

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ім. М.І.ПИРОГОВА

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

Лисиця Юлія Миколаївна

УДК: 616.892-02-053.5

ДИСЕРТАЦІЯ

КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ І ПЕРЕБІГУ
СОМАТОФОРМНИХ РОЗЛАДІВ У ПІДЛІТКІВ АСОЦІЙОВАНИХ З
АФЕКТИВНИМИ СТАНАМИ

22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 228
«Педіатрія»

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


_____ Ю.М.Лисиця

Наукові керівники: Булат Леонід Мойсейович, д.мед.н., професор;
Римша Софія Віталіївна, д.мед.н., професор.

Вінниця - 2021

АНОТАЦІЯ

Лисиця Ю.М. Клініко-патогенетичні особливості формування і перебігу соматоформних розладів у підлітків, асоційованих з афективними станами. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю - 228 «Педіатрія». - Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2021.

Дослідження присвячене вивченню клінічних проявів соматоформних розладів зі сторони різних органів і систем у дітей раннього та пізнього підліткового віку в залежності від статі, місця проживання і навчання, їх асоціації з афективними станами та генетичними предикторами схильності або резистентності до їх розвитку.

Для досягнення мети та вирішення поставлених завдань обстежено 766 дітей молодшого (10-14 років) і пізнього (15-17 років 11міс. 28 днів) підліткового віку та 33 підлітки з відсутністю соматоформних розладів і афективних станів, які склали контрольну групу.

Отримано нові дані щодо визначення частоти афективних розладів у дітей різних періодів підліткового віку, які можуть бути екстрапольовані на всю популяцію дітей Подільського регіону.

Особистісну і реактивну (ситуативну) тривогу досліджували за допомогою методики Ч.Д.Спілберга-Ю.Л.Ханіна, спектр депресивних розладів - за допомогою опитувальника дитячої депресії Maria Kovacs (1992). Так, у дітей молодшого підліткового віку високий та середній рівень особистісної тривоги виявлявся у 18,5 %, а ситуативної тривоги – у 50,8 % осіб, що свідчить про їх емоційні порушення, які можуть впливати на процес навчання та на міжособистісні відносини з іншими дітьми та вчителями. У них не виявлено значимих відмінностей в частоті розвитку і вираженості тривоги в залежності від статі, місця проживання, місця навчання та соціального статусу. У 50,0 % обстежених школярів даного віку виявлено

різноманітні розлади депресивного спектру, зокрема, помірні і виражені - у 23,8 % осіб. У дівчаток цього віку рівень депресії був вищим ($53,32 \pm 12,54$ балів), порівняно з хлопчиками ($50,01 \pm 9,94$ балів) (95% ДІ; 0,5 – 6,0; $p < 0,019$), що свідчить про більшу схильність осіб жіночої статі до розвитку депресивних розладів.

Проведено порівняння за частотою розвитку даних афективних розладів в учнів молодшого підліткового віку міських та сільських шкіл. Виявлено, що рівень депресивної симптоматики в учнів міста був вищим ($50,45 \pm 8,97$ балів), порівняно з учнями сіл ($46,74 \pm 10,81$ балів), відповідно (95% ДІ; 0,5 – 6,9; $p < 0,023$). При порівнянні вираженості депресивної симптоматики у дітей школи-інтернат ($59,64 \pm 15,05$ балів) з учнями інших шкіл ($52,02 \pm 9,76$ балів) виявлялось значне переважання її саме у дітей, які навчаються в інтернаті (95% ДІ; 2,5 – 16,3; $p < 0,0079$), що зумовлено частковим або повним сирітством, яке можна вважати одним із значимих чинників ризику розвитку депресії та суїцидальної поведінки.

Вперше проведено дослідження частоти розвитку афективних станів у дітей старшого підліткового віку (15-17 років 11 міс. 28 днів) в залежності від статі, місця проживання, повноти сім'ї, успішності в навчанні. Високий і середній рівні особистісної тривоги виявлено у 92,59 % осіб, ситуативної - у 93,65 % дітей старшого підліткового віку, що є досить високими показниками для цієї категорії дітей, оскільки саме вони складають групу ризику по розвитку емоційних порушень і коморбідної їм депресії.

Особистісні негативні емоційні переживання були статистично значимо вищими у дітей, які були успішними в навчанні (95% ДІ; 0,2 – 3,2) ($p < 0,02$), в тих, які проживали у неповній сім'ї, порівняно з дітьми, які проживали у повних сім'ях (95% ДІ; 1,6-5,3) ($p < 0,0002$), а також у школярів сільських шкіл (95% ДІ; 0,1 – 2,2) ($p < 0,05$).

Депресивні розлади у дітей старшого підліткового віку виявили у 25,4 % осіб з однаковою частотою серед юнаків міської і сільської місцевості, в той час у дівчаток достовірно частіше діагностували розлади депресивного

спектру, порівняно з хлопчиками (95% ДІ; 2,6 – 8,8) ($p < 0,0004$).

Проведено порівняльний аналіз частоти виникнення афективних станів у дітей в залежності від віку. Так, у дітей старшого підліткового віку високий і середній рівень ситуативної тривоги виявляли в 1,8 разів, а особистісної тривоги - в 5 разів частіше, ніж у дітей молодшого підліткового віку, в той час як депресивні розлади зустрічались у них в 2 рази рідше, ніж у дітей молодшого підліткового віку.

Вперше досліджено клінічні маски різноманітних соматоформних розладів у дітей підліткового віку та зв'язок їх виникнення з афективними станами. Соматоформні розлади частіше мали місце у дітей молодшого підліткового віку – у (63,6%). Серед обстежених підлітків з соматоформними розладами шляхом випадкової вибірки переважали дівчатка (60,0%).

Проведено комплексний аналіз клінічних поліморфізмів соматоформних розладів у дітей підліткового віку. Виявлено, що перше рангове місце займали функціональні гастроінтестинальні розлади - у 46,6 % дітей, соматоформні розлади зі сторони сечовидільної системи виявили у 19,7 % обстежених дітей, кардіореспіраторні розлади - у 18,2 %, больові та неспецифічні соматоформні розлади – у 15,5 % осіб.

Показано, що серед функціональних гастроінтестинальних розладів перше рангове місце у підлітків займає функціональна диспепсія - (60,1 %), друге рангове місце – синдром подразненого кишківника (20,3 %), менш часто зустрічається функціональний закреп (16,2 %) та функціональна діарея (3,4 %), інші клінічні форми соматоформних порушень зі сторони шлунково-кишкового тракту зустрілись в поодиноких випадках.

Зі сторони сечовидільної системи найчастіше зустрічалась гіперрефлекторна форма сечового міхура (34,6 %), гіпоректорну форму виявлено – у 26,9 % випадків, енурез - у 38,5 % обстежених дітей підліткового віку.

Соматоформні розлади зі сторони серцево-судинної системи проявлялись у вигляді гіпертензивного, кардіального, гіпотензивного

варіантів (25 %, 20,8 % та 12,5 %, відповідно). У 41,7 % дітей мав місце змішаний тип функціональних порушень.

Клінічні прояви больових та неспецифічних соматоформних розладів в обстежених нами дітей проявлялись головним боєм, порушенням терморегуляції, синдромом фіброміалгій та артралгій, неспецифічним боєм у спині, проявами астеничного синдрому, підвищеної метеочутливості, порушенням концентрації уваги. Больовий неспецифічний соматоформний розлад в обстежених нами дітей у 82,9 % випадках проявлявся стійким больовим синдромом, де перше рангове місце займають цефалгії - у 78,1 % дітей, поліартралгії – у 9,8 %, синдром фіброміалгії – у 7,3%, неспецифічний біль у спині – у 12,2 % дітей; порушення функції терморегуляції виявлено у 43,9 % обстежених дітей, астеничний синдром – у 34,2 % дітей.

Вперше показано, що больові та неспецифічні соматоформні розлади найчастіше асоціювались з афективними станами: особистісну тривожність виявляли у 95,1 % осіб, реактивну - у 87,8 %, депресію – у 48,8 % дітей. У підлітків з функціональними гастроінтестинальними розладами тривожність мала місце у 84,6 % осіб, депресія – у 31,7 %, поєднання тривоги і депресії – у 31,7 % дітей. При соматоформних розладах сечовидільної системи тривожність виявлялась у 88,5 % дітей, порушення депресивного спектру - у 38,4 %, поєднання тривоги і депресії – у 42,2 % осіб. У дітей з функціональними порушеннями зі сторони серцево-судинної системи переважала тривога – у 87,5 % осіб, в той час як депресивні розлади зустрічались менш часто – у 26,2 % випадків, що у 1,6 разів рідше, ніж у дітей з больовими та неспецифічними соматоформними розладами, та у 1,3 рази рідше, ніж у дітей з соматоформними розладами зі сторони сечовидільної системи та шлунково-кишкового тракту.

Показано, що у підлітків з соматоформними розладами зі сторони сечовидільної системи та больовими і неспецифічними соматоформними розладами переважала ваготонія, симпатикотоніки з статистичною достовірністю частіше виявлялись при функціональних гастроінтестинальних

розладах, у групі дітей з соматоформними розладами зі сторони серцево-судинної системи (кардіореспіраторні розлади) майже з однаковою частотою зустрічались як ваготоніки, так і симпатикотоніки.

Вперше проведено дослідження рівнів нейротрансмітерів серотоніну і триптофану у дітей з соматоформними розладами, асоційованими з афективними станами. Встановлено, що рівень серотоніну в сироватці крові у дітей з соматоформними розладами з особистісною (95% ДІ, 0,06 - 0,32 мкмоль/л, $p < 0,004$) та реактивною тривогою (95% ДІ, 0,048 - 0,312 мкмоль/л, $p < 0,008$) був з статистичною вірогідністю нижчим, порівняно з дітьми контрольної групи. Особливо низький рівень серотоніну був виявлений у дітей з соматоформними розладами з боку сечовидільної системи, асоційованими з надмірною тривогою (95% ДІ, 0,246 - 0,714 мкмоль/л, $< 0,0002$), та зі сторони шлунково-кишкового тракту (95% ДІ, 0,031 - 0,309 мкмоль/л, $p < 0,01$), що підтверджує його особливий зв'язок і фізіологічну роль в роботі цих систем, як на центральному так і на периферичному рівнях.

Встановлено статистично значимий помірний зворотній кореляційний зв'язок між рівнем серотоніну і рівнем триптофану у дітей з соматоформними розладами, асоційованими з депресією ($r = -0,342$; 95% ДІ для r , -0,65 до -0,034, $p < 0,05$), що може свідчити про порушення перетворення триптофану в серотонін в цій когорті дітей.

Вперше проведено дослідження алельних поліморфізмів промоторної ланки 5-HTTLPR (короткий S- і довгий L-алель) та однонуклеотидних (NSP) різних варіантів точкових мутацій rs25531 (A/G) в поліморфній області, що полягає в заміні А на G в шостому повторі L- і S-алелей у дітей підліткового віку з соматоформними розладами. Дана заміна, як відомо, пригнічує транскрипцію L-алеля.

Виявлено, що гомозиготний варіант алелю S/S в промоторній ділянці транспортера серотоніну 5-HTTLPR зустрічався у 68 (72,3 %) осіб, що в 3,8 разів частіше, ніж в європейській популяції, гетерозиготний варіант S/L - у 21 (22,3 %), гомозиготний алель L/L було виявлено лише в 5 (5,4 %) підлітків,

що в 5,9 разів рідше, ніж в популяції.

Вперше виявлено, що у 57 (83,8 %) дітей з соматоформними розладами - носіїв гомозиготного (S/S) варіанту даного гену та в 11 (57,1 %) дітей – носіїв гетерозиготного (S/L) варіанту мали місце афективні розлади, тобто, наявність короткого алеля S/S є маркером низької стресостійкості та високої схильності до виникнення тривоги і депресії і, відповідно, до розвитку соматоформного розладу. Носії гомозиготного алеля L/L резистентні до розвитку депресії та соматоформних розладів.

Вперше доведено, що у дітей з соматоформними розладами триалельний низькоекспресуючий 5-НТТ поліморфізм S/S (S_A/S_G і S_A/S_A) в гені, що кодує синтез транспортера серотоніну 5-НТТLP, зустрічається у 1,5 рази частіше, тоді як середньоекспресуючий (S/L_A) і високоекспресуючий (L_A/L_A) поліморфізми зустрічаються в 1,9 та 2,9 рази рідше, відповідно, ніж у дітей без соматоформних розладів.

Наявність алелю S/S або триалельного поліморфізму S_A/S_G , S_A/S_A та Lg/Lg збільшує розвиток соматоформного розладу, за даними визначення атрибутивного ризику (АТР), на $22 \pm 8,20$ % або у 2,96 разів (ВШ $2,96 \pm 0,42$ де 95% ДІ, 1,29 – 6,78) і свідчить, що наявність даного поліморфізму є предиктором розвитку соматоформного розладу у дітей ($p = 0,02$). Індекс потенційної шкоди (складає 4,5) вказує, що у кожного 4,5 експонованого пацієнта з наявністю S/S алелю розвинеться соматоформний розлад.

Отже, мутантний гомозиготний варіант (G/G) однонуклеотидного поліморфізму промоторної ділянки транспортера серотоніну в точці (rs25531) алелю L гена транспортера серотоніну - 5НТТLP та гомозиготний алельний варіант транспортера серотоніну S/S є маркерами низької стресостійкості і предикторами схильності до розвитку соматоформних розладів та афективних станів у дітей підліткового віку, що можна екстраполювати на осіб різних вікових груп.

Ключові слова: підлітки, соматоформні розлади, афективні стани, особистісна та реактивна тривожність, депресія, серотонін та триптофан,

поліморфізм гена – транспортера серотоніну.

ANNOTATION

Lysytsia Yu. M. Clinical and pathogenetic features of the formation and progress of somatoform disorders in adolescents associated with affective states. - Qualifying research work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the field of study 22 «Health Care», specialty 228 - "Pediatrics". - National Pyrogov Memorial Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsia, 2021.

The study is devoted to the research of clinical manifestations of somatoform disorders of various organs and systems in children of early and late adolescence depending on gender, place of residence and study, their association with affective conditions and genetic predictors of predisposition or resistance to their development.

In order to achieve the goal and solve the set tasks, 766 children of younger (10-14 years) and late (15-17 years 11 months 238 days) adolescent age and 33 adolescents with no somatoform disorders and no affective states, who formed the control group, were examined.

For the first time, new data were obtained to determine the frequency of affective disorders in children of different adolescence periods, which can be extrapolated to the entire population of children in the Podolsk region. Personal and reactive (situational) anxiety were studied using the method of Ch. D. Spielberg-Y. L. Khanin, the spectrum of depressive disorders - using the questionnaire of childhood depression by Maria Kovacs (1992). Thus, in children of early adolescence (10-14 years) high and medium level of personal anxiety was found in (18,5 %), and situational anxiety - in (50,8 %) of people, which is quite high for this category of children and may indicate an emotional response to the learning process and interpersonal relationships. However, there were no significant differences in the presence and severity of anxiety depending on gender, place of residence and study and social status of the adolescent.

In 50,0% of the surveyed students of early adolescence, in every second, various disorders of the depressive spectrum were detected, in particular, mild manifestations of depression were found in (27,2 %) of people, moderate - in (17,8 %), significant - (5,0 %) of people and these children present the greatest risk of developing suicidal behavior. A study of the gender difference in the frequency and severity of depressive disorders found that the level of depressive symptoms in girls in early adolescence was higher ($53,32 \pm 12,54$ points) compared to boys ($50,01 \pm 9,94$ points) (95 % CI; 0,5 – 6,0; $p < 0,019$), which indicates a greater predisposition of women to depression and may be one of the key risk factors for its development in this period of life.

For the first time, we compared the frequency of development of these affective disorders in students of this age in urban and rural schools. The total T-score exceeded the critical threshold for diagnosing depression by 50 points only in urban school students, while in rural students it was within normal limits, the level of depressive symptoms in urban students was higher ($50,45 \pm 8,97$ points), compared with rural students ($46,74 \pm 10,81$ points), respectively (95% CI; 0,5 – 6,9; $p < 0,023$), which indicates a greater tendency to depression in children studying in the city, and may be one of the key risk factors for its development. When comparing the severity of depressive symptoms in children of boarding schools ($59,64 \pm 15,05$ points) with students of other schools ($52,02 \pm 9,76$ points), it was found that it is significantly more prevalent in children studying in boarding schools (95% CI, 2,5 – 16,3, $p < 0,0079$), which in most cases is due to partial or complete orphanhood, which can be considered one of the main and significant risk factors for depression and suicidal behavior.

For the first time, a study of the frequency of development of affective states in adolescents (15-17 years 11 months 28 days). Thus, high and medium levels of personal anxiety were found in (92,59 %) people, situational - in (93,65 %) of children of older adolescence, which is quite high for this category of children, because they present a risk group for development emotional disorders and comorbid depression.

Personal negative emotional experiences were statistically significantly higher in children who succeeded in studying (95% CI; 0,2 – 3,2) ($p < 0,02$), in those who lived in a single-parent family, compared with children living in complete families (95% CI; 1,6-5,3) ($p < 0,0002$), in older adolescents from rural areas (95% CI; 0,1 – 2,2) ($p < 0,05$).

Depressive disorders in older adolescents were found in 25,4% of people with the same frequency among boys in urban and rural areas, while girls were significantly more likely to develop somatic depression than boys (95% CI; 2,6 – 8,8) ($p < 0,0004$).

In a comparative analysis of the incidence of affective states in children of early and late adolescence, it was found that in children of older adolescence, high and medium levels of situational anxiety were found 1,8 times, and personal anxiety - 5 times more often than in children of younger adolescence, while depressive disorders occurred in young adolescents 1,97 times more often than in older adolescents.

For the first time, clinical masks of various somatoform disorders in adolescents and the relationship between their occurrence and affective states have been studied. Thus, somatoform disorders were more common in children in early adolescence - in (63,6 %). Among the surveyed adolescents with somatoform disorders by random sampling, girls predominated (60,0 %).

In the group of examined adolescents by random sampling somatoform disorders in the cardiovascular system were found in (18,2 %) of people, in the urinary system - in (19,7 %), in the gastrointestinal tract - in (46,6 %) of children, pain and nonspecific somatoform disorders - in (15,5 %).

It is shown that among functional gastrointestinal disorders the first ranking place in adolescents is occupied by functional dyspepsia - (60,1 %), the second ranking place – by irritable bowel syndrome (20,3 %), less common functional constipation (16,2 %) and functional diarrhea (3,4 %), other clinical forms of somatoform disorders of the gastrointestinal tract occurred in isolated cases.

In the urinary system, the hyperreflex form of the bladder was detected in

(34,6 %), hyporeflex - in (26,9 %), enuresis occurred in (38,5 %) of the examined adolescents.

Three types of somatoform disorders: cardiac, hypotensive, hypertensive was found on the part of the cardiovascular system: in 20,8 %, in 12,5 % and in 25,0 % of people, respectively. 41,7 % of the surveyed adolescents presented a mixed type of functional disorders.

Clinical manifestations of pain and nonspecific somatoform disorders in the children examined by us were manifested by: headaches, manifestations of asthenic syndrome with reduced efficiency, weather sensitivity, impaired concentration, impaired thermoregulation, fibromyalgia syndrome, arthralgia, nonspecific back pain. Nonspecific persistent pain syndrome occurred in (82,9 %) of children, in particular, cephalic - in (78,1 %), polyarthralgia - in (9,8 %), fibromyalgia syndrome - in (7,3%), nonspecific pain in the back - in (12,2 %) of children; thermoregulatory dysfunction was found in (43,9 %), asthenic syndrome - in (34,2 %) of children.

Children with pain and nonspecific somatoform disorders most often showed personal (95,1 %) and reactive anxiety (87,8 %) and depression (48,8 %). In adolescents with functional disorders of the gastrointestinal tract, anxiety occurred in 84,6 %, depression - in 31,7 % of children, a combination of anxiety and depression - in 31,7 % of people. At somatoform disorders of US anxiety was found in 88,5 % of children, depression - in 38,4 %, a combination of anxiety and depression – 42,2 % of people, in children with functional disorders of the CVS anxiety prevailed - in 87,5 % of people, while depressive disorders were less common - in 26,2 % of cases, which is 1,6 times less often than in children with PNSD, and 1,3 times less often than in children with somatoform disorders of the US.

The levels of neurotransmitters of serotonin and tryptophan in children with somatoform disorders associated with affective conditions were studied for the first time. It was found that the level of serotonin in the serum of children with somatoform disorders with personal and reactive anxiety was lower compared with

children in the control group (95% CI, 0,06 – 0,32 mmol/l, $p < 0,004$) and (95 % CI, 0,048 – 0,312 mmol/l, $p < 0,008$), respectively. Particularly low levels of serotonin were found in children with somatoform disorders of the urinary system, comorbid with excessive anxiety (95% CI, 0,246 – 0,714 mmol/l, $p < 0,0002$) and in the gastrointestinal tract (95% CI, 0,031 - 0,309 mmol/l, $p < 0,01$), which confirms its special connection and physiological role in the work of these systems, both at the central and peripheral levels.

For the first time, a statistically significant inverse and moderate correlation was found between serotonin levels and tryptophan levels in children with SD associated with depression ($r = -0,342$; 95% CI for r , -0,65 to -0,034; $p < 0,05$), which may indicate a violation of the conversion of tryptophan to serotonin or its transport, which is a favorable factor for the development of depression.

Therefore, for the first time, gene and allelic polymorphism in the promoter region of the 5-HTT serotonin transporter gene at rs25531 (A/G), which encodes serotonin synthesis, has been studied in adolescents with somatoform disorders.

Among the examined children with somatoform disorders, a homozygous variant of the S/S allele in the promoter region of the serotonin 5-HTTLPR transporter was detected in 68 (72,3 %) individuals, a heterozygous variant of S/L - in 21 (22,3 %) adolescents, the homozygous L/L allele was detected in only 5 (5,4 %) individuals.

A study of serotonin 5-HTT transporter gene polymorphism in children with various functional disorders found that 57 (83,8 %) of children - carriers of a homozygous (S/S) variant of this gene and 11 (57,1 %) of children - carriers of heterozygous (S/L) variant had somatized depression and anxiety, ie, the presence of a short S/S allele is a marker of low stress resistance and high susceptibility to anxiety and depression and, accordingly, to the development of somatoform disorder. Carriers of the homozygous L/L allele are resistant to the development of affective states.

