+1,29) \times (0,7+2,73) \times ((5,58+4,38+1,23+1,23)-0,42) \times ((4,20+4,27+0,59+0,65+5,61+4,35+1,62+2,39)-4,28) = 14200,38,$$

де F1 – наявність ризику розвитку ПАС протягом 3 місяців після виписування зі стаціонару; F2 – відсутність ризику розвитку ПАС протягом 3 місяців після виписування зі стаціонару; А – рівень тиреотропного гормону в сироватці крові (мкМЕ/мл) 5,8 мк МЕ/мл; В – вміст вільного тироксину (Т₄) в сироватці крові 0,7 нг/мл; С – сумарний показник афективного компонента (5,63+4,33+1,17+1,52) (бали); D – вираженість астено-депресивного синдрому (бали). (4,14+4,33+0,70+0,54+5,63+4,33+1,52+2,49), відповідно до якої коефіцієнт F1 (наявність ризику розвитку псевдоабстинентного синдрому) склав 1230,96 умовних одиниць, а коефіцієнт F2 (відсутність ризику розвитку псевдоабстинентного синдрому) склав 14200,38 умовних одиниць. Тобто, F2 був більшим за F1, що свідчило про вірогідну відсутність розвитку ПАС у ремісійному періоді протягом 3 місяців.

Згідно з прогнозом ПАС у пацієнтки З. протягом 3 місяців після виписування із стаціонару наступить загострення.

Таким чином, клінічне спостереження №6 демонструє негативний прогноз розвитку ПАС.

Наведені клінічні спостереження демонструють ефективність запропонованого нами способу прогнозування розвитку ПАС у наркозалежних пацієнток з наявністю ГТ, що можна рекомендувати для використання в широкій клінічній практиці.

Резюме. Виходячи з матеріалів, що наведені в цьому розділі можна стверджувати таке.

Розроблено спосіб прогнозування ПАС у пацієнток з НП перебігом ОЗ, що включає лабораторні, клінічні та психологічні симптоми. Найбільш значну дискримінантну вагу за коефіцієнтом F мають: рівень ТТГ в сироватці крові, вміст вільного Т₄ в сироватці крові, сумарний показник афективного компоненту (бали), вираженість астено-депресивного синдрому (бали).

Прогноз розвитку ПАС вважається достовірним у наступні 3 місяці після виписування зі стаціонару, якщо значення F1 (наявність ризику розвитку ПАС протягом 3 місяців після виписування зі стаціонару) було більше, ніж F2 (відсутність ризику розвитку ПАС протягом 3 місяців після виписування зі стаціонару).

У клінічній практиці доцільним є використання запропонованого алгоритму верифікації прогредієнтності перебігу опіоїдної залежності в пацієнток, що включає 7 патопсихологічних та клініко-лабораторних ознак. При верифікації прогредієнтності перебігу ОЗ алгоритм має високу чутливість – 87,5%, помірну специфічність – 77,1% та високу точність запропонованого методу (83,1%).

Для прогнозування розвитку ПАС у пацієнток з ХАІТ та ГТ доцільним є використання алгоритму, який включає: рівень астеничних проявів (3,14±0,25 балів) і невротичної депресії (-0,85±0,27 балів) (за методикою К. К. Яхіна – Д. М. Менделевича) та концентрація ТТГ і вільного Т₄ в сиро-

ватці крові. Чутливість запропонованого способу – 88,2%, специфічність – 74,6%, точність способу – 77,6 %.

Для наркозалежних пацієнок з ГТ та високою ймовірністю розвитку ПАС доцільно використання замісної гормональної терапії з використанням левотироксину (від 50 до 150 мкг щодобово), що зменшує частоту ПАС у 2,1 раза ($p < 0,01$), покращує показники обміну гормонів: знижує рівень ТТГ ($F=38,1$; $p < 0,01$), збільшує концентрацію вільного T_4 ($F=27,2$; $p < 0,01$), зменшує інтенсивність астеничних проявів ($F=29,5$; $p < 0,05$) та невротичної депресії в наркозалежних пацієнок ($F=20,4$; $p < 0,05$).

Матеріали дослідження, що наведені в цьому розділі знайшли своє відображення в таких наукових публікаціях:

1. Радченко Т.М., Овчаренко М.О., Пінський Л.Л. Клініко-патогенетична роль гіпотиреозу в розвитку псевдоабстинентного синдрому при мало-прогредієнтному перебізі опіоїдної залежності у жінок. Український вісник психоневрології. 2017. Том 23. випуск 2 (89). С. 134–138.

2. Пінський Л.Л., Радченко Т.М., Овчаренко Т.М. Використання замісної гормональної терапії у профілактиці рецидивів вживання наркотиків у наркозалежних жінок із гіпотиреозом. Україна. Здоров'я нації. 2017. №3 (44). С. 335–336.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Дослідницька робота, підсумки якої узагальнені в даній монографії, переслідувала мету розробити спосіб прогнозування та медикаментозної корекції загострень прояву ПАС у пацієток з НП перебігом ОЗ на тлі коморбідної патології ЩЗ (ХАІТ з ГТ), на основі вивчення епідеміологічних, клінічних, ендокринних, імунних та метаболічних показників. Для досягнення мети були поставлені такі завдання. У пацієток з НП перебігом ОЗ вивчити:

1. Поширеність патології ЩЗ – ХАІТ з ГТ і встановити патогенетичну роль даної коморбідної патології у виникненні ПАС і рецидивів вживання опіоїдів;

2. Клініко-патофизиологічні особливості ПАС на тлі коморбідного ХАІТ з ГТ;

3. Вивчити ендокринний, імунний і метаболічний статус на тлі коморбідного ХАІТ з ГТ.

4. Розробити метод профілактичної фармакокорекції для попередження розвитку ПАС на тлі коморбідного ХАІТ з ГТ при низькопрогресивному перебізі ОЗ у жінок.

5. Розробити спосіб прогнозування загострень прояву ПАС у жінок з НП перебігом ОЗ.

Слід зазначити, що вплив коморбідної патології ЩЗ, а саме ХАІТ з ГТ, на формування ПАС у наркозалежних пацієток раніше не вивчався.

Обрана тема вбачається актуальною, оскільки наркотична залежність і, насамперед, опіїдна залежність, зокрема у жінок, є гострою медико-соціальною проблемою сучасності, у тому числі й в Україні [1–7]. Чисельність контингенту хворих досягає рівня, що дає підстави говорити про «національну наркотрагедію» [2, 3, 5, 7–9].

Одним із вагомих факторів і причинних механізмів трансформації класичних симптомокомплексів, темпів прогресивності, поліморфності клінічної картини й наслідків наркотичної залежності є коморбідність – соматоневрологічна й психопатологічна ускладненість власне аддиктивного розладу. Коморбідність часто маскує основне захворювання, ускладнює діагностику й лікування, прискорює розвиток небезпечних для життя станів, проявів особистісної та полісистемної декомпенсації [91–95].

При ретельному соматичному обстеженні наркозалежних хворих вдається визначити наявність коморбідної патології шлунково-кишкового тракту, серцевої, нервової, ендокринної, імунної системи тощо. Наявність цих захворювань може бути значущим патогенетичним фактором розвитку ПАС, коли пацієнти розцінюють симптоми патології внутрішніх органів як перші ознаки «ломки» та відновлюють вживання наркотиків. Доведена висока імовірність виникнення ПАС у хворих з ОЗ під впливом комохронічних вірусних гепатитів С, В, ВІЛ-інфекції [88, 89, 128]. Діагностика внутрішніх захворювань та розробка методів їхнього лікування, як рецидивонебезпечних

станів при ОЗ, є пріоритетним напрямком у тритинній профілактиці наркозалежних.

На сьогодні патологія ЩЗ є найчастішою в структурі ендокринних захворювань. В Україні на 1000 населення доводиться 1,17 хворих на дифузний токсичний зоб (ДТЗ) і 1,9 особи, хворих на ХАІТ [130–133].

Гормони ЩЗ беруть участь у регуляції широкого спектру біохімічних процесів і функцій організму, вони регулюють обмін речовин, впливають на серцево-судинну, травну, імунну, статеву системи і на психічну діяльність [129]. Гормони, що виробляє ЩЗ, особливо важливі для жінок, оскільки регулюють природний гормональний фон, який, на відміну від чоловіків, має циклічні зміни [129].

Порушення функції щитовидної залози – серйозний удар по організму, дисфункція органу може позначитися розвитком всіляких захворювань. У першу чергу порушується обмін речовин, тим самим відбуваються збої в роботі багатьох органів і систем. Найбільш частими причинами такого стану є: нестача йоду, гормональні зміни, регулярні стреси, особливо у жінок, приймання деяких медикаментозних речовин, а також різного роду захворювання гіпофіза головного мозку та ін. Здебільшого різного роду порушення з боку залози більше притаманні жінкам, чоловіки схильні до даних хвороб набагато рідше [129].

Під спостереженням перебували 165 пацієнток віком від 18 до 45 років (середній вік $31,5 \pm 1,6$ років), у яких був НП варіант ОЗ.

Усім 165 пацієнткам з ОЗ проводився клініко-анамнестичний аналіз за 11 ознаками, у тому числі – патопсихологічними зсувами, наявністю коморбідного хронічного вірусного гепатиту С, дифузного токсичного зобу та аутоімунного тиреоїдиту (які підтверджувалися комплексом клініко-лабораторних досліджень та висновком терапевта-гепатолога й ендокринолога), особливістю раннього абстинентного періоду, генетичним анамнезом, коефіцієнтом спроможності пацієнток щодо прийняття конструктивного рішення в стресовій ситуації, часом між першим прийманням психоактивних речовин та першим зверненням за наркологічною допомогою тощо.

Діагноз ХАІТ з гіпотиреозом (ГТ) встановлювали на підставі комплексу клініко-лабораторних показників, визначення гормонів T_3 , T_4 , аутоантитіл до антигенів ЩЗ та ін.

Вік початку вживання наркотиків практично в усіх пацієнток починався з 12–16 років. З усіх 165 досліджених хворих на НП перебіг ОЗ первинно госпіталізованих було 73 особи (44,2%); раніше проходили курс лікування 92 особи (55,8%). У переважної більшості пацієнток з НП перебігом ОЗ (138 осіб – 83,6%) тривалість захворювання становила більше 12 місяців.

У результаті проведеного дослідження було встановлено, що зі 165 наркозалежних пацієнток з НП перебігом ОЗ, які перебували під нашим наглядом, у 74 осіб (44,85%) було діагностовано патологію ЩЗ, а саме ХАІТ з ГТ. Інша патологія ЩЗ і печінки, як-от: ДТЗ та ХГС – була відсутня.

Тиреоїдний статус у пацієток з НП перебігом ОЗ мав суттєву різницю між групами з наявністю та відсутністю коморбідної патології ЩЗ.

У групі пацієток з НП перебігом ОЗ і коморбідною патологією ЩЗ тиреоїдний статус мав типові зміни для ХАІТ з ГТ: були зниженими в сироватці крові концентрації гормонів T_3 , T_4 і підвищеними концентрації ТТГ, АТПО, АТГ.

Нами було встановлено, що частота виникнення ПАС у пацієток з НП перебігом ОЗ на тлі коморбідного ХАІТ і ГТ складає 63,5%, що є у 2,14 рази більшим, ніж у пацієток з НП перебігом ОЗ та відсутністю коморбідного ХАІТ і ГТ (29,7%).

ПАС у пацієток з НП перебігом ОЗ розгортався на тлі декомпенсованого ГТ. Клінічні ознаки декомпенсованого ГТ (слабкість, депресія, зниження когнітивних функцій, млявість, сонливість тощо), наркозалежними пацієнтками розцінювались як початок абстинентного синдрому, що спонукало їх до рецидивів вживання опіоїдів. На різних стадіях формування ремісії інтенсивність патологічного потягу до опіоїдів достовірно зростала від ранньої до пізньої абстиненції з поступовим зменшенням у періоді ремісії. ПАС був представлений переважно суттєвими афективними та вегетативними розладами при менших проявах ідеаторних. У періоді ремісії мало місце значне зростання показників ідеаторного компонента при збереженні провідної ролі афективного, водночас відбувалось зменшення вегетативних проявів у періоді ранньої абстиненції. На всіх стадіях формування ремісії була присутня найбільша інтенсивність усіх складових патологічного потягу до опіоїдів серед хворих на ОЗ із демонстративними та найменша – у пацієток з гіпертизмними рисами. Визначена несприятлива динаміка афективних розладів у осіб з епілептоїдними типологічними особливостями та ідеаторних – з гіпертизмними, залежно від стадій формування ремісії (у порівнянні з хворими на ОЗ із іншими особистісними характеристиками). У групі пацієток з НП перебігом ОЗ і наявністю ХАІТ і ГТ патопсихологічні порушення, як в ранньому, пізньому абстинентних періодах, так і в періоді ремісії за такими ознаками як: рівень тривоги, рівень невротичної депресії і рівень астенії – більш значні, порівняно з групою хворих на ОЗ з відсутністю коморбідної патології ЩЗ, а саме ХАІТ і ГТ. Виразність патопсихологічних змін зростала при збільшенні тривалості опіоїдної залежності та при наявній коморбідній патології щитоподібної залози – ХАІТ і ГТ.

