

Ю. В. Лященко, Л. М. Юр'єва

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ ПОРУШЕНЬ СНУ ПРИ ТРИВОЖНО-ДЕПРЕСИВНИХ РОЗЛАДАХ НЕВРОТИЧНОГО ТА ОРГАНІЧНОГО ҐЕНЕЗУ

Ю. В. Лященко, Л. Н. Юр'єва

Эффективность лечения нарушений сна при тревожно-депрессивных расстройствах невротического и органического генеза

Yu. Liashchenko, L. Yuryeva

The effectiveness of the treatment of sleep disturbances in anxiety-depressive disorders of neurotic and organic genesis

Порушення сну є однією з найчастіших скарг у хворих в загальномедичній практиці. Найбільша коморбідність дісомній помічена з тривожними і тривожно-депресивними розладами. Між ними виявлений двоспрямований взаємозв'язок, що свідчить про те, що порушення сну і тривожно-депресивні розлади можуть посилювати перебіг один одного, ускладнювати лікування і провокувати рецидив. Метою цього дослідження є оцінка ефективності лікування порушень сну у хворих на тривожно-депресивні розлади невротичного і органічного ґенезу. Для досягнення поставленої мети було досліджено 120 хворих на тривожно-депресивні розлади з порушеннями сну (60 хворих з розладами невротичного ґенезу і 60 — з розладами органічного ґенезу), які були розподілені на 4 групи залежно від ґенезу захворювання та схеми лікування. Оцінку динаміки корекції порушень сну проводили за допомогою клініко-психопатологічного методу, доповненого шкалою тяжкості інсомнії (Morin Ch.), методів описової та аналітичної статистики. Встановлено, що більш ефективним було комбіноване лікування (психофармакотерапія і психотерапія) порушень сну у хворих на тривожно-депресивні розлади невротичного і органічного ґенезу, порівняно з хворими, які отримували тільки фармакологічне лікування, спрямоване на корекцію основного захворювання. Отже, в лікуванні тривожно-депресивних розладів з порушеннями сну треба надавати особливу увагу корекції інсомнії.

Ключові слова: порушення сну, лікування, тривожно-депресивний розлад, органічний тривожний розлад

Нарушения сна являются одной из наиболее частых жалоб у больных в общемедицинской практике. Наибольшая коморбидность диссомний замечена с тревожными и тревожно-депрессивными расстройствами. Между ними выявлена двунаправленная взаимосвязь, что говорит о том, что нарушения сна и тревожно-депрессивные расстройства могут усугублять течение друг друга, затруднять лечение и провоцировать рецидив. Целью настоящего исследования является оценка эффективности лечения нарушений сна у больных тревожно-депрессивными расстройствами невротического и органического генеза. Для достижения поставленной цели было исследовано 120 больных тревожно-депрессивными расстройствами с нарушениями сна (60 больных с расстройствами невротического генеза и 60 — с расстройствами органического генеза), которые были распределены на 4 группы в зависимости от генеза заболевания и схемы лечения. Оценку динамики коррекции нарушений сна проводили с помощью клинико-психопатологического метода, дополненного шкалой тяжести инсомнии (Morin Ch. M.), методов описательной и аналитической статистики. Установлено, что более эффективным было комбинированное лечение (психофармакотерапия и психотерапия) нарушений сна у больных тревожно-депрессивными расстройствами невротического и органического генеза, в сравнении с больными, которые получали только фармакологическое лечение, направленное на коррекцию основного заболевания. Таким образом, в лечении тревожно-депрессивных расстройств с нарушениями сна необходимо уделять особое внимание коррекции инсомнии.

