

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧНЕ ОБСТЕЖЕННЯ ПАЦІЄНТІВ З НЕДИФФЕРЕНЦІЙОВАНОЮ РОЗУМОВОЮ ВІДСТАЛІСТЮ

**А.М. Бичкова, Н.А. Афанасьєва, Е.В. Дубровська, Е.І. Пацкун, Н.О. Зімак- Закутняя,
С.Ю. Логуш, А.М. Кучеренко, Н.В. Грищенко, Л.А. Лівшиц**

Представлені результати клініко-генеалогічного, цитогенетичного та молекулярно-генетичного дослідження 113 пацієнтів з 96 родин із різними формами розумової відсталості з України, яке проводилося в рамках міжнародного проекту CHERISH 7-ої рамкової програми. За результатами цитогенетичного дослідження, а також MLPA-аналізу субтеломерних ділянок та CGH-скринінгу виявлено геномні реорганізації у 28 пацієнтів із різними клінічними фенотипами. Отримані результати свідчать про високу генетичну гетерогенність спадкових форм розумової відсталості.

Ключові слова: розумова відсталість, клініко-генеалогічне дослідження, молекулярно-генетичне дослідження, геномна перебудова

MOLECULAR GENETIC STUDY OF PATIENTS WITH NON-DIFFERENTIATION MENTAL RETARDATION

**A. Bychkova, N. Afanasjeva, E. Dubrovskaya, E. Patskyn, N. Zymak-Zakytnaya,
S. Logysh, A. Kycherenko, N. Grischenko, L. Livshits**

The results of clinical, genealogical, cytogenetic and molecular genetic studies of 113 patients from 96 families with different forms of mental retardation from Ukraine are presented. Genome rearrangements were found in 28 patients with different clinical phenotypes using cytogenetic analysis, MLPA analysis of subtelomeric regions and array CGH screening. Obtained results show the strong genetic heterogeneity of hereditary forms of mental retardation.

Keywords: mental retardation, clinical genealogical study, molecular genetics study, genome rearrangement

УДК 616.8-008

І.В. Лазебник

ТРИВОЖНІ РОЗЛАДИ, ГІПЕРВЕНТИЛЯЦІЯ, МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ X

Український науково-дослідний інститут соціальної й судової психіатрії та наркології МОЗ України

Ключові слова: психосоматичні розлади, тривожні розлади, метаболічний синдром X

Вступ

Багато дослідників пояснюють появу деяких симптомів метаболічного синдрому X та тривоги наявністю гіпервентиляційного синдрому (В.К. Бутейко, М.М. Бутейко, Richard O. Cannon, Paolo G. Camici, Stephen E. Epstein, та інш.), який можна об'єктивізувати завдяки встановленню зниження парціального тиску вуглекислого газу в крові чи альвеолярному повітрі під час загострення симптоматики. Так N. P. Lewis, S. J. Hutchison, N. Willis, A. H. Henderson в своєму дослідженні (1991) виявили зв'язок розвитку метаболічного синдрому з гіпервентиляційним синдромом, гіпервентиляційна проба викликала в них кардіоішемічні зміни на ЕЕГ, характерні для стенокардії напруги.

Гіпервентиляція супроводжується глибокими метаболічними змінами, які проявляються в газовому алкалозі і метаболічному ацидозі. Змінення основних констант гомеостазу викликає поліорганні і полісистемні клінічні порушення: серцево-судинні, шлунково-кишкові, сечостатеві, багато численні порушення з боку центральної та периферичної нервової системи, м'язів. Виникає спазм судин та пролонгована вазоконстрикція. Олужнення крові та мозкової тканини призводить до того, що спорідненість гемоглобіну до кисню збільшується, погіршується дисоціація окси-гемоглобіну, тобто відщеплення кисню від гемоглобіну відбувається з великими труднощами. І навіть при наявності в крові достатньої кількості кисню гемоглобін міцно утримує його і ускладнює перехід до тканин мозку.