Зареєстровані нами психопатологічні зміни в пацієток з НП перебігом ОЗ і коморбідними ХАІТ і ГТ збігаються з такими, що були встановлені в наркозалежних хворих з коморбідною хронічною вірусною патологією печінки [88, 89, 102–113, 128].

Імунний статус пацієток з НП перебігом ОЗ на тлі коморбідного ХАІТ і ГТ характеризується зниженням у сироватці крові гормонів ІЛ-1 β , коефіцієнту CD4+/CD8+, підвищенням абсолютної кількості лейкоцитів та лімфоцитів, і лімфоцитів з фенотипом CD3+, CD8+ і CD19+, ЦІК, γ -ІНФ, α -ІНФ,

ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- α , СХЛ, ІХЛ, площі хемілюмінограми при не змінених рівнях лімфоцитів з фенотипом CD4+ та CD16+. Імунний статус у пацієнок з НП перебігом ОЗ і відсутністю коморбідного ХАІТ і ГТ суттєвих розбіжностей з показниками групи здорових донорів не мав.

Отримані дані щодо імунного статусу в пацієнок з НП перебігом ОЗ збігаються з такими, що отримані при вивченні в подібних хворих, але з коморбідним хронічним вірусним гепатитом С [113–115, 121–125, 128].

Метаболічний статус пацієнок з НП перебігом ОЗ на тлі коморбідного ХАІТ і ГТ характеризується підвищенням активності ПОЛ, про що свідчило зростання СХЛ і ІХЛ сироватки крові хворих, а також збільшення площі хемілюмінограми. У сироватці крові зазначених хворих накопичувалися підвищені концентрації проміжних метаболітів ПОЛ (ДК) і кінцевих метаболітів пероксидації ліпідів (МДА). Внаслідок деструкції клітин стимульованої ПОЛ у сироватці крові пацієнок з НП перебігом ОЗ на тлі коморбідного ХАІТ і ГТ була найвищою і активність ключових ферментів системи АОЗ – каталази та СОД, порівняно з групою аналогічних хворих, але без коморбідного ХАІТ і ГТ.

Підвищення активності внутрішньоклітинних ферментів системи АОЗ – каталази та СОД у сироватці крові пацієнок з НП перебігом ОЗ із коморбідним ХАІТ і ГТ може бути обумовлено й апоптозом тиреоцитів.

Доведено, що при ХАІТ частина тиреоцитів у стані апоптозу перевищує 30% [10]. Апоптоз клітин відбувається переважно за рахунок активації протеазного (каспазного) каскаду завдяки Fas і FasL взаємодії або зв'язуванням рецепторів DR-4 і 5 на мембрані тиреоцитів і ліганду клітинної загибелі TRAIL, експресія яких на тиреоцитах при ХАІТ значно підвищена [161–163].

Отримані дані щодо стану ПОЛ і ферментативної системи АОЗ у пацієнок з НП перебігом ОЗ збігаються з такими, що отримані при вивченні цих метаболічних систем при інших патологічних станах, у тому числі при інтоксикаціях і автоімунному запаленні [128]. Відомо, що незалежно від хімічної природи першою патогенною ланкою впливу хімічних чинників є мембраношкодливий ефект, що супроводжується порушенням функції каскаду мітохондріальних і мікросомальних ферментів – оксигеназ, гідролаз, що беруть участь у детоксикації та елімінації патогенної початку [231– 234].

Група хворих, що перебувала під нашим наглядом (74 наркозалежних пацієнтки у віці від 18 до 41 року, у яких був верифікований НП варіант ОЗ із ХАІТ та ГТ) була розподілена за допомогою генератора випадкових чисел на 2 групи: 1) основну (38 пацієнок у віці від 19 до 41 року) і 2) групу співставлення (36 пацієнок у віці від 18 до 39 років).

Основній групі, крім загальноприйнятого лікування, була призначена замісна гормональна терапія – левотироксин у дозі від 50 до 150 мкг на добу, групі співставлення протягом диспансерного спостереження була призначена лише загальноприйнята терапія.

Використання левотироксину (від 50 до 150 мкг щодобово), як препарату замісної гормональної терапії, у комплексному лікуванні пацієнток з НП перебігом ОЗ і коморбідною патологією ЩЗ (ХАІТ і гіпотиреоз), зменшувало частоту розвитку ПАС у 2,1 раза, знижувало інтенсивність астеничних проявів та невротичної депресії, а також викликало позитивні зміни ендокринного, імунного та метаболічного статусу хворих, порівняно з аналогічними хворими, але з відсутністю коморбідних ХАІТ і ТГ.

Під впливом левотироксину в сироватці крові збільшувався вміст гормонів T_3 і T_4 і зменшувався вміст ТТГ. Позитивні зміни імунного статусу мали прояв у зменшенні кількості лейкоцитів, лімфоцитів та їхніх популяцій з фенотипом $CD3+$, $CD4+$, $CD8+$ і $CD19+$, концентрацій ЦІК, γ -ІНФ, α -ІНФ, ІЛ-6, ІЛ-8 і ФНП- α при підвищенні імунорегуляторного індексу $CD4+/CD8+$ та сироваткової концентрації ІЛ-1 β . Позитивні зміни метаболічного статусу під впливом замісної гормональної терапії мали прояв у зниженні показників хемілюмінесцентного світіння сироватки крові – СХЛ, ІХЛ, площі хемілюмінограми, а також у зменшенні концентрацій сироваткових метаболітів ПОЛ (ДК та МДА) та у зниженні в сироватці крові активності ключових ферментів системи АОЗ (каталази та СОД). Вказані зміни гормонального, імунного та метаболічного статусу були вірогідними щодо таких у групі співставлення, які отримували лише загальноприйнятую терапію.

Проведення непараметричного аналізу клінічних, патопсихологічних та лабораторних показників у підгрупах хворих із розвитком та відсутністю ПАС протягом 3 місяців після госпіталізації дозволило встановити, що вірогідні відмінності між групами ($P < 0,005$) мали 7 з 11 ознак. При проведенні подальшого дискримінантного аналізу нами були визначені коефіцієнти F для кожної із 7 ознак з вірогідною міжгруповою відмінністю. Було встановлено, що найбільші значення дискримінантний коефіцієнт F мав для: рівню ТТГ в сироватці крові, вмісту вільного T_4 в сироватці крові, сумарного показника афективного компонента, вираженості астено-депресивного синдрому.

Далі, для прогнозування розвитку ПАС нами був розроблений дискримінантний алгоритм, що включає лабораторні, клінічні та психологічні симптоми, які мали найбільші дискримінантні властивості:

$$F1 = 1,8 \times A - 0,6 \times B + 3,1 \times C - 2,2 \times D - 11,4;$$

$$F2 = 1,3 \times A + 0,3 \times B + 1,7 \times C - 3,0 \times D - 8,2,$$

де F1 – наявність ризику розвитку ПАС протягом 3 місяців після виписування зі стаціонару; F2 – відсутність ризику розвитку ПАС протягом 3 місяців після виписування зі стаціонару; A – рівень тиреотропного гормону в сироватці крові (мкМЕ/мл); B – вміст вільного тироксину (T_4) у сироватці крові (нг/дл); C – сумарний показник афективного компонента (бали); D – вираженість астено-депресивного синдрому (бали).

Прогноз розвитку ПАС вважали достовірним у наступні 3 місяці після виписування зі стаціонару, якщо значення F1 було більше, ніж F2.

Для оцінки прогностичних властивостей запропонованого методу нами був використаний цей алгоритм у 75 пацієток з НП перебігом ОЗ із подальшим диспансерним спостереженням протягом 3 місяців. Із 43 хворих з гіпотиреозом ПАС був правильно прогнозований у 35 наркозалежних пацієток (81,7%), а в групі з відсутністю ПАС правильно спрогнозована його відсутність у 23 випадках (71,9%). Таким чином, у результаті проведення статистичних досліджень нами встановлено, що чутливість запропонованого методу $= 35/35+8=0,814$ (81,4%); специфічність $= 23/23+9=0,719$ (71,9%); прогностична цінність позитивних результатів $= 35/35+9=0,795$ (79,5%); прогностична цінність негативних результатів $= 23/23+8=0,742$ (74,2%); відношення достовірності для позитивних результатів $= 0,814/1 - 0,719 = 2,90$; відношення достовірності для негативних результатів $= 1 - 0,814 / 0,719 = 0,259$; точність методу $= 35+23/35+23+8+9=0,773$ (77,3%).

Таким чином, запропонований метод прогнозування розвитку ПАС у наркозалежних пацієток з НП перебігом ОЗ та гіпотиреозом має високі показники чутливості (81,4%), специфічності (71,9%) та точності методу (77,3%) і може бути рекомендованим щодо використання в клінічній практиці.

Чутливість запропонованого способу складає 88,2%, специфічність – 74,6%, точність – 77,6 %.

Таким чином, отримані нами позитивні результати лікування й прогнозування ПАС у пацієток з НП перебігом ОЗ з коморбідним ХАІТ і ГТ є підставою для широкого використання вказаних вище методів лікування й прогнозування ПАС у широкій клінічній практиці.

ВИСНОВКИ

У монографії проведено теоретичне узагальнення й визначено рішення важливої науково-практичної задачі сучасної наркології, що полягає в обґрунтуванні ролі коморбідної патології щитоподібної залози в розвитку псевдоабстинентного синдрому в пацієнток з низькопрогресивним перебігом опіоїдної залежності.

1. У 44,85% пацієнток з НП перебігом ОЗ має місце коморбідна патологія ЩЗ, а саме ХАІТ з ГТ. Частота виникнення ПАС у пацієнток з НП перебігом ОЗ на тлі коморбідного ХАІТ і ГТ складає 63,5% і є у 2,14 раза більшою, ніж у пацієнток з НП перебігом ОЗ та відсутністю коморбідного ХАІТ і ГТ (29,7%).

2. Клінічні ознаки декомпенсованого ГТ (слабкість, депресія, зниження когнітивних функцій, млявість, сонливість, тощо) наркозалежними жінками розцінюються як початок абстинентного синдрому, що спонукає їх до рецидивів вживання опіоїдів.

3. У різних стадіях формування ремісії інтенсивність патологічного потягу до опіоїдів достовірно зростає від ранньої до пізньої абстиненції з поступовим зменшенням у періоді ремісії, псевдоабстинентний синдром представлений переважно суттєвими афективними та вегетативними розладами при менших проявах ідеаторних.

4. У періоді ремісії має місце значне зростання показників ідеаторного компонента при збереженні провідної ролі афективного, водночас відбувається зменшення вегетативних проявів у періоді ранньої абстиненції.

5. На всіх стадіях формування ремісії наявна найбільша інтенсивність усіх складових патологічного потягу до опіоїдів серед хворих на ОЗ із демонстративними та найменша – у пацієнток з гіпертимними рисами. Визначена несприятлива динаміка афективних розладів в осіб з епілептоїдними типологічними особливостями та ідеаторних – з гіпертимними, залежно від стадій формування ремісії (у порівнянні з хворими на ОЗ з іншими особистісними характеристиками).

6. У групі пацієнток з низькопрогресивним перебігом ОЗ і наявністю ХАІТ і ГТ патопсихологічні порушення, як у ранньому, пізньому абстинентних періодах, так і в періоді ремісії за такими ознаками, як: рівень тривоги, рівень невротичної депресії і рівень астенії – більш значні, порівняно з групою хворих на ОЗ з відсутністю коморбідної патології ЩЗ, а саме ХАІТ і ГТ. Виразність патопсихологічних змін зростає при збільшенні тривалості опіоїдної залежності та при наявній коморбідній патології щитоподібної залози – ХАІТ і ГТ.

7. Ендокринний, імунний і метаболічний статус пацієнток з НП перебігом ОЗ на тлі коморбідного ХАІТ і ГТ характеризується:

– зниженням у сироватці крові гормонів T_3 , T_4 , ІІ-1 β , коефіцієнту CD4+/CD8+, підвищенням ТТГ, АТПО, АТГ, абсолютної кількості лейкоцитів та лімфоцитів, лімфоцитів з фенотипом CD3+, CD8+ і CD19+, ЦІК,

γ -ІНФ, α -ІНФ, ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- α , СХЛ, ІХЛ, площі хемілюмінограми, ДК, МДА, активності каталази і СОД при не змінених рівнях лімфоцитів з фенотипом CD4+ та CD16+;

– ендокринний та імунний статус у пацієток з НП перебігом ОЗ і відсутністю коморбідного ХАІТ і ГТ суттєвих розбіжностей з показниками групи здорових донорів не має.