Ключевые слова: нарушение сна, лечение, тревожно-депрессивное расстройство, органическое тревожное расстройство

Sleep disturbance is one of the most frequent complaints of patients in general medical practice. The highest comorbidity of dysomnias was observed with anxiety and anxiety-depressive disorders. A bi-directional relationship has been found, suggesting that sleep disorders and anxiety-depressive disorders may aggravate each other, complicate treatment and provoke a relapse. The aim of this study was to evaluate the efficacy of the treatment of sleep disorders in patients with neurotic and organic anxiety-depressive disorders. In order to reach this goal 120 patients with anxiety-depressive disorders with sleep disorders (60 patients with disorders of neurotic genesis and 60 — with disorders of organic genesis), who were divided into 4 groups according to the genesis of the disorder and the treatment regimen, were studied. The evaluation of the dynamics of sleep disturbance correction was carried out using clinical and psychopathological methods supplemented by the Insomnia Severity Scale (Morin Ch. M.), descriptive and analytical statistical methods. It was found that combined treatment (psycho-pharmacotherapy and psychotherapy) of sleep disorders in patients with anxiety-depressive disorders of neurotic and organic genesis was more effective compared to patients who received only pharmacological treatment aimed at the correction of the underlying disease.

Key words: sleep disorder, treatment, anxiety-depressive disorder, organic anxiety disorder

Сьогодні порушення сну стали однією з провідних загальномедичних проблем. Це пов'язано з їх кількісним збільшенням і великим поширенням в популяції, складністю ґенезу, труднощами терапії та профілактики [1].

Розлади сну пов'язані з підвищенням рівня тривожності. Близьке розташування структур, що відповідають за регуляцію сну й емоційного стану, зумовлює високу коморбідність тривожних розладів і порушень сну. Також висока тривожність є одним із чинників хронічної інсомнії [2, 3].

Тривожні розлади в межах психічної патології спостерігаються при ендогенній, екзогенній і органічній патології. В одному з досліджень було виявлено, що у хворих з невротичними тривожними розладами достовірно вищими були показники «Інтегративного тесту тривожності» за шкалами «Емоційний дискомфорт» і «Соціальні реакції захисту». У хворих на тривожні органічні розлади достовірно вищими були показники за шкалами «Астенічний компонент тривоги» і «Тривожна оцінка майбутнього» [4].

Взаємозв'язок порушень сну з тривожними розладами відзначається, з одного боку, коли діссоннії можуть провокувати розвиток тривожних розладів, а з другого — коли початок тривожного розладу передую початку порушень сну. Скарги на проблеми, пов'язані зі сном, характерні для пацієнтів з усіма захворюваннями, що належать до групи тривожних розладів [5, 6].

Окрім того, безсоння було підтверджене як чинник ризику розвитку психічних розладів в майбутньому, де люди, які повідомляють про безсоння або погану якість сну, можуть піддаватися більш високому ризику рецидиву депресії протягом усього життя [7—9].

Однак, незважаючи на міцний взаємозв'язок між тривожно-депресивними розладами і порушеннями сну, що їх супроводжують, а так само те, що вони можуть взаємно погіршувати перебіг один одного і провокувати рецидив, уваги корекції розладів сну при цих захворюваннях надається недостатньо.

Мета дослідження: оцінка ефективності лікування порушень сну у хворих на тривожно-депресивні розлади різного генезу з порушеннями сну.

Досліджено 120 хворих на тривожно-депресивні розлади різного генезу (60 хворих із розладами невротичного генезу та 60 хворих — із розладами органічного генезу), які відповідно до застосованої схеми лікування були розподілені на 4 групи (рис. 1).

Основними групами з досліджуваним варіантом медичного втручання (психофармакотерапія + психотерапія) були група 1 та група 3, а групами порівняння/контролю зі стандартним підходом до лікування — відповідно групи 2 та 4 (психофармакотерапія). Розподіл хворих на основну групу та групу контролю був випадковим, завдяки чому забезпечувалася рандомізація.

Кожен хворий був обстежений у динаміці 4 рази: 1 обстеження — первинний огляд на початку лікування; 2 обстеження — після двох тижнів лікування від початку лікування; 3 обстеження — через місяць

від початку лікування; 4 обстеження — через 3 місяці від початку лікування.