Зазначеними зрушеннями кислотно-основного стану пояснюються багато в чому і неспецифічні електрокардіографічні відхилення (переважно в грудних

відведеннях) в клініці, невротичних і псевдоневротических станів: спонтанні добові коливання векторів QRS і Г у межах фізіологічних показників (відповідно до змін афективного статусу хворих), інверсія позитивного зубця Т, депресія сегмента ST і в ряді випадків транзиторні порушення серцевого ритму (аж до мерехтіння передсердь) на висоті емоційної гіпервентиляції. Аналогічні електрокардіографічні порушення відзначаються у цих хворих і після виконання тесту з гіпервентиляції (швидких форсованих вдихів з короткими видихами протягом 30-45 с). Позитивні результати проби з гіпервентиляції і негативні - тесту з дозованим фізичним навантаженням дозволяють думати про психогенний характер електрокардіографічних зрушень. Попередній прийом транквілізаторів перешкоджає зсуву сегмента ST донизу і негативізації зубців Т, що також може бути використано для диференціації електрокардіографічних змін, зумовлених гіпервентиляцією або органічним ураженням серцевого м'яза.

Розуміння ролі емоційного фактора у виникненні та прогресуванні соматичних розладів, а також протилежний процес – виникнення розладів психоемоційної сфери як відповідь на гостре чи хронічне захворювання внутрішніх органів, набуває особливої важливості на сучасному етапі, коли відбувається збільшення частоти межових нервово-психічних розладів у всьому світі. Особливо від цього страждають хворі на хронічні захворювання, які потребують тривалої кваліфікованої медичної допомоги та медикаментозної терапії. В цілому кожен момент психогенні симптоми виявляються у 50% (!) населення. Протягом же всього свого життя з ними стикаються 80-95% пацієнтів, тобто

практично кожна доросла людина знайома з такими симптомами.

Метою дослідження було визначення клініко-психопатологічних особливостей тривожних розладів у пацієнтів з МСХ для підвищення ефективності надання медичної допомоги цій категорії хворих шляхом подальшого удосконалення якості діагностики, лікування та реабілітації.

Матеріал і методи дослідження. Об'єктом дослідження були тривожні розлади у 306 пацієнтів віком від 19 до 79 років, які перебували на стаціонарному лікуванні у Національному науковому центрі «Інститут кардіології ім. М.Д. Стражеско» АМН України і у профільних відділеннях ДКЛ №1 та ДКЛ №2 ст. Київ. Для визначення клінічних особливостей тривожних розладів пацієнти були розділені на 2 групи. В першу групу ввійшли пацієнти з МСХ (201 особа - основна група), в другу – пацієнти без МСХ (105 осіб – контрольна група). Пацієнти були обстежені за допомогою шкали реактивної тривоги Спілбергера-Ханіна, госпітальної шкали тривоги и депресії (HAD), шкали оцінки якості життя (О.С. Чабан, 2008р.), Торонтської алекситимічної шкали, гіпервентиляційного тесту (Чабан О.С., Хаустова О.О., Лазебник І.В.).

Результати дослідження та їх обговорення. Середній вік обстежених контрольної групи склав 44,6 років, групи з метаболічним синдромом Х – 56,3 років ($p \leq 0,01$).

В обстежених групах (результати наведені в таблиці 1) переважали жінки: в контрольній групі їх кількість складала 65 осіб (61,9%), в групі пацієнтів з метаболічним синдромом Х 133 особи (66,17%). В контрольній групі чоловіки були представлені 40 особами (38,1%), в групі пацієнтів з метаболічним синдромом Х – 68 особами (33,83%).

Тривалість захворювання в контрольній групі (результати наведені в таблиці 2) складала 5,42 роки в той час як у пацієнтів з метаболічним синдромом Х – 15,01 роки.