8. Використання левотироксину (від 50 до 150 мкг щодобово), як препарату замісної гормональної терапії, у комплексному лікуванні пацієток з НП перебігом ОЗ і коморбідною патологією ЩЗ (ХАІТ і гіпотиреоз), зменшує частоту розвитку ПАС у 2,1 раза, знижує інтенсивність астеничних проявів та невротичної депресії, а також викликає позитивні зміни ендокринного, імунного та метаболічного статусу хворих:

– під впливом левотироксину в сироватці крові збільшується вміст гормонів T_3 і T_4 та зменшується вміст ТТГ;

– позитивні зміни імунного статусу мають прояв у зменшенні кількості лейкоцитів, лімфоцитів і їхніх популяцій з фенотипом CD3+, CD4+, CD8+ і CD19+, концентрацій ЦІК, γ -ІНФ, α -ІНФ, ІЛ-6, ІЛ-8 і ФНП- α при підвищенні імунорегуляторного індексу CD4+/CD8+ та сироваткової концентрації ІЛ-1 β ;

– позитивні зміни метаболічного статусу під впливом замісної гормональної терапії мають прояв у зниженні показників хемілюмінесцентного світіння сироватки крові – СХЛ, ІХЛ, площі хемілюмінограми, а також у зменшенні концентрацій сироваткових метаболітів ПОЛ – ДК і МДА, та в зниженні в сироватці крові активності ключових ферментів системи АОЗ – каталази та СОД.

9. Розроблено спосіб прогнозування ПАС у пацієток з НП перебігом ОЗ і коморбідними ХАІТ і ГТ, що включає лабораторні, клінічні та психологічні симптоми. Найбільш значну дискримінантну вагу за коефіцієнтом F мають:

– рівень ТТГ у сироватці крові, вміст вільного T_4 в сироватці крові, сумарний показник афективного компонента, вираженість астено-депресивного синдрому;

– прогноз розвитку ПАС вважається достовірним ($p < 0,05$) у наступні 3 місяці після виписування зі стаціонару, якщо значення F1 (наявність ризику розвитку ПАС протягом 3 місяців після виписування зі стаціонару) є більшим, ніж F2 (відсутність ризику розвитку ПАС протягом 3 місяців після виписування зі стаціонару). Чутливість запропонованого способу складає 88,2%, специфічність – 74,6%, точність – 77,6 %.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. З метою виявлення коморбідної патології ЩЗ (а саме: ХАІТ з ГТ), у пацієнток з НП перебігом ОЗ доцільно визначати в сироватці крові концентрації гормонів T_3 , T_4 , ТТГ, а також наявність АТПО і АТГ.

2. Використання лівотироксину (від 50 до 100 мкг щодобово), як препарату замісної гормональної терапії, у комплексному лікуванні пацієнток з НП перебігом ОЗ і коморбідною патологією ЩЗ (ХАІТ з ГТ) зменшує частоту розвитку ПАС у 2,1 раза, знижує інтенсивність астенічних проявів та невротичної депресії, а також викликає позитивні зміни ендокринного, імунного та метаболічного статусу.

3. З метою прогнозування ПАС у пацієнток з НП перебігом ОЗ і коморбідною патологією ЩЗ (ХАІТ з ГТ) доцільно використовувати спосіб прогнозу, що включає лабораторні, клінічні та психологічні симптоми. Найбільш значну дискримінантну вагу за коефіцієнтом F мають: рівень ТТГ в сироватці крові, вміст вільного T_4 в сироватці крові, сумарний показник афективного компонента, вираженість астено-депресивного синдрому. Прогноз розвитку ПАС вважається достовірним ($p < 0,05$) в наступні 3 місяці після виписування зі стаціонару, якщо значення F1 (наявність ризику розвитку ПАС протягом 3 місяців після виписки зі стаціонару) є більшим, ніж F2 (відсутність ризику розвитку ПАС протягом 3 місяців після виписування зі стаціонару). Чутливість запропонованого способу складає 88,2%, специфічність – 74,6%, точність – 77,6 %.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Актуальні питання неврології, психіатрії та наркології: матеріали наук. симп. та пленуму наук.-практ. т-ва неврологів, психіатрів та наркологів України, 2-3 груд. 2009 р. / ред. П. В. Волошина, Київ; Харків, 2009 . 205 с.
2. Актуальні тенденції поширення залежності від психоактивних речовин в Україні / І. В. Лінський, М. В. Голубчиков, О. І. Мінко [та ін.] // Аналітичний огляд. 2007. № 7. 52 с.
3. Линский И. В., Минко А. И., Первомайский Э. Б. [и др.] Актуальные тенденции распространения зависимости от психоактивных веществ в Украине. *Наркология*. 2005. № 4. С. 172–178.
4. Битенский В. С. Роль алкоголизма и наркоманий в демографическом кризисе в Украине. *Журнал АМН України*. 2007. Т. 13. № 3. С. 543–550.
5. Лінський І. В., Ігнатов М. Ю. Наркопатологія як „дзеркало” психічного здоров'я і громадського благополуччя українського суспільства. *Міжнародний психіатричний, психотерапевтичний та психоаналітичний журнал*. 2007. Т.1. № 1. С. 76–84.
6. Хобзей М. К., Коллякова О. М., Зінченко О. М. [та інш] Психічні та поведінкові розлади внаслідок вживання психоактивних речовин та стан наркологічної допомоги населенню України (інформаційно-аналітичний огляд за 1990-2010 рр.). – Київ-Харків: Меднаука, 2011. 144 с.
7. Сосин И. К., Чуев Ю. Ф. О наркологической ситуации в Украине. *Український вісник психоневрології*. 2010. Т 18, Вип. 3 (64). С. 174.
8. Котвіцька А. А. Дослідження соціальних чинників, що впливають на поширення наркоманії на регіональному рівні. *Клінічна фармація*. 2007. Т. 11. № 4. С. 30–34.
9. Quaglio G., Talamini G., Lechi A. [et al.] Study of 2708 heroin-related deaths in north-eastern Italy 1985—98 to establish the main causes of death. *Addiction*. 2001. V. 96, № 8. P. 1127–1137.
10. Игонин А. Л., Тузикова Ю. Б., Иришкин Д. А. Злоупотребление психоактивными веществами и асоциальное поведение. *Наркология*. 2004. № 3. С. 50–58.
11. Катілов О. В. Поширеність алкоголізму, наркоманії та тютюнопаління серед підлітків, притягнутих до кримінальної відповідальності. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. 2004. №3. С. 13–16.
12. Пятницкая И. Н. Шаталов А. И. Девиантное поведение подростков: наркотизм, криминальність, екстремизм. Москва: Анахарсис, 2004. 112 с.
13. Ревенок О. А., Зайцев О. О., Голованова О. Г. Синдром залежності від опіоїдів та обмежена осудність. *Медицина світу Спеціальний випуск: психіатрія*. 2009. С. 9–15.
14. Mellinger G. D., Balter M. B., Manheimer D. L. Patterns of psychotherapeutic drug use among adult of San Francisco. *Arch. Gen. Psychiat.* 1997. V. 25, № 4. P. 385–394.

15. Porrata J. L., Rosa A. Personality and psychopathology of drug addicts in Puerto Rico. *Psychol. Rep.* 2000. V. 86, № 1. P. 275–280.
16. World Drug Report 2011. United National Office for drug control and crime prevention. URL: <http://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/WDR-2011.html>.
17. Табачников С. І., Лебедев Д. С., Трофімчук Г. Є., Мартинова Ю. Ю. Епідеміологічна ситуація щодо вживання психоактивних речовин в Україні. *Архів психіатрії.* 2009. т. 15, № 1 (56). с. 81–88.
18. Волошин П. В., Мінко А.І., Лінський І. В. [та ін.] Епідеміологічна ситуація, що склалася внаслідок розповсюдження залежності від психоактивних речовин в Україні. *Український вісник психоневрології.* 2001. Т. 9, Вип. 3 (28). С. 7–10.
19. Вієвський А. М., Жданова М. П., Сидяк С. В. [та ін.] Зріз наркотичної ситуації в Україні (дані 2010 року). Київ, 2011. 22 с.
20. Баликірева О. М. (кер. авт. кол.), Бондар Т. В., Рингач Н. О. [та ін.] Рівень і тенденції поширення тютюнокуріння, вживання алкоголю та наркотичних речовин серед учнівської молоді України. Київ: УІСД ім. О. Яременка, 2008. 152 с.
21. Форма № 32-здоров «Звіт щодо осіб, які мають розлади психіки через уживання психоактивних речовин», затверджена МОЗ України від 05.07.07 № 58 за 2001–2011 рр.
22. Киржанова В. В. Основные тенденции учтенной заболеваемости наркологическими расстройствами в России в 2006–2007 гг. *Журнал вопросы наркологии.* 2008. С. 53–66.
23. Кошкина Е. А., Киржанова В. В. Деятельность наркологической службы и основные показатели заболеваемости в Российской Федерации в 2003–2008 гг. (анализ данных федерального статистического наблюдения). *Журнал Вопросы наркологии.* 2009. № 8. С. 62–77.
24. Кошкина Е. А. Заболеваемость психическими и поведенческими расстройствами, связанными с употреблением психоактивных веществ, в российской Федерации в динамике за 5 лет. *Вопросы наркологии.* 2010. № 4. С. 25–33.
25. Кошкина Е. А., Киржанова В. В. Современное состояние наркоситуации в России по данным государственной статистики. *Наркология.* 2009. № 4. С. 41–46.
26. Сафонов О. А., Дмитриева Т. Б., Клименко Т. В. [и др.] Распространенность злоупотребления наркотиками по регионам мира. *Наркология.* 2011. № 2. С. 47–55.
27. Иванец Н. Н., Анохина И. П., Стрелец Н. В. [и др.] Современное состояние проблемы наркоманий в России. *Вопросы наркологии.* 1997. № 3. С. 3–12.
28. Gyarmathy V. A., Li N., Tobin K. E. [et al.] Correlates of Unsafe Equipment Sharing among Injecting Drug Users in St. Petersburg, Russia. *Eur. Addict. Res.* 2009. V.15, № 3. P. 163–170.

29. Sherman S. G., Hua W., Latkin C. A. Individual and environmental factors related to quitting heroin injection. *Subst. Use Misuse*. 2004. V. 39, № 8. P. 1199–1214.
30. Агибалова Т. В. Аффективные расстройства у наркологических больных. Материалы II Национального конгресса по социальной психиатрии с международным участием «Социальные преобразования и психическое здоровье», 29–30 ноября 2006. Москва. С. 89–90.
31. Альтшулер В. Б. Лекции по наркологии /под ред. проф. Н. Н. Иванца. Москва: «Нолидж», 2000. 133 с.
32. Менделевич В. Д. Руководство по аддиктологии / под ред. проф. В. Д. Менделевича. Санкт-Петербург : Речь, 2007. 768 с.
33. Курек Н. С. Особенности экспрессивно-импрессивного аспекта эмоциональной сферы больных наркоманией. *Журнал неврологии и психиатр.* 1991. № 2. С. 64–67.
34. Сиволап Ю. П. Патогенез психопатологических проявлений опиоидной зависимости: дуалистическая модель. *Журнал неврологии и психиатрии.* 2006. № 1. С. 70–72.
35. Сиволап Ю. П. Расстройства невротического спектра у больных опийной наркоманией. *Наркология.* 2005. № 8. С. 60–63.
36. Анохина И. П., Коган Б. М. Общность патогенетических механизмов алкоголизма и наркоманий и путей поиска средств для лечения. *Фармакология и токсикология.* 1990. Т. 53. № 4. С. 4–9.
37. Анохина И. П. Основные биологические механизмы алкогольной и наркотической зависимости. Москва : Медпрактика, 2002. Т. 1. С. 33–40.
38. Nath A., Hauser K. F., Wojna V. [et al.]Molecular basis for interactions of HIV and drugs of abuse. *Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2002. V. 31 (suppl. 2). P. 62–69.
39. Tomkins D. M., Sellers E. M. Addiction and the brain: the role of neurotransmitters in the cause and treatment of drug dependence. *CMAJ.* 2001. V. 164, № 6. P. 817 – 821.
40. Jentsch J. D., Roth R. H., Taylor J. R. [et al.] Role for dopamine in the behavioral functions of the prefrontal and corticostriatal system: implications for mental disorders and psychotropic drug action. *Prog. Brain Res.* 2000. V. 126, № 3. P. 433–453.
41. Лелевич С. В., Новокшенов А. А. Состояние нейромедиаторных систем в некоторых отделах головного мозга крыс при хронической морфиновой интоксикации. *Биомедицинская химия.* 2010. № 56 (5). С. 262-269.
42. Сорокина В. В. Патология сердца и генетический полиморфизм СYP и системы цитокинов при интоксикации опиатными наркотиками. *Сибирский медицинский журнал.* 2010. № 93 (2). С. 30–33.
43. Drouin C., Darracq L., Trovero F. [et al.] Alpha-1b-adrenergic receptors control locomotor and rewarding effects of psychostimulants and opiates. *J.Neurosci.* 2002. V. 22, № 7. P. 873–884.