In children with SD, the three-allelic low-expressing 5-HTT polymorphism S/S ($S_A/S_G?$ and S_A/S_A), Lg/Lg in the gene encoding the synthesis of the serotonin

transporter 5-HTTLPR is 1.5 times more common, whereas the intermediate-expressing 5-HTT polymorphism S/L_A and high-expressing 5-HTT polymorphism L_A/L_A are 1,9 and 2,9 times less common, respectively, than in children without SD.

The presence of the S/S allele, or three-allelic polymorphism S_A/S_G and S_A/S_A increases the average incidence of SD by $22 \pm 8,2\%$. The risk of developing SD with the presence of S/S allele increases 2,96 times (OR $2,96 \pm 0,42$ where 95% CI, 1,29 – 6,78) and indicates that the presence of this polymorphism is a predictor of the development of SD in children ($p = 0,02$), and the incidence of SD has a statistically significant dependence on the presence of S/S allele. The presence of the S/L allele or three-allelic S/L_A polymorphism reduces the average probability of developing SD by $20 \pm 8,6 \%$. The risk of developing SD with the presence of S/L allele is reduced by $0,37 \pm 0,43$ times (95% CI; 0,16 – 0,86).

Calculating the number needed to harm (NNH), which in this case is 4,5, it can be noted that in the presence of S/S allele in each 4,5 exposed patient (with S/S allele) SD will develop. Carriers of the homozygous L/L allele are resistant to the development of affective states.

The mutant homozygous variant (G/G) of the single-allele polymorphism of the serotonin transporter promoter region at the point (rs25531) of the serotonin transporter gene - 5HTTLRP and the homozygous variant of the serotonin transporter S/S are markers of low stress resistance and developmental predictors. that can be extrapolated to people of different ages.

Key words: adolescents, somatoform disorders, affective states, personal and reactive anxiety, depression, serotonin and tryptophan, serotonin transporter gene polymorphism.

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Депресія і пов'язана з нею суїцидальна поведінка у дітей та підлітків, сучасні уявлення і стан проблеми (частина 1) / Л. В. Пипа, С. В. Римша, Р. В. Свістільник, Ю. М. Лисиця // Здоров'є ребенка. – 2014. – № 6 (57). – С. 92–

99. *(Фахове видання України).*

2. Депресія і пов'язана з нею суїцидальна поведінка у дітей та підлітків, сучасні уявлення і стан проблеми (частина 2) / С. В. Римша, Л. В. Пипа, Р. В. Свістільник, Ю. М. Лисиця // Здоров'є ребенка. – 2015. – № 7 (58). – С. 66–70. *(Фахове видання України).*

3. Пипа Л. В. Соматоформні (психосоматичні) розлади у дітей. Актуальність проблеми в сучасній педіатричній практиці (частина 1) / Л. В. Пипа, Р. В. Свістільник, Ю. М. Лисиця // Современная педиатрия. – 2015. – № 2 (66). – С. 123–128. *(Фахове видання України).*

4. Пипа Л. В. Соматоформні (психосоматичні) розлади у дітей. Актуальність проблеми в сучасній педіатричній практиці (частина 2) / Л. В. Пипа, Р. В. Свістільник, Ю. М. Лисиця // Современная педиатрия. – 2015. – № 4 (68). – С. 135–140. *(Фахове видання України).*

5. Масік О. В. Особливості клінічної картини психосоматичних розладів у підлітків / О. В. Масік, Л. В. Пипа, Ю. М. Лисиця // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2016. – Т. 20, № 2. – 390–393. *(Фахове видання України).*

6. Клініко-епідеміологічна характеристика мігрені та епізодичних синдромів, що можуть бути асоційовані з мігренню, у дітей у Хмельницькій області на основі ретроспективного дослідження / Л. В. Пипа, Р. В. Свістільник, С. П. Московко, В. І. Руда, Ю. М. Лисиця // Міжнародний неврологічний журнал. – 2017. – № 6 (92). – С. 27–32. *(Фахове видання України).*

7. Современные аспекты диагностики и лечения мигрени у детей / Л. В. Пыпа, Р. В. Свистильник, Г. В. Бекетова, Г. С. Московко, Ю. Н. Лисица // Международный научно-практический журнал Педиатрия Восточная Европа. – 2017. – Т. 5, № 3. – С. 317–330.

8. Лисиця Ю. М. Частота афективних розладів у підлітків Подільського регіону України / Ю. М. Лисиця // Перинатология и педиатрия. – 2018. – № 4 (76). – С. 106–111. *(Фахове видання України).*

9. Клінічні маски соматоформних розладів шлунково-кишкового тракту та сечовидільної системи у дітей, асоційованих з афективними станами / Ю. М. Лисиця, Л. М. Булат, Л. В. Пипа, Р. В. Свістільник, А. В. Філік // Вісник Вінницького національного університету. – 2019. – Т. 23, № 3. – С. 439–447. **(Фахове видання України).**

10. Клінічні маски соматоформних розладів кардіореспіраторної системи, і больових та неспецифічних соматоформних розладів, асоційованих з афективними станами, у дітей / Ю. М. Лисиця, Л. В. Пипа, Р. В. Свістільник, І. В. Одарчук // Сучасна педіатрія. Україна. – 2019. – № 8 (104). – С. 33–42. **(Фахове видання України).**

11. Lysytsia Yu. N. Anxiety and depressive disorders in children of early adolescence / Yu. N. Lysytsia, S. V. Rymsha // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2019. – № 36. – P. 41–46. DOI: 10.31393/bba36-2019-07. **(Фахове видання України).**

12. Screening investigation of distribution of mood disorders in adolescence and peculiarities of their currency / L. V. Pyra, Y. N. Lysytsia, R. V. Svistilnic, M. M. Murgina // Wiadomosci lekarskie. – 2019. – Т. LXXII, № 9, cz II. – P. 1795–1802. **(Фахове видання Польщі. Видання включено до бази даних SCOPUS).**

13. Depression in the structure of somatoform disorders in children, its significance, the role of serotonin and tryptophane in the emergence of these disorders / L. Pyra, Yu. Lysytsia, R. Svistilnik, S. Rimsha, V. Kernychnyi // Georgian medical news. – 2020. – № 6 (303). – P. 142–148. **(Фахове видання Грузії. Видання включено до бази даних SCOPUS).**

14. Anxiety and its significance in the structure of somatoform disorders in children and the role of serotonin and tryptophan in their nascence / L. V. Pyra, Yu. N. Lysytsia, R. V. Svistilnik, L. M. Bulat // Світ медицини та біології. – 2020. – № 1 (71). – С. 94–99. DOI: 10.26724/2079-8334-2020-1-71-94-99. **(Фахове видання України. Видання включено до бази даних WEB of SIENCE).**

15. Асоціація поліморфізма 5-HTTLPR гена-переносчика

серотонина с развитием соматоформного расстройства у детей / Л. В. Пыпа, Ю. Н. Лисица, Р. В. Свистильник, Н. И. Синчук // Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. – 2020. – Т. 11, № 3. – С. 465–479. **(Фахове видання Білорусії. Видання включено до бази даних SCOPUS).**

16. Clinical-epidemiological characteristics of aseptic meningitis in children of Khmelnytskyi region (Podilskyi region, Ukraine): fourteen-year epidemiological observation / L. V. Pyra, R. V. Svistilnik, Yu. N. Lysytsia, K. Yu., Romanchuk, I. V. Odarchuk // Journal Infectology. – 2019. – Т. 11, № 1. – Р. 41–45. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2019-11-1-41-45>.

17. Пат. на корисну модель №113918 Україна, МПК А61С, А61В, G09В. Спосіб диференційної діагностики запальних і функціональних розладів кишечника у дітей / Лисиця Ю. М.; заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. – №76299; заявл. 27.02.2017; опубл. 25.01.2018, Бюл. № 4.

18. Пипа Л. В. Психоемоційний стан вихованців школи-інтернату підліткового віку / Л. В. Пипа, Ю. М. Лисиця, А. В. Філик // Актуальні проблеми педіатрії: головні питання розвитку галузі : XI Конгрес педіатрів України, 7-9 жовт. 2015 р. : зб. тез наук. робіт / ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», Національний медичний університет імені О.О. Богомольця. – Київ, 2015. – С. 75. **(Тези).**

19. Показники психічної стійкості та процесів виснажливості підлітків з сімейною депривацією / Н. В. Пілюйко, М. М. Мургіна, Ю. М. Лисиця, В. М. Заморока // Актуальні проблеми педіатрії: головні питання розвитку галузі : XI Конгрес педіатрів України, 7-9 жовтня 2015 р. : зб. тез наук. робіт / ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», Національний медичний університет імені О.О. Богомольця. – Київ, 2015. – С.76. **(Тези).**

20. Пипа Л.В. Роль кафедри педіатрії ФПО ВНМУ ім. М.І. Пирогова у вирішенні питань здоров'я дітей підліткового віку на Хмельниччині / Л.В.Пипа, Ю. М. Лисиця // Актуальні питання та перспективи розвитку

медичної допомоги і соціальних послуг підліткам та молоді на принципах «дружнього підходу» в Україні : III-я Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 29 лист. – 1 груд. 2016 р. : зб. тез наук. робіт. – Київ, 2016. – С. 29. *(Тези).*

ЗМІСТ

	Стор.
АНОТАЦІЯ	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	20
ВСТУП	22
РОЗДІЛ 1. ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ ВИНИКНЕННЯ ТА ПЕРЕБІГ СОМАТОФОРМНИХ РОЗЛАДІВ У ДІТЕЙ, АСОЦІЙОВАНИХ З АФЕКТИВНИМИ СТАНАМИ (аналітичний огляд літератури)	34
1.1. Етіологія та епідеміологія соматоформних розладів, асоційованих з афективними станами у дітей підліткового віку.....	35
1.2. Генетичні та метаболічні предиктори формування афективних станів та соматоформних розладів у дітей підліткового віку.....	51
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	58
2.1. Об'єкти дослідження.....	58
2.2. Методи дослідження.....	61
2.2.1. Психологічні (опитувальник депресії у дітей Maria Kovacs – CDI; опитувальник тривоги Ч.Д.Спілберга, модифікований для дітей).....	61
2.2.2. Лабораторні (загальноклінічні, біохімічні, імунохроматографічні, імуногенетичні).....	65
2.2.3. Статистичні.....	67
РОЗДІЛ 3. ЧАСТОТА АФЕКТИВНИХ СТАНІВ У ДІТЕЙ СТАРШОГО І МОЛОДШОГО ПІДЛІТКОВОГО ВІКУ ПОДІЛЬСЬКОГО РЕГІОНУ УКРАЇНИ, ЯК ПРЕДИКТОРІВ РОЗВИТКУ СОМАТОФОРМНИХ РОЗЛАДІВ	69
3.1. Частота афективних розладів у школярів раннього підліткового віку (10-14 років) та особливості їх проявів.....	70
3.2. Частота афективних розладів у школярів старшого підліткового віку (15-17 р.11 міс. 28 днів) та особливості їх проявів.....	77

3.3. Частота розвитку соматоформних розладів у дітей підліткового віку (за даними анкет).....	85
---	----

РОЗДІЛ 4. КЛІНІЧНИЙ ПОЛІМОРФІЗМ ТА ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ СОМАТОФОРМНИХ РОЗЛАДІВ У ДІТЕЙ ПІДЛІТКОВОГО ВІКУ ПОДІЛЬСЬКОГО РЕГІОНУ, АСОЦІЙОВАНИХ З АФЕКТИВНИМИ СТАНАМИ..... 88

4.1. Клінічна структура та особливості перебігу функціональних гастроінтестинальних розладів, асоційованих з афективними станами, у дітей підліткового віку.....	91
--	----

4.2. Клінічна структура та особливості перебігу соматоформних розладів зі сторони сечовидільної системи, асоційованих з афективними станами, у дітей підліткового віку.....	100
---	-----

4.3. Клінічна структура та особливості перебігу соматоформних розладів, асоційованих з афективними станами, у підлітків зі сторони серцево-судинної системи (кардіореспіраторні розлади).....	104
---	-----

4.4. Клінічна структура та особливості перебігу больових та неспецифічних соматоформних розладів, асоційованих з афективними станами у дітей підліткового віку	109
--	-----

РОЗДІЛ 5. РОЛЬ НЕЙРОТРАНСМІТЕРІВ (ТРИПТОФАНУ ТА СЕРОТОНІНУ) В РОЗВИТКУ СОМАТОФОРМНИХ РОЗЛАДІВ У ДІТЕЙ ПІДЛІТКОВОГО ВІКУ АСОЦІЙОВАНИХ З АФЕКТИВНИМИ СТАНАМИ.....127

5.1. Роль серотоніну і триптофану у розвитку соматоформних розладів у дітей підліткового віку, асоційованих з тривогою.....	127
---	-----

5.2. Роль серотоніну і триптофану у розвитку соматоформних розладів у дітей підліткового віку, асоційованих з депресією.....	131
--	-----

5.3. Кореляційні зв'язки між нейротрансмітерами у дітей з соматоформними розладами, асоційованими з афективними станами.....	137
--	-----

РОЗДІЛ 6. ГЕНЕТИЧНІ ПРЕДИКТОРИ РОЗВИТКУ СОМАТОФОРМНИХ ТА АФЕКТИВНИХ РОЗЛАДІВ У ДІТЕЙ,

СТУПІНЬ ЕКСПРЕСІЇ У НИХ СИНТЕЗУ СЕРОТОНІНУ ТА ТРИПТОФАНУ..... 141

6.1. Алельний поліморфізм гена 5HTTLRP- транспортера серотоніну у дітей підліткового віку з соматоформними розладами, асоційованими з різними емоційними станами..... 141

6.2. Однонуклеотидний поліморфізм промоторної ділянки гена 5-НТТ в точці rs25531 (A/G), що кодує синтез серотоніну, у дітей підліткового віку з соматоформними розладами, асоційованими з різними емоційними станами.....147

РОЗДІЛ 7. АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

ДОСЛІДЖЕНЬ151

ВИСНОВКИ181

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....184

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....185

ДОДАТОК А.....222

ДОДАТОК Б.....227

ДОДАТОК В.....233

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ, ОДИНИЦЬ І ТЕРМІНІВ

AP	– абсолютний ризик
AtP	– атрибутивний ризик
БНСР	– больові і неспецифічні соматоформні розлади
ВООЗ	– всесвітня організація охорони здоров'я
ВР	– вегетативні розлади
ВД	– вегетативна дисфункція
ВНС	– вегетативна нервова система
ВШ	– відношення шансів
ГБН	– головний біль напруги
ГЕР	– гастроезофагальний рефлюкс
ДІ	– довірчий інтервал
ДПВ	- діти підліткового віку
ДМПВ	– діти молодшого підліткового віку
ДСПВ	– діти старшого підліткового віку
ЕГБН	– епізодичний головний біль напруги
ІПШ	– індекс потенційної шкоди
КРС	– кардіо-респіраторна система
НСР	– неспецифічний соматоформний розлад
ОТ	– особистісна тривожність
ПВН	– пароксизмальна вегетативна недостатність
ПГБ	– первинний головний біль
ПДС	– постпрандіальний дистрес-синдром
ПЛР	– полімеразна ланцюгова реакція
ПТСР	– посттравматичний соматоформний розлад
РТ	– реактивна тривожність
РХ	– рідинна хроматографія
СБР	– соматоформний больовий розлад

СВС	– сечовидільна система
СДР	– соматодепресивний розлад
СЕБ	– синдром епігастрального болю
СОШ	– середньоосвітня школа
СПК	– синдром подразненого кишківника
СР	– соматоформні розлади
ССС	– серцево-судинна система
СЦБ	– синдром циклічного блювання
СДІ	– шкала дитячої депресії Maria Kovacs
ФД	– функціональна диспепсія
ФЗ	– функціональний закреп
ФГІР	– функціональні гастроінтестинальні розлади
ФРБТ	– функціональні розлади біліарного тракту
ХГБ	– хронічний головний біль
ХГБН	- хронічний головний біль напруги
ХОДЛ	– Хмельницька обласна дитяча лікарня
ЦНС	– центральна нервова система
ЧЕГБН	– частий епізодичний головний біль напруги
ШКТ	– шлунково-кишковий тракт
5-HTTLPR	– ген - транспортер серотоніну
SNP	– однонуклеотидний поліморфізм
VNTR	- Variable number tandem repeat

ВСТУП

Актуальність. Економічний та інтелектуальний потенціал держави значною мірою визначається станом здоров'я молоді. Зміни соціально-економічних умов, збільшення термінів соціалізації, зростання потреб підлітків при відсутності у багатьох з них умов для їх забезпечення, зростання сімейної депривації відіграють суттєву роль у погіршенні їх соматичного, психічного та репродуктивного здоров'я [9, 14, 58, 71, 93, 110].

Саме в підлітковому віці відбувається перебудова основних регулюючих механізмів функціонування майже всіх органів та систем, виникає великий ризик зриву адаптаційних реакцій в умовах фізичного та розумового перевантаження [58, 63, 64, 244].

Самооцінка свого здоров'я українськими школярами усіх вікових категорій є нижчою, у порівнянні з учнівською молоддю країн Європи та Північної Америки. Кожен п'ятий школяр підліткового віку вважає власне здоров'я посереднім або поганим, при цьому дівчата вдвічі гірше оцінюють стан свого здоров'я (27% дівчат-підлітків вважають, що у них здоров'я погане або посереднє). Один раз на тиждень або частіше відчують роздратованість і нервозність 43 % підлітків, нудьгу або погані настрої – 46%, пригніченість – 27%, головний біль – 32%, біль у спині – 23%, біль в животі – 22,5%, безсоння – 19%. 15% хлопців та 7,5% дівчат мають надмірну вагу або ожиріння [5, 6].

Результати численних наукових досліджень засвідчили значне зростання тривожних та депресивних розладів у сучасному суспільстві, відзначаючи велику роль соціальних, стресових факторів у їх виникненні [13, 51, 52, 71, 99, 116, 195, 236, 237].

В Україні на сьогодні ситуація погіршена у зв'язку з бойовими діями на Сході країни. Україна займає 9 місце в світі за кількістю внутрішньо переміщених осіб. Внутрішні міграції суттєво вплинули на психічний стан

здоров'я населення, особливо дітей [25, 67, 119]. За даними психологічного дослідження, що проводилось під егідою Дитячого Фонду ООН (ЮНІСЕФ) у Донецькій області, майже 40% дітей віком 7-12 років та більше половини дітей віком 13-18 років стали безпосередніми свідками подій, пов'язаних з війною, що викликало у них страх і важкий стрес [2, 67].

Посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) у дітей підліткового віку (ДПВ) часто може проходити «масковано», що може призвести до тяжких наслідків, таких, як скоєння суїциду, вживання психоактивних речовин, порушення соціальної адаптації [61, 67, 119, 130, 134, 240].

Висока чутливість дитячого організму до впливу факторів зовнішнього середовища, збільшення умов до появи стресу у ДПВ з одночасним зниженням їх адаптаційних можливостей, часта зміна системи загальної середньої освіти призводять до зростання соматоформних розладів (СР) в даній когорті населення [13, 51, 52, 63, 84, 100, 101, 117].

За даними ВООЗ, СР складають 25% звертань до лікарів загальної практики, в той час як за даними вітчизняних, так і закордонних авторів, на долю СР приходить до половини всіх звернень в медичні заклади. В педіатрії на долю соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи (ВНС) приходить від 18 % до 75 % звернень дітей та їх батьків [3, 9, 15, 54, 55, 145, 243].

Патогенетичною основою формування СР, як вважає більшість авторів, є нейропсихологічна концепція, яка полягає в тому, що пацієнти із СР виявляють низький поріг переносимості фізичного дискомфорту, схильність до соматичних хвороб того чи іншого органу [9, 145, 243, 244, 254].

СР характеризується багаточисельними фізичними симптомами і скаргами з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), кардіо-респіраторної (КРС) та сечовидільної системи (СВС), больовими та неспецифічними соматоформними розладами (БНСР) та ін. Ці скарги призводять до частих звернень до лікаря, додаткових непотрібних досліджень і маніпуляцій, а у дітей викликають сімейну і соціальну дезадаптацію, пропуски в школі,

погіршення навчання [4, 9, 13, 17, 59, 60, 69, 100, 101, 215].

Часто «соматичні» скарги маскують депресивний розлад у дитини. Несвоєчасне його розпізнавання може призвести до скоєння суїциду. За даними Європейського регіонального бюро ВООЗ у 25 % всього населення Європи та у 10-20 % дітей європейського регіону спостерігаються психічні розлади [70].

Депресивні розлади у підлітків можуть призводити до аутоагресивних вчинків та важких форм шкільної дезадаптації, порушень, пов'язаних із вживанням алкоголю та психоактивних речовин. З кожним роком зростає число неповнолітніх з агресивною поведінкою, що проявляється в асоціальних діях – порушення громадського порядку, хуліганство, вандалізм [2, 6, 29, 67, 71, 113, 119, 151, 155].

Дані різних авторів свідчать, що СР часто коморбідні з афективними станами, при цьому депресія, асоційована з СР, відрізняється більшою виразністю психопатологічних порушень [4, 38, 42, 54, 55, 58, 64, 69, 70, 113]

Проблема ранньої діагностики і профілактики соціально детермінованих розладів у підлітків потребує перегляду і удосконалення [74].

Дані про загальну розповсюдженість СР у дітей висвітлена у вітчизняних працях, а також в роботах зарубіжних авторів, однак, робіт, присвячених вивченню їх поширеності зі сторони різних органів і систем у ДПВ, їх клінічний поліморфізм в залежності від віку, статі, місця проживання, рівня навчального закладу, а також зв'язок з афективними станами, в Україні мало, а дослідження цих питань є дуже актуальним.

Ряд авторів вважають, що патогенез тривожних розладів відображає виникнення системного регуляторного дисбалансу різних нейромедіаторів на самих різних рівнях [49, 55, 213].

Серотонінергічна нейромедіаторна система є однією з активних функціонуючих нейротрансмітерних систем, що реалізовує численні фізіологічні ефекти й бере участь у патогенезі й синдромоутворенні різноманітних патологічних станів [57, 213, 236, 237, 253].