Такий розподіл хворих був обумовлений переважанням осіб працездатного віку в контингенті контрольної групи стаціонарних хворих всіх відділень, задіяних в дослідженні, та підвищеною соматичною ускладненістю (в тому рахунку і на метаболічний синдром Х) осіб зрілого віку, які склали основну групу, це напряму співвідноситься також з тривалістю тривожних розладів, що має сприяти соматизації тривоги. Дані літератури також вказували на метаболічний синдром Х, як на хворобу зрілого віку, але й відмічали значне «омолодження» розладу з появою його у дітей та підлітків [].

Статевий розподіл відповідає даним багатьох досліджень про популяційний розподіл пацієнтів з метаболічним синдромом Х, які також свідчать про переважання жінок, особливо в літньому віці після настання менопаузи.

Достовірна різниця в групах за розподілом за статтю також відсутня згідно критеріям формування вибір-

ки осіб для включення до дослідження ($p \leq 0,01$).

Клінічні прояви тривожних розладів у пацієнтів з метаболічним синдромом Х менш різноманітні, представлені в більшій мірі прихованими соматичною патологією панічними розладами та органічними тривожними розладами (результати наведені в таблиці 3).

В групі з метаболічним синдромом Х за нозологією психічні розлади були представлені панічним розладом [F41.0] – 119 осіб (53,66%), генералізованим тривожним розладом [F41.1] – 52 особи (25,35%), посттравматичним стресовим розладом [F43.1] – 3 особи (1,47%), жахами під час сну [F51.4] – 13 осіб (6,35%); органічним тривожним розладом [F06.4] – 27 осіб (13,17%).

В контрольній групі психічні розлади були представлені тривожно-фобічними розладами [F40] – 5 осіб (4,8%), панічними розладами [F41.0] – 5 осіб (4,8%), генералізованим тривожним розладом [F41.1] – 22 особи (20,95%), змішаним тривожним і депресивним розладом [F41.2] – 19 осіб (18,1%), іншими змішаними тривожними розладами [F41.3] – 23 особи (21,9%), змішаними обсессивними думками та діями [F42.2] – 4 особи (3,8%), посттравматичним стресовим розладом [F43.1] – 1 особа (0,95%), розладами адаптації [F43.2] – 9 осіб (8,6%), соматоформними розладами [F 45] – 7 осіб (6,7%); неврастенією [F48.] – 1 особа (0,95%); жахами під час сну [F51.4] – 1 особа (0,95%); кошмарами [F51.5] – 2 особи (1,8%); органічними тривожними розладами [F06.4] – 6 осіб (5,7%).

За шкалою оцінки якості життя рівень в контрольній групі складав 13,21 бали, в пацієнтів з метаболічним синдромом Х – 12,94 бали.

Пацієнти (результати наведені в таблиці 5) з метаболічним синдромом Х показали вищий рівень алекситимії – 77,13 балів по зрівнянню з контрольною групою – 70,51 балів ($p < 0,01$). Що вказує на прихованість афекту тривоги при метаболічному синдромі Х соматичними відчуттями.

При верифікації клініко-психопатологічних феноменів психічних та психосоматичних розладів у пацієнтів з метаболічним синдромом Х було враховано, що алекситимічні особливості психосоматичних пацієнтів можуть деякою мірою маскувати истинну картину тривожних розладів.

За шкалою Спілбергера-Ханіна (результати наведені в таблиці 6) рівень реактивної тривоги в контрольній групі складав у 41,6 балів, в групі пацієнтів з метаболічним синдромом Х – 51,2 балів; рівень особистісної тривоги складав в контрольній групі 16,1 балів, в групі пацієнтів з метаболічним синдромом Х – 48,2 балів.

За даними гіпервентиляційного тесту загальний підрахунок середніх балів в контрольній групі склав 6,5 в основній групі пацієнтів з метаболічним синдромом Х – 12,36 балів, що вказує на ступінь прояву гіпервентиляційного синдрому (дані наведені в таблиці 7).