44. Kouros, Divsalar, D Tahereh, S. Hof [et al.] Opium and Heroin Alter Biochemical Parameters of Human's Serum. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. 2010. V. 36, № 3. P. 135–139.
45. Ковтун Т. В., Тищенко Г. Н., Коваль З. А. Патологическая характеристика развития опийного абстинентного синдрома. *Архів психіатрії*. 2002. № 4 (31). С. 78–82.
46. Табачников С. И., Сеницкий В. Н., Стогний Н. А. [и др.] Роль глутамата в патогенетических механизмах опийного абстинентного синдрома. *Архів психіатрії*. 2002. № 4 (31). С. 48–51.
47. Табачников С. И., Сеницкий В. Н. Основные патогенетические механизмы и методы терапии опийной наркомании. *Архів психіатрії*. 2000. № 3–4 (22–23). С. 27–31.
48. Giannini A. J., Quinones R. Q., Martin D. M. [et al.] Role of beta-endorphin and cAMP in addiction and mania. *Society for Neuroscience Abstracts*. 1998. № 15. P. 149.
49. Овчаренко М.О., Вороніна Т.Г., Овчаренко Т.М., Пінський Л.Л. Оцінка індексу спроможності до прийняття конструктивних рішень у стресових ситуаціях у осіб молодого віку. *Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики*. 2011. Вип. 19. С. 417–424.
50. Гулямов М. Г., Погосов А. В. Некоторые аспекты патогенеза и интенсивная терапия опийного абстинентного синдрома. *Вопросы наркологии*. 1993. № 2. С. 20–23.
51. Кузьмінов В. Н. Особливості абстинентного синдрому у хворих на наркоманію, які зловживають різними опійними препаратами: автореф. дис. на здоб. канд. мед. наук за спец. 14.01.17 «Наркологія». Харків, 1996. С. 17.
52. Комаревцева И. А., Белоус Ю. А., Савенко Д. В. Гипофизарная регуляция системы половых гормонов у больных алкоголизмом, наркоманией и токсикоманией. *Вопросы наркологии*. 2005. № 2. С. 54–58.
53. Кардащян Р. А. Соотношение свободных форм катехоламинов как один из критериев степени тяжести клинических проявлений абстинентного синдрома при героиновой и первитиновой наркомании. *Вопросы наркологии*. 2006. № 5. С. 32–41.
54. Гольдрин С. Э. Аффективные нарушения у больных опийной наркоманией в структуре опийного абстинентного синдрома и во время ремиссии. *Наркология*. 2003. № 9. С. 44–50.
55. Lee T. M., Pai C. W. Impulse control differences between abstinent heroin users and matched controls. *Brain Inj*. 2002. V. 16, № 10. P. 885–889.
56. Агибалова Т. В., Смышляев А. В. Клинико-психопатологические особенности аутоагрессивного поведения у больных с зависимостью от опиатов. *Вопросы наркологии*. 2010. № 2. С. 48–56.
57. Зотов П. Б., Уманский С. М., Михайловская Н. В. Некоторые аспекты смертности и суицидального поведения больных наркоманией. *Наркология*. 2003. № 12. С. 32–34.

58. Овчаренко М.О., Сосін І.К., Казакова С.Є., Пінський Л.Л. Вплив комбінованого застосування проточного фільтраційного плазмаферезу та гепатопротектору «Легалон 140» на рівень інтерлейкінів сироватки крові у хворих на опіюїдну залежність, коморбідну із хронічним гепатитом С. *Загальна патологія та патологічна фізіологія*. 2011. Т. 6. № 1. С. 114–120.

59. Сосін І. К., Шаповалов В. В. (мол.), Гончарова О. Ю., Чуев Ю. Ф., Овчаренко М. О., Друзь О. В. Комплексна нанотехнологічна детоксикація при опіюїдній залежності: нові перспективи наркології. *Архів психіатрії*. 2011. Том 17, № 4 (67).

60. Найденова Н. Г., Радченко А. Ф., Власова И. Б. [и др.] Клинические особенности и течение опийной наркомании, осложненной димедроловой токсикоманией. *Вопросы наркологии*. 1993. № 1. С. 21–23.

61. Лукачер Г. Я., Марсакова Г. Д. Объективный показатель актуализации влечения у больных наркоманиями и ингаляционными токсикоманиями. *Вопросы наркологии*. 1991. № 4. С. 26–29.

62. Лукачер Н. Г., Понякина И. Д., Ласкова Н. Б. Клинико-иммунологические корреляции при опийном абстинентном синдроме. *Вопросы наркологии*. 2006. № 3. С. 25–30.

63. Селедцов А. Н. Патокинетические и психопатологические особенности опийной наркомании, сформировавшейся на органически неполноценной почве. *Вопросы наркологии*. 1991. № 1. С. 21–28.

64. Воронин К. Э., Рохлина М. Л., Петракова Л. Б. [и др.] Клинические проявления и патогенетические методы лечения опийного абстинентного синдрома. Мат. научно-практ. конфер. «Акт. проблемы медико-социальной реабилитации больных алкоголизмом и наркоманиями». Москва, 1994. С. 125–129.

65. Farrell M., Boys A., Bebbington P. [et al.] Psychosis and drug dependence. *Br. J. Psychiatry*. 2002. V. 181. P. 393–398.

66. Курек Н. С. Нарушения целенаправленной активности у больных опийной наркоманией. *Психологический журнал*. 1994. Вып. 14, № 4. С. 118–125.

67. Пятницкая И. Н. Общая и частная наркология: Руководство для врачей. Москва: ОАО «Издательство «Медицина», 2008. 640 с.

68. Черепкова Е. В. Основные симптомокомплексы личностных расстройств у лиц, употребляющих наркотические вещества. *Наркология*. 2011. № 1. С. 70–74.

69. Гофман А. Г. Клиническая наркология. Москва: Миклош, 2003. 215 с.

70. Энтин Г. М., Гофман А. Г., Музыченко А. П. Алкогольная и наркотическая зависимость (Практическое руководство для врачей). Москва.: Медпрактика-М, 2002. 328 с.

71. Рохлина М. Л., Козлов А. А., Мохначев С. О. Аффективные нарушения при героиновой наркомании. *Вопросы наркологии*. 2002. № 1. С. 20–26.

72. Шайдукова Л. К., Коблова Е. В. Структура психопатоподобных расстройств у больных опийной наркоманией. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2009. № 19 (2). С 5–9.
73. Levine B. The role of ethanol in heroin deaths. *J. Forensic. Sci.* 1995. № 5. P. 808–810.
74. Благов Л. Н. Аффективные расстройства при опийной наркомании : дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.17 «Наркологія» / Л. Н. Благов – Москва, 1994. С. 442–444.
75. Благов Л. Н. Эмоциональные расстройства в клинике опийной наркомании. Материалы межд. научн. конф. Гродно, 1993. С. 301–302.
76. Семке В. Я. Аддиктивная личность в зеркале персонологии. *Наркология*. 2002. № 1. С. 27–34.
77. Verthein U., Dedkwitz P., Krausz M. Mental disorders and the course of opioid dependence. *Psychiatr. Prax.* 2000. V. 27, № 2. P. 77–85.
78. Михайлов М. А. Феномен изменения ощущения времени как прогностический признак становления ремиссии у больных наркоманиями. Мат. конф. «Актуальные проблемы медико-социальной реабилитации больных алкоголизмом и наркоманией». 1994. С. 140–143.
79. Mirin S. M., Weiss R. D., Griffin M. L. [et al.] Psychopathology in drug abusers and their families. *Comp. Psychiatry*. 1991. V. 32. P. 36–51.
80. Lorr A., Mourad I., Ades J. [et al.] Psychiatric disorders induced by drug dependence other than alcohol. *Encephal. Int. J. Addict.* 1990. № 26 (2). P. 21–27.
81. Hendriks V. M., Steer R. A., Piatt J. J., Metzger D. S. [et al.] Psychopathology in Dutch and American heroin addicts. *Int. J. Addict.* 1990. № 5(9). P. 1051-1063.
82. Ланда А. Н. Некоторые вопросы изучения личности и познавательных функций у больных опийной наркоманией. Некоторые проблемы наркологии и токсикологии. Москва, 1989. С. 102–110.
83. Kaplan H. I., Sadock B. J Clinical psychiatry (from synopsis psychiatry) пер./ Москва: Медицина, 1994. Т. 1. P. 147–231.
84. Софронов А. Г., Нечипоренко В. В., Лыткин В. М. К вопросу о роли преморбидно-личностных особенностей в течение ремиссий при опийно-гашишной наркомании у лиц молодого возраста. Мат. конф. «Профилактика рецидивов», 1991. Санкт-Петербург. С. 55–58.
85. Чуев Ю. Ф. Героиновая наркомания: особенности преморбида, клиники, течения. *Український вісник психоневрології*. 2001. Т. 9. Вып. 3 (28). С. 104–110.
86. Благов Л. Н. Психопатологическая структура феномена «псевдоабстиненции» в клинике аддиктивного заболевания (на клиническом примере опиоидной зависимости). *Наркология*. 2010. № 5. С. 42–49.
87. Иванец Н. Н. Героиновая зависимость (клиника и лечение постабстинентного состояния). Москва: Медпрактика-М, 2001. 128 с.

88. Плоткин Ф. Б. Псевдоабстинентный синдром в клинике аддикций: патогенетические механизмы и терапевтическая тактика. *Наркология*. 2010. № 1. С. 93–98.
89. Стрелец Н. В., Уткин С. И., Григорьева Е. Ю. [и др.] Псевдоабстинентный синдром при различных формах зависимости: клиника и лечение. *Вопросы наркологии* 2000. № 1. С. 30–39.
90. Сквиря И. М. Механизмы психологической защиты и копинг-стратегий у лиц с алкогольной зависимостью в процессе формирования ремиссии и в рецидивоопасных клинических состояниях. *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология: международный научно-практический журнал*. 2011. № 1. С. 10–18.
91. Гуревич Г. Л. Коморбидные расстройства в наркологической практике. Москва: Медпрактика – М, 2007. 120 с.
92. Козлов А. А. Супутня патологія у хворих на опійну наркоманію. *Журнал практичного лікаря*. 2006. № 4. С. 36–37.
93. Наркологія: Національний підручник (за редакцією проф. І.К. Сосіна, доц. Ю.Ф. Чуєва). Харків: Колегіум, 2014. 1500 с.
94. Sanchei-Carbonell X., Vilaregut A. 10-year follow-up study on the health status of heroin addicts based on official registers. *Addiction*. 2001. V. 96, № 12. P. 1777–1786.
95. Schaar I., Ojehagen A. Severely mentally ill substance abusers: an 18-month follow-up study. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* 2001. V. 36, № 2. P. 70–78.
96. King V. L., Kidorf M. S., Stoller K. B. [et al.] Influence of psychiatric comorbidity on HIV-risk behaviors; changes during drug abuse treatment. *Addict. Dis.* 2000. V. 19, № 4. P. 65–83.
97. McCusker M. Influence of hepatitis C status on alcohol consumption in opiate users in treatment. *Addiction*. 2001. V. 96, № 7. P. 1007–1014.
98. Lugoboni F., Migliozi S., Mezzelanl P. [et al.] Progressive decrease of hepatitis B in a cohort of drug users followed over a period of 15 years: the impact of an- ti-HBV vaccination. *Scand. J. Infect. Dis.* 2004. V. 36, № 2. P. 131–133.
99. Gyarmathy U. A., Neaigus A., Miller M. [et al.] Risk correlates of prevalent HIV, hepatitis B virus, and hepatitis C virus infections among non-injecting heroin users. *Acquir. Immune Defic. Syndr.* 2002. V. 30, № 4. P. 448–456.
100. Avants S. K., Margolin A., Usubiaga M. H. [et al.] Targeting HIV-related outcomes with intravenous drug users maintained on methadone- a randomized clinical trial of a harm reduction group the 4py. *J. Subst. Abuse Treat.* 2004. V. 26, № 2. P 67–78.
101. Vaarwerk M. J., Gaal E. A. Psychological distress and quality of life in drug-using and non-drug-using HIV-infected women. *Eur. J. Public Health*. 2001. V. 11, № 1. P. 109–115.
102. Иванец Н. Н., Анохина И. П., Винникова М. А. Наркология. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 716 с.