Вміст серотоніну в значній мірі залежить від активності його транспортера, який регулює швидкість його зворотнього захвату в нейронах. Відомо, що присутність довгого L алеля 5-HTTLPR забезпечує більш високий рівень експресії гена і більшу інтенсивність метаболізму серотоніну і, навпаки, S-алель 5-HTTLPR асоціюється зі зниженою експресією серотонінового рецептора 5-HT_{1A} [109, 163, 164, 231]. Частоти алелей цього поліморфізму в європейській популяції складають: 57 % – L-алель, 43 % – S-алель; розподіл генотипів: 32 % – LL, 49 % – LS, 19 % – SS [221, 226, 228].

Алель S поліморфного локусу 5-HTTLPR гена транспортера серотоніну в деяких популяціях може бути генетичним маркером розвитку розладів поведінки, в той час як генотип LL деякі автори пов'язують з вираженістю у дітей синдрому дефіциту уваги та гіперактивністю [40, 148, 163, 164, 221].

В формуванні СР велику роль відіграє не тільки психотравмуюча ситуація, а й особистісна схильність до певних типів реагування на стрес. Вона може бути вроджена або набута і проявляється певним органічним або психоемоційним розладом [135].

Саме виявленню частоти розвитку СР у дітей і їх асоціацій з афективними станами, пошуку ранніх біохімічних маркерів тривоги та депресії, визначення генетичних предикторів схильності до їх виникнення визначило вибір теми дисертації, її мету та завдання.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом планової наукової роботи кафедри педіатрії, акушерства і гінекології факультету післядипломної освіти Вінницького національного університету ім. М.І. Пирогова на тему:

«Епідеміологія, клініко-лабораторна діагностика, терапія та реабілітація вегетативних розладів, коморбідних з депресією, у дітей підліткового віку», номер державної реєстрації 0113U00528, яка проводилась протягом 2013-2018 років.

Мета: удосконалити ранню діагностику соматоформних розладів,

асоційованих з афективними станами, у дітей підліткового віку шляхом дослідження їх клінічного поліморфізму, біохімічних та генетичних предикторів схильності до їх розвитку.

Для досягнення цієї мети були поставлені наступні завдання:

1. Дослідити частоту афективних розладів у школярів молодшого (12-14 років) і старшого (15-17 років 11 міс. 28 днів) підліткового віку за допомогою опитувальника тривоги Ч.Д.Спілберга та Ю.Л.Ханіна, модифікованих для дітей, та опитувальника дитячої депресії - CDI (Maria Kovacs, 1992).

2. Визначити частоту афективних станів у підлітків в залежності від статі, місця навчання, повноти сім'ї.

3. Вивчити клінічні маски СР, асоційованих з афективними станами, у дітей підліткового віку;

4. Дослідити стан нейротрансмітерів (триптофану і серотоніну) у дітей підліткового віку, як біохімічних маркерів схильності до виникнення афективних та СР.

5. Виявити генетичні предиктори схильності та резистентності що до розвитку соматоформних та афективних розладів у дітей підліткового віку шляхом дослідження алельного і нуклеотидного поліморфізму гена 5HTTLRP - транспортера серотоніну.

6. Встановити вплив поліморфізмів гена 5HTTLRP – транспортера серотоніну на експресію серотоніну та дослідити кореляційні зв'язки між рівнем триптофану і серотоніну у дітей з СР, асоційованими з афективними станами.

Об'єктом дисертаційної роботи, що підлягає аналізу, є афективні стани та соматоформні розлади у дітей підліткового віку,

Предметом дослідження є шкали соціологічного та психологічного дослідження школярів підліткового віку, рівні серотоніну і триптофану та поліморфізми гена-транспортера (5-HTTLPR) серотоніну.

Методи дослідження: клінічні, соціологічні, психологічні,

лабораторні: загально-клінічні, імунохроматографічний метод для визначення рівня триптофану та серотоніну в сироватці крові, імуногенетичні для визначення поліморфізму гена-транспортера серотоніну 5-НТТ та статистичні методи.

Наукова новизна дослідження. Отримано нові дані що до визначення частоти афективних розладів у дітей різних періодів підліткового віку, які можуть бути екстрапольовані на всю популяцію дітей Подільського регіону. Високий рівень особистісної тривожності (ОТ) виявлено у 44,18 % обстежених дітей, помірний – у 48,8 % осіб. Високу реактивну тривожність (РТ) виявлено у 43,9 % підлітків, помірну – у 31,1 %.

Вперше проведено дослідження і порівняння частоти виникнення афективних розладів у дітей молодшого (ДМПВ) і старшого підліткового віку (ДСПВ). У ДМПВ (10-14 років) високий та середній рівень ОТ виявлено у 18,5 %, в той час як РТ - у 50,8 % осіб. У 50,0% обстежених школярів даної групи виявлено різноманітні розлади депресивного спектру з переважанням їх у дівчаток (95% ДІ; 0,5 – 6,0; $p < 0,019$), учнів міських шкіл (95% ДІ; 0,5 – 6,9; $p < 0,023$) та у дітей, що навчаються в школах-інтернатах (95% ДІ; 2,5 – 16,3; $p < 0,0079$). Отримані дані вказують, що жіноча стать, навчання в міських школах та часткове або повне сирітство є одними з ключових факторів розвитку депресії в цьому періоді життя.

У ДСПВ високий і середній рівні ОТ виявляли у 92,59 % осіб, що в 5 разів частіше, ніж у ДМПВ, РТ - у 93,65 % осіб, що в 1,8 разів частіше, в той час як депресивні розлади зустрічались майже у 2 рази рідше, ніж у ДМПВ.

Вперше досліджено клінічні маски СР у ДПВ та зв'язок їх виникнення з афективними станами. В групі обстежених ДПВ методом випадкової вибірки СР найчастіше виявлялись зі сторони ШКТ – у 46,6 % осіб, БНСР – у 15,5 %, зі сторони ССС – у 18,2 % та зі сторони СВС - у 19,7 %.

Вперше показано, що у дітей з БНСР найчастіше, ніж серед інших СР, виявлялись як тривога (ОТ - у 95,1 % дітей, РТ – у 87,8 %), так і депресія. (у 48,8 % осіб). У підлітків з ФГІР тривожність мала місце у 84,6 %, депресія –

у 31,7 %, поєднання тривоги і депресії – у 31,7 % осіб. При СР зі сторони СВС тривожність виявлялась у 88,5 % дітей, депресія - у 38,4 %, поєднання тривоги і депресії – 42,2 % осіб, у дітей з СР зі сторони ССС переважала тривога – у 87,5 % осіб, в той час як депресивні розлади зустрічались менш часто – у 26,2 % випадків.

Вперше проведено дослідження рівнів нейротрансмітерів - серотоніну і триптофану у дітей з СР, асоційованими з афективними станами. Встановлено, що рівень серотоніну в сироватці крові у дітей з СР, в яких виявляли ОТ та РТ, був достовірно нижчим, порівняно з дітьми з контрольної групи (95% ДІ, 0,06 - 0,32 мкмоль/л, $p < 0,004$) та (95% ДІ, 0,048 - 0,312 мкмоль/л, $p < 0,008$), відповідно. Особливо низький рівень серотоніну виявляли у дітей з СР зі сторони СВС, коморбідними з надмірною тривогою (95 % ДІ, 0,246 - 0,714 мкмоль/л, $< 0,0002$) та зі сторони ШКТ (95 % ДІ, 0,031 - 0,309 мкмоль/л, $< 0,01$), що підтверджує його особливий зв'язок і фізіологічну роль в роботі цих систем, як на центральному так і на периферичному рівнях.

Вперше виявлений статистично значимий зворотній помірний кореляційний зв'язок між рівнем серотоніну і рівнем триптофану у дітей з СР, асоційованими з депресією ($r = -0,342$; 95 % ДІ для r , -0,65 до -0,034, $p < 0,05$), що може свідчити про порушення перетворення триптофану в серотонін або його транспортування в цій когорті дітей.

Вперше проведено дослідження алельного і одонуклеотидного поліморфізму промоторної ділянки гена 5-HTT – транспортера серотоніну в точці rs25531 (A/G), що кодує синтез серотоніну, у ДПВ з СР. Серед обстежених дітей гомозиготний варіант алелю S/S гена-транспортера серотоніну 5-HTTLPR було виявлено у 68 (72,3 %) дітей, що у 1,5 рази частіше, ніж у дітей без СР, та в 3,8 разів частіше, ніж в популяції, в 21 дитини (22,3 %) було виявлено гетерозиготний варіант алелю - S/L і лише в 5 (5,4 %) осіб виявлено наявність алелю L/L, що в 5 разів рідше, ніж в європейській популяції.

Дослідження алельного поліморфізму гена-транспортера серотоніну у дітей з різноманітними СР виявило, що у 83,8 % дітей - носіїв гомозиготного (S/S) варіанту даного гену та у 57,1 % дітей – носіїв гетерозиготного (S/L) варіанту мала місце соматизована депресія і тривога.

Вперше проведено дослідження однонуклеотидного поліморфізму (SNP) rs25531 (A/G) поліморфної області L-алелю з ризиком розвитку СР у дітей. Виявлено, що у дітей з СР, триалельний низькоекспресуючий 5-НТТ поліморфізм S/S (S_A/S_G і S_A/S_A) в гені, що кодує синтез транспортера серотоніну 5-НТТLP, зустрічається у 1,5 рази частіше, тоді як середньоекспресуючий 5-НТТ поліморфізм S/L_A і високоекспресуючий 5-НТТ поліморфізм L_A/L_A зустрічається, відповідно, в 1,9 та 2,9 рази рідше, ніж у дітей без СР.

Наявність алелю S/S, або триалельного поліморфізму S_A/S_G і S_A/S_A , L_G/L_G збільшує в середньому захворюваність на СР на $22 \pm 8,2$ %. Ризик розвитку СР з наявністю S/S алелю збільшується в 2,96 разів (ВШ $2,96 \pm 0,42$ де 95% ДІ, 1,29 – 6,78) і свідчить, що наявність даного поліморфізму є предиктором розвитку СР у дітей ($p=0,02$), а частота випадків СР має значиму залежність від наявності S/S алелю. За даними індексу потенційної шкоди (ІПШ), який в даному випадку складає 4,5, виявлено, що при наявності S/S алелю у кожного 4,5 експонованого пацієнта розвинеться СР.

Вперше показано, що у разі носійства мутантного точкового поліморфізму (G/G) в точці (rs25531) гена транспортера серотоніну - 5НТТLP, депресія виявлялась достовірно частіше, в той час як наявність аланіну в даній точці має протективну дію до розвитку депресії.

Мутантний гомозиготний варіант (G/G) одноалельного поліморфізму промоторної ділянки транспортера серотоніну в точці (rs25531) гена транспортера серотоніну - 5НТТLP та гомозиготний варіант транспортера серотоніну S/S є маркерами низької стресостійкості і предикторами схильності до розвитку СР та афективних станів у дітей підліткового віку, що можна екстраполювати на осіб різних вікових груп. Носії гомозиготного алеля L/L

резистентні до розвитку афективних станів.

Практичне значення отриманих результатів. Проведені клінічні, психопатологічні та імуногенетичні дослідження дозволили отримати нові дані що до частоти розвитку афективних станів та СР у ДПВ в Подільському регіоні країни, що може стати основою для обґрунтування планування медичної допомоги і соціальних заходів для цієї категорії дітей. Результати проведеного дослідження дозволять сформулювати пропозиції що до покращення епідеміологічної ситуації з дитячою тривогою та депресією в окремих школах та в регіоні в цілому.

Проведений аналіз клінічних варіантів СР, асоційованих з тривогою та депресією, у дітей на основі впровадження простих доступних для роботи методик для їх діагностики допоможе лікарям первинної ланки своєчасно виявити афективний стан та скерувати дитину до дитячого психолога або психіатра для призначення лікування.

Виявлення вираженої тривоги у дітей з СР зі сторони ССС і ШКТ та переважання частоти депресії у дітей з СР зі сторони СВС, ШКТ та, особливо, у дітей з БНСР, сприятиме оптимізації і індивідуалізації патогенетичної терапії.

Дослідження рівнів нейротрансмітерів серотоніну і триптофану та генетичних предикторів дозволить прогнозувати реакцію дитини на стрес та її схильність або резистентність до розвитку афективних розладів і проводити своєчасно профілактику захворювання. Дослідження рівнів серотоніну і поліморфізму гена – транспортера серотоніну 5-НТТ сприятиме оптимізації комплексної терапії СР у підлітків, асоційованих з афективними станами.

Впровадження результатів дослідження. Результати дослідження впроваджено в практику дитячих лікувально-профілактичних закладів охорони здоров'я Хмельницької, Вінницької, Тернопольської області, а також у педагогічний процес кафедр педіатрії, дитячих інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова,

кафедри педіатрії ННПО Тернопольського національного медичного університету ім. І.Я.Горбачевського, кафедри дитячих і підліткових захворювань НМАПО ім. П.Л.Шупика.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним завершеним науковим дослідженням. Дисертантом особисто проведено патентно-інформаційний пошук, проведено аналіз вітчизняної та зарубіжної літератури. Розроблено анкету, особисто проведено клінічне обстеження дітей усіх досліджуваних груп, які знаходились на лікуванні в ХОДЛ. Проведено аналіз отриманих анкет та шкал. Оформлено формуляри згоди батьків на проведення обстежень їх дітей. Автором самостійно здійснено обробку результатів дослідження та їх логічний статистичний аналіз, написані всі розділи дисертації, сформульовані та обґрунтовані висновки та практичні рекомендації, забезпечено їх впровадження в лікувальні та навчальні заклади, а також у навчальний процес. Підготовлено виступи на конференціях. Всі розділи висвітлено у фахових журналах, що входять в міжнародні наукометричні бази, або рекомендовані ВАК України.

Апробація результатів дослідження. Результати досліджень висвітлювались на наукових товариствах педіатрів, інфекціоністів Хмельницької і Вінницької областей та всеукраїнських науково-практичних форумах: Конгрес педіатрів «Актуальні проблеми педіатрії» Київ, 2015 р.; III-я всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання та перспективи розвитку медичної допомоги і соціальних послуг підліткам та молоді на принципах «дружнього підходу» в Україні», м. Київ. 29.11-1.12.2016 р.; ХУІІІ всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні питання педіатрії (Сідельниковські читання), 2017р.; науково-практична конференція з міжнародною участю «Біопсихосоціальні аспекти здоров'я: система спеціалізованої допомоги при розладах адаптації», Вінниця, 6-7 жовтня 2016 року; науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена пам'яті акад. Б.Я.Резника, м.Одеса. 6-7.04.2017 р.; науково-практична конференція з міжнародною

участю, присвячена пам'яті акад. Б.Я.Резника, м.Одеса, 12-13 квітня 2018 р.; науково-практична конференція з міжнародною участю, третя академічна школа з педіатрії, присвячена 100-річчю з дня заснування національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика, м.Львів, 25-27 жовтня 2018 р.; XIV Конгрес педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії». 8-10 жовтня 2019, м. Київ; науково-практична конференція з міжнародною участю, VI академічна школа з педіатрії 4-6 березня 2020 року, м.Трускавець.

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 20 наукових робіт, з них 16 статей: 3 статті в журналах, які включені у науко-метричну базу SCOPUS (зарубіжні видання - 3), 1 стаття опублікована в журналі, що входить в науко-метричну базу Web of Science (Україна), 10 статей опубліковано в журналах, затверджених ДАК України, та 3 тези. Фрагменти дисертації захищені патентом на корисну модель №113918 Україна, МПК А61С, А61В, G09В. «Спосіб диференційної діагностики запальних і функціональних розладів кишечника у дітей» / Лисиця Ю. М., Пипа Л.В., Одарчук І.В., Пілюйко Н.В., Мургіна М.М., Шкринда А.В.; заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. – №76299; заявл. 27.02.2017; опубл. 25.01.2018, Бюл. № 4.

Зареєстровано 2 Нововведення: «Спосіб диференційної діагностики запальних і функціональних розладів кишечника у дітей». Реєстр. № 268/5/18 та Нововведення «Спосіб діагностики соматоформних розладів у дітей підліткового віку». Реєстр. №269/5/18.

Обсяг і структура дисертації. Робота викладена українською мовою на 252 сторінках тексту і складається із вступу, огляду літератури, методів досліджень і 4 розділів власних досліджень, обговорення отриманих результатів, висновків та практичних рекомендацій. Дисертація ілюстрована 29 таблицями, 31 рисунками і клінічним прикладом. Бібліографічний показник включає 272 першоджерел літератури (139 – кирилицею та 133 – латиницею).

РОЗДІЛ 1

ЕТИОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ ВИНИКНЕННЯ ТА ПЕРЕБІГ СОМАТОФОРМНИХ РОЗЛАДІВ У ДІТЕЙ, АСОЦІЙОВАНИХ З АФЕКТИВНИМИ РОЗЛАДАМИ (аналітичний огляд літератури)

Останнє десятиліття в Україні, як і в багатьох країнах світу, характеризується неухильним погіршенням здоров'я дітей та підлітків [3, 27, 58, 63, 78, 95, 122, 130, 264].

В сучасних умовах проблема психічного здоров'я виходить за рамки медичної парадигми, вступаючи в зону клініко-соціальних взаємодій. Ріст психічної патології і адитивної поведінки у дітей визначає пріоритетність вивчення проблеми. В Україні має місце тенденція зростання суїцидальної поведінки у дітей і підлітків, і, насамперед, в осіб з тривожними та депресивними розладами [74, 75].

За останні роки збільшилась кількість навчальних закладів нового типу (гімназій, ліцеїв) у яких безперервно зростає обсяг інформації, що отримують діти; це призводить до підвищеного розумового навантаження, яке відбувається на фоні недостатньої фізичної активності, недоліків в харчуванні, порушення режиму відпочинку, сну та інших аспектів умов життя і сприяє відхиленням у стані здоров'я та зменшенню функціональних можливостей організму дітей [112].

Структура дитячої захворюваності демонструє збільшення питомої ваги функціональної патології, яка за відсутності чітко вираженого патоморфологічного субстрату хвороби, проявляється варіабельністю клінічної симптоматики і розвиток якої багато в чому пов'язаний з наявністю в організмі вегетативної дисфункції [1, 63, 46].

В останні роки спостерігається значна зацікавленість науковців що до психосоматичних захворювань, однак і досі не до кінця розкритий патогенез їх розвитку, що утруднює їх лікування [52, 100, 101].

1.1 Етіологія та епідеміологія соматоформних розладів, асоційованих з афективними станами у дітей підліткового віку

Рівень якості життя, пов'язаної зі здоров'ям дитини, сьогодні розглядається як інтегральна характеристика її стану, що складається з фізичного, психологічного, соціального компонентів [85].

Особливо важливим є вивчення здоров'я дітей і підлітків в аспекті визначення доманіфестного стану хвороби, що дозволяє обґрунтувати необхідність ряду превентивних і профілактичних мір [46].

Розповсюдженість тривожних розладів вражає своєю масштабністю [134]. Так, за даними О.П.Мостової (2017), розлади психіки і поведінки у дітей мають високу поширеність і складають в популяції від 10 до 20 % [81].

Серед дітей 15-17 років показник поширеності розладів психіки і поведінки майже в 4 рази вище, ніж у дітей перших 6 років життя [20, 130].

Моделі поведінки, які наслідують підлітки, впливають на все їхнє життя та здоров'я наступних поколінь. Все це наклало свій відбиток на здоров'я та соціалізації дітей, призвело до росту сімейної дезадаптації [71].

Незрілість нервової системи, періоди адаптації, безперервний нерівномірний розвиток психічної діяльності, стресові ситуації, інформаційне перенавантаження призводять спочатку до розвитку функціональних порушень, а згодом і до формування органічної патології [20].

Сучасні школярі постійно знаходяться в високо інформаційному середовищі, що часто сприяє розвитку функціональних порушень ВНС. Розповсюдженість вегетативних розладів (ВР), за даними деяких авторів, складає від 20 % до 56 % від всіх хвороб дитячого віку. Навчання в школах нового типу (ліцях, гімназіях, тощо) вважаються в наш час одним із значимих стресових факторів, що впливає на здоров'я дітей [5, 6, 9, 76, 86, 112, 116, 117].

Психологи стверджують, що тривалі фізичні й психологічні

навантаження, що перевищують норму, призводять до розвитку серйозних психосоматичних розладів у дітей [20, 96].

Майданник В.Г. і співав. (2017) вказують, що у дітей вегетативна дисфункція (ВД) займає 20 % усієї патології і є найбільш поширеним станом серед підлітків. Частота її в популяції, за даними різних авторів, коливається від 54,6 % до 72,6%, а серед дівчаток – від 62,4 % до 78,2 %. Поширеність патології ВНС становить 20-82 % всіх захворювань дитячого віку [2, 63].

Проблема діагностики та лікування ВД у дітей останніми роками набула надзвичайно важливого значення у зв'язку з великою поширеністю, схильністю до циклічного, тривалого перебігу. Вегетативні дисфункції вважаються одними з найактуальніших проблем сучасної реабілітаційної медицини [1, 58, 63, 117, 126].

Концепція СР, як самостійного варіанту невротичних порушень, які проявляються функціональними розладами внутрішніх органів і систем та хронічними больовими синдромами, залишається дискусійною [13, 100].

Не дивлячись на відсутність єдиної думки по відношенню до етіології даних розладів, більшість авторів прослідковують три основні групи факторів формування СР: 1) спадково-конституційні фактори з переважанням пацієнтів з акцентуаціями по астеничному, гіпотимному, істероїдному типу і осіб з іпохондричними рисами характеру; 2) різноманітні психогенні фактори: гострі, підгострі соціальні, мікросоціальні, ситуаційні, культурно-етнічні; 3) органічні фактори: переважно резидуальні наслідки гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС у плода, пологова травма, черепно-мозкові травми в дитячому віці, інфекційні чинники [13].

Клінічно СР являють собою групу психогенних розладів, при яких психічні порушення скриваються за соматовегетативними симптомами, які нагадують соматичне захворювання, але при цьому не виявляють ніяких органічних змін зі сторони органа чи системи [2, 63, 140].

Останнім часом патогенетичною основою формування СР вважається нейропсихологічна концепція, яка полягає в тому, що пацієнти із СР

виявляють низький поріг переносимості фізичного дискомфорту, мають підвищену вісцеральну чутливість, схильність до соматичних хвороб того чи іншого органу [62, 166].