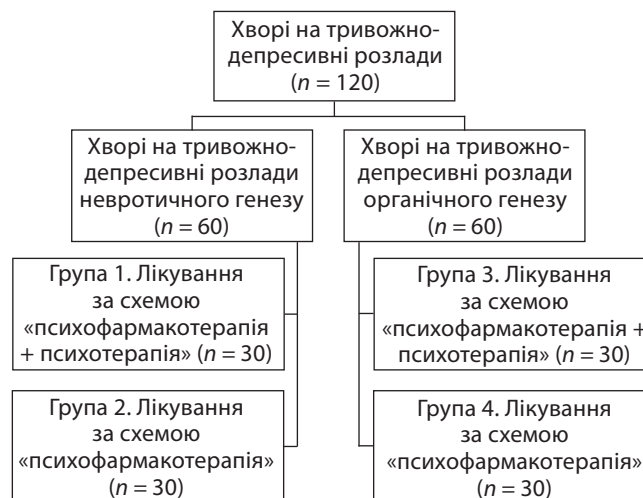


Рис. 1. Розподіл хворих на групи дослідження

Досліджування проводили за допомогою клініко-психопатологічного методу, який був доповнений психометричною шкалою тяжкості інсомнії Ch. Morin [10], методів описової та аналітичної статистики [11].

Статистичне оброблення результатів дослідження проводили за допомогою персонального комп'ютера з використанням програмних продуктів Microsoft Excel (Microsoft Office 2016 Professional Plus, Open License 67528927), STATISTICA 6.1 (StatSoftInc., серійний № AGAR909E415822FA) та MedCalc Statistical Software trial version 20.009 (MedCalc Software bvba, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2021).

Групи не мали істотних відмінностей за характеристиками ($p > 0,05$), окрім віку, але ці розбіжності не є перешкодою для порівняння груп, оскільки між основними та їх контролями розбіжностей виявлено не було ($p > 0,05$) (табл. 1).

Таблиця 1. Загальні характеристики обстежених хворих

Характеристики	Усі обстежені	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4	p
Загальна кількість, n (%)	120 (100,0)	30 (25,0)	30 (25,0)	30 (25,0)	30 (25,0)	—
Стать, n (%)						
жінки	100 (83,3)	24 (80,0)	25 (83,3)	26 (86,7)	25 (83,3)	0,923
чоловіки	20 (16,7)	6 (20,0)	5 (16,7)	4 (13,3)	5 (16,7)	
Сімейний стан, n (%)						
одинаки	38 (31,7)	10 (33,3)	10 (33,3)	13 (43,3)	5 (16,7)	0,166
у шлюбі	82 (68,3)	20 (66,7)	20 (66,7)	17 (56,7)	25 (83,3)	
Освіта, n (%)						
вища	106 (88,3)	27 (90,0)	26 (86,7)	25 (83,3)	28 (93,3)	0,655
середня спеціальна	14 (11,7)	3 (10,0)	4 (13,3)	5 (16,7)	2 (6,7)	
Місце проживання, n (%)						
місто	114 (95,0)	28 (93,3)	28 (93,3)	28 (93,3)	30 (100)	0,551
село	6 (5,0)	2 (6,7)	2 (6,7)	2 (6,7)	0 (0)	
Епізод, n (%)						
первинний	98 (81,7)	28 (93,3)	23 (76,7)	22 (73,3)	25 (83,3)	0,197
повторний	22 (18,3)	2 (6,7)	7 (23,3)	8 (26,7)	5 (16,7)	

Примітка: p — розбіжності між групами за критерієм χ^2 Пірсона

Оцінку тяжкості безсоння у обстежених хворих проводили за індексом тяжкості інсомнії (ITI) — Insomnia Severity Index (ISI), який був розроблений і валідизований (чутливість тесту — 86,1 %, специфічність тесту — 87,7 %) Ch. Morin і співавт. та дає змогу оцінити характер, тяжкість та вплив безсоння [10].

Обстежені пацієнти зазначили, що протягом місяця перед початком лікування переважна більшість з них мали тяжкі проблеми із засипанням (72,5 % серед усіх обстежених пацієнтів), із переривчастим сном (62,5 %), з надто раннім пробудженням (51,7 %), 82,5 % були незадоволені сном, відчували неабиякий вплив проблем зі сном на звичайну працездатність (82,5 %) і якість життя (55,8 %) та дуже хвилювалися через це (66,7 %).