При проведенні гіпервентиляційної проби (результати наведені в таблицях 8 та 9) у пацієнтів з метаболічним синдромом Х наряду з соматичними ознаками

гіпероксигенації (які мали дуже широкий спектр та інтенсивність) виникали панічні атаки в 83,5 %, у пацієнтів загальної популяції вони виникали в 10,5%, соматичні прояви були також менш виражені та відрізнялись меншим спектром проявів. Так серед пацієнтів основної групи психічні симптоми були представлені тривогою – 201 особа (100%), неспокоєм – 201 особа (100%), збудженням – 71 особа (70,1%), дереалізацією – 113 осіб (56,7%), деперсоналізацією – 114 осіб (57,7%), страхами – 168 осіб (83,5%), зниженням концентрації уваги – 186 осіб (92,8%), погіршенням пам'яті – 153 особи (76,4%), звуженням свідомості – 35 осіб (17,5%), плаксивістю – 58 осіб (28,9%).

Серед пацієнтів контрольної групи психічні симптоми були представлені тривогою – 94 особи (89,5%), неспокоєм – 90 осіб (86%), збудженням – 28 особи (26,7%), дереалізацією – 6 осіб (5,8%), деперсоналізацією – 7 осіб (6,9%), страхами – 11 осіб (10%), зниженням концентрації уваги – 59 особи (56,6%), погіршенням пам'яті – 39 особи (37%), звуженням свідомості – 16 осіб (9,3%), плаксивістю – 16 осіб (15,1%).

Соматичні симптоми серед пацієнтів основної групи були представлені симптомами з боку серця і серцево-судинної системи – 190 осіб (94,8%), з боку верхнього відділу шлунково-кишкового тракту – 155 осіб (77,3%), з боку нижнього відділу шлунково-кишкового тракту – 145 осіб (72,1%), з боку дихальної системи – 126 осіб (62,9%), з боку сечостатевої системи – 99 осіб (49,5%), з боку інших органів і систем – 201 особа (100%).

В контрольній групі соматичні симптоми були представлені симптомами з боку серця і серцево-судинної системи – 63 особи (60,4%), з боку верхнього відділу шлунково-кишкового тракту – 56 осіб (53,5%), з боку нижнього відділу шлунково-кишкового тракту – 27 осіб (25,6%), з боку дихальної системи – 21 особа (19,7%), з боку сечостатевої системи – 17 осіб (16,2%), з боку інших органів і систем – 65 осіб (61,6%).

Під час виконання гіпервентиляційного тесту подібність проявів соматичної та психічної складової гіпервентиляції до симптомів загострення основного розладу відчували 198 осіб (98,5%) основної групи і 74 особи (70,48%) контрольної групи.

Одним з альтернативних підходів в терапії тривожних розладів при неврозах може з'явитися метод впливу на порушення, викликані гіпервентиляційним синдромом. Лікування гіпервентиляційного синдрому носить комплексний характер і спрямоване на корекцію психічних порушень, навчання правильного дихання, усуненню мінерального дисбалансу. Існує дуже багато праць лікування гіпервентиляційного синдрому завдяки дихальним вправам, інгаляції газової суміші J. Meduna, інтервальне нормобаричне гіпоксичне тренування, йогатерапія, дихання по К.П. Бутейко та інші.

Нами було відмічено, що більшість пацієнтів, яким проводилась гіпервентиляційна проба відмічали покращення свого самопочуття (186 осіб – 92,54 % з

метаболічним синдромом X та 84 особи – 80 % контрольної групи), зниження напруги та рівня тривоги, супутніх соматичних симптомів в порівнянні із своїм станом до виконання гіпервентиляційної проби (дані наведені в таблиці 11.).

Зазвичай покращення наступало через 5-15 хвилин після виконання гіпервентиляційної проби. Пацієнт поступово навчається відрізняти психічні прояви від соматичних, що суттєво знижує рівень алекситимії.

З досліджуваних, що відчували покращення, до подальшого катамнестичного дослідження згоду дали 30 пацієнтів з метаболічним синдромом X, що склало 14,93 % цієї групи хворих. Це було зумовлено тим, що більшість пацієнтів проживали далеко за межами Києва і не мали можливості в подальшому потрапити на дослідження.