Відповідно до ICD- 10-GM, терміном «розлади вегетативної нервової системи» позначають стан, в якому є відхилення або переривання нормальної структури, або функції парасимпатичного або симпатичного відділів НС. Вегетативні розлади відносять до психосоматичних, які, згідно класифікації МКХ-10, називаються соматоформними (F45.3 - Соматоформна дисфункція вегетативної нервової системи; G.90.9 Розлади вегетативної нервової системи неуточнені, недиференційований соматоформний розлад – F 45.1 і інші. Окремі розлади цієї групи класифікуються, визначаючи орган або систему, яка непокоїть хворого: F45.30 «Серце і ССС», F45.31 – «Верхні відділи ШКТ» і інші) [1, 41, 63, 101].

ВД може бути пов'язана з патологією гіпоталамуса, розладами стовбура мозку, захворюваннями хребта, зокрема його шийного відділу, і периферичної нервової системи. Надсегментарні розлади складають різні варіанти психовегетативного синдрому. Сегментарні порушення проявляються синдромом прогресуючої вегетативної недостатності і вегетативно-судинно-трофічними розладами. Існують змішані варіанти порушень, що поєднують надсегментарні і сегментарні вегетативні розлади Крім того, типи вегетативної дисфункції також поділяють на симпатикотонічний, ваготонічний, змішаний [22, 63].

СР зустрічаються частіше у дітей з сімей з низьким соціально-економічним статусом, у дітей, де в членів сім'ї, особливо у батьків, є тривожні і депресивні розлади, наявність хронічної соматичної патології, а також, де відбувається фізичне і сексуальне насилля [100, 163].

Велике значення в розвитку СР мають неадекватні типи виховання: гіперопіка і гіперпротекція (47,3 %), гіперсоціальний тип виховання (14,3 %), сімейна депривація (13,1 %) або гіпоопіка (29,3 %). [14, 52].

Пушкарьова Т. (2017) вказує, що важливим аспектом, який впливає на

профілактичні заходи і якість лікування, є виявлення групи ризику, до якої, перш за все, слід віднести дітей, чії матері страждали на передпологову або післяпологову депресію, яка в Україні має місце у 19 % жінок [114].

За даними Ракицької О.В. (2014), у дітей і підлітків (n=1411) із синдромом ВД виявлена висока частота порушень соматичного (82,0 %), нервово-психічного (68,0 %), репродуктивного (28,0 %) здоров'я, що призводить до значного зниження показників якості життя: фізичного (51,8 %), психічного (47,5 %) і соціального (49,3 %) функціонування [115].

Ряд авторів вказують, що вегетативні порушення відзначаються в кожній третій дитини, а в 17-20 % дітей з часом можуть стати основою розвитку артеріальної гіпертензії, ішемічної хвороби серця, бронхіальної астми, частих респіраторних інфекцій, тощо [1, 23, 77, 180].

Найбільш значимими психологічними властивостями, що впливають на адаптацію і якість життя в підлітковому віці, є особливості емоційного реагування (емоційна стійкість, високий рівень тривожності) та особистісно-характерологічні якості – сенситивність, сором'язливість, боязливість, педантизм [54].

Прогностично найбільш значимими є показники рівня тривожності. Тривожні розлади відносять до найбільш поширених проблем психічного здоров'я у світі. Результати аналізу даних ВООЗ свідчить про те, що ця група проблем психічного здоров'я є 6-ю за частотою причиною втрати працездатності як у країнах із високим рівнем доходу, так середнім і низьким, включаючи Україну [7, 147].

У дітей з СР виявляють високий рівень, як особистісної, так і ситуаційної тривоги, що проявляється астеничним і фобічним симптомами, а також тривогою з приводу соціальної захищеності [38, 94, 122, 236].

Окрім конституційно-типологічної схильності до розвитку СР того чи іншого органу, безпосередня реалізація психосоматичного процесу закінчується «вибором органу», особливо внаслідок попереднього його пошкодження на субклінічному і/або клінічному рівні. Дані розлади можуть

втягувати всі системи організму, але найчастішими клінічними проявами визначаються порушення функції травного тракту, сечового міхура, дихання, зокрема, ваготонічний (холінергічний) тип бронхіальної астми, тощо [59, 60, 63, 181, 145].

За даними різних авторів, серед СР найчастіше спостерігаються функціональні порушення травного каналу (у 50-90 % дітей зі скаргами на біль в животі не виявляється органічних порушень), з боку ССС, які становлять 15-20 %, порушення уродинаміки нижніх сечових шляхів нейрогенного генезу, які спостерігаються у 10-20% дітей [59, 60, 63, 181].

Останнім часом, як вказує Л.В.Квашніна (2019), намітилось значне зростання частоти і помолодшення хвороб ССС, в структурі яких функціональні відхилення зустрічаються в три рази частіше, ніж органічна патологія [46]. Серед факторів, які цьому сприяють, звертають на себе увагу такі, як реорганізація учбового процесу в школах (ранній початок навчання, перехід шкіл на активні форми і методи учбового процесу, впровадження різноманітних інноваційних програм), малорухомий спосіб життя, нераціональне харчування, надмірна цікавість до комп'ютерних ігор і ін. [24, 46, 63, 144, 214].

У медичній практиці педіатрів, кардіологів та психоневрологів все більше привертає увагу одна з найбільш тяжких форм вегетативної дисфункції – пароксизмальна вегетативна дисфункція (ПВД), різноманітна за клінічними проявами [63, 141, 265]. В наш час відсутні точні дані що до поширеності ПВД у дітей і підлітків, проте ця проблема викликає значну стурбованість лікарів, особливо що до перебігу ПВД з синкопальними станами, оскільки, незважаючи на їх епізодичний характер і короткочасність, через різноманітність патогенетичних механізмів виникнення їх наслідки непередбачувані [63, 146, 174, 265]. За даними ряду авторів нейрокардіальні розлади є найбільш частою причиною синкопальних станів у педіатричній практиці (61-80%) [224, 258]. Провідним чинником патогенезу синкопальних станів є гіпоксія внаслідок гострої недостатності мозкового кровообігу або

недостатності ерготропної функції [156, 174, 224]. У дитячому віці відсутні істотні відмінності за статтю, проте у 12-15 років синкопальні стани частіше реєструються у дівчат [142, 224].

Результати аналізу історій хвороб дітей з ВД ЦВД м. Києва протягом 2002-2014 роки Майданником В.Г із співав. (2017), свідчать, що ПВН виявлено у 28,5 % дітей. Відмічено помітний ріст даної патології у дітей. Так, у 2010 році – 29,3 %, у 2014 – 40,9 % випадків, тобто, з 2002 до 2009 р. ПВН діагностували у чверті хворих на ВД, тоді як в 2013-2014 рр. – практично у половини пацієнтів. Максимальну кількість хворих на ПВН постійно спостерігали у ДСПВ (у 2003 р. – в 57,5 %, у 2013 р. – в 55,4 %, у 2014 р. – в 61,9 %). Цікаві результати автори отримали при оцінці гендерного розподілу хворих на ПВН. Протягом всього десятиріччя патологію переважно зустрічали у дівчаток 9-11 років – 64,7 %, тоді як вже у 2013 та 2014 рр. – у 67 % та у віці 15-17 років – у 63,5 % дітей. Автори вважають, що таке збільшення хворих на ПВН серед дітей юнацького віку можна пояснити із змінами в навчальній програмі старших класів, із збільшенням навчальних годин, кількості іспитів та тестів, а також впливом соціально-кризових факторів, які спостерігаються в Україні останніми роками [63].

ССС завжди перша реагує на стресову ситуацію, в першу чергу зміною частоти серцебиття, зміною артеріального тиску, але візуальні симптоми для інших при цьому не помітні. Симптоми респіраторних психогенних розладів (шумне дихання, зміна голосу, кашель, відчуття неповного вдиху і ін.) завжди видимі. Виділяють чотири основні психогенні розлади дихання: гіпервентиляційний синдром; дисфункція голосових зв'язок; психогенний кашель; вокальні тики [45, 84].

Провідне місце в структурі захворювань дитячого віку посідає патологія органів травлення, що складає 117,07 на 1000 дитячого населення [32]. Серед хвороб ШКТ саме функціональні порушення займають одне з провідних місць [63, 132].

В даний час сформована нова біопсихосоціальна модель ункціональних

розладів ШКТ, що включає кілька детермінант: порушення моторики, вісцеральна гіперчутливість, зміна мукозального імунітету і запального потенціалу. Принципово новим у цій концепції є стан мукозального імунітету, під яким розуміється здатність слизової оболонки забезпечувати свою стабільність і функціонування [33, 90, 97, 166].

ФГІР (за новими критеріями – «синдром перехресту церебро-інтестинальних розладів») є порушенням взаємодії між ЦНС і ШКТ [33, 63, 90, 127, 133].

З боку травної системи при вегетативно-вісцеральній дисфункції найбільш характерними є скарги у дітей із ваготонічною спрямованістю вегетативного тону. Це скарги на нудоту, біль в животі, блювання, печію, дискінетичні прояви у вигляді закрепу або поносу нез'ясованого генезу, прояви рефлюксної хвороби, відчуття клубка в горлі, больові відчуття за грудиною, пов'язані із спастичними скороченнями м'язів глотки і стравоходу [24, 59, 63, 149, 160].

Виразка шлунку і 12-палої кишки, СПК і багато інших хвороб є наслідком тривоги, емоційного стресу, депресії [26, 63, 149, 208].

Симптоми ФГІР можуть поєднуватись множинними скаргами зі сторони інших органів і систем (головний біль, біль іншої локалізації, головокружіння, втома, порушення апетиту і сну, концентрації уваги і пам'яті, подразливість, пітливість, похолодання кінцівок, зміною артеріального тиску) при відсутності органічної патології [128, 132].

Серед функціональних розладів ШКТ у підлітків найчастіше зустрічаються, функціональна диспепсія (ФД), функціональна діарея, функціональний закреп (ФЗ), синдром циклічного блювання (СЦБ), СПК [59].

Як свідчить світова статистика, ФД є четвертим за частотою діагнозом, який діагностують сімейні лікарі, терапевти за результатами первинного огляду пацієнтів [124].

У країнах Західної Європи частота синдрому ФД серед дорослого

населення коливається від 25-28 % до 43-52 % (Данія, Швеція, Норвегія, Велика Британія), переважаючи в осіб жіночої статі (55-60 %). Незважаючи на таку поширеність у популяції, етіопатогенетичні механізми розвитку ФД не повністю розкриті, що лежить в основі недостатньої ефективності при лікуванні таких хворих [91, 124].

Діагностика ФД базується, згідно Римських критеріїв IV, на скаргах, що тривають останні 3 міс і «спричиняти занепокоєння» (bothersome) у пацієнта. Обов'язковою умовою постановки діагнозу ФД має бути відсутність органічних захворювань. Симптоми, що входять поняття ФД включають відчуття переповнення в надчеревній ділянці; раннє насичення, біль і відчуття печії в епігастральній області [166, 256].

Поширеність СПК у популяції варіює, в середньому, від 10 до 25 %, однак у зв'язку із деякою зміною критеріїв встановлення діагнозу СПК, що включають тільки наявність болю, метеоризм й виключають дискомфорт, загальна поширеність СПК у Сполучених Штатах, Канаді та Сполученому Королівстві знизилася до 5,7 % після виходу Римських критеріїв IV, порівняно з 10,7 % при Римських критеріях III [203].

В основі патогенезу СПК лежать дисфункціонально-дисрегуляторні порушення, які спостерігаються, як в центральній нервовій системі, так і зі сторони ВНС та в периферичному нейрорецепторному апараті кишківника з системою нейротрансмітерів і біологічно активних речовин (ентеральна нервова система). Больовий синдром при СПК проявляється гіпералгією (надмірне сприйняття больових стимулів) і аллодинією (стан, при якому тактильні, температурні і пропріоцептивні стимули викликають відчуття болю [37, 90, 100, 132].

Ряд авторів вважають, що разом із сенсорною та нейром'язовою дисфункціями, як головними патогенетичними факторами розвитку СПК, для синдрому характерні виникнення й персистування помірно виражених запальних змін слизової оболонки кишківника, а також порушення якісного й кількісного складу кишкової мікрофлори, що сприяє запальній інфільтрації

слизової оболонки товстої кишки з підвищенням експресії ряду прозапальних цитокінів. Отже, для СПК характерне так зване імунне запалення слизової оболонки кишківника низького ступеню активності (low-grade mucosal inflammation) [37, 90, 123].

У хворих із СПК має місце підвищена експресія TRPV1-каналів у нейронах кишечника, що корелює з проявами вісцеральної чутливості й абдомінального болю [268].

В той же час Д.В.Печкуров (2016) повідомляє, що при обстеженні дітей з ФД не виявлено стійкого підвищення інтерлейкіну-1, що протирічить гіпотезі формування хронічного запального процесу при функціональних розладах ШКТ [97].

До рецидивуючих шлунково-кишкових розладів, згідно ICHD-III (2013), відносять СЦБ і абдомінальну мігрень [66, 131, 196, 262]. Тригерні фактори розвитку цих станів поділяються на психологічні, інфекційні і фізичні. Емоційна напруга та інфекція - одні з самих загальних пускових механізмів розвитку СЦБ (44 % і 31 %, відповідно) [66, 131]. Дослідження підлітків з СЦБ виявило, що 47 % з них мають високий ризик розвитку психічних порушень. Значна кількість дітей з СЦБ в сімейному анамнезі вказували на наявність депресії (40 %) [159].

На сучасному етапі СЦБ розглядають як поліетіологічне захворювання, в основі якого лежить порушення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи та мітохондріальна дисфункція. На підставі результатів відповідних досліджень доведено спадковий характер СЦБ та наявність тісного зв'язку з розвитком мігрені [131, 209]. Майже у всіх пацієнтів із цим синдромом серед членів сім'ї є хворі на мігрень, а у 28-44 % з них вона розвивається в подальшому [209].

Абдомінальна мігрень також зустрічається переважно у дітей шкільного віку, з частотою 2,4 - 4,1 %, і частіше виникає у дівчаток, ніж у хлопчиків (3:2) з середнім початком в 7 років та піком в 10-12 років [248, 266]. Самою частою причиною нападу були збудження і напруга [248].

Більшість підлітків (85 %) пов'язують посилення частоти приступів функціонального абдомінального болю з поступленням в навчальний заклад, початком занять або з початком сесії. Рівень особистісної тривожності в них був підвищеним у 30 % випадків, легка депресія ситуативного або невротичного генезу була виявлена у 13 % осіб [127, 128].

Частими соматоформними проявами емоційних переживань у дітей є нудота і блювання. Виникнувши одного разу після гострої психогенії, ці симптоми закріплюються і потім наполегливо повторюються у відповідь на стресові навантаження [63].

Розвинені з одних і тих же ембріональних тканин ШКТ і ЦНС мають прямі впливи один на одного. Доведено, що стрес збільшує активацію ЦНС, яка призводить до вивільнення нейропептидів і нейромедіаторів, що в свою чергу призводить до дизрегуляції ШКТ [196, 248].

З боку СВС при вегетативно-вісцеральній дисфункції спостерігаються різні нейрогенні розлади сечового міхура, що клінічно проявляються порушенням сечовипускання (за гіпер- або гіпоректорним типом) та енурезом [63].

Одним із частих варіантів прояву СР може бути соматоформний больовий розлад (СБР), який клінічно може проявлятися болем в одній або декількох анатомічних ділянках і зберігається протягом 6 місяців і довше [36, 194, 241]. Основними факторами його розвитку, вважають, є наявна депресія або тривога [60, 157, 239].

З виходом DSM-5, соматоформний больовий розлад отримав назву, як «Розлад з соматичними симптомами з переважанням болю (somatic symptoms disorder with predominant pain - SSP) [202, 241].

Соматоформний недиференційований (неспецифічний) розлад (СНР) діагностується у підлітків, коли незрозумілі фізичні симптоми тривають більше 6 місяців і які не відповідають критеріям жодного конкретного СР та не можуть бути пояснені органічними захворюваннями. Психосоціальні чинники відіграють головну роль у виникненні, загостренні або підтримці цих

розладів [60, 186, 211].

Ряд авторів вважають, що стани, асоційовані з больовим синдромом, наприклад хронічний головний біль (ХГБ), головний біль напруги (ГБН), неспецифічний біль у спині, фіброміалгії та інші часто асоційовані з тривогою [7, 34, 42, 105, 106, 107].

Результати масштабного мультинаціонального обстеження, в якому також була включена і Україна, свідчать, що хронічний біль упродовж останніх 12 місяців відмічали у себе 19,7 % пацієнтів з тривогою або депресією, тобто, кожний п'ятий пацієнт з тривожним розладом потребує терапії, спрямованої на усунення болю [214, 245]. Поширеність цервікогенного болю в загальній популяції становить 1-4 % [34, 107].

Найбільший вплив на дитину і його батьків має мігрень, яка зустрічається у 10,6 % дітей віком 5-15 років і у 28 % - у віці 15-19 років [105, 106, 194].

Загальна розповсюдженість мігрені у дітей, за даними інших авторів, складає від 2,7 % до 10 %, збільшуючись з віком: з 3 % у віці 3-7 років до 4-11 % у віці 7-11 років і до 8-23 % у віці 11-15 років [34, 48, 56, 257].

Останні об'єктивні дослідження геному людини ідентифікували переважно 13 генів, пов'язаних з мігренню, які відповідають за глутаматну нейротрансмісію, функціонування синапсів, відчуття болю, активність металопротеїназ і функціонування судинної системи [152; 154; 198; 250].

Було показано, що внутрішньоклітинні рецептори естрогену ER α і ER β широко розповсюджені в ЦНС в тих ділянках, які залучаються в патогенез мігрені. Прогестеронові рецептори також знайдені в різних ділянках мозку людини, включаючи серотонінові нейрони [169].

Недавніми дослідженнями було виявлено велике значення в розвитку мігренозного нападу і його симптомів пептиду, який отримав назву - пептид пов'язаний з геном кальцитоніну (CGRP), що знаходиться в периферичній нервовій системі і ЦНС, та є потужним вазодилататором. Він у великій кількості є у волокнах трійчастого нерву, через які може впливати на мозковий

кровообіг, приймаючи участь в розвитку внутрішньочерепної вазодилатації і відчуття болю [190].

Клінічні і експериментальні дані вказують, що саме екстрацеребральна вазодилатація, екстрадуральне нейрогенне запалення і зменшення центрального ноцицептивного гальмування є основними механізмами в патогенезі головного болю при мігрени [107, 146, 176, 204, 212].

В більшості дітей в анамнезі виявляються дитячі психогенії (неповна сім'я, конфліктні відношення між батьками) і психотравмуючі ситуації, які передують початку і загостренню хвороби [105, 179, 185, 205].

В дослідженні Нечитайло Ю.М. із співав. (2017) показано, що у 84 дітей з мігреною та ГБН у 35,3 % випадків при поступленні в стаціонар біль був інтенсивним. Більшість дітей відмітила емоційний стрес, як основний провокуючий фактор початку болю. Головний біль викликав ряд афектів: погіршення сну, пам'яті, психоемоційні розлади, обмеження фізичної активності, погіршення розумової працездатності. За даними анкети у дітей з первинним головним болем (ПГБ) були достовірно нижчими показники оцінки стану свого здоров'я ($53,4 \pm 3,2$ % проти $60,7 \pm 1,6$ % у здорових) [85].

Крім того, розрізняють епізодичні синдроми — це гетерогенна група захворювань, які в багатьох випадках асоційовані з розвитком мігрени [105, 106, 143, 177, 242, 255]. Цю групу об'єднує ряд загальних клінічних рис і можливість поєднання в різні періоди часу у одного пацієнта. До них відносять деякі клінічні форми ФГПР (СЦБ і абдомінальна мігрень), доброякісне пароксизмальне головокружіння, доброякісна пароксизмальна кривошия. [106, 111, 169, 177, 197, 207, 262].

Головний біль напруги (ГБН) – одна з найбільш частих клінічних форм ПГБ. Розповсюдженість ГБН в загальній популяції, за даними різних досліджень, коливається від 30 % до 78 %, а у дітей коливається в діапазоні від 10 до 72 %. ГБН частіше зустрічається серед підлітків, ніж у дітей молодшого віку, з однаковою частотою у хлопчиків і дівчаток віком до 11-12-років, а в подальшому переважає у дівчаток [36, 107].

Однак, не дивлячись на розповсюдженість ГБН та його соціально-економічні наслідки, він залишається недостатньо вивченим [107, 251].

В дослідженні EUROLIGHT у Європі серед 25000 підлітків епізодичний головний біль напруги (ЕГБН) виявлявся у 15,9 % дітей, а хронічний головний біль напруги (ХГБН) - у 0,9 %. Було показано, що частий ЕГБН і ХГБН викликаються комбінацією факторів зовнішнього середовища і генетичними факторами, в той час як не частий ЕГБН викликається, насамперед, факторами зовнішнього середовища. Вважається, що частота психічних порушень у суб'єктів з ГБН збільшена в 3-15 разів, у порівнянні з контрольними групами здорових осіб (хто мав менше ніж 10 днів головного болю щорічно) [143, 159, 263].

В ряді випадків цефалгії розглядають як прояв маскованої депресії. Інші дослідники підкреслюють вторинний характер депресії, яка виникає у відповідь на тривале страждання від болю. Виникнення напруги в школі було основним тригерним фактором в розвитку ГБН у цих дітей [60].

Спочатку ГБН розглядався як переважно психогенний розлад, результати подальших досліджень підтвердили його нейробіологічну природу. Було виявлено, що в патогенезі ГБН беруть участь як периферичні, так і центральні механізми розвитку болю [138, 150, 216]. Так, було продемонстровано, що в як в активних тригерних ділянках, так і в віддалених наявні більш високі рівні медіаторів болю та запалення (брадикінін, CGRP, субстанція Р, TNF- α , інтерлейкін-1b, серотонін і норадреналін) [36; 187, 188, 263].

Таким чином, ключовий механізм, який вносить свій вклад в розвиток хронічного болю при ГБН, є збільшена збудливість і постійна імпульсація сенсорних провідних шляхів в спинному мозку і супраспінальних структур, залучених в ноціцепцію. Цей феномен відомий як центральна сенситизація. Біохімічні основи цього процесу повністю не вивчені [107, 263].