Щодо розбіжностей між групами під час відповідей на запитання ITI при 1-му обстеженні, спостерігалися розбіжності між групами ($p < 0,01$) у відповідях на запитання щодо проблем занадто раннього пробудження, впливу проблем зі сном на якість життя, стурбованості щодо проблеми зі сном (більші — у групах хворих з порушеннями органічного ґенезу), ступеню задоволеності сном (вища — у групах хворих з порушеннями невротичного ґенезу).

На початковому етапі спостереження за пацієнтами тяжкість інсомнії становила 21,0 (19,0; 21,0) балів в середньому, що відповідало середній тяжкості клінічного безсоння у 93,3 % пацієнтів (табл. 2; рис. 2, 3).

Таблиця 2. Рівень тяжкості інсомнії за опитувальником ITI Morin (середні бали)

Me (25 %; 75 %)	Усі обстежені	Група 1	Група 2	Група 3	Група 4	p
До лікування	20,0 (17,0; 21,0)	19,0 (17,0; 20,0)	17,0 (16,0; 20,0)	21,0 (19,0; 21,0)	20,0 (18,0; 21,0)	$p < 0,001$ $p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} < 0,001$
Через 2 тижні після лікування	13,0 (12,0; 14,0)	12,0 (11,0; 13,0)	14,0 (12,0; 14,0)	12,0 (12,0; 13,0)	13,0 (12,0; 14,0)	$p < 0,001$ $p_{1-2} = 0,007$ $p_{2-3} = 0,043$
Через місяць після лікування	6,0 (4,0; 7,0)	3,0 (2,0; 5,0)	6,0 (6,0; 7,0)	5,5,0 (3,5,0; 6,0)	7,0 (6,0; 8,0)	$p < 0,001$ $p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$
Через 3 місяці після лікування	3,0 (2,0; 4,0)	2,0 (1,0; 3,0)	3,0 (3,0; 4,0)	2,0 (2,0; 3,0)	5,0 (4,0; 6,0)	$p < 0,001$ $p_{1-2} = 0,012$ $p_{1-4} < 0,001$ $p_{3-4} < 0,001$
p*	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	< 0,001	—

Примітки. p — розбіжності між групами за непараметричним дисперсійним аналізом Краскела — Уолліса (KW-H); При виявленні розбіжностей за дисперсійним аналізом проведено попарні порівняння за критерієм Дана: p_{1-2} — між 1-ю та 2-ю групою; p_{1-3} — між 1-ю та 3-ю групою; p_{1-4} — між 1-ю та 4-ю групою; p_{2-3} — між 2-ю та 3-ю групою; p_{2-4} — між 2-ю та 4-ю групою; p_{3-4} — між 3-ю та 4-ю групою; p* — розбіжності за непараметричним дисперсійним аналізом ANOVA Фрідмана для повторних вимірів

Найбільші загальні бали за тестом ITI перед лікуванням були у хворих 3-ї групи, що суттєво перевищували відповідні показники у 1-й та 2-й групах ($p \leq 0,001$). У 3-й групі на початковому етапі була найбільша частка хворих (23,3 %) із клінічним тяжким безсонням. Треба зазначити, що у групах хворих з порушеннями невротичного ґенезу тяжких форм інсомнії взагалі не було, реєструвалося переважно безсоння середньої тяжкості. Вже через 2 тижні після лікування у більшості з обстежених (83,3 %) визначалося незначне, нижче порогового рівня безсоння.

У цей період найвищі середні бали тяжкості інсомнії були зафіксовані у 2-й групі обстеження, що суттєво перевищували показники у 3-й та 1-й групах обстеження ($p < 0,05$). Це вказує на перевагу використаного у 1-й групі комбінованого підходу до лікування. Ця перевага простежувалася і через один та три місяці після лікування, коли у 1-й групі визначалися статистично суттєво нижчі показники порівняно з 2-ю, а в 3-й — статистично суттєво нижчі порівняно з 4-ю групою ($p < 0,05$) (див. табл. 2).