103. Сиволап Ю. П., Савченков В. А. Злоупотребление опиоидами и опиоидная зависимость. Москва: «Медицина», 2005. 304 с.
104. Сосин И. К., Чуев Ю. Ф., Задорожная Т. К. Диагностическая значимость функциональных проб печени при наркозависимых токсических гепатитах. *Современные проблемы диагностики и терапии гепатитов. Приложение к журналу «School of Fundamental Medicine Journal»*, 2000. Харьков. С. 128–132.
105. Сосин И. К., Сема В. И. Реографический мониторинг функционального состояния печени при хронической интоксикации психоактивными веществами. *Проблеми клініки, діагностики та терапії гепатитів. Збірник праць науково-практичної конференції*, 2005. Харків. С. 206–208.
106. Berson A., Gervais A., Cazals D. [et al.] Hepatitis after intravenous buprenorphine misuse in heroin addicts. *J. Hepatol.* 2001. V. 34, № 2. P. 346–350.
107. Suzuki S., Chuang L. F., Doi R. H. [et al.] Morphine suppresses lymphocyte apoptosis by blocking p53-mediated death signaling. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003. V. 308, № 4. P. 802–808.
108. Бондаренко А. М. Особенности патогенезу та терапії парентеральних вірусних гепатитів у хворих, які вживають наркотики: дис. здоб. ступ. д-ра мед. наук за спец.: 14.01.13 «Наркологія». Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л. В. Громашевського. Київ, 2005. 42 с.
109. Гураль А. Л., Мариевский В. Ф., Сергеева Т. А. Эпидемиологические аспекты проблемы гепатитов В и С в Украине. *Збірник наукових праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика*, 2000. Київ. С. 56–60.
110. Комарова О. Н. Социальные, демографические и клиникопсихопатологические особенности учтенного контингента ВИЧ-инфицированных наркозависимых. *Вопросы ментальной медицины и экологии*. Москва-Павлодар. 2007. Т. XIII. № 3. С. 52–58.
111. Кузьминов В. Н., Еськова Л. И., Линский И. В., Гапонов К. Д. Распространение инъекционной наркомании, ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов среди инъекционных наркоманов Харьковской области (анализ медицинской статистики). *Червона стрічка*, 2001. № 2 (4). С. 6–14.
112. Савонова И. В. Опиийная наркомания, ассоциированная с вирусным гепатитом В и С (клинико-диагностический аспект). *Наркология*. 2005. № 12. С. 58–61.
113. Шахмарданов М. З., Надеждин А. В. ВИЧ-инфекция в практике нарколога эпидемиология, клиника, диагностика, лечение (I том). Москва.: Медпрактика-М, 2002. 504 с.
114. Волчкова Е. В., Лопаткина Т. Н., Сиволап Ю. П. [и др.]. Поражение печени в наркологической практике. Москва: Анахарсис, 2002. 90 с.
115. Шахмарданов М. З., Надеждин А. В. Парентеральные вирусные гепатиты в наркологической практике (в 2 т.). Москва: Медпрактика-М., 2002. 384 с.

116. Y.-F. Chan, L. Passetti, B. R. Garner [et al.] HIV Risk Behaviors: Risky Sexual Activities and Needle Use Among Adolescents in Substance Abuse Treatment. *AIDS and Behavior*. 2010. V. 14, № 4. P. 1090–1107.
117. Секамова С. М., Серов В. В., Танащук Е. Л. [и др.] Электронно–микроскопическое исследование печени при хроническом вирусном гепатите С в сочетании с алкогольной болезнью печени. *Архив патологии*. 1998. № 5. С. 52–58.
118. Silverman B. C., Kim A.Y., Freudenreich O. [et al.] Interferon-induced psychosis as a "psychiatric contraindication" to hepatitis C treatment: a review and case-based discussion. *Psychosomatics*. 2010. V. 51, № 1. P. 1-7.
119. Zeiler I., Langlands T., Murray J. M. [et al.] Optimal targeting of Hepatitis C virus treatment among injecting drug users to those not enrolled in methadone maintenance programs. *Drug Alcohol. Depend.* 2010. V. 10, № 3. P. 228–233.
120. Mateu-Gelabert P., Sandoval M., Meylakhs P. [et al.] Strategies to avoid opiate withdrawal: implications for HCV and HIV risks. *Int. J. Drug. Policy*. 2010. V. 21 (3). P. 179–185.
121. Мишнаевский А. Л. Поражение внутренних органов при опийной наркомании: автореф. дис. на соиск. научн. степени докт. мед. наук, спец. 14.00.45 «Наркология». Москва, 2001. 48 с.
122. Tennant F. Hepatitis C, B, D, and A: contrasting features and liver function abnormalities in heroin addicts. *J. Addict Dis.* 2001. № 20. P. 9–17.
123. Quaglio G., Lugoboni F., Mezzelani P. [et al.] Hepatitis vaccination among drug users. *Vaccine*. 2006. № 24. P. 2702–2709.
124. Серов В. В., Лапиш К. Морфологическая диагностика заболеваний печени. Москва: Медицина, 1989. 336 с.
125. Lok S. F., McMahon B. Chronic hepatitis B. AASLD Practice Guidelines *Hepatology*. 2007. V. 45, № 2. P. 507–539.
126. Fatemi Seyedeh Seddigheh Lipid profile comparison between opium addicts and non-addicts. *The Univ. Heart Ctr.* 2008. № 3. P. 169–172.
127. Seyedeh Seddigheh Fatemi Lipid Profile Comparison between Opium Addicts and Non-Addicts. *J Teh Univ Heart Ctr.* 2008. № 3. P. 169–172.
128. Овчаренко М.О. Опіюдна залежність: клініко-патогенетичні, епідеміологічні, патопсихологічні аспекти, методи лікування і профілактики: дис. ... доктора мед.наук : 14.01.17. Харків, 2013. 507 с.
129. Волкова Н.И., Верткин А.Л. Щитовидная железа: руководство для практического врача. Новосибирск : Эксмо, 2015. 128 с.
130. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Креминская В.М. Фундаментальная и клиническая тиреоидология: Учеб. Пособие. Москва: ОАО «Издательство «Медицина», 2007. 816 с.
131. Валдина Е.А. Заболевания щитовидной железы. Санкт-Петербург., 2000. 397 с.

132. Паньків В.І. Практична тиреоїдологія. – Донецьк: Заславський О.Ю., 2011. 223 с.
133. Чекаліна Н.І., Казаков Ю.М., Петров Є.Є. [та ін.] Сучасні уявлення про аутоімунний тиреоїдит: етіологія та патогенез. *Вісник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія»*. 2013. Т. 12, випуск 4(40). С. 229–232.
134. Дедов И.И., Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Классификация и общие подходы к диагностике заболеваний щитовидной железы. *Тиронет*. 2000. № 1. С 13–18.
135. Ajjan R.A. Detection of binding and blocking autoantibodies to the human sodium-iodide symporter in patients with autoimmune thyroid disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000. Vol. 85. P. 2020–2027.
136. Alnaqdy A., Al-Maskari M. Determination of the levels of anti-thyroid-stimulating hormone receptor antibody with thyroid peroxidase antibody in Omani patients with Graves' disease. *Med. Princ. Pract.* 2005. V. 14, N 4. P. 209–212.
137. Costagliola S. Delineation of the discontinuous-conformational epitope of a monoclonal antibody displaying full in vitro and in vivo thyrotropin activity. *Mol. Endocrinol.* 2005. Vol. 18. P. 3020–3034.
138. Львова О.А. [и др.] Изучение роли аутоантител к тиреоглобулину при экспериментальном аутоиммунном тиреоидите. *Медицинская иммунология*. 2003. Т.5, № 3–4. С. 259–260.
139. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Физиологические дозы йода и носительство антител к тиреоидной пероксидазе: открытое рандомизированное исследование. *Клиническая эндокринология*. 2004. Т. 50, №5. С. 3–7.
140. Исаева М.А. [и др.] Аутоантитела различных уровней специфичности и функциональности в патогенезе и диагностике аутоиммунных заболеваний щитовидной железы. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология*. 2007. Т. 3. С. 27–34.
141. Poncin S., Lengele B., Colin I.M. [et al.] Differential Interactions between Th1/Th2, Th1/Th3, and Th2/Th3 Cytokines in the Regulation of Thyroperoxidase and Dual Oxidase Expression, and of Thyroglobulin Secretion in Thyrocytes in Vitro. *Endocrinol.* 2008. V. 149. P. 1534–1542.
142. Аппельганс Т.В. Морфология узлов при аутоиммунном тиреоидите, концентрация макроглобулинов и антител к тиреоглобулину. *Медицинская иммунология*. 2005. Т. 7, № 2–3. С. 139.
143. Лухверчук Л.Н., Пивень Н.В. Изучение субклассов IgG, формирующих антитела к тиреопероксидазе и тиреоглобулину при различных формах гипотиреоза. *Медицинская иммунология*. 2003. Т. 5, № 3–4. С. 259.
144. Кузьмина Н.С. [и др.] Определение антител к тиреопероксидазе и тиреоглобулину при аутоиммунных заболеваниях щитовидной железы. *Медицинская иммунология*. 2001. Т. 3, № 2. С. 184.

145. Dorshkind K., Horseman D. The roles of prolactin, growth hormone, insulin-like growth factor-I, and thyroid hormones in lymphocyte development and function: insights from genetic models of hormone and hormone receptor deficiency. *Endocrin. Rev.* 2000. V. 21. P. 292–312.

146. Glinoe D. [et al.] Effects of L-Thyroxin administration, TSH-receptor antibodies and smoking on the risk of recurrence in Graves' hyperthyroidism treated with antithyroid drugs: a double-blind prospective randomized study. *Eur. J. Endocrinol.* 2001. Vol. 144. P. 475–483.

147. Колода Д.Е., Фадеев В.В. Антитела к рецептору тиреотропного гормона в диагностике и лечении болезни Грейвса-Базеда. *Проблемы эндокринологии.* 2005. Т. 51, № 2. С. 8–12.

148. Kawakami A., Eguchi K., Matsuoka N. [et al.] Thyroid-stimulating hormone inhibits Fas antigen-mediated apoptosis of human thyrocytes in vitro. *Endocrinol.* 1996. V. 137. P. 3163–3169.

149. Hiromatsu Y. [et al.] Functional Fas ligand expression in thyrocytes from patients with Graves' disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1999. Vol. 84. P. 2896–2902.

150. Arscott P.L. [et al.] Fas (APO-1, CD95)-mediated apoptosis in thyroid cells is regulated by a labile protein inhibitor. *Endocrinology.* 1997. Vol. 138. P. 5019–5027.

151. Giordano C., Stassi G., De Maria R. [et al.] Potential involvement of Fas and its ligand in the pathogenesis of Hashimoto's thyroiditis. *Science.* 1997. V. 275. P. 960–963.

152. Yanagisawa J., Takahashi M., Kanki H. et al. The molecular interaction of Fas and FAP-1: a tripeptide blocker of human Fas interaction with FAP-1 promotes Fas-induced apoptosis. *J. Biol. Chem.* 1997. V. 272. P. 8539–8545.

153. Булатова С. В. [и др.] Анализ возрастной динамики тиреоидных аутоантител. *Медицинская иммунология.* 2002. Т. 4, № 2 С. 192.

154. Кандроп В. И. [и др.] Антитиреоидные антитела и аутоиммунные заболевания щитовидной железы. *Проблемы эндокринологии.* 1997. № 3. С. 25–32.

155. Rapoport B., McLachlan S.M. Thyroid autoimmunity. *J. Clin. Invest.* 2001. V. 108, N. 4. P. 597–606.

156. Rodien P. [et al.] Antibody-dependent cell mediated cytotoxicity in autoimmune thyroid disease: relation to antithyroperoxidase antibodies. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996. Vol. 79. P. 2595–2600.

157. Vassart G., Dumont J.E. The thyrotropin receptor and the regulation of thyroid function and growth. *Endocr. Rev.* 1992. V. 13. P. 596–611.

158. Крайнова С. И. [и др.] Комплиментнезависимая антитиреоидная цитотоксичность сывороток с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы. *Проблемы эндокринологии.* 2004. Т. 50, № 5. С. 7–11.