Проведене дослідження в одній із гімназій м. Києва виявило, що майже у половини учнів частіше, ніж декілька разів на місяць, відмічаються головні

болі, а у 10 % - щодня; кожного п'ятого підлітка декілька разів на місяць турбує інтенсивний головний біль, який тісно пов'язаний із частотою інсоннії та зменшенням тривалості нічного сну. Серед інших факторів – куріння, вживання алкоголю, тривале захоплення соціальними мережами, конфліктність та вживання фаст-фудів [76].

Ряд науковців вважають, що саме ГБН зазвичай є проявом СР, тривоги або прихованої депресії [35, 54, 60, 107, 159, 212].

Одним з неспецифічних СР є «Термоневроз», який проявляється у вигляді мерзлякуватості, ознобу, асиметрії аксиллярної температури, схильності до гіпертермії на тлі емоційних та психічних перевантажень із характерним сезонним загостренням [125, 126, 136]. У 26 % дітей денний субфебрилитет триває від кількох днів до багатьох місяців, стійкий до антибактеріальної терапії, піразолонових похідних та інших протизапальних засобів, включаючи глюкокортикостероїди [63].

СР у дитячому і юнацькому віці асоціюються або є коморбідними не тільки з тривогою, а й з депресією і часто «соматичні» скарги маскують депресивний розлад у дитини. Несвоєчасне розпізнавання депресивного розладу у підлітковому віці може призвести до скоєння суїциду [54].

Проблема депресії в останні роки стала однією з найбільш актуальних не тільки в психіатрії, а й в глобальному медичному масштабі [4, 19, 52, 89, 99, 113, 121, 215, 235, 237, 269, 272].

Дитяча та підліткова депресивність стала однією з найбільш популярних тем психологічних досліджень за останні 4 десятиліття. Найбільш небезпечним наслідком депресії є суїцид. Самогубство - одна з головних причин смерті серед молодих людей, пов'язана з депресією, більша половина яких припадає на пубертатний період [50;89].

Згідно з МКХ – 10 за тяжкістю перебігу депресію поділяють на субдепресію або дистимію (менше 4-х симптомів), депресію легкого, середнього і важкого ступеня тривалістю щонайменше протягом 2-х тижнів [116].

Ряд авторів вказують, що афективні розлади вважаються найбільш частою психічною патологією, яка асоціюється з суїцидальною поведінкою в підлітковому віці [98, 87, 88].

Згідно опублікованій в 2014 році доповіді ВООЗ, внаслідок суїциду кожні 40 сек помирає людина. При цьому 20 % самовбивств відбувається в підлітковому віці; вони є другою по значимості причиною смерті серед 15-19-літніх (8,5%) осіб, поступаючись лише дорожньо-транспортним катастрофам [61, 267].

Депресивні розлади у ДПВ, зустрічаються частіше, ніж у дорослих. Так, від 14 % до 22 % дітей у віці до 12 років систематично скаржаться на біль в різних частинах тіла, втому, нудьгу, складнощі при виконанні шкільних завдань, що може бути кваліфіковано, згідно діагностичних критеріїв МКХ-10, як депресивні розлади адаптації. Дистимії, за діагностичними критеріями МКХ-10, мають 0,6-1,7 % дітей та 1,6-8 % підлітків [68]. Важливими тригерними факторами їх розвитку є фактор психічної травматизації, тривалого психоемоційного стресу, соціальні фактори [19].

Матковська Т.М. (2016) виділяє соціальні маркери ризику розвитку психічних розладів у сучасних дітей шкільного віку, а саме, виховання в умовах гіпоопіки і відчуження; шкільний булінг; трудова міграція батьків; рівень матеріального забезпечення [70].

Депресивні порушення у підлітковому віці здатні спричиняти формуванню шкідливих звичок (алкоголізм, тютюнопаління) і навіть спонукати до вживання наркотичних речовин. Розвиток депресії в цьому віці має досить високий ризик розвитку інших психічних порушень у дорослому житті [252].

За даними Consoli A. et al. (2013), 16,2 % підлітків, які мали депресію, повідомили про суїцидальні думки за останні 12 місяців, і 8,2 % повідомили про спроби самогубства. Ключовими чинниками, які були пов'язані з цими станами у підлітків, виявлялися сімейні фактори і внутрішньо сімейні

стосунки [5, 14, 158, 225].

Пилягіна Г. (2017) вказує, що в Україні немає статистичних даних щодо поширення невротичної патології серед підлітків, але за останні 3-4 роки суттєво змінився характер звернень щодо тяжких станів саме депресивного спектру. Адже підліткова депресія проявляється дещо інакше, аніж у дорослих чи маленьких дітей. Крім того, це стан, який може маніфестувати у віці 9-10 років. Отже, зовні – це, перш за все, поведінкові розлади, які розцінюються як проблеми пубертатного віку. З огляду на це їх часто або ігнорують або суттєво перебільшують і за лікарською допомогою звертаються пізно, коли складно вплинути на ситуацію [98].

Депресія може «маскуватися» безсонням, гіперсомнією, проявляється синдромом ВД, запамороченнями, нейродермітом, порушенням менструального циклу, різними клінічними варіантами больового синдрому (головний біль, кардіалгія, біль у животі, фіброміалгія, невралгія, псевдоревматична артралгія тощо) [98; 99].

Дослідження, проведені співробітниками відділу психіатрії в «ІОЗДП НАМН» в період 2012-2018 рр. (480 дітей віком 7-18 років з депресивними розладами) показали, що особливістю депресії у дітей молодшого шкільного віку є велика частота симптомів тривоги, фобій, скарг соматичного спектру, подразливість, збудженість, поведінкові порушення і високий рівень суїцидальної поведінки. Для підлітків – симптоми порушення сну, апетиту, суїцидальні думки і наміри, порушення соціального функціонування, нейровегетативні симптоми. Автори також визначили соціальні маркери депресивних розладів у дітей: виховання в умовах гіпоопіки і відторгнення, неповна сім'я, низький рівень матеріального забезпечення сім'ї, конфлікти в сім'ї і з однокласниками, трудова міграція батьків, шкільні психологічні проблеми, булінг [75].

Отже, постійне зростання частоти звернень дітей та їх батьків з подібною симптоматикою заставляє звернути увагу як на причини виникнення таких станів, так і на методи їх профілактики. Важливою задачею є визначення

серед дітей і підлітків «групи ризику» зі схильністю до розвитку СР та соматизованої депресії [54].

Велика кількість пацієнтів соматичних стаціонарів і амбулаторних закладів з коморбідними психічними розладами не дозволяє охопити всіх спеціалізованою психотерапевтичною допомогою. Для ефективного ведення пацієнтів в клініці внутрішніх хвороб слід значно покращити навчання інтерністів і розробити рекомендації по діагностиці і лікуванню афективних психічних розладів у дітей із соматичними хворобами та СР [69, 104].

1.2. Генетичні та метаболічні предиктори формування афективних станів та соматоформних розладів у дітей підліткового віку

Відомо, що СР відносять до мультифакторних захворювань. Наприклад, визначено, що у осіб з СПК з переважанням в клінічній картині діареї, кількість ентерохромафінних клітин на слизовій оболонці кишечника перевищує нормальні величини, однак залишається не визначеним чи існує зв'язок між їх кількістю і синтезом серотоніну в кишківнику, який має властивість посилювати моторику ШКТ. Розлади моторної активності описані при різних варіантах СПК, однак роль серотоніну в формуванні симптомів в більшості випадків не доведена [12; 123; 132].

Чабан О. (2017) вказує, що кишківник має спільне з ЦНС філогенетичне походження і тісно пов'язаний з нею, в тому числі за допомогою блукаючих нервів і нейротрансмітерів (кишечник продукує близько 90 % усього серотоніну в організмі людини, а його власний «мозок» налічує більше 100 млн нервових клітин), тому експериментальні та клінічні дослідження підтверджують значний вплив патології цього органу на виникнення порушень психоемоційного стану [134].

Не дивлячись на численні дослідження, які намагалися пролити світло на патофізіологію тривоги і депресії, вона все ще залишається до кінця незрозумілою [168].

Було запропоновано кілька гіпотез, однак моноамінова гіпотеза (з залученням серотоніну, норадреналіну і допаміну), як і раніше, є найбільш поширеною, оскільки більшість доступних в даний час антидепресантів впливають на переносники моноамінів або їх рецептори [213, 244].

Аналіз літератури підтверджує, що серотонінергічна нейромедіаторна система є однією з активних функціонуючих нейротрансмітерних систем, що реалізовує численні фізіологічні ефекти й бере участь у патогенезі й синдромуутворенні різноманітних патологічних станів [16, 37].

Серотонін є одним з медіаторів метасимпатичної частини вегетативної нервової системи, а також нейромедіатором, який виробляється в мозку та ентерохромафінними клітинами кишківника (95%), зберігається в тромбоцитах і лише біля 5 % в тканинах головного мозку і відіграє важливу роль у виконанні певних функцій і реакцій організму. Він приймає участь в формуванні афективних компонентів поведінкових актів, витримці і емоційній стійкості, впливає в значній мірі на такі поведінкові реакції як агресивність, аддективність, сенсомоторна реактивність, больова чутливість, успішність в школі, сон, настрої і ін. [57, 129, 139, 168, 213].

Гострий і хронічний стрес викликає в окремих структурах головного мозку значні зміни рівня серотоніну, кількості пре- і постсинаптичних серотонінових рецепторів, особливо в ділянках мозку, які контролюють страх і тривогу [213, 223].

Під дією різних ендо- та екзогенних факторів (інфекційні хвороби, хронічні захворювання, емоційний стрес, фізичні навантаження, неповноцінне харчування, періоди інтенсивного росту й психічного розвитку тощо) може виникати дефіцит речовин, що беруть участь у забезпеченні процесів збудження й гальмування нервової системи. Це призводить до дисбалансу роботи системи збудження/гальмування [20]. Так, підвищення серотонінергічної активності створює в корі головного мозку відчуття підвищеного настрою, а недостатність серотоніну, навпаки, викликає зниження настрою і депресію [16, 129, 138, 253].

Із досліджень деяких авторів випливає, що при мігрені тромбоцити – основне депо серотоніну, менш інтенсивніше накопичують даний трансмітер і легше вивільняють його під дією тираміну [183; 191].

Є дані, що у хворих з мігренню має місце генетично зумовлений дефект обміну серотоніну, який може бути спричинений багатьма факторами, в тому числі порушенням метаболізму тромбоцитів, дефіцитом ферменту, що руйнує тирамін у ШКТ (це підтверджується наявністю захворювань ШКТ в значній кількості осіб, що страждають на мігрень). У безбольовому періоді мігрені виявлено підвищення чутливості серотонінових і норадреналінових рецепторів судинної стінки. [165; 191].

Периферичні судинні ефекти серотоніну різняться від центральних. Очевидно, що ці судинні ефекти надто складні й залежать від багатьох факторів, зокрема від фармакологічних властивостей серотонінових рецепторів і стану симпатичного тонуусу [253]. З одного боку, серотонінові рецептори 5-HT₂ опосередковують звуження судин, а з іншого - серотонін, який виділяється з ентерохромафінних клітин, розширює артеріоли, взаємодіючи з релаксуючим фактором ендотелію, посилює пресинаптичний ефект симпатичних нервів, а також сприяє виділенню вазоактивних кишкових поліпептидів з пептидергічних нервів [219].

Серотонінергічна і норадренергічна системи перебувають в реципрокних відношеннях (активація однієї системи веде до гальмування іншої, і навпаки) і емоційна реактивність організму в значній мірі визначається балансом їх активностей [16, 129, 190, 236; 237].

Попередником серотоніну є незамінна амінокислота триптофан. Поступаючи з їжею, більше 95 % триптофану метаболізується в печінці по кіноуреніновому шляху і стає недоступним для синтезу серотоніну. Фермент, що приймає участь в перетворенні триптофану в N-формілкоуренін – (триптофан-2,3-діоксигеназа або TDO₂), є швидкість-лімітуючим фактором кіноуренінового шляху [219]. Зміна активності даного ферменту значно впливає на концентрацію триптофану в крові і його доступність для синтезу

серотоніну.

У людини виявлена рідкісна мутація G1463A із заміною в екзоні 11 гену TRH2, яка перетворює Arg441 в His441. Ця мутація викликає зниження продукції серотоніну клітинами PC12 [200].

Відомо, що вміст серотоніну в значній мірі залежить і від активності його транспортера, який регулює швидкість зворотного захвату серотоніну в нейронах. Транспортер є специфічним молекулярним елементом серотонінового нейрону і відіграє важливу роль в регуляції передачі в серотонінових синапсах. Індивідуальні особливості вмісту серотоніну в ЦНС залежать від ефектів гена-транспортера серотоніну (5-НТТ) [184, 192, 201, 223].

Генетичний одонуклеотидний поліморфізм відіграє важливу роль в схильності до розвитку тих чи інших захворювань та реакції організму на лікування, на що вказують ряд авторів [53, 80, 82].

Одонуклеотидний поліморфізм – це відмінності в послідовностях ДНК розміром в один нуклеотид між гомологічними ділянками гомологічних хромосом, які зустрічаються в популяції з частотою не менше 1% і, у більшості випадків, володіють нейтральним ефектом. Наслідком цього є утворення алельних рядів генів, які забезпечують генетичну «різноманітність» людини як біологічного виду. Існують також одонуклеотидні поліморфізми, які здатні впливати на ступінь експресії генів і їх функціональну активність. Функціональна значимість даних поліморфізмів обумовлена тим, що вони розміщені, як правило, в кодуючих і регуляторних регіонах ДНК [49, 167].

Під функціональним поліморфізмом розуміють поодинокі заміни нуклеотидів або тандемні повтори ділянок нуклеотидів у промоторній частині гену. Подібні зміни не відображаються на структурі білка, але в деяких випадках змінюють швидкість транскрипції мРНК (знижуючи або підвищуючи її) [82, 109].

Відомо, що ген транспортера серотоніну 5-НТТ локалізований на

хромосомі 17q11.1-q12, має розмір 37,8 кб, включає 14 екзонів. Вивчення структури гена-транспортера серотоніну 5-НТТ в людини виявило два поліморфних локуси, які відрізняються числом повторних послідовностей. Особливу цікавість має ділянка, що прилягає до промотору – 5-НТТЛР. Якщо алель містить 16 повторень, його називають довгим (L), якщо 14 – коротким (S).

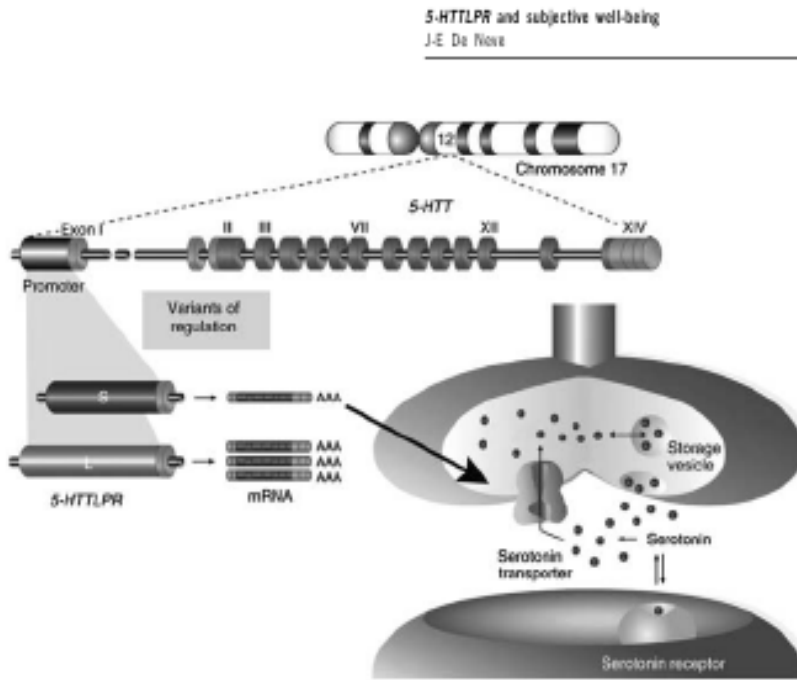


Рис. 1.2. Уявлення про довгий і короткий поліморфізм гена – транспортера серотоніну, синтез і зворотній захват в нейронах (адаптований з Canli and Lesch, з дозволу міжнародної видавничої компанії (NPG) щотижневого міждисциплінарного журналу Nature).

Відомо, що присутність довгого L алеля забезпечує більш високий рівень експресії гена і більшу інтенсивність метаболізму серотоніну у порівнянні з коротким алелем [164, 210, 221], наявність короткого s-алеля 5-НТТЛР обумовлює зниження зворотного захвату серотоніну, що збільшує тривалість серотонінергічної активності. Показано, що s-алель поліморфізму 5-НТТЛР асоціюється зі зниженою експресією серотонінового рецептора 5-НТ1А [39, 229]. Також відомо, що LL генотип даного поліморфізму характеризується на 30-50 % більш високою експресією мембранної форми

транспортера, ніж у носіїв генотипів Ls і ss [221].

Алель s поліморфного локусу 5-HTTLPR гена транспортера серотоніну в деяких популяціях може бути генетичним маркером розвитку розладів поведінки [40; 219; 270].

Houwing D.J. et al. (2017) вказують на взаємозв'язок між 5-НТТ, пов'язаним з поліморфною ділянкою 5-HTTLPR (в особливості, носії коротких S-алелю) і стресовими подіями, які виникали в дитячому віці, були пов'язані з більшою схильністю до дії стресових факторів і ризиком розвитку психічних розладів, таких як депресія, тривога і агресивність [192].

Також наявність короткого S-алелю цього ж поліморфізму може бути прогностичним фактором схильності до алкогольної залежності у підлітків [182]. Щодо СР можна відзначити, що метааналізи досліджень 3443 пацієнтів з СПК, показали, що мутація в поліморфній ділянці 5-HTTLPR пов'язана з розвитком СПК з закрепками (IBS-C) [80, 270].

Дослідження хворих на СПК показало, що його підтип з діареєю (IBS-C) пов'язаний з підвищеними рівнями серотоніну, а підтип з закрепками (IBS-D) - з пониженням рівня серотоніну в сироватці крові. Триптофан є попередником серотоніну (5-НТ), але він переважно катаболізується через кінуреніновий шлях. Цей шлях також може бути залучений в патогенез IBS внаслідок відхилення триптофану від 5-НТ шляху, що призводить до 5-НТ-дефіциту [80, 200].

Таким чином, механізм розвитку СР у дітей пубертатного віку пов'язаний із значною лабільністю адаптаційно-компенсаторних механізмів, що зумовлено генетично детермінованим станом морфофункціональної перебудови організму, внаслідок чого виникає висока чутливість до чинників навколишнього середовища, коли навіть ординарні чинники можуть привести систему адаптації на межу зриву [63]. Встановлено, що у відповідь на психоемоційний і фізичний стрес, відбувається активація симпатикоадреналової системи із зміною функціонування внутрішніх органів [63, 206, 249]. Ці чинники формують в лімбічній системі, гіпоталамусі,

ретикулярній формації схильність до високої чутливості та реактивності нейронів до нейротрансмітерів. Тому навіть підпорогові стресові стимули можуть викликати у таких осіб надмірну активацію вегетативних нейронів гіпоталамуса і емоціогенних структур лімбічної системи, що може проявитись різноманітними клінічно вираженими СР [178].

Отже, у дітей та підлітків СР слід розглядати як соціально-значущу проблему, оскільки у 33,3 % дітей вони, незважаючи на впроваджене лікування, зберігаються впродовж багатьох років, а у 17-20 % дітей можуть прогресувати, спричиняючи розвиток тяжких соматичних захворювань, як ішемічна хвороба серця, гіпертонічна хвороба, бронхіальна астма, виразкова хвороба шлунку тощо [63].

Не дивлячись на помітне посилення зацікавленості в останнє десятиліття вчених і практичних лікарів до психосоматичної проблеми, в країні мало наукових робіт, присвячених пошуку генетичних маркерів схильності і резистентності до розвитку СР у дітей, мало робіт, присвячених епідеміологічним дослідженням СР у дітей, асоційованих з афективними станами, не проводилась диференціація «соматичних масок» тривоги та депресії в залежності від віку дітей (молодший і старший підлітковий вік), місця навчання, повноти сім'ї. Це визначило вибір теми дисертації, її мету та завдання.

Аналіз літературних досліджень, які представлені у даному розділі дисертації, відображені нами у п'ятьох статтях в фахових наукових виданнях України [99, 100, 101, 102, 116].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Матеріали дослідження

Для досягнення мети та вирішення поставлених завдань обстежено 799 підлітків, зокрема 264 підлітки з СР, які знаходились на лікуванні в ХОДЛ протягом 2014-2018 рр., а також проведено анонімне опитування 502 підлітків, які навчались у загальноосвітніх закладах м. Хмельницького і області, серед них 313 ДМПВ (10-14 років) та 189 ДСПВ (15-17 років 11міс. 28 днів). Середній вік обстежених становив $14,10 \pm 2,35$ років, серед них було 210 (41,8 %) дівчаток та 292 (58,2 %) хлопчиків.

Серед обстежених ДМПВ в школі-інтернат навчалось 33 (10,5%) дитини, в сільських школах – 63 (20,2%), в міських школах (м. Хмельницький) – 217 дітей (в ліцеї з посиленням навчанням – 33 (10,5%), в звичайній середній школі – 98 (31,3%), в середній школі, де впровадженні здоров'язберігаючі технології, – 86 (27,5%). Всього в СОШ навчалась 161 дитина (98 дітей із міських і 63 дитини із сільських шкіл).

Серед обстежених дітей сформовано контрольну групу з 33 дітей підліткового віку з відсутністю СР і афективних станів, яка була репрезентативна за віком і статтю.

В таблиці 2.1 відображено структуру обстежених учнів в залежності від статі, віку, місця навчання.

В таблиці 2.2 відображено статево-вікову структуру ДПВ, яким проводились клініко-психопатологічні та лабораторні дослідження під час їх перебування Хмельницькій обласній дитячій лікарні протягом 2014-2018 рр.