Повторне дослідження проводилось вказаної категорії хворих на тривожні розлади з метаболічним синдромом X через 3 місяці після попереднього. За цей час щоденно пацієнти робили 2 серії гіпервентиляції одна за одною без перерви; двічі на день (вранці і ввечері). Крім того пацієнти приймали лікування, прописане іншими лікарями соматичного профілю та виконували психофармакологічні призначення.

Група пацієнтів на тривожні розлади з метаболічним синдромом X, що виконували дихальні вправи складала 17 жінок та 13 чоловіків віком від 31 до 74 років. Середній вік групи складав 47,9 років.

За шкалою оцінки рівня якості життя на початку дослідження в середньому рівень складав – 12,34 балів, після 3 місяців 16,12 балів (дані наведені в таблиці 12 та діаграмі).

В реабілітаційній групі психічні розлади були представлені панічним розладом – 17 осіб (56,7 %), генералізованим тривожним розладом – 5 осіб (16,65 %), посттравматичним стресовим розладом – 1 особа (3,3 %), жахами під час сну [F51.4]-5 осіб (16,65 %), органічним тривожним розладом – 2 особи (6,7 %), дані наведені в таблиці 13.

При проведенні гіпервентиляційної проби (результати наведені в таблиці 14) на первинному тестуванні виникали панічні атаки в 20 осіб, соматичні симптоми на первинному тестуванні були представлені симптомами з боку серця і серцево-судинної системи – 22 особи, з боку верхнього відділу шлунково-кишкового тракту – 27 осіб, з боку нижнього відділу шлунково-кишкового тракту – 20 осіб, з боку дихальної системи – 19 осіб, з боку сечостатевої системи – 7 осіб, з боку інших органів і систем – 30 осіб, нагадували за своїми проявами загострення основного тілесного захворювання у 22 осіб, психічні симптоми були представлені тривогою – 25 осіб, неспокоєм – 25 осіб, збудженням – 20 осіб, дереалізацією – 15 осіб, деперсоналізацією – 16 осіб, страхами – 21 особа, зниженням концентрації уваги – 27 осіб, погіршенням пам'яті – 24 особи, звуженням свідомості – 17 осіб, плаксивістю – 11 осіб. Через 3 місяці соматичні симптоми були представлені симптомами з боку серця і серцево-судинної системи –

9 осіб, з боку верхнього відділу шлунково-кишкового тракту – 12 осіб, з боку нижнього відділу шлунково-кишкового тракту – 2 особи (, з боку дихальної системи – 1 особа , з боку сечостатевої системи – 1 особа, з боку інших органів і систем -- 22 особи, психічні симптоми були представлені зниженням концентрації уваги – 4 особи, дереалізацією – 3 особи, деперсоналізацією – 3 особи.

На первинному тестуванні реабілітаційна група за даними гіпервентиляційного тесту мала 11,6 балів, через 3 місяці – 2,23 балів, що переконливо свідчить про зникнення гіпервентиляційного синдрому, значне зниження рівня тривожних розладів та пов'язаних з ними вегето-вісцеральних проявів, що складають значну складову метаболічного синдрому Х.

Висновки

1. Метаболічний синдром Х пов'язан з наявністю тривожних розладів, та асоційованого з ними гіпервентиляційного синдрому, які внаслідок довготривалості захворювання поступово викликають соматичні (біохімічні, вегето-вісцеральні, тканеві та органні) зміни.

2. Тяжкість тривожних та соматичних розладів позитивно корелює з тяжкістю гіпервентиляційного синдрому, а їх патоморфоз полягає у збільшенні вегето-вісцеральних розладів, алекситимії, тривоги, маскованої цими феноменами.