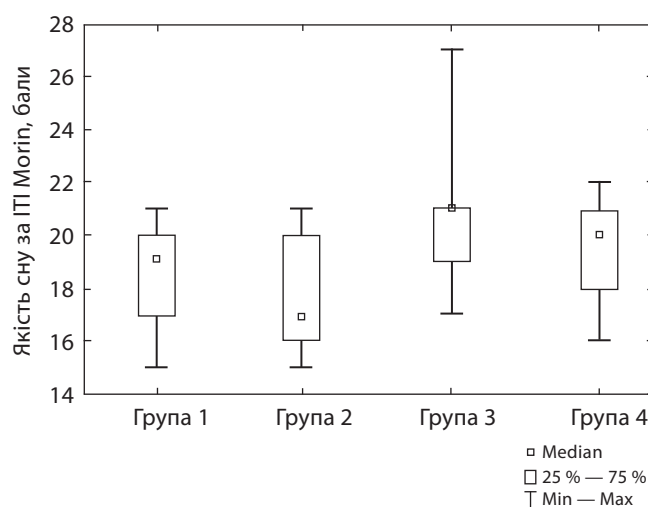


Рис. 2. Оцінка якості сну за опитувальником ITI Morin при першому обстеженні пацієнтів до лікування (середні бали — медіана, міжквартильний розмах та мінімальна і максимальна величини)

Під час останнього обстеження залишилося лише 3,3 % пацієнтів із 3-ї групи, що мали незначне безсоння, у решті спостерігалася нормалізація сну. Найменші середні бали тяжкості інсомнії визначалися у 1-й та 3-й групах.

Відповідно до рекомендацій Ch. Morin та співавт. щодо визначення клінічної значущості зменшення тяжкості інсомнії, за головний (первинний) критерій ефективності терапії брали зниження показника ITI на 8 балів та більше порівняно з показником перед початком лікування. Відсутність відповіді на лікування фіксувалася при зниженні показника ITI менш ніж на 8 балів порівняно з показником перед початком лікування.

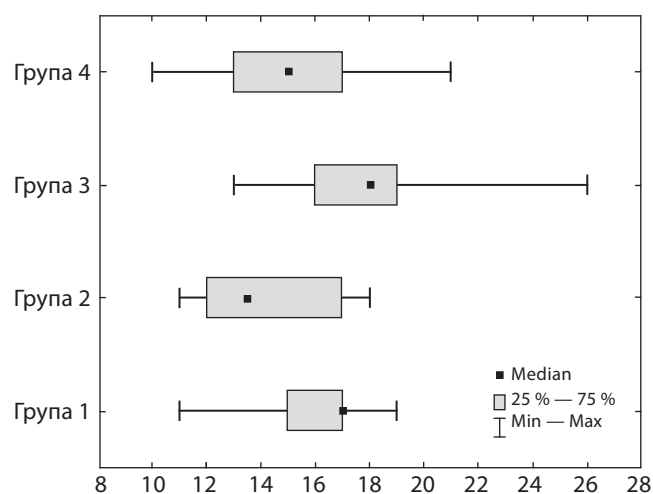


Рис. 3. Ефективність терапії за опитувальником ITI Morin при 4-му обстеженні пацієнтів після 3-х місяців лікування порівняно з початковими даними

Згідно з отриманими даними, за весь період лікування — в усіх обстежених отримана клінічна ефективність використаних підходів, оскільки в усіх пацієнтів тяжкість інсомнії зменшилася більше ніж на 8 балів, в середньому — на 16,0 (14,0; 18,0) балів. У 1-й групі наприкінці спостереження показник зменшився в середньому на 17,0 (15,0;

17,0) балів, що статистично значущо ($p = 0,043$) перевищувало відповідний показник 2-ї групи — 13,5 (12,0; 17,0) балів; у 3-й групі — 18,0 (16,0; 19,0) балів, що суттєво перевищувало ($p < 0,001$) відповідний показник 4-ї групи — 15,0 (13,0; 17,0) балів (див. рис. 3).