Таблиця 2.1

Школярі підліткового віку, яким проводились клініко-психопатологічні дослідження, в залежності від статі, віку, типу навчального закладу

Навчальний заклад	Стать							
	Хлопці, n=261				Дівчата, n=241			
	12-14 років		15-17 років		12-14 років		15-17 років	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Школа-інтернат, n=33	14	2,8	0	0	19	3,8	0	0
Гімназія, n=33	19	3,8	0	0	14	2,8	0	0
СОШ, n=161	86	17,13	0	0	75	14,9	0	0
Школа із здоров'я-зберігаючими технологіями, n=86	37	7,4	0	0	49	9,8	0	0
Студенти коледжів, n=189	0	0	105	20,9	0	0	84	16,7
Всього, n=502	156	31,1	105	20,9	157	31,3	84	16,7

Таблиця 2.2

Вікова і статевая структура дітей підліткового віку, яким проводилось клініко-психопатологічні та лабораторні дослідження під час лікування в ХОДЛ

Відділення ХОДЛ	Стать								Всього (n=264)			
	Хлопці (n=103)				Дівчата (n=161)				10-14		15-17	
	10-14		15-17		10-14		15-17		10-14		15-17	
	Абс	%	абс	%	абс	%	Абс	%	Абс	%	абс	%
СР СВС, (n=52)	13	25,0	7	13,5	23	44,2	9	17,3	36	69,2	16	30,8
СР ССС, (n=48)	17	35,4	11	22,9	12	25,0	8	10,0	28	58,3	20	41,7
ФГІР, (n=123)	24	19,5	14	11,4	49	39,8	36	29,3	73	59,3	50	40,7
БНСР, (n=41)	13	31,7	6	14,6	10	24,4	12	29,3	23	56,1	18	43,9
Всього (n=264)	67	25,4	38	14,4	94	35,6	65	24,6	160	60,6	104	39,4

Критеріями включення були:

- діти з СР віком 10-17 років 11 місяців 28 днів та наявність інформативної згоди батьків або опікунів на проведення обстежень їх дітей.

Критеріями виключення були:

- діти віком менше 10 років і старше 18 років;
- при відсутності інформованої згоди батьків;
- діти з органічною патологією нервової системи.

2.2 Методи дослідження

2.2.1 Методи діагностики афективних розладів у ДПВ.

В даний час як в Україні, так і за кордоном не існує єдиного загальноприйнятого підходу, який би сприяв проведенню оцінки всіх дитячих тривожних розладів. Однак, оцінка емоційного стану дітей і підлітків має проводитись за спеціальними для цих вікових груп діагностичними шкалами, оскільки ці вікові групи відрізняються рядом своїх унікальних особливостей.

А. Шкали, за якими виявляли тривогу у ДПВ

1. Особистісну та реактивну тривожність у дітей оцінювали за методикою Ч.Д.Спілберга-Ю.Л.Ханіна в модифікації А.Д. Андреевой (1988) [30, 118], яка дозволяє виявити особистісну і ситуативну (реактивну) тривожність, що проявляються затрудненням адаптації дитини до життєво значних ситуацій, потреби в допомозі шкільного психолога для нормалізації навчання в школі.

Особистісна тривожність (ОТ) є стійкою індивідуальною характеристикою, що відображає схильність суб'єкта сприймати ситуацію як загрозову, відповідаючи на неї певною реакцією, характерною для даної особистості.

Реактивна тривожність (РТ) характеризується такими суб'єктивними

відчуттями як напруга, занепокоєність дитини, нервозність. Цей стан виникає як емоційна реакція на стресову ситуацію і може бути різною по вираженості, інтенсивності і тривалості. Високотривожні особистості схильні реагувати досить вираженим станом тривожності, особливо в тих ситуаціях, які стосуються оцінки їх знань, компетенції. При цьому РТ певною мірою обумовлюється ОТ, яка може модифікуватись залежно від досвіду минулої ситуативної тривоги у відповідь на стреси [28].

Опитувальник ділиться на 2 частини: перша частина, яка складається з 20 питань, оцінює РТ, друга частина (21-40 питань) дозволяє проводити оцінку ОТ (таблиця 2.3) та може використовуватись для вивчення емоційного відношення школяра до того чи іншого предмету в школі [30, 118].

Методика використовується як при проведенні фронтального обстеження з метою виявлення дітей, які мають в школі різного роду емоційні проблеми, так і при індивідуальній роботі з школярами, які потребують допомоги шкільного психолога для нормалізації навчального процесу.

При відповіді використовується чотирьохбальна шкала оцінок:

- «Майже ніколи» (1 бал),
- «Зрідка» (2 бали),
- «Часто» (3 бали),
- «Майже завжди» (4 бали).

По кожній шкалі у всіх вікових групах виявляється значний розкид індивідуальних даних, що свідчить про високу чутливість описаної методики, про її застосування для вивчення емоційних компонентів учбової діяльності окремого учня в ході роботи шкільного психолога [30].

В нормі показники знаходяться в межах 30 балів. Помірно підвищеною вважають тривожність при показниках 31-45 балів, високий рівень тривожності – при 46 балів і вище.

Середні дані, отримані за методикою Спілберга

Рівень емоцій	Клас	Тривожність		Пізнавальна активність		Негативні емоційні переживання	
		звичайно	на уроці	Звичайно	на уроці	звичайно	на уроці
Низький	7	10-17	10-18	10-21	10-20	10-14	10
	8	10-16	10-18	10-22	10-20	10-16	10-11
	9	10-17	10-17	10-23	10-17	10-16	10-11
	10	10-17	10-17	10-23	10-20	10-16	10-11
Середній	7	18-23	19-24	22-29	21-27	15-22	11-17
	8	17-24	19-25	23-28	21-28	17-25	12-19
	9	18-24	18-26	24-30	18-28	17-27	12-21
	10	18-25	18-23	24-31	21-29	17-25	12-18
Високий	7	24-40	25-40	30-40	28-40	23-40	18-40
	8	25-40	26-40	29-40	29-40	26-40	20-40
	9	25-40	27-40	31-40	29-40	28-40	22-40
	10	26-40	24-40	32-40	30-40	26-40	19-40

Рівень РТ розраховується за формулою:

$$РТ = \Sigma 1 + \Sigma 2 + 35, \text{ де}$$

$\Sigma 1$ – сума означених цифр за пунктами 3, 4, 6, 7, 9, 12, 13, 14, 17, 18;

$\Sigma 2$ – сума означених цифр за пунктами 1, 2, 5, 8, 10, 11, 15, 16;

Рівень ОТ розраховується за формулою:

$$ОТ = \Sigma 1 + \Sigma 2 + 35, \text{ де}$$

$\Sigma 1$ – сума означених цифр за 22, 23, 24, 25, 28, 29, 31, 32, 34;

$\Sigma 2$ – сума означених цифр за пунктами 21, 26, 27, 30, 33, 36, 39;

Б. Шкала для виявлення депресивних розладів у дітей

Опитувальник дитячої депресії Maria Kovacs (1992) дозволяє

визначати кількісні показники спектру депресивних симптомів – зниженого настрою, гедоністичної здібності, вегетативних функцій, самооцінки, міжособистісної поведінки, ступеню вираженості депресивних розладів. Опитувальник перекладений на різні мови світу, тому може використовуватись в обстеженні дітей різних культур [118].

Тест являє собою самооцінюючу шкалу з 27 пунктів для дітей і підлітків від 6 до 17 років. Кожен пункт містить 3 варіанти, відповідно кодується як 0, 1, 2, де показники прямо пропорціональні важкості депресивних розладів. Дитина вибирає одне з трьох значень по кожному пункту шкали, які відповідають показникам стану, який вона відчувала протягом останніх 2-х тижнів. Опитувальник легко заповняти і обраховувати. Це потребує, в середньому, 15 хвилин.

Інтерпретація отриманих показників:

Шкала А (поганий настрій, постійне очікування неприємностей, схильність до плаксивості, підвищений рівень тривожності) - п.п. 1, 6, 8, 10, 11, 13;

Шкала В (міжособистісні проблеми, агресивна поведінка, виражений негативізм, непослушність) – п.п. 5, 12, 26, 27;

Шкала С (неефективність в школі) - п.п. 3, 15, 23, 24;

Шкала D (ангедонія – швидке виснаження, відчуття самотності, нічого не радує) – п.п. 4, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22;

Шкала Е (негативна самооцінка власної неефективності, наявність суїцидальних думок) – п.п. 2, 7, 9, 14, 25.

Щоб взнати загальний сумарний показник, всі шкали складаються разом. Потім за допомогою спеціальної таблиці показники конвертують в Т-показник згідно віку і статі, що відображено в табл. 2.4.

Загальний показник CDI може коливатись в межах від 0 до 54, де 50 – це критичне значення, після якого глибина симптоматики наростає.

Інтерпретація T – показника CDI

Сумарний показник	Інтерпретація
Більше 70	Значно перевищує середній
66-70	Значно вище середнього
61-65	Вище середнього
56-60	Чуть вище середнього
45-55	Середній
40-44	Чуть нижче середнього
35-39	Нижче середнього
30-34	Багато нижче середнього
Нижче 30	Значно нижче середнього

*2.2.2 Лабораторні методи дослідження***А. Тести, які виключають органічні хвороби у дітей**

З метою диференційної діагностики функціональних і органічних хвороб кишківника досліджували *кальпротектин* – цитозольний білок нейтрофілів з антимікробними властивостями, підвищена концентрація якого виявляється в калі при запальних хворобах кишечника та ентеропатіях. Для цього використовували тест-систему для виявлення кальпротектину у фекаліях методом імунохроматичного аналізу (Pharmasco). Свідоцтво про державну реєстрацію в Україні №13780/2014 від 05.05.2014. Пороговий рівень тесту для виявлення кальпротектину становить 500нг/мл. Підвищена концентрація фекального кальпротектину може служити достовірним критерієм для диференціальної діагностики функціональних і запальних захворювань товстої кишки [94].

Б. Дослідження рівнів триптофану і серотоніну

Серотонін — один із ключових моноамінів, що бере участь у патогенезі емоційних розладів і являє собою амін, який до 95 % синтезується в

кишківнику ентерохромафінними клітинами, зберігається в тромбоцитах і лише мінімально міститься в головному мозку (до 5 %), виконуючи роль нейротрансмітера [129, 184].

Серотонін досліджували біохімічним методом в цільній крові після осадження білків хлорним вапном. Для очистки і виділення серотоніну використовували його властивість при лужній рН переходити в органічну фазу, при кислій – в водну. Аналіз завершується вимірюванням флуоресценції продуктів конденсації серотоніну з нінгідрином на спектрофотометрі СФ-46. Дослідження проводились на біохімічному аналізаторі Star Fax 1904 (Виробник - фірма «Awareness technology inc.», США).

Вміст триптофану у сироватці крові визначали після його виділення методом рідинної хроматографії (РХ) за допомогою мікроколоночного рідинного хроматографа «Міліхром-6» зі спектрофотометричним детектором під час ізократичного режиму елюювання.

Принцип рідинної хроматографії полягає в розділенні компонентів суміші, що ґрунтується на різниці в рівноважному розподілі їх між двома фазами, які не змішуються, одна з яких нерухома, а інша – рухома (рідина – елюент). Характерною особливістю рідинної хроматографії є використання високого тиску і дрібнозернистих сорбентів (зазвичай 3–5 мкм, зараз до 1,8 мкм). Це дозволяє розділяти складні суміші речовин швидко і повно (середній час аналізу від 3 до 30 хв) [18].

Дані нейротрансмітери досліджували в лабораторії ТОВ «Діагностика плюс» м. Харків.

В. Дослідження поліморфізмів гена-транспортера серотоніну

Генетичний поліморфізм відіграє важливу роль в розвитку афективних станів і реакції організму на лікування, на що вказують ряд авторів [72, 82].

Генетичні дослідження проводили з визначенням поліморфізму гена-транспортера серотоніну (5-НТТ), який пов'язаний з вставками або делеціями довжиною 44 п.н., локалізованими в 5'- промоторній області гена SLC6A4, що

кодує транспортер серотоніну 5-HTTLPR (serotonin-transporter-linked polymorphic region), і включає в себе довгий (L) і короткий (S) алелі, які впливають на швидкість транскрипції серотоніну. Також проводили дослідження однонуклеотидного поліморфізму (SNP) промоторної ділянки гена 5-HTT в точці rs25531, який полягає в заміні А на G в шостому повторі L- і S-алелю. Дана заміна пригнічує транскрипцію L-алеля, що кодує синтез серотоніну.

Дослідження поліморфізму гена-транспортера серотоніну в локусі VNTR-17 гена 5-HTT в підлітків з різноманітними СР визначали за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з використанням двох однонуклеотидних праймерів 5'-GTCAGTATCACAGGCTGCGAG-3' і 5'-TGTTCCSTAGTCTTACGCCAGTG-3'. Реакційна суміш містить 100 нг ДНК, 200 мкМ дезоксинуклеотидтрифосфату, 10 пкмоль кожного праймера, 0,05 од. Таг-полімерази і 10х буфер для Таг-полімерази. Після денатурації ДНК при 94°C протягом 4 хвилин проводили 3 цикли ПЛР при наступних умовах: денатурація 94°C – 30 секунд, прожигання праймерів при 57°C – 30 секунд, елонгація при 72°C протягом 30 секунд. Отримані ПЛР-фрагменти розділяються в 5 % поліакриламідному гелі.

Визначення генетичного поліморфізму проводили методом ПЛР в лабораторії «Діаген» (м. Київ) з використанням набору реагентів «АмпліПрайм ДНК-сорб-В» (виробник «НекстБио», Росія).

2.2.3 *Статистичний аналіз* виконали, застосовуючи пакет програми Statistica 8.0.360 (StatSoftInc., № GCHGG863UAHG4WCDH2CG), MedCalc.7.4.4.1. (№ XXZVRKAHL4D4HQFZWYXZ). Кількісні ознаки наведені у вигляді $M \pm \sigma$ (середнє арифметичне \pm середньоквадратичне відхилення).

В статистичній обробці матеріалу використовували визначення абсолютного ризику (АР) експоненційної (тобто ризик розвитку захворювання під дією фактору ризику в даній групі) та неекспоненційної групи або

Experimental Event Rate (EER) і Control Event Rate (CER). Для визначення наскільки вагомий влад вносить даний фактор ризику в збільшення частоти захворюваності визначався атрибутивний ризик (АТР) (attributable risk). Крім того, проводили визначення відносного ризику (ВР) (relative risk) та відношення шансів (ВШ) (odds ratio). Розраховувався індекс потенційної шкоди (ІПШ) - необхідна кількість осіб, які знаходяться під дією провокуючого фактору для розвитку певного захворювання.

Вірогідність відмінностей оцінювали за допомогою двовибіркового t-критерію Стюдента і побудовою 95 % довірчого інтервалу (ДІ) (confidence interval) для різниці середніх, а також з використанням точного критерію Фішера, χ^2 з поправкою Йейтса та коефіцієнту Пірсона. Вірогідними вважали значення при $p < 0,05$.

За результатами дисертаційної роботи оформлено:

1. Пат. на корисну модель №113918 Україна, МПК А61С, А61В, G09В. Спосіб диференційної діагностики запальних і функціональних розладів кишечника у дітей / Лисиця Ю. М.; заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. – №76299; заявл. 27.02.2017; опубл. 25.01.2018, Бюл. № 4 [94].

РОЗДІЛ 3

ЧАСТОТА АФЕКТИВНИХ РОЗЛАДІВ У ДІТЕЙ ПІДЛІТКОВОГО ВІКУ ПОДІЛЬСЬКОГО РЕГІОНУ УКРАЇНИ, ЯК ПРЕДИКТОРІВ РОЗВИТКУ СОМАТОФОРМНИХ РОЗЛАДІВ.

Проблема поширеності психогенних захворювань стає однією з найважливіших у сучасній медицині з огляду на економічні втрати та наслідки [58, 70, 78, 244].

Афективні розлади у дітей та підлітків потребують вчасного їх виявлення та лікування, оскільки прийняті міри можуть зменшити розвиток коморбідних патологій в дорослому житті, покращити якість життя, що матиме важливе соціальне значення.

Враховуючи вищевказане, ми поставили за мету дослідити скринінгову наявність афективних розладів та їх прояви у дітей молодшого та старшого (юнацького) підліткового віку для визначення факторів ризику і, відповідно, заходів їх профілактики.

Методом випадкової вибірки проведено анонімне опитування 502 підлітків. Проведено аналіз анкет 313 школярів раннього підліткового віку та 189 дітей старшого підліткового віку, серед них було 210 (41,8 %) дівчаток та 292 (58,2 %) хлопчиків. Середній вік обстежених становив $14,10 \pm 2,35$ років. Анкетування школярів підліткового віку проводилось в навчальних закладах м. Хмельницького і області.

Для дослідження тривоги використовували тест-опитувальник Спілберга (STPI — State Trait Personal Inventory) модифікований А.Д.Андреевой, (1988) [30].

Опитувальник дитячої депресії (Children's depression inventory), розроблений Maria Kovacs (1992), призначений для дослідження дітей і підлітків 6-17 років, дозволяє оцінити афективні і когнітивні симптоми депресії, соматичні скарги, соціальні проблеми і проблеми в поведінці [118].

Окремо досліджували значення за підшкалами: підшкала А виявляє пригнічення настрою, підшкала D - втрату відчуття задоволення (ангедонію), як два ключових симптоми депресії, згідно МКХ-10.

Статистичний аналіз виконали, застосовуючи пакет програми Statistica 8.0.360 та Excel (2007). Кількісні ознаки наведені у вигляді $M \pm \sigma$. Статистичну вірогідність оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента з побудовою 95 % довірчого інтервалу (ДІ) для різниці середніх. Вірогідними вважали значення при $p < 0,05$.

На проведення досліджень було отримано поінформовану згоду батьків дітей (або їхніх опікунів).

3.1 Частота афективних розладів у школярів раннього підліткового віку та особливості їх проявів

Виділяють два види тривожності – ОТ та РТ (або ситуативну), яка відображає інтенсивності переживань, що виникають по відношенню до типових подій, характеризується напругою, занепокоєнням, нервозністю. ОТ – це стійкий стан, який проявляється готовністю людини до переживання страху і хвилювань з приводу широкого кола суб'єктивно значущих для неї явищ [43, 236].

За показниками психоемоційної напруженості більшість учнів мають високий і дуже високий рівні тривожності, що є підставою для віднесення їх до групи ризику [58, 69, 104, 215].

Нами обстежено 313 учнів навчальних закладів Хмельницької області віком від 10 до 14 років (молодший підлітковий вік) на наявність в них тривоги. З числа обстежених хлопчиків було 156 (49,8 %), дівчаток - 157 (50,2 %). Серед обстежених ДМПВ в школі-інтернат навчалось 33 (10,5 %) дитини, в ліцеї з посиленням навчанням – 33 (10,5 %), в звичайній середній школі – 98 (31,3 %), в середній школі, де впровадженні здоров'язберігаючі технології, – 86 (27,5 %), в сільських школах – 63 (20,2 %) підлітки [215].

Рівні тривожності у підлітків за даним опитувальника тривожності Спілберга відображені на рисунку 3.1.

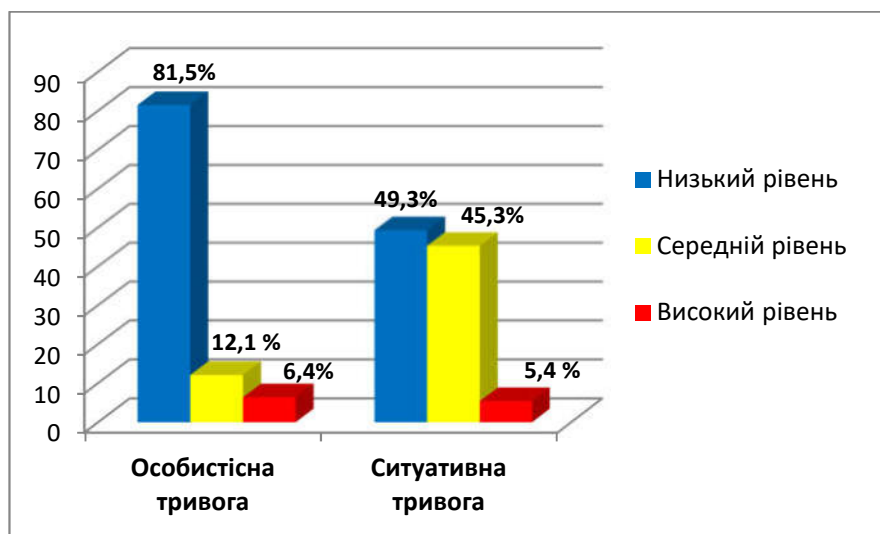


Рис. 3.1. Рівні тривожності у школярів молодшого підліткового віку за даним опитувальника тривожності Спілбергера [215].

Проведене нами скринінгове дослідження на наявність тривоги у ДМПВ показало наявність у них тривожної симптоматики і її залежність від окремо взятих факторів.

Високий рівень ОТ виявили у 20 (6,4 %), а РТ - у 17 (5,4 %) осіб. Середній рівень ОТ встановлено у 38 (12,1 %), РТ - у 142 (45,3 %) осіб. Низький рівень ОТ - у 255 (81,5 %), РТ - у 154 (49,3 %) осіб, що складало переважну більшість підлітків.

Таким чином, у ДМПВ віку у більшості випадків виявляли низький рівень ОТ. В той же час майже в половині випадків виявляли РТ високої і середньої тяжкості (у 159 осіб, що склало 50,8 %), що може свідчити про емоційну відповідь на процес навчання, міжособистісного відношення та їх значення в житті дитини.

Високий рівень, як особистісної, так і ситуативної тривоги, визначався у невеликій кількості дітей (в 37 дітей, що склало 11,8 %), однак саме вони складають групу ризику по розвитку емоційних порушень і коморбідної їм депресії в старшому підлітковому віці та в дорослому житті. Таких дітей слід

вчасно виявляти і надавати психологічну допомогу з усуненням можливих факторів виникнення тривоги, що матиме важливе соціальне значення в профілактиці психічних порушень в майбутньому, особливо таких як панічні, обсесивно-компульсивні стани, СР та ін. [104, 215].

Не було виявлено значних відмінностей в наявності і вираженості тривоги в залежності від статі, місця проживання і місця навчання та соціального статусу школярів молодшого підліткового віку.

Не менш часто в дітей підліткового віку мають місце різноманітні прояви спектру депресивних розладів. Депресія у дітей та підлітків – це не просто «поганий настрій». Це серйозне емоційне порушення, що впливає на їх якість життя. Типовими проявами депресії у дітей та підлітків є пригнічення настрою, моторна загальмованість, уповільнення когнітивних процесів. Більшість батьків помічають, що з дитиною щось відбувається, однак не підозрюють, що це може бути депресія. В різні вікові періоди дитинства депресія може виглядати по різному і часто приховуватися за симптомами соматичних патологій або розладів поведінки [155, 237, 260].