159. Volpe R. Autoimmune diseases of the endocrine system. *CRC.: Boca Raton.* 1999. P. 51–72.

160. Volpe R. The immunomodulatory effects of anti-thyroid drugs are mediated via actions on thyroid cells, affecting thyrocyte-immunocyte signaling. *Curr. Pharmaceut. Desing.* 2001. Vol. 7. P. 451–460.
161. Белушкина Н. Н., Северин С. Е. Молекулярные основы патологии апоптоза. *Архив патологии.* 2001. № 1. С. 51–60.
162. Bretz J.D., Baker J.R. Apoptosis and autoimmune thyroid disease: following a TRAIL to thyroid destruction? *Clin. Endocrinol.* 2001. V. 55, N1. P. 1–11.
163. Zamai L. Natural killer (NK) cell-mediated cytotoxicity: differential use of TRAIL and Fas ligand by immature and mature primary human NK cells. *J. Exper. Med.* 1998. V. 188. P. 2375–2380.
164. Абрамова Н. А., Фадеев В. В. Консервативное лечение болезни Грейвса: принципы, маркеры рецидива и ремиссии. *Пробл. эндокринологии.* 2005. Т 51, № 6. С. 44–49.
165. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Фадеев В. В. Эндокринология: учебник. Москва: Медицина, 2000. 632 с.
166. Бузиашвили И. [и др.] Лечение токсического зоба. *Врач.* 2005. № 3. С. 32–36.
167. Мельниченко Г. А., Лесникова С. В. Стандартные подходы к лечению синдромов тиреотоксикоза и гипотиреоза. *J. Consilium Medicum, эндокринология.* 2000. Т. 2, № 5. С. 14–17.
168. Моргунова Т. Б., Фадеев В. В. Заместительная терапия гипотиреоза препаратами тиреоидных гормонов – один или два? *Проблемы эндокринологии.* 2005. Т. 51, № 1. С. 53–55.
169. Моргунова Т. Б., Фадеев В. В. Диагностика и лечение гипотиреоза. *Врач.* 2004. № 3. С. 26–27.
170. Моргунова Т. Б., Мануйлова Ю. А., Фадеев В. В. Медико-социальные аспекты заместительной терапии гипотиреоза: факторы, влияющие на качество жизни. *Клиническая и экспериментальная тиреоидология.* 2007. Т. 3, № 3. С. 12–24.
171. Петунина Н.А. Факторы прогноза консервативной терапии диффузного токсического зоба. *Врач.* 2005. № 3. С. 62–63.
172. Фадеев В.В. Актуальные проблемы диагностики и лечения гипотиреоза. *Врач.* 2005. № 3. С. 63–65.
173. Владимиров Ю. А., Арчаков А. К. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. Москва: Наука, 1972. 226 с.
174. Глебов А.Н., Зинчук В. В. Прооксидантно-антиоксидантное состояние организма при окислительном стрессе в условиях коррекции L-аргигин-НО-системы. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2006. Т. 141, № 4. С. 368–370.
175. Душкин М. И., Кудинова Е. Н., Шварц Я. Ш. Интеграция сигнальных путей регуляции липидного обмена и воспалительного ответа. *Цитокины и воспаление.* 2007. Т.6, №2. С. 18–25.

176. Попов С. С., Пашков А. Н., Шульгин К. К. [и др.] Интенсивность свободнорадикальных процессов и активность супероксиддисмутазы при хроническом алкогольном гепатите и применении препаратов, корректирующих уровень мелатонина. *Наркология*. 2014. №4. С. 62–66.
177. Старикова Е.Г. Молекулярные механизмы влияния окислительного стресса на белки-регуляторы апоптоза: дис. ... кандидата мед. наук: 14.00.16. Томск, 2008. 120 с.
178. Чивари С., Чаба И., Секей И. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения её в биологических материалах. *Лабораторное дело*. 1985. № 11. С. 16–18.
179. Ягода А.В., Смирнова О.В., Мосин В.И. Перекисное окисление липидов и некоторые механизмы повреждения и защиты гепатоцитов при хроническом гепатите и циррозе. *Терапевтический архив*. 1988. №2. С. 54–58.
180. Li S.Y., Wang X.G., Ma M.M. [et al.] Ginsenoside-Rd potentiates apoptosis induced by hydrogen peroxide in basilar artery smooth muscle cells through the mitochondrial pathway. *Apoptosis*. 2012. № 17(2). P. 113–120.
181. Luanpitpong S., Nimmannit U., Chanvorachote P. [et al.] Hydroxyl radical mediates cisplatin-induced apoptosis in human hair follicle dermal papilla cells and keratinocytes through Bcl-2-dependent mechanism. *Apoptosis*. 2011. № 16(8). P. 769–782.
182. Стальная И.Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот. *Современные методы в биохимии*. Москва: Медицина, 1977. С. 63–64.
183. Стальная И. Д., Гаришвили Т. Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты. *Современные методы в биохимии*. Москва: Медицина, 1977. С. 66– 68.
184. Grasselli E., Compalati A. D., Voci A. [et al.] Altered oxidative stress/antioxidant status in blood of alcoholic subjects is associated with alcoholic liver disease. *Drug and alcohol dependence*. 2014. Vol. 143. P. 112–119.
185. Chauhan S. S., Ojha S., Mahmood A. Modulation of lipid peroxidation and antioxidant defense systems in rat intestine by subchronic fluoride and ethanol administration. *Alcohol*. 2011. Vol. 45. № 7. P. 663–672.
186. Королюк М. А., Иванова Л. И., Майоров И.Г. [и др.] Метод определения активности каталазы. *Лабораторное дело*. 1988. № 1. С. 16–19.
187. Шувалова Е. П., Антонова Т. В., Барановская В. Б. Значение системы антиоксидантной защиты крови в адаптации к инфекционному процессу при вирусном гепатите В. *Терапевтический архив*. 1991. № 11. С. 47–49.
188. Щеглова Е. Л., Высокогорский В. Е., Индутный А. В., Воложанина Е. В. Активность ферментов антиоксидантной защиты в крови подростков при острой алкогольной интоксикации. *Наркология*. 2014. №10. С. 64–67.
189. Скакун Н.П. Роль перекисного окисления липидов в патогенезе заболеваний печени (обзор литературы). *Врачебное дело*. 1987. №10. С. 86–89.

190. Соловьева Н. В., Бажукова Т. А., Соловьев А. Г. Механизмы нарушения функций печени у больных с синдромом зависимости от алкоголя. *Наркология*. 2014. №12. С. 31–34.
191. Mallikarjuna K., Nishanth K., Hou C.W., [et al.] Effect of exercise training on ethanol-induced oxidative damage in aged rats. *Alcohol*. 2009. Vol. 42. № 3. P. 59–64.
192. Valkov M., Leibfritz D., Moncol J. [et al.] Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Biochemistry and Cell Biology*. 2007. № 39(1). P. 44–84.
193. Зенков Н. К., Ланкин В. З., Меньщикова Е. Б. Окислительный стресс. Биохимические и патофизиологические аспекты. Москва : Наука/Интерпериодика, 2001. 343 с.
194. Бычков Е. Н., Бородулин В. Б., Барыльник Ю. Б. [и др.] Длительность употребления наркотических препаратов как фактор изменения показателей белкового обмена и клеточного цитолиза. *Наркология*. 2014. №6. С. 56–63.
195. Михайлов М.А. Психопатология «первинтивной» интоксикации. *Вопросы наркологии*. 1991. №4. С. 14–18.
196. Патрикеева О. Н., Овчинников А. А., Кормилина О. М. Интоксикационные психозы у потребителей синтетических каннабиноидов. *Наркология*. 2015. №1. С. 41–44.
197. Альтшулер В. Б., Серова Л. А., Кравченко С. Л. [и др.] Церебральная атрофия у больных алкоголизмом в аспекте типологии заболевания. *Наркология*. 2014. №10. С. 17–27.
198. Гамалея Н. Б. Иммунопатология и иммунокоррекция у наркологических больных (сообщения 1). *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. – 2008. №1. С. 63–69.
199. Симонова А. В., Карабиненко А. А., Ганин Д. И. [и др.] Клинико-диагностическое значение комплексной оценки аутоиммунитета у пациентов с алкогольной и наркотической зависимостью. *Наркология*. 2011. № 7. С. 61–67.
200. Гамалея Н. Б., Соколов О. Ю., Золотарев Ю. А. [та ін.] Показатели эндогенной опиоидной системы при героиновой зависимости. *Вопросы наркологии*. 2010. № 4. С. 67–73.
201. Alonzo N. C. Opioids, immunology, and host defenses of intravenous drug abusers / N. C. Alonzo, B. M. Bayer // *Infect. Dis. Clin. North. Am.* – 2002. – V. 16, № 3. – P 553–569.
202. Гамалея Н. Б. Состояние иммунитета у больных алкоголизмом и наркоманиями / Н. Б. Гамалея, Т. А. Наумова // *Руководство по наркологии*. – 2003. – Т. 1. – С. 94–123.
203. Ледванова Т. Ю. Изменения электрофоретической подвижности и функциональной активности лимфоцитов крови у больных опийной наркоманией / Т. Ю. Ледванова, М. Ю. Ледванов, В. В. Фирстова // *Вопросы наркологии*. – 1998. – № 3. – С. 71–76.

204. IL-17 and IFN- γ expression in lymphocytes from patients with active tuberculosis correlates with the severity of the disease / J.O. Jurado, V. Pasquinnelli, I.B. Alvarez [et al.] // *Journal Leukocyte Biology*. – 2012. – V.91(6). – P. 991–1002.
205. IL-4 inhibits TGF- β -induced Foxp3⁺ T cells and, together with TGF- β , generates IL-9⁺ IL-10⁺ Foxp3(–) effector T cells / V. Dardalhon, A. Awasthi, H. Kwon [et al.] // *Natural Immunology*. – 2008. – V.9. – P. 1347–1355.
206. Paunicka K. Role of IFN- γ in the establishment of anterior chamber-associated immune deviation (ACAID)-induced CD8⁺ T regulatory cells / K. Paunicka, P.W. Chen, J.Y. Niederkorn // *Journal Leukocyte Biology*. – 2012. – V.91(3). – P. 475–483.
207. Kapoor A. Bacterial muramyl dipeptide (MDP) restricts human Cytomegalovirus replication via an IFN- β -dependent pathway / A. Kapoor, Y.H. Fan, R. Arav-Boger // *Scientific Reports*. – 2016. – V.6. – P. 20295.
208. Natural killer cell-produced IFN- γ and TNF- α induce target cell cytotoxicity through up-regulation of ICAM-1 / R. Wang, J.J. Jaw, N.C. Stutzman [et al.] // *Journal Leukocyte Biology*. – 2012. – V.91(2). – P. 299–309.
209. M. Barathan, K. Gopal, R. Mohamed [et al.] Chronic hepatitis C virus infection triggers spontaneous differential expression of biosignatures associated with T cell exhaustion and apoptosis signaling in peripheral blood mononucleocytes. *Apoptosis*. 2015. V. 20(4). P. 466–480.
210. Nikolova M., Liubomirova M., Iliev A. [et al.] Clinical significance of antinuclear antibodies, antineutrophil cytoplasmic antibodies and anticardiolipin antibodies in heroin abusers. *Isr. Med. Assoc. J.* 2002. V. 4, № 11. P. 908–910.
211. Thorpe L. E., Frederick M., Pitt J. [et al.] Effect of hard-drug use on CD4 cell percentage, HIV RNA level, and progression to AIDS-defining class C events among HIV-infected women. *J. Acquir Immune Defic. Syndr.* 2004. V. 37, № 3. P. 1423–1430.
212. Borner C., Warnick B., Smida M. [et al.] Mechanisms of opioid-mediated inhibition of human T-cell receptor signaling. *J. Immunol.* 2009. V. 183, № 2. P. 882–889.
213. Sacerdote P. Opioid-induced immunosuppression. *Curr. Opin. Support Palliat Care*. 2008. V. 2, №1. P. 14–18.
214. Stefano G. B., Kream R. Endogenous opiates, opioids, and immune function: evolutionary brokerage of defensive behaviors. *Semin Cancer Biol.* 2008. V. 18, № 3. P. 190–198.
215. Azarang A., Mahmoodi M., Rajabalian S. [et al.] T-helper 1 and 2 serum cytokine assay in chronic opioid addicts. *Eur. Cytokine Netw.* 2007. V. 18, № 4. – P. 210–214.
216. Ганнушкин П. Б. Клиника психопатий: их статика, динамика, систематика. Некоторые общие соображения и данные. Психология индивидуальных различий. Тексты / Под ред. Ю. Б. Гиппенрейтер, В. Я. Романова. Москва: Изд-во МГУ, 1982. С. 262–269.