Ефективність терапії та перевага застосування комбінованого підходу простежувалися вже через 2 тижні від початку лікування — зменшення середньої оцінки тяжкості інсомнії у 1-й групі становило 7,0 (6,0; 7,0) балів, тоді як у 3-й — 4,0 (3,0; 5,0) бали зі статистично значущими розбіжностями між ними ($p < 0,001$); між 3-ю та 4-ю групами статистично значущих розбіжностей не виявлено, однак у 3-й групі спостерігалася більш інтенсивне зниження показника ITI — 8,0 (6,0; 9,0) балів проти 6,0 (5,0; 8,0) балів відповідно. Суттєве переважання ефективності в обох групах комбінованого лікування «психофармакотерапія + психотерапія» проти ізолюваного «психофармакотерапія» відбулося через місяць після початку терапії: 1-а група порівняно з 2-ю — 15,0 (13,0; 16,0) балів та 11,0 (10,0; 14,0) балів ($p < 0,001$); 3-я група порівняно з 4-ю — 15,5 (13,0; 17,0) балів та 12,5 (10,0; 14,0) балів ($p < 0,001$).

За результатами однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA повторних вимірів (табл. 3, рис. 4), визначено, що спостерігаються два джерела варіабельності індексу тяжкості інсомнії — рівні вимірювань на різних етапах (динаміка) та змінна схеми лікування (група спостереження).

Ступінь впливу використаних підходів до лікування (групи спостереження) на змінність тяжкості інсомнії становить $\eta^2 = 20,19\%$ ($p < 0,001$); часового фактора — $\eta^2 = 95,8\%$ ($p < 0,001$), а спільного впливу схеми лікування та часу лікування — $\eta^2 = 22,67\%$ ($p < 0,001$), що вказує на ефективність використаного підходу до лікування та його прояв через певний період часу.

Щодо терміну, коли спостерігається найбільший ступінь впливу групового фактора, то вплив терапії — найбільший через місяць після лікування — 29,11 %.

Таблиця 3. Результати ANOVA повторних вимірів впливу схеми лікування (групи дослідження) на індекс тяжкості інсомнії у обстежених хворих

Джерела варіабельності	Сума квадратів SS	df (ступінь свободи)	Середні квадрати MS	F (критерій Фішера)	p	η^2 (ступінь впливу)
Вільний член	48060,02	1	48060,02	7686,511	< 0,001	98,51
Група	183,44	3	61,15	9,780	< 0,001	20,19
Похибка	725,29	116	6,25	—	—	—
Динаміка ITI	19043,81	3	6347,94	2648,752	< 0,001	95,8
Група × ITI	244,44	9	27,16	11,333	< 0,001	22,67
Похибка	834,01	348	2,40	—	—	—

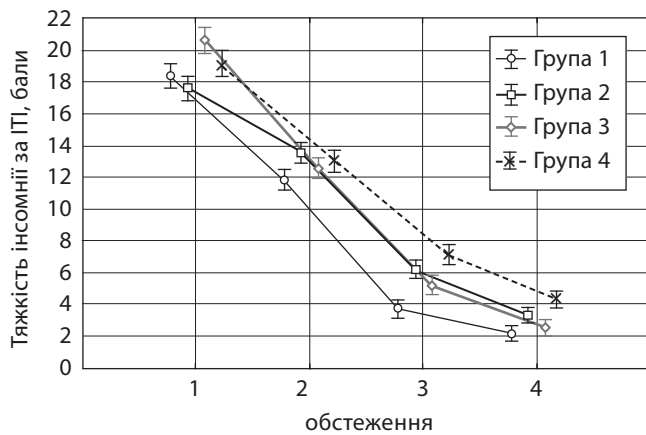


Рис. 4. Динаміка тяжкості інсомнії за опитувальником ITI Morin (бали) на різних етапах лікування у обстежених хворих за групами дослідження (М та 95 % ДІ — середня арифметична та 95 % довірчий інтервал)

Отже, можна зазначити суттєвий вплив комбінованого лікування на зниження важкості інсомнії.

За результатами проведеного дослідження встановлено, що комбінована терапія порушень сну при тривожно-депресивних розладах є більш ефективною. З огляду на двоспрямований зв'язок цих розладів, під час лікування варто застосовувати комплексний підхід та особливу увагу треба надавати безпосередньо корекції порушень сну.