За тяжкістю перебігу депресію поділяють на субдепресію або дистимію, депресію легкого, середнього та важкого ступеню [116].

Загальна кількість ДМПВ, які пройшли тестування на наявність спектру депресивних розладів, становила 258 осіб, з яких 134 (51,9 %) були хлопчики і 124 (48,1 %) - дівчатка. Серед них 33 (12,8 %) осіб навчались в школі-інтернат, 29 (11,2 %) – в ліцеї з посиленою навчальною програмою, 152 (58,9 %) – в звичайній середній школі, 44 (17,1 %) – в сільських школах [215].

Проведене нами скринінгові дослідження на наявність депресивної симптоматики включало дітей, у яких загальний бал по опитувальнику перевищував верхню межу середнього показника в 50 балів, їх кількість склала 129 (50,0 %) осіб (рис. 3.2), тобто, кожен другий учень молодшого підліткового віку мав різного ступеню виражений депресивний розлад, з яких у 27,2 % виявлено легкий депресивний розлад, у 17,8 % - помірний і у

5 % дітей дані перевищували показник 70 балів і вище, саме вони складають найбільший ризик по розвитку суїцидальної поведінки.

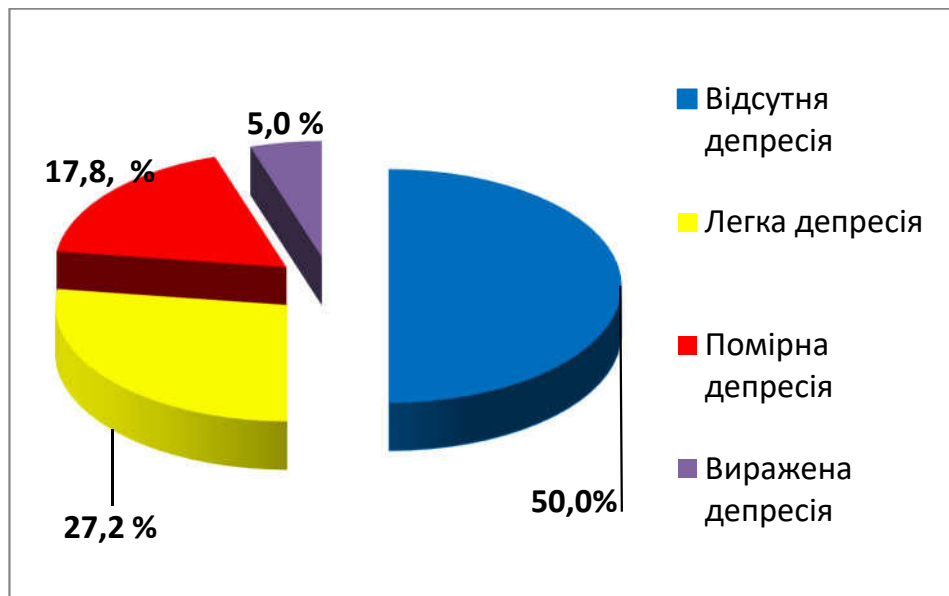


Рис. 3.2. Частота і ступені важкості депресивних розладів у дітей молодшого підліткового віку за даними опитувальника дитячої депресії (Maria Kovacs, 1992) [215].

При дослідженні гендерної різниці що до частоти і важкості депресивних розладів виявлено, що рівень депресивної симптоматики у дівчаток молодшого підліткового віку був вищим ($53,32 \pm 12,54$ балів), порівняно з хлопчиками ($50,01 \pm 9,94$ балів) (95% ДІ; 0,5 – 6,0; $p < 0,019$), що свідчить про більшу схильність осіб жіночої статі до виникнення депресії і може бути одним з ключових факторів ризику її розвитку в цьому періоді життя [215].

За даними підшкали А, що характеризує зниження настрою, в загальному, як у дівчаток, так і в хлопчиків, спостерігалась тенденція до його зниження ($51,08 \pm 12,14$ та $52,70 \pm 12,02$ балів, відповідно), однак різниця була статистично не значима ($p > 0,05$).

Критичного рівня, як у хлопчиків, так і у дівчаток, досягали показники по підшкालі D ($51,14 \pm 9,96$ та $53,55 \pm 10,80$ балів, відповідно), що свідчило про наявність в них ангедонії, яка характеризується зниженням або втратою здатності отримувати задоволення [215].

Ряд авторів вважають, що головним фактором ризику розвитку депресії є жіноча стать, перенесений стрес в дитинстві, наявність в сім'ї родичів з емоційними порушеннями, зловживання психоактивними речовинами [213, 270]. Значне переважання депресивних розладів у дівчат над хлопцями виявлялися і в інших дослідженнях, що визначило жіночу стать, як фактор ризику що до розвитку депресії [158].

Крім того, нами проведено порівняння за частотою розвитку афективних розладів в учнів даного віку міських (165 учнів) та сільських шкіл (44 учні). Загальний показник Т перевищував критичний поріг діагностики депресії в 50 балів лише в учнів шкіл міста, тоді як у сільських учнів він був в межах норми, тобто рівень депресивної симптоматики у учнів міста був вищим ($50,45 \pm 8,97$ балів), порівняно з учнями сіл ($46,74 \pm 10,81$ балів), відповідно (95% ДІ; 0,5 – 6,9; $p < 0,023$), що свідчить про більшу схильність до виникнення депресії у дітей, які навчаються в місті. За даними підшкали А, що характеризує зниження настрою, у дітей міста спостерігалось його значне зниження, порівняно з учнями сіл ($57,91 \pm 6,74$ балів та $46,46 \pm 9,38$ балів, відповідно (95% ДІ; 9,0 – 14,0; $p < 0,0001$). Значної різниці при порівнянні школярів міста з дітьми сільської місцевості досягали показники по підшкалі D ($52,34 \pm 8,95$ та $47,56 \pm 11,02$ балів, відповідно), що свідчило про більш частий розвиток ангедонії у дітей, які навчались у школах міста, в порівнянні з дітьми із сільських шкіл, у яких її не спостерігалось (95% ДІ; 1,6 – 7,9; $p < 0,003$). Ймовірно, схильність до депресії і її значне переважання у дітей навчальних закладів міста обумовлено як самим процесом навчання (більш складніші програми та процес навчання, перенавантаження учнів додатковими заняттями), так і позашкільними факторами (додаткові заняття у репетиторів, заняття в різноманітних гуртках, відсутність значимого відпочинку після школи, низька фізична активність), що призводить до швидкого, як фізичного так і емоційного виснаження дітей, а, відповідно, до розвитку афективних станів [215].

При порівнянні частоти виявлення депресивних розладів у ДМПВ, які навчаються в ліцеї та в СОШ, статистично значимої різниці не виявлено, хоча більш часто вони мали місце у школярів, які навчаються в шкільних закладах з посиленими навчальними програмами.

При порівнянні вираженості і частоти розвитку депресивної симптоматики у дітей школи-інтернат ($59,64 \pm 15,05$ балів) з учнями інших шкіл ($52,02 \pm 9,76$ балів), виявлялось значне її переважання саме у дітей, які навчаються в інтернаті (95 % ДІ; 2,5 – 16,3; $p < 0,0079$) [69, 102, 215].

За даними підшкали А, що характеризує зниження настрою, в учнів школи-інтернату спостерігалось його помірне зниження ($57,94 \pm 15,61$ балів), порівняно з учнями інших шкіл ($50,12 \pm 11,66$ балів) (95 % ДІ; 0,8 – 14,8; $p < 0,030$). Значимої різниці при порівнянні дітей інтернату з дітьми інших шкіл досягали показники по підшкالی D ($57,42 \pm 13,96$ та $50,44 \pm 8,52$ балів, відповідно), що свідчило про наявність значимої ангедонії у дітей, які навчались в інтернаті (95 % ДІ; 0,9 – 13,0; $p < 0,024$).

Схильність до депресії і її значне переважання у дітей школи-інтернат обумовлено, в першу чергу, не навчальним процесом, а наявністю в них низького соціального статусу, неблагополучних сімей та часткового або повного сирітства, яке можна вважати одним з головних і значимих чинників ризику розвитку депресії та суїцидальної поведінки [215].

Таким чином, проблема неповної сім'ї має досить важливе соціальне значення і потребує всебічного дослідження, соціального впливу і просвітництва серед дорослого населення, як запорука профілактики і попередження можливого розвитку психічних порушень у дітей і їх наслідків, становлення таких дітей у суспільстві, формування стереотипів поведінки в дорослому житті і відношенню їх до сімейних цінностей в майбутньому [215].

Приклад. Анастасія, 14 років.

З даних заповненої анкети відомо, що дівчинка з неповної сім'ї, без шкідливих звичок, навчається в школі-інтернат.

Дані аналізу методики «ТЕРМОМЕТР» свідчать, що в дівчинки гарне самопочуття, вище середніх активність та настроїв, середнє бажання працювати та високу задоволеність минулими подіями.

Однак, за даними Карти Стотта, яку заповнювала класний керівник дівчинки, виявлено симптоми порушення адаптації. Для успішної діяльності дитині потрібно прикладати певне зусилля, через що спостерігаються перепади активності, напруженість настрою, захисна установка по відношенню до контактів як з дорослими, так і з дітьми, напруженість при проявах любові до дитини, зацікавленість питаннями статевого виховання. Виявлено ознаки занепокоєння недостатньою увагою дорослих і в той же час деякою напруженістю до них. Приховані елементи суперництва поєднуються з незначною тривогою за прийняття її іншими дітьми, .

Шкала Ковач: ознак депресивних розладів не виявлено, наявне незначне напруження та тривога.

За результатами методики Спілбергера виявлено високий рівень ОТ, який поєднується з високим рівнем допитливості, цікавості до оточуючого світу, що активізує пізнавальну активність. Гнів та тривога у дівчинки можуть посилюватись під дію емоційних стимулів у випадках утрудненого прилаштування до життєво важливих подій. На подразливі фактори в школі тривога збільшується і виростає до високої в ситуації напруження, що збільшує не завжди впорядковану пошукову активність і може приводити до помилок та конфліктів.

За даними методики Шульте у дівчинки має місце порушення концентрації уваги, зменшення ефективності роботи. Зміни в психічній стійкості та ступеню спрацьованості [102].

Таким чином, за допомогою простих і доступних шкал встановлено, що в учениці молодшого підліткового віку має місце високий рівень особистісної тривоги, що, з однієї сторони, допомагає їй бути успішною у навчанні, стимулює її відповідальність, допитливість, з іншої сторони, саме високий рівень тривоги обумовлює часто гнів, дратівливість, втому,

незадоволеність, обиду, що призводить до частих конфліктів, до швидкого виснаження з поступовим зниженням працездатності, що підтверджують дані методики Шульце. Дівчинка потребує занять з психологом, вияснення тригерних факторів розвитку у неї високого ступеню особистісної тривоги.

3.2 Частота афективних розладів у дітей старшого підліткового віку та особливості їх проявів

Психічне здоров'я підлітків потребує ретельного нагляду і дослідження, що допоможе вчасно реагувати, виявляти і профілакувати, а при потребі, і лікувати виявлені емоційні порушення, що матиме важливе соціальне значення. Метою даного дослідження було дослідити скринінгово наявність тривожних і депресивних порушень у ДСПВ для визначення факторів ризику та розробки в подальшому заходів їх профілактики [235].

Нами обстежено 189 дітей віком 15-17 років 11міс. 28 днів, що навчались в середньо професійних навчальних закладах області (Кам'янець-Подільський культ-просвітній технікум і політехнічний технікум, м. Хмельницький).

Проведені нами скринінгові дослідження на наявність тривоги у підлітків юнацького віку показали наявність у дітей тривожної симптоматики і її залежність від окремо взятих факторів. За опитувальником тривожності, при дослідженні всієї когорти підлітків юнацького віку ОТ склала $23,11 \pm 3,80$ балів, реактивна - $22,40 \pm 3,51$ балів, що складає середній рівень. Отримані дані відображено на рис. 3.3.

Високий рівень ОТ виявлено у 44 (23,3 %), а ситуативної - у 76 (40,2 %) осіб, що є досить високими показниками для цієї категорії дітей, оскільки саме вони складають групу ризику по розвитку різноманітних емоційних порушень і коморбідної їм депресії.

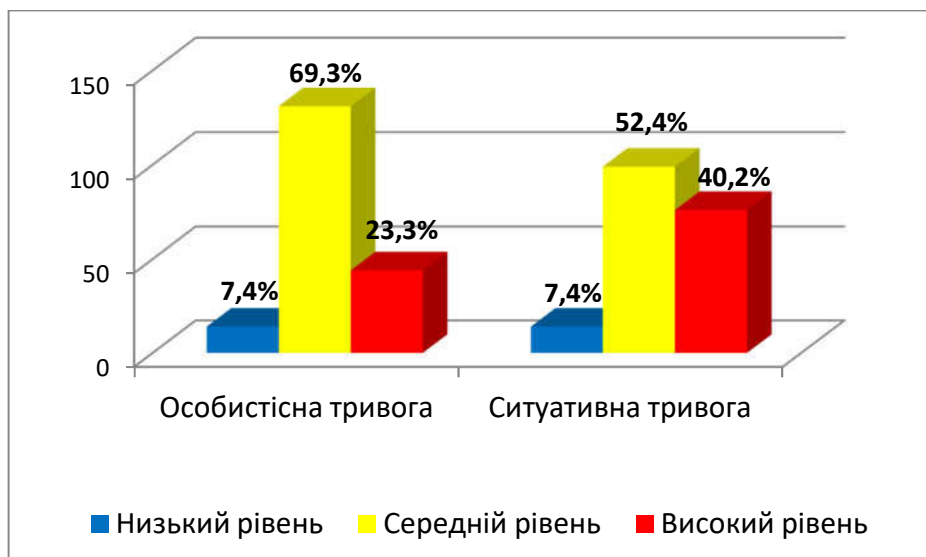


Рис. 3.3. Рівні тривожності у дітей старшого підліткового віку за даними опитувальника тривожності Спілбергера [235].

Середній рівень ОТ виявлявся у 131 (69,3 %), РТ - у 99 (52,4 %) осіб, що складало переважну більшість підлітків. І лише у невеликої кількості підлітків рівень як особистісної, так і реактивної тривожності були низькими і складало по 14 (7,4 %) осіб, відповідно.

Нами також було визначено рівень тривожності у ДСПВ в залежності від статі, місця проживання, повноти сім'ї, наявності шкідливих звичок, успішності (табл. 3.1).

Дані таблиці свідчать, що рівень РТ був вищим у підлітків старшого віку з сільської місцевості (95 % ДІ; 0,1 – 2,2) ($p < 0,05$), що може бути пов'язано з більш нижчим рівнем освіченості і адаптованості порівняно з дітьми, що навчалися і проживали в місті [58].

Рівень РТ також був вищим у хлопчиків, порівняно з дівчатами (95 % ДІ; 0,1 – 2,3) ($p < 0,05$), що може бути пов'язано з меншою успішністю і активністю хлопців у навчанні і, відповідно, посиленню тривожності в процесі вивчення матеріалу і його контролю.

Проведене дослідження тривожності у ДСПВ в залежності від повноти сім'ї виявило, що серед обстежених підлітків 31 (16,4 %) проживав у неповній сім'ї (не було батька у 19 (61,3 %), матері - у 12 (38,7 %) дітей).

**Показники тривожності підлітків в звичайному житті та під час
навчання**

Опитувальник Спілбергера модифікований А. Д. Андреевой (M±σ)							
	N	Тривожність		Пізнавальна Активність		Негативні емоційні переживання	
		OT	PT	OT	PT	OT	PT
Місто	82	23,0±3,5	21,8±3,1	25,7±3,6	24,9±3,3	23,3±5,0	17,7±5,0
Село	107	23,1±4,0	22,9±3,9	25,7±4,0	25,2±3,6	22,9±4,7	17,9±4,7
P		>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Дівчата	53	23,9±4,5	21,5±3,6	25,0±3,6	24,9±3,9	23,1±4,9	18,2±4,9
Хлопці	136	23,1±3,5	22,8±3,3	26,0±3,9	25,0±3,6	23,1±4,9	17,6±4,8
P		>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Палять	47	23,1±3,3	22,2±3,1	25,7±3,5	24,7±2,3	23,9±4,9	18,1±4,8
Не палять	142	23,2±4,1	22,5±3,5	25,8±3,9	25,2±3,7	22,2±4,8	17,9±4,7
P		>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05
Неповна сім'я	31	22,7±4,2	21,6±3,3	26,0±4,3	24,9±3,1	26,2±4,2	17,7±4,4
Повна сім'я	158	23,3±3,8	23,1±3,2	25,7±3,7	25,2±3,5	22,7±4,9	17,6±5,1
P		>0,05	<0,01	>0,05	>0,05	<0,0001	>0,05
Успішні в навчанні	59	23,2±4,4	22,4±3,4	26,7±2,8	25,1±3,8	24,3±5,3	17,9±5,2
Неуспішні в навчанні	130	23,1±3,4	22,4±3,5	25,4±3,9	24,8±3,5	22,6±4,5	17,8±4,4
P		>0,05	>0,05	<0,02	>0,05	<0,02	>0,05

Примітка: P – статистично значима різниця між частотою виникнення реактивної і особистісної тривожності у дітей за статтю, місцем проживання, повнотою сім'ї, успішністю в навчанні (при P<0,05).

Виявлено, що рівень РТ явно був вищим у дітей, які проживали у повній сім'ї, порівняно з дітьми, які проживали у неповній сім'ї (95% ДІ; 0,3 – 2,7) ($p < 0,01$).

Особистісні негативні емоційні переживання в загальному також мали середній рівень вираженості і були досить вираженими і високими у дітей, які проживали у неповній сім'ї, порівняно з дітьми, які проживали у повних сім'ях (95% ДІ; 1,6-5,3) ($p < 0,0002$). ОТ була достовірно вищою у дітей, які палять, порівняно з дітьми, які не мали даної шкідливої звички (95% ДІ; 0,1 – 3,3) ($p < 0,05$). Ймовірно, виражена ОТ спонукає підлітків до виникнення шкідливих звичок, як засіб можливого впливу на тривожність [235].

Слід також відзначити, що особистісні негативні емоційні переживання були статистично значимо вищими у дітей, які були успішними в навчанні (95% ДІ; 0,2 – 3,2) ($p < 0,02$). Можливо особисте ставлення до навчання, більша зайнятість та розумові навантаження і підвищена відповідальність таких дітей можуть бути причиною розвитку у них негативних емоційних переживань. Таким дітям слід переглянути режим дня з виділенням більшого часу на відпочинок і зменшенням розумових навантажень. В той же час ситуативні негативні емоційні переживання в цих дітей мали середній рівень вираженості і не відрізнялись від інших груп дітей [235].

Наявність субклінічних депресивних симптомів і підлітковий вік, як фактор майбутнього ризику депресії, а також негативний вплив цих симптомів на соціальну адаптацію, вказують на важливість оцінки депресивних симптомів у дітей підліткового віку [218, 230]. The American Academy of Pediatrics' Bright Futures рекомендує щорічну перевірку дітей і підлітків на наявність емоційних і поведінкових порушень [252].

Проведене нами скринінгове дослідження на наявність депресії в ДСПВ виявило у них наявність депресивної симптоматики. Отримані дані відображено на рис. 3.4.

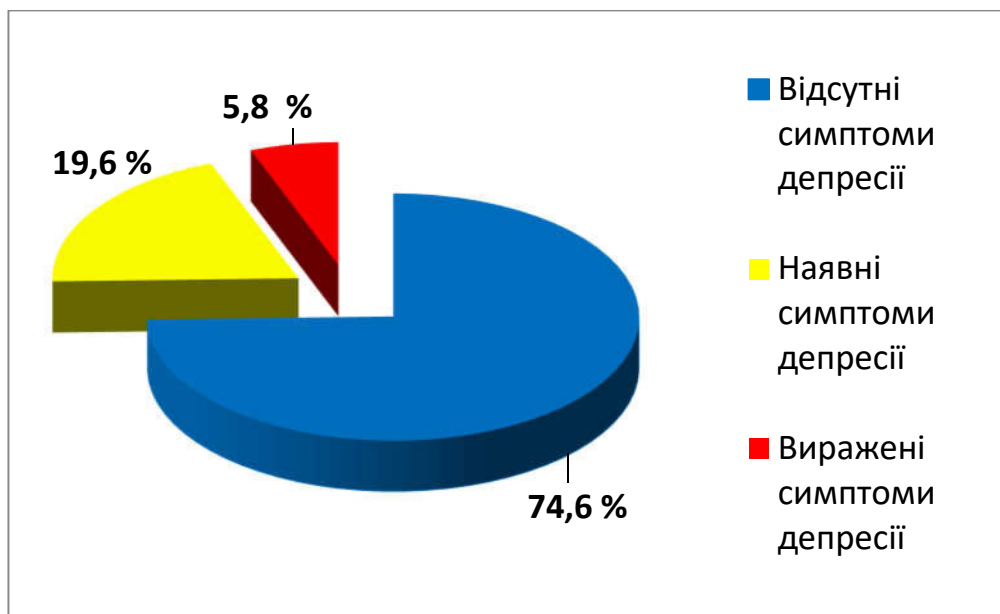


Рис. 3.4. Частота важкості депресивної симптоматики у дітей старшого підліткового віку за даними опитувальника дитячої депресії (Maria Kovacs, 1992) [235].

При дослідженні всієї когорти дітей старшого підліткового віку ($n=189$) загальний бал за опитувальником CDI складав $50,51 \pm 10,11$, що за даними інтерпретації опитувальника складає критичний рівень, при якому можна діагностувати мінімальні депресивні порушення. У 48 (25,4 %) дітей загальний бал по опитувальнику перевищував верхню межу середнього показника в 55 балів. Дані рис. 3.4 свідчать, що ознаки вираженої депресії виявлено в 11 (5,8 %) підлітків, тобто, вони мали 70 і вище балів (максимально 84), що є досить суттєвим і потребує відповідної уваги, оскільки саме вони складають найбільший ризик по розвитку суїцидальної поведінки.

В табл. 3.2 відображено частоту розвитку депресивної симптоматики в залежності від статі, місця проживання та навчання, повноти сім'ї та наявності шкідливих звичок.