217. Кербиков О. В. Избранные труды. Москва: Медицина, 1971. – 312 с.
218. Леонгард Карл Акцентуированные личности. Ростов-на-Дону: изд-во «Феникс», 2000. 544 с.
219. Личко А. Е., Битенский В. С. Подростковая наркология. Москва: Медицина, 1991. 304 с.
220. Шнайдер Курт Клиническая патопсихология / *Klinische Psychopathologie*. –14-е неизменное, с комментариями Герда Хубера и Гизеллы Гросс. Москва: Сфера, 1999. 139 с.
221. Овчаренко М. О. Електронно-мікроскопічні ознаки змін в тканині печінки у хворих з опіоїдною залежністю. *Український медичний альманах*. Т. 12. № 6 (додаток). 2009. С. 11–17.
222. Корошниченко Д. Н., Лінський І. В. Диференційна діагностика залежності від героїну та залежності від метадону. *Журнал психіатрії та медичної психології*. 2009. № 1 (21). С. 56–64.
223. Чередниченко Н. В., Альтшулер В. Б. Количественная оценка структуры и динамики патологического влечения к алкоголю у больных алкоголизмом. *Вопросы наркологии: научно-практический журнал*. 2008. № 2 . С. 74–78.
224. Яхин К. К., Менделевич Д. М. Клиническая и медицинская психология : Практическое руководство. Москва: Меднаука, 1998. 552 с.
225. Овчаренко М.О., Пінський Л. Л., Овчаренко Т. М. Динаміка площі перекисіндукованої хемілюмінограми у хворих на хронічний гепатит С, сполучений з опіоїдною залежністю. *Гастроентерологія*. 2010. Вип. 44. С. 339–344.
226. Böyum A. Isolation of mononuclear cells and granulocytes from human blood. *Scandinavian Journal of Clinical Laboratory Investigations*. 1968. № 97. P. 77–89.
227. Хейфец Л. Б., Абалакина В. А. Разделение форменных элементов крови человека в градиенте плотности верографин-фиколл. *Лабораторное дело*. 1973. № 10. С. 579–581.
228. Филатов А. В., Багурич П. С., Маркова Н. А. Исследование субпопуляционного состава лимфоцитов человека с помощью панели моноклональных антител. *Гематология и трансфузиология*. 1990. № 1. С. 16-19.
229. Сидорик Е.П., Баглей Е.А., Данко М.И. Биохемилюминесценция клеток при опухолевом процессе. Киев: Наук. думка, 1989. 219 с.
230. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва: Медиа Сфера, 2002. 312 с.
231. Попов С. С., Пашков А. Н., Шульгин К. К. [и др.] Интенсивность свободнорадикальных процессов и активность супероксиддисмутазы при хроническом алкогольном гепатите и применении препаратов, корригирующих уровень мелатонина. *Наркология*. 2014. №4. С. 62–66.

232. Старикова Е.Г. Молекулярные механизмы влияния окислительного стресса на белки-регуляторы апоптоза: дис. ... кандидата мед. наук: 14.00.16. Томск, 2008. 120 с.

233. Li S.Y., Wang X.G., Ma M. M. [et al.] Ginsenoside-Rd potentiates apoptosis induced by hydrogen peroxide in basilar artery smooth muscle cells through the mitochondrial pathway. *Apoptosis*. 2012. № 17(2) P. 113–120.

234. Luanpitpong S., Nimmannit U., Chanvorachote P. [et al.] Hydroxyl radical mediates cisplatin-induced apoptosis in human hair follicle dermal papilla cells and keratinocytes through Bcl-2-dependent mechanism. *Apoptosis*. 2011. № 16(8). P. 769–782.

АНОТАЦІЯ

Радченко Т.М., Сосін І.К., Овчаренко М.О., Мішиєв В.Д., Пінський Л.Л. Опіїдна залежність у жінок з коморбідною патологією щитоподібної залози.

У монографії проведене теоретичне узагальнення й визначене рішення важливої науково-практичної задачі сучасної наркології, що полягає в обґрунтуванні клініко-патогенетичних, патопсихологічних та імунологічних особливостей перебігу опіїдної залежності у жінок з коморбідною патологією щитоподібної залози.

Під спостереженням перебували 165 пацієнток віком від 18 до 45 років (середній вік $31,5 \pm 1,6$ років), у яких був низькопрогредієнтний (НП) варіант опіїдної залежності (ОЗ).

Встановлено, що в 44,85% пацієнток з НП перебігом ОЗ має місце коморбідна патологія щитоподібної залози (ЩЗ), а саме – хронічний автоімунний тиреоїдит (ХАІТ) з гіпотиреозом (ГТ). Частота виникнення псевдоабстинентного синдрому (ПАС) в пацієнток з НП перебігом ОЗ на тлі коморбідного ХАІТ і ГТ складає 63,5% та є в 2,14 рази більшою, ніж у жінок з НП перебігом ОЗ й відсутністю коморбідного ХАІТ і ГТ (29,7%).

Клінічні ознаки декомпенсованого ГТ (слабкість, депресія, зниження когнітивних функцій, млявість, сонливість тощо), наркозалежними жінками розцінюються як початок абстинентного синдрому, що спонукає їх до рецидивів вживання опіїдів. У різних стадіях формування ремісії інтенсивність патологічного потягу до опіїдів достовірно зростає від ранньої до пізньої абстиненції з поступовим зменшенням у періоді ремісії. ПАС представлений переважно суттєвими афективними та вегетативними розладами при менших проявах ідеаторних. У періоді ремісії має місце значне зростання показників ідеаторного компонента при збереженні провідної ролі афективного, водночас відбувається зменшення вегетативних проявів у періоді ранньої абстиненції. На всіх стадіях формування ремісії наявна найбільша інтенсивність усіх складових патологічного потягу до опіїдів серед хворих на ОЗ із демонстративними та найменша – у пацієнток з гіпертимними рисами. Визначена несприятлива динаміка афективних розладів у осіб з епілептоїдними типологічними особливостями та ідеаторних в осіб – з гіпертимними, залежно від стадій формування ремісії (у порівнянні з хворими на ОЗ з іншими особистісними характеристиками). У групі пацієнток з НП перебігом ОЗ й наявністю ХАІТ і ГТ патопсихологічні порушення, як в ранньому, пізньому абстинентних періодах, так і в періоді ремісії за такими ознаками як рівень тривоги, рівень невротичної депресії та рівень астенії, більш значні, порівняно з групою хворих на ОЗ з відсутністю коморбідної патології ЩЗ, а саме: ХАІТ і ГТ. Виразність патопсихологічних змін зростає при збільшенні тривалості опіїдної залежності та при наявній коморбідній патології щитоподібної залози – ХАІТ і ГТ.

Ендокринний, імунний і метаболічний статус пацієнток з НП перебігом ОЗ на тлі коморбідного ХАІТ і ГТ характеризується зниженням у сироватці крові гормонів T_3 , T_4 , ІЛ- 1β , коефіцієнта $CD4+/CD8+$, підвищенням тиреотропного гормону (ТТГ), антитиреопероксидази (АТПО), антитиреоглобуліну (АТГ), абсолютної кількості лейкоцитів та лімфоцитів, і лімфоцитів з фенотипом $CD3+$, $CD8+$ і $CD19+$, циркулюючих імунних комплексів (ЦК), γ -ІНФ, α -ІНФ, ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- α , спонтанної хемілюмінесценції (СХЛ), індукованої хемілюмінесценції (ІХЛ), площі хемілюмінограми, дієнових кон'югатів (ДК), малонового діальдигіду (МДА), активності каталази й супероксиддисмутази (СОД), при незмінених рівнях лімфоцитів з фенотипом $CD4+$ та $CD16+$. Ендокринний та імунний статус у пацієнток з НП перебігом ОЗ і відсутністю коморбідного ХАІТ і ГТ суттєвих розбіжностей з показниками групи здорових донорів не має.

Використання лівотироксину (від 50 до 150 мкг щодобово), як препарату замісної гормональної терапії, у комплексному лікуванні пацієнток з НП перебігом ОЗ і коморбідною патологією ЩЗ (ХАІТ і ГТ), зменшує частоту розвитку ПАС в 2,1 раза, знижує інтенсивність астенічних проявів та невротичної депресії, а також викликає позитивні зміни ендокринного, імунного й метаболічного статусу хворих. Під впливом лівотироксину в сироватці крові збільшується вміст гормонів T_3 й T_4 , і зменшується вміст ТТГ. Позитивні зміни імунного статусу мають прояв у зменшенні кількості лейкоцитів, лімфоцитів і їхніх популяцій з фенотипом $CD3+$, $CD4+$, $CD8+$ і $CD19+$, концентрацій ЦК, γ -ІНФ, α -ІНФ, ІЛ-6, ІЛ-8 і ФНП- α при підвищенні імунорегуляторного індексу $CD4+/CD8+$ та сироваткової концентрації ІЛ- 1β . Позитивні зміни метаболічного статусу під впливом замісної гормональної терапії мають прояв у зниженні показників хемілюмінесцентного світіння сироватки крові – СХЛ, ІХЛ, площі хемілюмінограми, а також у зменшенні концентрацій сироваткових метаболітів ПОЛ – ДК та МДА, і в зниженні в сироватці крові активності ключових ферментів системи АОЗ – каталази та СОД.

Розроблено спосіб прогнозування ПАС у пацієнток з НП перебігом ОЗ і коморбідними ХАІТ і ГТ, що включає лабораторні, клінічні та психологічні симптоми. Найбільш значну дискримінантну вагу за коефіцієнтом F мають: рівень ТТГ в сироватці крові, вміст вільного T_4 в сироватці крові, сумарний показник афективного компонента, вираженість астено-депресивного синдрому. Прогноз розвитку ПАС вважається достовірним ($p < 0,05$) у наступні 3 місяці після виписки зі стаціонару, якщо значення F1 (наявність ризику розвитку ПАС протягом 3 місяців після виписки зі стаціонару) є більшим, ніж F2 (відсутність ризику розвитку ПАС протягом 3 місяців після виписки зі стаціонару). Чутливість запропонованого способу складає 88,2%, специфічність – 74,6%, точність – 77,6 %.

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше встановлено, що в 44,85% пацієнток з НП перебігом ОЗ має місце коморбідний ХАІТ з ГТ, що стимулює розвиток ПАС. Частота виникнення ПАС у пацієнток з НП пере-

бігом ОЗ на тлі коморбідного ХАІТ і ГТ складає 63,5% і є в 2,14 рази більшою, ніж у пацієток з НП перебігом ОЗ та відсутністю коморбідного ХАІТ і ГТ.

Уперше встановлено, що клінічні ознаки декомпенсованого ГТ (слабкість, депресія, зниження когнітивних функцій, млявість, сонливість тощо), наркозалежними жінками розцінюються як початок абстинентного синдрому, що спонукає їх до рецидивів вживання опіоїдів.

Уперше вивчено тиреоїдний, імунний і метаболічний статус пацієток з НП перебігом ОЗ і коморбідними ХАІТ з ГТ. Показано, що на тлі дефіциту продукції щитоподібною залозою гормонів T_3 , T_4 та збиткової продукції ТТГ, у пацієток з НП перебігом ОЗ формується супресорний варіант імуннопатологічного стану, який є типовим для автоімунних процесів, має місце гіперпродукція ЦІК, γ -ІНФ, α -ІНФ, ІЛ-6, ІЛ-8, ФНП- α , активується ПОЛ і ферментативна система АОЗ.

Уперше для попередження розвитку ПАС у пацієток з НП перебігом ОЗ і коморбідними ХАІТ і ГТ в комплексній терапії використано фармакопрепарат лівотироксин (від 50 до 150 мкг щодобово), як препарату замісної гормональної терапії, що дозволило зменшити частоту розвитку ПАС в 2,1 рази, знизити інтенсивність астеничних проявів та невротичної депресії, а також викликати позитивні зміни ендокринного, імунного й метаболічного статусу хворих.

Уперше розроблено спосіб прогнозування ПАС у пацієток з НП перебігом ОЗ і коморбідними ХАІТ і ГТ, що включає лабораторні, клінічні та психологічні симптоми. Чутливість запропонованого способу складає 88,2%, специфічність – 74,6%, точність – 77,6 %.

Розроблено спосіб лікування пацієток з НП перебігом ОЗ і коморбідним ХАІТ і ГТ, з використанням у базисній терапії лівотироксину, що знижує в 2,1 рази частоту розвитку ПАС. Розроблено спосіб прогнозування розвитку ПАС у пацієток з НП перебігом ОЗ і коморбідним ХАІТ і ГТ.

Результати роботи використовуються в лікувальній практиці Луганського обласного наркологічного диспансеру (МОЗ України), Харківського обласного наркологічного диспансеру, Полтавського обласного наркологічного диспансеру, Львівського обласного наркологічного диспансеру, Закарпатського обласного наркологічного диспансеру, а також у лекційному курсі та при проведенні практичних занять на кафедрах психіатрії та наркології ДЗ «Луганський державний медичний університет» МОЗ України, Харківської медичної академії післядипломної освіти, Тернопільського державного медичного університету імені Данила Галицького, Київської медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, що підтверджено відповідними актами впровадження.