Список літератури

1. Михайлов Б. В., Кудинова Е. И. Клиника, диагностика, принципы терапии нарушений сна // Украинский журнал «Чоловіче здоров'я, гендерна та психосоматична медицина». 2017. № 1—2(5). URL: http://ujmh.org/pdf/1-2_2017/16.pdf.
2. Пчелина П. В., Полуэктов М. Г. Расстройства сна и тревога // Эффективная фармакотерапия. Неврология. Спецвыпуск «Сон и его расстройства — 5». 2017. Т. 35. С. 32—40. URL: https://umedp.ru/articles/rasstroystva_sna_i_trevoga.html.
3. Sleep and mental disorders: A meta-analysis of polysomnographic research / Baglioni C., Nanovska S., Regen W., Spiegelhalder [et al.] // Psychol Bull. 2016. Vol. 142(9). P. 969—990. DOI: <https://doi.org/10.1037/bul0000053>.
4. Марута Н. О., Панько Т. В. Особенности диагностики и терапии тревожных расстройств невротического та органического генеза // Украинский вестник психоневрологии. 2013. Т. 21, вып. 1 (74). С. 75—82. URL: <https://uvnpn.com.ua/upload/iblock/ead/eadadd2e6f00ebfc9b776be845e45d37.pdf>.
5. Нарушения сна при тревожных и тревожно-депрессивных расстройствах / Г. В. Ковров, М. А. Лебедев, С. Ю. Палатов [и др.] // Медицинское обозрение. 2015. № 10. С. 530. URL: https://www.rmj.ru/articles/obshchie-stati/Narusheniya_sna_

pri_trevoghnyh_i_trevoghno-depressivnyh_rasstroystvah/#ix-zz75gCRT8WD.

6. Subjective and Objective Sleep Quality Modulate Emotion Regulatory Brain Function in Anxiety and Depression / Klumpp H., Roberts J., Kapella M. C. [et al.] // *Depress Anxiety*. 2017. Vol. 34(7). P. 651—660. DOI: <https://doi.org/10.1002/da.22622>.

7. Dolsen M. R., Asarnow L. D., & Harvey A. G. Insomnia as a Transdiagnostic Process in Psychiatric Disorders // *Current Psychiatry Reports*. 2014. Vol. 16 (9). P. 471. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11920-014-0471-y>.

8. Laudon M., & Frydman-Marom A. Therapeutic Effects of Melatonin Receptor Agonists on Sleep and Comorbid Disorders // *International Journal of Molecular Sciences*. 2014. Vol. 15(9). P. 15924—15950. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms150915924>.

9. Prevalence and Predictors of Prescription Sleep Aid Use among Individuals with DSM-5 Insomnia: The Role of Hyperarousal / Pillai V., PhD, Cheng P., PhD, Kalmbach D. A. [et al.] // *Sleep*. 2016. Vol. 39(4). P. 825—832. DOI: <https://doi.org/10.5665/sleep.5636>.

10. Morin Ch. M., Belleville G., Bélanger L., Ivers H. The Insomnia Severity Index: psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response. *Sleep*. 2011. Vol. 34(5). P. 601—608. DOI: [10.1093/sleep/34.5.601](https://doi.org/10.1093/sleep/34.5.601).

11. Гржибовский А. М., Иванов С. В., Горбатова М. А. Сравнение количественных данных трех и более парных выборок с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS: параметрические и непараметрические критерии // *Наука и Здравоохранение*. 2016. № 5. С. 5—29. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sravnenie-kolichestvennyh-dannyh-treh-i-bolee-parnyh-vyborok-s-ispolzovaniem-programmnogo-obespecheniya-statistica-i-spss/viewer>.

Надійшла до редакції 27.07.2021

ЛЯЩЕНКО Юлія Вікторівна, аспірант кафедри психіатрії, наркології та медичної психології Дніпровського державного медичного університету (ДДМУ), м. Дніпро, 49044, Україна; e-mail: julialyschenko@i.ua

ЮР'ЄВА Людмила Миколаївна, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри психіатрії, наркології та медичної психології ДДМУ, м. Дніпро, Україна; e-mail: lyuryeva@teleport.com

LIASHCHENKO Yuliia, Postgraduate Student of Department of Psychiatry, Narcology and Medical Psychology of Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: julialyschenko@i.ua

YURYEVA Lyudmyla, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department of Psychiatry, Narcology and Medical Psychology of Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: lyuryeva@teleport.com