3. Психопатологічні прояви тривожних розладів при метаболічному синдромі Х мають вищий ступінь ніж у соматично здорових та носять в більший мірі пароксизмальний характер, але ці прояви масковані вегето-вісцеральними симптомами, тому кваліфікуються в рамках соматичних розладів, тому для підвищення якості діагностики на клінічному дослідженні доцільно використовувати гіпервентиляційну пробу (яка не потребує додаткових засобів, проста у виконанні, дешева, та може використовуватись навіть безпосередньо в кабінеті при первинному дослідженні лікарем-інтерністом) для виявлення прихованих соматич-

ними розладами симптомів тривоги та пов'язаних з ними вегето-вісцеральних розладів.

4. Соматичні симптоми у пацієнтів з метаболічним синдромом Х, переважно вегето-вісцерального характеру, тісно пов'язані з тривожними розладами та наявністю гіпервентиляційного синдрому.

5. Наявність гіпервентиляційного синдрому в складі метаболічного синдрому Х обумовлює резистентність пацієнтів до стандартної соматичної, та психіатричної терапії.

6. Гіпервентиляційні вправи з наступною затримкою дихання є найбільш простим, дешевим та ефективним засобом корекції гіпервентиляційного синдрому та пов'язаних з ним тривожних розладів та метаболічного синдрому Х.

7. Корекція гіпервентиляційних розладів покращує не тільки психічний, але й соматичний стан пацієнтів з метаболічним синдромом Х.

8. Доцільним є застосування комплексної реабілітації з психосоматичною терапією та корекцією гіпервентиляційного синдрому, яка сприяє адекватній соціалізації з покращенням соматичного самопочуття, задоволенню лікуванням і підвищенням якості життя пацієнтів.

Література:

1. Хаустова О.О., Хмелевська О.В. Застосування інтегративної психотерапії в лікуванні пацієнтів з метаболічним синдромом Х // *Наук.Вісн. НМУ ім. О.О. Богомольця*. – 2006. – №4. – С. 195-199
2. Хаустова О.О. *Метаболічний синдром Х (психосоматичний аспект)*. – К.: Мед книга, 2009. – 125 с.
3. Чабан О.С., Хаустова О.О. *Психосоматична медицина (аспекти діагностики та лікування)*: Посібник. – Київ: ТОВ „ДСГ Лтд”. – 2004. – 96 с.
4. *Теория Бутейко о роли дыхания в здоровье человека : научное введение в метод Бутейко для специалистов / В.К. Бутейко, М.М. Бутейко. . Воронеж : ООО "Общество Бутейко", 2005. . 100 с.,*
5. *Hyperventilation: is it a cause of panic attacks? G. Hibbert and D. Pilbury University of Oxford, Department of Psychiatry, The Royal College of Psychiatrists Warneford Hospital, Headington. The British Journal of Psychiatry 155: 805-809 (1989)*

ТРЕВОЖНЫЕ РАССТРОЙСТВА, ГИПЕРВЕНТИЛЯЦИЯ, МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ Х

И.В. Лазебник

Было исследовано 201 человек с метаболіческим синдромом Х и 105 человек без признаков метаболіческого синдрома Х (контрольная группа). В ходе исследования было обнаружена тесная связь тревожных расстройств у пациентов с метаболіческим синдромом с наличием гипервентиляционного синдрома, их высокую выраженность и длительность по сравнению с контрольной группой. Научно обоснован, разработан и внедрен способ диагностики тревожных расстройств, и функциональный способ терапии тревожных расстройств путем воздействия на гипервентиляционный синдром.

Ключевые слова: психосоматические расстройства, тревожные расстройства, метаболіческий синдром Х

ANXIETY DISORDERS, HYPERVENTILATION, METABOLIC SYNDROME X

I.V. Lazebnyk

Was studied 201 people with metabolic syndrome X, and 105 people without signs of metabolic syndrome X (control group). The study found a close relationship of anxiety disorders in patients with metabolic syndrome with the presence of hyperventilation syndrome, their high intensity and duration compared with the control group. Scientifically based, developed and implemented a method for the diagnosis of anxiety disorders, and functional method of treatment of anxiety disorders by affecting the hyperventilation syndrome.

Keywords: psychosomatic disorders, anxiety disorders, metabolic syndrome X