Основні наукові положення, висновки монографії були повідомлені та обговорені на науковому симпозіумі з міжнародною участю «Мозок та стрес» (Дніпропетровськ, 2015 р.), «Довженківські читання: попередження

залежності від психоактивних речовин як основа психічного здоров'я людини» (Харків, 2016), науковому симпозиумі з міжнародною участю «Когнітивні порушення при неврологічних, психічних та наркологічних захворюваннях» (Ужгород, 2016 р.), Національному конгресі неврологів, психіатрів та наркологів України «Неврологічна, психіатрична та наркологічна допомога в Україні: тенденції розвитку та сучасні виклики» (Харків, 2017 р.), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання розвитку системи громадського здоров'я України» (Ужгород, 2017р.), всеукраїнській науково-практичній конференції «Інфекційні хвороби в практиці лікаря-інтерніста: сучасні аспекти» (Суми, 2017), а також на засіданнях Луганського обласного товариства психіатрів і наркологів протягом 2014-2017 рр.

Ключові слова: опіїдна залежність, псевдоабстинентний синдром, коморбідна патологія щитоподібної залози.

ABSTRACT

Radchenko T.M., Sosin I.K., Ovcharenko M.O., Mishyev V.D., Pinskiy L.L.
Opioid dependence in women with comorbid pathology of the thyroid gland.

In the book the theoretical generalization and a certain solution of important scientific and practical tasks of modern narcology, which is the study of clinico-pathogenetic, pathopsychological and immunological features of the course of opioid dependence in women with comorbid pathology of the thyroid gland.

The study included 165 women aged 18 to 45 years (mean age of 31.5 ± 1.6 years) who was the LP OD.

It is established that 44.85% women with LP OD has comorbid thyroid pathology, namely AT&HT. The incidence of PAS in women with LP OD in the background of AT with HT is 63.5% and it is 2.14 times more than women with the LP OD and the lack of comorbid AT&HT (29,7%).

Drug-addicted women regarde clinical signs of decompensate HT (weakness, depression, loss of cognitive function, lethargy, drowsiness, etc) as the beginning of withdrawal symptoms that encourages them to relapse of opioid use. In various stages of forming remission the intensity of the pathological attraction to opioids significantly increased from early up to late period of withdrawal symptoms with a gradual reduction at remission period. FWS is represented mainly by significant affective and autonomic disorders at lower the manifestations of ideator disorders. In the period of remission has been a substantial growth of ideator disorders component while maintaining the leading role of the affective disorders, simultaneously there has been a decrease of autonomic manifestations in the early period of withdrawal symptoms. At all stages of the formation of remission is present the highest intensity of all components of the pathological attraction to opioids among patients with OD the demonstrative and the lowest is in patients with hypomanical features. It has been determined the unfavorable dynamics of affective disorders in persons with epileptoid typological features and associative disorders in hypomanical persons, depending on the stages of forming remission (compared

with OD patients with other personality characteristics). In the group of women suffering of the LP OD with AT & HT pathopsychological disorders were more significant, as in early, late withdrawal periods, as in the period of remission by such characteristics as level of anxiety, level of neurotic depression and the level of asthenia in comparison with group of patients with OD without thyroid diseases, namely AT & HT. The severity of pathopsychological changes increases with the duration of opioid dependence and presence comorbide thyroid diseases – AT & HT.

Endocrine, immune and metabolic status of women with the LP OD background comorbid AT & HT is characterized by a decrease in serum hormones T3, T4, IL-1 β , ratio CD4+/CD8+, increased TSH, ATPO, ATG, the absolute number of leukocytes and lymphocytes, lymphocytes with phenotype CD3+, CD8+ and CD19+, CEC, γ -IFN, α -IFN, IL-6, IL-8, TNF- α , SKHL, IHL, square chemiluminogenic, DK, MDA, activity of catalase and SOD, with unchanged levels of lymphocytes with the phenotype CD4+ and CD16+. Endocrine and immune status in women with LP OD and the lack of comorbide AT & HT significant differences with the indicators of the group of healthy donors has not.

The use of levothyroxine (50 to 150 micrograms daily) as the drug of hormone replacement therapy in the complex treatment of women with LP OD and comorbidly with thyroid disease (AT & HT), reduces the incidence of PWS in 2.1 times, reduces the intensity of the manifestations of asthenic and neurotic depression, and invokes positive changes in endocrine, immune and metabolic status of patients. Under the influence of levothyroxine in the blood serum increases the amount of hormones T3 and T4 and reduced TSH. Positive changes of immune status have manifested in the decrease in the number of leukocytes, lymphocytes and their populations with phenotype CD3+, CD4+, CD8+ and CD19+ concentrations, CEC, γ -IFN, α -IFN, IL-6, IL-8 and TNF- α with increasing immunoregulatory index CD4+/CD8+, and serum's concentrations of IL-1 β . Positive changes of metabolic status under the influence of hormone replacement therapy have a manifestation in reducing chemiluminescence glow serum - SKHL, IHL, square chemiluminogenic, and to reduce the concentrations of metabolites serum LP - DK and MDA, and decrease in serum activity of key enzymes of the antioxidant defense system of catalase and SOD.

It has been developed method for predicting of PWS in women with LP OD and comorbid AT & HT, which includes laboratory, clinical and psychological symptoms. The most significant discriminant weight ratio F: the level of TSH in the blood serum, the concentration of free T4 in serum, the overall affective component, the severity of asthenic-depressive syndrome. Forecast for the development of PWS is considered to be significant ($p < 0.05$) in the subsequent 3 months after discharge from hospital, if the value of F1 (risk of development of PWS within 3 months after discharge from the hospital) is more than F2 (no risk of development of PWS within 3 months after discharge from the hospital). The sensitivity of the proposed method is 88.2%, a specificity is of 74.6%, accuracy is 77.6%.

The scientific novelty of the obtained results. It was first established that 44.85% of women LP OD took place comorbid AT & HT, which stimulates the development of PWS. The incidence of PWS in women with LP OD in the background comorbid AT & HT is 63.5% and it was 2.14 times more than women with the LP OD and the lack of comorbid AT & HT.

It has been first established that the clinical signs of decompensated HT (weakness, depression, loss of cognitive function, lethargy, drowsiness, etc), drug-addicted women have regarded as the beginning of withdrawal syndrome that encourages them to relapse of opioid use.

It has been first studied thyroid, immune and metabolic status of women with the LP OD and comorbid AT & HT. It was shown that on the background of the lack of production of thyroid gland hormones T₃, T₄ and detrimental production of TSH in women with LP OD is formed suppressory immunopathological state, which is typical of autoimmune processes, there is a hyperproduction of the circulating immune complexes, γ -IFN, α -IFN, IL-6, IL-8, TNF- α , and activation the lipid peroxidation and system of antioxidant protection.

For the first time in the complex therapy used pharmacopoea levothyroxine (50 to 150 micrograms daily) as the drug of hormone replacement therapy, to prevent the development of PWS in women with LP OD and comorbid AT & HT; which reduced the incidence of PWS in 2,1 times, to reduce the intensity of the manifestations of asthenic and neurotic depression, and cause positive changes in endocrine, immune and metabolic status of patients.

For the first time developed a method for predicting of PAS in women with LP OD and comorbid AT & HT, which includes laboratory, clinical and psychological symptoms. The sensitivity of the proposed method is 88.2%, a specificity of 74.6%, accuracy – 77.6 %.

Practical significance of the obtained results. A method of treating women with LP OD and comorbid AT & HT, using the basic treatment of levothyroxine, which reduces to 2.1 times the incidence of PAS.

The results are used in medical practice Luhansk regional drug dispensary (Health Ministry of Ukraine), Kharkiv regional narcological dispensary, Poltava regional narcological dispensary, Lviv regional narcological dispensary, the Zakarpatye`s regional drug treatment clinic and in the lecture course and practical training at the departments of psychiatry and addiction se "Luhansk state medical University" health Ministry of Ukraine, Kharkiv medical Academy of postgraduate education, Ternopil state medical University named Danylo Galitsky, Kiev medical Academy of postgraduate education named after Shupyk, which is confirmed by corresponding certificates of implementation.

The main scientific positions, conclusions of the dissertation were announced and discussed at the scientific symposium with international participation "Brain and stress" (Dnipropetrovsk, 2015), "Dovzhenko readings: prevention of dependence on psychoactive substances as the basis of human mental health" (Kharkiv, 2016).), A scientific symposium with international participation "Cognitive im-

pairment in neurological, psychiatric and narcological diseases" (Uzhhorod, 2016), the National Congress of Neurologists, Psychiatrists and Narcologists of Ukraine "Neurological, Psychiatric and Narcological Aid in Ukraine: Development Trends and Modern Challenges "(Kharkiv, 2017), a scientific-practical conference with international participation "Topical Issues of the Development of the Public Health System of Ukraine "(Uzhhorod, 2017), the All-Ukrainian Scientific and Practical Conference "Infectious Diseases in the Practice of Internist: Modern Aspects"(Sumy, 2017), as well as at the meetings of the Luhansk Regional Society of Psychiatrists and Narcologists during 2014–2017.

Key words: opioid dependence, comorbid pathology, chronic autoimmune thyroiditis, hypothyroidism.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	3
ВСТУП	5
РОЗДІЛ 1. ОПІОЇДНА ЗАЛЕЖНІСТЬ І КОМОРБІДНА ПАТОЛОГІЯ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ Й ПЕЧІНКИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	7
РОЗДІЛ 2. МЕТА, МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	23
2.1. Об'єкт дослідження	23
2.2. Методи дослідження	28
РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ТА ПАТОПСИХО- ЛОГІЧНІ АСПЕКТИ НИЗЬКОПРОГРЕДІЄНТНОГО ПЕРЕБІГУ ОПІОЇДНОЇ ЗАЛЕЖНОСТІ В ПАЦІЄНТОК З КОМОРБІДНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ	34
3.1. Клініко-патогенетична роль гіпотиреозу в розвитку псевдоабстинентного синдрому при низько- прогресивному перебізі опіоїдної залежності в жінок	34
3.2. Клініко-психопатологічні та патопсихологічні аспекти опіоїдної залежності в жінок на різних стадіях формування ремісії, як предиктори рецидивів у хворих.	38
3.2.1. Динаміка патологічного потягу до опіоїдів відповідно до стадій формування ремісії та конституційно- типологічних особливостей хворих	38
3.2.2. Динаміка патопсихологічних змін у хворих на опіоїдну залежність на різних стадіях формування ремісії відповідно до віку	51
3.2.3. Динаміка патопсихологічних змін у хворих на різних стадіях формування ремісії відповідно до тривалості опіоїдної залежності та наявної коморбідної патології щитоподібної залози	54
РОЗДІЛ 4. ІМУННІ ТА МЕТАБОЛІЧНІ АСПЕКТИ НИЗЬКО- ПРО-ГРЕДІЄНТНОГО ПЕРЕБІГУ ОПІОЇДНОЇ ЗАЛЕЖНОСТІ В ЖІНОК З КОМОРБІДНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ	62
4.1. Імунний статус жінок з низькопрогресивним перебігом опіоїдної залежності та коморбідною патологією щитоподібної залози	62
4.2. Метаболічний статус жінок з низькопрогресивним перебігом опіоїдної залежності та коморбідною патологією щитоподібної залози	68

РОЗДІЛ 5. ЛІКУВАННЯ ЗАГОСТРЕНЬ НИЗЬКОПРОГРЕДІЄНТНОГО ПЕРЕБІГУ ОПІОЇДНОЇ ЗАЛЕЖНОСТІ В ЖІНОК З КОМОРБІДНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ	73
5.1. Вплив замісної гормональної терапії на частоту розвитку псевдоабстинентного синдрому і тиреоїдний статус наркозалежних пацієнток з коморбідною патологією щитоподібної залози	73
5.2. Вплив замісної гормональної терапії на імунний статус наркозалежних пацієнток з коморбідною патологією щитоподібної залози	78
5.3. Вплив замісної гормональної терапії на метаболічний статус наркозалежних пацієнток з коморбідною патологією щитоподібної залози	85
ГЛАВА 6. ПРОГНОЗУВАННЯ ЗАГОСТРЕНЬ НИЗЬКОПРОГРЕ-ДІЄНТНОГО ПЕРЕБІГУ ОПІОЇДНОЇ ЗАЛЕЖНОСТІ В ЖІНОК З КОМОРБІДНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ЩИТО-ПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ	91
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	105
ВИСНОВКИ	111
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	113
ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	114
АНОТАЦІЇ	131
ЗМІСТ	138

Наукове видання

Радченко Тетяна Миколаївна
Сосін Іван Кузьмич
Овчаренко Микола Олексійович
Мішиєв Вячеслав Данилович
Пінський Леонід Леонідович

**ОПОЇДНА ЗАЛЕЖНІСТЬ У ЖІНОК
З КОМОРБІДНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ**

Друкується в авторській редакції

Формат А5. Умов. друк. арк. 8,75.

**Редакційно-видавничий відділ
ХНМУ, пр. Науки, 4, м. Харків, 61022
izdatknmurio@gmail.com**