Загальний рівень депресивної симптоматики у дівчат значно був вищим, порівняно з хлопчиками (95% ДІ; 2,6 – 8,8) ($p < 0,0004$), і перевищував критичний рівень показників шкали, при якому діагностується наявність депресії. За даними підшкали А, що характеризує зниження настрою, у дівчат

спостерігалась тенденція до його зниження, в той час як у хлопчиків він не перевищував критичного значення і в загальному був в межах норми (95% ДІ; 0,3 – 7,4) ($p < 0,03$).

Самий високий показник спостерігався у дівчат за підшкалою В (59,40 \pm 11,41), порівняно з хлопчиками, явно перевищуючи критичні значення, що може характеризувати прояви у них депресії переважно в сфері міжособистісних проблем, негативізму і агресивної поведінки (95% ДІ; 3,3 – 9,4) ($p < 0,0001$). Частота розвитку депресивної симптоматики практично не відрізнялась у дітей сільської місцевості від дітей, які проживають в місті [235].

За підшкалою С, яка характеризує рівень невпевненості і неефективності в процесі навчання, у дівчат також спостерігалось значне переважання над показниками у хлопчиків (95% ДІ; 3,9 – 9,6) ($p < 0,0001$), що може свідчити про значний вплив депресивної симптоматики на ефективність навчання і відношенню з вчителями та однолітками, особливо у дівчат.

Слід також відзначити переважання у дівчаток показників по підшкालі D, які досягали критичного рівня і свідчили про наявність ангедонії (95% ДІ; 1,7 – 7,0) ($p < 0,001$), яка є одним із ключових симптомів депресії і характеризується зниженням або втратою здатності отримувати задоволення.

Досить цікавими виявилися дані при аналізі шкал у підлітків, які мають шкідливі звички, зокрема куріння тютюну. Ознак депресивної симптоматики не спостерігалось саме у підлітків, які курять (47,80 \pm 7,51 балів), порівняно з тими, що не курять тютюн (95% ДІ; 0,5 – 7,1) ($p < 0,02$), у яких показники хоча і були в межах норми, однак досягали критичних значень (51,71 \pm 10,61 балів).

Таблиця 3.2

Показники симптомів депресії у дітей старшого підліткового віку

Опитувальник дитячої депресії (Maria Kovacs, 1992) (M±σ)							
	n	A	B	C	D	E	Загальний
Місто	82	50,7±11,6	54,8±9,2	48,5±7,9	50,1±9,4	49,4±9,8	50,9±10,4
Село	107	50,2±10,9	55,2±10,4	49,9±10,3	47,5±6,7	49,0±9,2	50,4±9,8
P		>0,05	>0,05	>0,05	<0,03	>0,05	>0,05
Дівчата	53	53,1±12,7	59,4±11,4	54,3±11,8	52,5±8,5	50,0±9,3	54,5±11,0
Хлопці	136	49,3±10,4	53,1±8,7	47,6±7,4	48,1±8,2	48,6±9,3	48,8±9,1
P		<0,03	<0,0001	<0,0001	<0,001	>0,05	<0,0004
Палять	47	47,2±8,0	53,2±8,5	46,8±6,5	47,7±8,4	47,9±7,9	47,8±7,5
Не палять	142	51,7±11,8	55,1±10,3	50,2±9,9	50,3±8,7	49,7±9,8	51,7±10,6
P		<0,01	>0,05	<0,03	>0,05	>0,05	<0,02
Неповна сім'я	31	52,2±10,4	58,3±13,7	53,0±12,1	52,9±9,4	52,5±10,5	54,5±10,8
Повна сім'я	158	49,8±10,9	53,8±8,8	48,7±8,6	48,8±8,4	48,5±9,0	49,9±9,7
P		>0,05	<0,02	<0,02	<0,01	<0,03	<0,02
Успішні у навчанні	59	52,8±12,3	55,5±12,0	50,3±9,2	52,2±8,5	50,1±9,3	52,6±10,7
Не успішні	130	48,7±10,2	53,4±8,9	48,6±8,5	48,0±8,1	49,0±9,5	49,0±9,2
P		<0,01	>0,05	>0,05	<0,001	>0,05	<0,02

Примітка. P – статистично значима різниця між частотою розвитку депресії у дітей за статтю, місцем проживання, повнотою сім'ї, успішністю в навчанні (при P<0,05).

У дітей, які не курять тютюн, було більш виражене зниження настрою по підшкалі А, порівняно з тими, що курять тютюн (95% ДІ; 0,8 – 8,1) ($p < 0,01$), а також рівень невпевненості і неефективності в процесі навчання по підшкалі С (95% ДІ; 0,3 – 6,4) ($p < 0,03$), в той час, як було відображено вище, саме підлітки що курять, мають більш виражену тривогу (95% ДІ; 0,1 – 3,3) ($p < 0,05$), що, ймовірно, спонукає підлітків до виникнення шкідливих звичок, як засіб можливого впливу на підвищену тривожність [235].

В нашому спостереженні, у ДСПВ, які з різних причин мали неповну сім'ю чи сирітство, вираженість депресивної симптоматики була значно вищою і переважала критичні значення за даними опитувальника, ніж у однолітків, які проживали у повних сім'ях (95% ДІ; 0,7 – 8,5) ($p < 0,02$). У таких підлітків були більш виражені прояви міжособистісних проблем, негативізму і агресивної поведінки за підшкалою В (95% ДІ; 0,6 – 8,2) ($p < 0,02$), підвищеного рівня невпевненості і неефективності в процесі навчання за підшкалою С (95% ДІ; 0,6 – 7,8) ($p < 0,02$), наявності ангедонії за підшкалою D (95% ДІ; 0,7 – 7,3) ($p < 0,01$). У підлітків, що проживають у повній сім'ї, відповідні дані по цим підшкалам були практично в межах норми. Слід відзначити, що саме у підлітків з неповних сімей, порівняно з вищенаведеними групами, вперше критичного рівня досягли значення по підшкалі Е, що характеризує наявність негативної самооцінки і можливих суїцидальних думок (95% ДІ; 0,3 – 7,5) ($p < 0,03$) [235].

Загальний рівень показників опитувальника у підлітків, які мали достатню успішність в навчанні, був вищим, ніж у підлітків, успішність в навчанні яких була низькою (95% ДІ; 0,5 – 6,5) ($p < 0,02$). Подібна тенденція спостерігалась і по підшкалам. Так, за підшкалою А, що характеризує зниження настрою, у підлітків, які мали достатню успішність в навчанні, спостерігалась тенденція до його зниження (95% ДІ; 0,7 – 7,5) ($p < 0,01$).

Слід також відзначити переважання у підлітків, які були достатню успішними в навчанні, показників по підшкалі D, які досягали критичного рівня і свідчили про можливу наявність ангедонії (95% ДІ; 1,6 – 6,7) ($p < 0,001$).

По інших підшкалам достовірної різниці в показниках виявлено не було.

Отримані дані перекликаються з даними при дослідженні тривоги у цієї групи підлітків. Не виключено, що такі емоційні порушення можуть виникати на основі характерологічних особливостей підлітків та їх виховання, які формують особливе ставлення до навчання, підвищену відповідальність, добросовісність і працелюбність, що потребує окремого дослідження. Також не виключено, що подібні емоційні порушення можуть формуватися внаслідок надмірних розумових і емоційних перевантажень [235].

3.3 Частота соматоформних розладів у дітей підліткового віку за даними анкет

Проведено аналіз 377 анкет, заповнених підлітками, з них 295 дівчат і 82 хлопчиків. Міських дітей було 313, сільських – 64, у тому числі 33 дітей зі шкіл-інтернатів. Серед них 287 дітей, які навчались в загальноосвітніх школах, 59 дітей – у школах з посиленою навчальною програмою та 31 дитина – у навчальному закладі, де впроваджені здоров'язберігаючі технології. Із 377 обстежених дітей у 163 осіб (59,7 %) виявляли ознаки СР (на основі скарг, батьківських анкет, уточнених діагнозів в амбулаторних картах). Анкети дітей з органічною патологією не аналізували.

Спостерігалась залежність частоти розвитку СР від віку підлітків: СР виявлено у 27 осіб (16,6 %) в групі ДМПВ, серед яких з статистичною достовірністю переважали дівчата (66,7 %), та у 136 (83,4 %) підлітків юнацького віку, де переважали особи чоловічої статі (52,1 %) [58].

При проведенні аналізу повноти сім'ї виявлено, що 52,1 % ДСПВ, в яких діагностовано СР, були з повних сімей, серед них переважали дівчата (54,9 %); 30,8 % обстежених підлітків були з неповних сімей і серед них майже в 2 рази переважали хлопчики (61,9 %); 16,9 % обстежених підлітків – сироти, серед них також переважали діти чоловічої статі [103, 110].

Структура СР була різноманітною. Найчастіше (у 78 дітей, що склало

47,8 %) відмічались БНСР. Основними симптомами були: головний біль, загальна слабкість, астенія, зниження пам'яті й уваги, працездатності, порушення сну, сни з кошмарами, тремор рук і ніг, сенситивність та агресивна поведінка. Друге рангове місце займали ФГІР (31,2 %), які проявлялись скаргами на біль в животі, неприємний присмак в роті, відчуття печії, проноси, закрепи.

Спектр скарг зі сторони ССС, а саме біль в ділянці серця, серцебиття, почервоніння обличчя, тахікардію або брадикардію, артеріальну гіпер- або гіпотензію, виявлено у (21,1 %) обстежених підлітків.

На переважне ураження дихальної системи, що проявлялось диспное, апное, відчуттям «нехватки» повітря, тривалим «денним» кашлем, комом в горлі вказували 26,4 % школярів підліткового віку, з них 15,8 % склали дівчата і 10,6 % були хлопці.

У 2,45 % підлітків були скарги з боку СВС (біль при сечовипусканні, часте денне сечовипускання) та опорно-рухової (біль в суглобах) систем. У 66,3 % підлітків виявлено ураження декількох систем одночасно.

На соматичні проблеми в анкетах вказували лише 22,4 % осіб у групі підлітків з повної сім'ї. У сиріт підліткового віку частота скарг мала місце у 24,67 % осіб, а підлітків з неповної сім'ї – у 55,5 %, тобто, значно частіше, ніж навіть у дітей з повних сімей та сиріт разом [110].

Отже, у ДСПВ в кожного п'ятого спостерігався високий рівень ОТ та майже в кожного другого високий рівень РТ, переважаючи у дітей, які проживали в неповній сім', в той час як депресію виявляли майже у 2 рази рідше, ніж в учнів молодшого підліткового віку. Депресивна симптоматика переважно проявлялась у вигляді міжособистісних проблем, негативізму, агресивної поведінки, ангедонії та негативної самооцінки з наявністю суїцидальних думок, чого в жодному разі не спостерігалось в інших підгрупах підлітків. У ДМПВ тривога зустрічалась рідше, ніж у дітей старшого віку, однак розлади депресивного спектру діагностована у 50,0 % осіб, які проявлялись переважно у вигляді зниженого настрою і ангедонії,

переважаючи статистично значимо в осіб жіночої статі, учнів міст, у порівнянні з учнями сіл, та особливо в учнів шкіл-інтернатів, у порівнянні із дітьми, які навчаються у звичайних шкільних закладах.

Враховуючи високу частоту розвитку афективних станів у підлітків, їх вплив на соціальну адаптацію та поведінку, слід запровадити періодичне обов'язкове тестування дітей з використанням простих опитувальників на наявність емоційних порушень з метою їх виявлення і вчасної корекції, особливо у дітей з наявними факторами ризику (жіноча стать, неповна сім'я, навчання в школі-інтернат), що буде профілакувати в майбутньому більш тяжкі психічні порушення, сприяти соціальній адаптації і якості життя.

Результати досліджень, які представлені у даному розділі дисертації, відображені нами у фахових наукових виданнях України [58, 69, 215], в закордонному фаховому виданні (Польща), що входить до наукометричної бази **Scopus** [235], у тезах [102, 103, 110].

РОЗДІЛ 4

КЛІНІЧНИЙ ПОЛІМОРФІЗМ ТА ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ

СОМАТОФОРМНИХ РОЗЛАДІВ У ДІТЕЙ ПІДЛІТКОВОГО ВІКУ

ПОДІЛЬСЬКОГО РЕГІОНУ, АСОЦІЙОВАНИХ З АФЕКТИВНИМИ

СТАНАМИ

Соматизація емоційних порушень в МКБ-10 розглядається в рубриці F45.3, в якій класифікуються окремі розлади, визначаючи орган або систему, а також соматоформні розлади больові і неспецифічного характеру [59, 63, 100, 101, 136, 140, 145, 189].

Метою даного розділу наукової роботи було вивчити поліморфізм клінічних проявів СР та дослідити зв'язок їх виникнення з афективними станами у ДПВ. Нами обстежено 264 дитини молодшого та пізнього підліткового віку з встановленими СР, які знаходились на лікуванні в ХОДЛ у 2014-2018 роках. В таблиці 4.1 подано вікову структуру, стать і місце проживання підлітків з виявленими соматоформними розладами.

Таблиця 4.1

Розподіл дітей за віком, статтю і місцем проживання, n=264

Вік	Хлопчики, n=103				Дівчата, n=161				Всього	
	Село		Місто		Село		Місто			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	Абс	%
10-14	32	12,12	37	14,0	47	17,8	52	19,7**	168	63,6^
15-18	25	9,5	9	3,4*	34	12,9	28	10,6**	96	36,4
Всього	57	21,6	46	17,4	81	30,7**	80	30,3**	264	100

Примітки: * - вірогідна різниця у порівнянні з показниками хлопчиків із сільської місцевості, $p < 0,01$; ** - вірогідна різниця у порівнянні з показниками хлопчиків і дівчаток, $p < 0,05$; ^ - вірогідна різниця у порівнянні з показниками дітей молодшого і старшого підліткового віку, $p < 0,01$.

Дані таблиці свідчать, що серед обстежених підлітків з СР переважали дівчатка 161 (61,0 %), а також ДМПВ – 168 (63,6 %).

В залежності від місця проживання обстежених дітей статистичної різниці не виявлено: 138 (52,3 %) підлітків проживали в сільській місцевості і 126 (47,7 %) – в місті. Структура СР представлена на рис. 4.1.

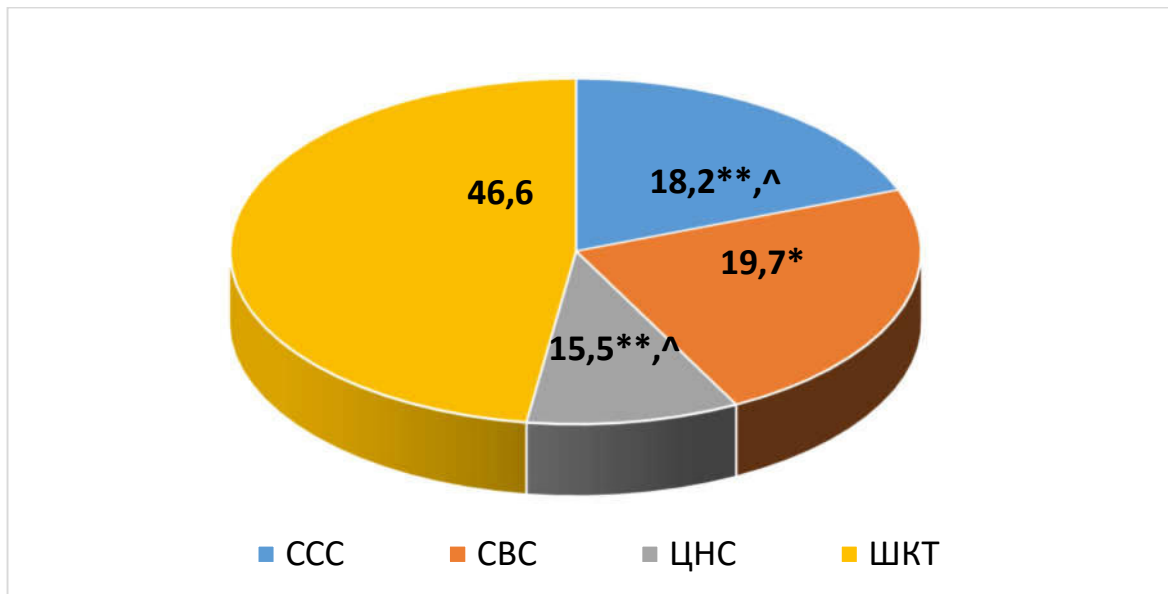


Рис. 4.1. Структура клініко-патогенетичних форм соматоформних розладів у дітей підліткового віку.

Примітки: * - вірогідна різниця у порівнянні з показниками дітей, які мали функціональну патологію ШКТ, $p < 0,05$; ** - вірогідна різниця у порівнянні з показниками дітей, які мали БНСР, $p < 0,01$; ^ - вірогідна різниця у порівнянні з показниками дітей, які мали патологію ССС, СВС, $p < 0,05$.

Дані рисунку свідчать, що СР зі сторони ССС виявлено у 48 (18,2%) осіб, зі сторони СВС – у 52 (19,7%), ФГПР – у 123 (46,6%) дітей, БНСР – у 41 (15,5%).

Тригерні фактори розвитку СР було виявлено за допомогою збору анамнезу і заповнення анкет та шкал, що відображено в таблиці 4.2.

Дані таблиці свідчать, що у кожної другої дитини з встановленим СР тригерним фактором був страх і перенесений стрес (53,8 %). Друге рангове місце серед тригерних факторів була розумова перевтома (41,7 %) [59].

Основні тригерні фактори розвитку СР у ДПВ

Тригерні фактори	Соматоформний розлад в залежності від системи								Всього, n= 264	
	ССС, n=48		СВС, n=52		НСР, n=41		ШКТ, n=123			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Розумова перевтома	28	58,3	10	19,2	24	58,5	48	39,0	110	41,7 [•]
Фізична перевтома	23	47,9	6	11,5	15	36,6	27	21,9	71	26,9 ^{**}
Перенесений стрес, страх	12	25,0	18	34,7	25	60,9	87	70,7	142	53,8
Хронічна хвороба	8	16,7	8	15,4	5	12,2	37	30,1	58	22,0 ^{**}
Несприятливий акушерський анамнез	8	16,7	6	11,5	16	39,0	19	15,4	49	18,6 [*]
Наявність СР у батьків	7	14,5	4	7,7	14	34,1	22	17,9	47	17,8 [*]

Примітки: * - достовірна різниця з показниками дітей, які мали перенесений стрес та страх у порівнянні з несприятливим акушерським анамнезом та СР у батьків, $p < 0,01$; ** - з хронічною хворобою і фізичною перевтомою, $p < 0,05$; • – з дітьми, які мали розумову перевтому, $p < 0,034$.

У дітей з СР зі сторони ССС серед тригерних факторів їх розвитку переважали розумова (58,3 %), фізична (47,9 %) перевтома та перенесений стрес та страх (25,0 %), які реєструвались достовірно частіше, аніж наявність хронічних хвороб (16,7%), несприятливий акушерський анамнез (16,7 %), $p < 0,05$. У достовірно меншій кількості дітей тригерними факторами була наявність СР у батьків (14,5 %), $p < 0,01$ [60].

Перенесений стрес і страх були основним тригерним фактором у розвитку СР зі сторони СВС (34,7 %). Другим фактором була розумова перевтома (19,2 %), неблагоприємний акушерський анамнез (11,5 %), супутні

хвороби (15,4 %) [59].

У дітей з БНСР найчастіше серед тригерних факторів виявляли стрес, страх та розумову перевтому (60,9 %, 58,5 %, відповідно), дещо рідше - несприятливий акушерський анамнез (39,0%), фізична перевтома (36,6 %) та наявність СР у батьків (34,1 %) [60].

При СР зі сторони ШКТ перенесений стрес і страх мали місце в анамнезі майже у $\frac{3}{4}$ дітей (70,7 %), на другому місці розумова перевтома (39,0 %) та хронічні хвороби (30,1 %) [59].

4.1 Клінічна структура та особливості перебігу функціональних розладів ШКТ, асоційованих з афективними станами, у ДПВ

Спостерігається збільшення поширеності гастроентерологічних захворювань, які займають одне з провідних місць у загальній структурі захворюваності серед дітей, тому наукові роботи, присвячені вивченню різних аспектів цих захворювань, є актуальними та необхідними [8, 24, 64, 112, 137].

При ФГІР практично завжди страждає весь ШКТ [137, 189]. Порухення моторної функції спостерігається більше ніж у 30 % хворих дітей із патологією органів травлення [10, 44, 137].

ФГІР часто поєднуються з СР зі сторони інших органів і систем (наприклад, головний біль, фіброміалгії, біль в поясниці або в області серця, порушення сну, концентрації уваги, роздратованість, підвищена пітливість, зміна артеріального тиску і ін.) на фоні загального задовільного соматичного стану при об'єктивному огляді пацієнта [128].

У 2016 році були оновлені Римські критерії IV у зв'язку з накопиченням знань щодо розумінні патофізіологічних механізмів розвитку ФГІР [11, 33, 63, 166].

Обстежено 123 (41,7 %) підлітки з ФГІР, які знаходились на лікуванні в гастроентерологічному відділенні ХОДЛ протягом 2015-2018 рр., вікова та

гендерна структура яких представлена в таблиці 4.3.

Таблиця 4.3

Вікова і гендерна структура обстежених дітей з СР з боку ШКТ

Місце проживання	Хлопчики, n=38				Дівчатка, n=85			
	10-14 pp.		15-17pp.		10-14 pp.		15-17 pp.	
	Абс.	%	Абс.	%	абс.	%	Абс.	%
Місто, n = 64	14	11,4*	5	4,7	26	21,1**	19	15,4**
Село, n = 59	10	8,1	9	7,3	23	18,7**	17	13,8**
Всього, n=123	24	19,5*	14	11,4	49	39,8**	36	29,3**

Примітки: * - достовірні відмінності щодо показників хлопчиків молодшого і старшого підліткового віку, ($p \leq 0,05$); ** - достовірні відмінності між гендерними показниками ($p \leq 0,05$).

Дані таблиці свідчать, що серед обстежених дітей переважали дівчата (85 осіб, що склало 69,1 %) та діти раннього підліткового віку - 73 дитини (59,3 %) [59].

На рисунку 4.2 показано структуру ФГІР в обстежених нами дітей, де перше рангове місце серед них займає ФД - 74 (60,1%), друге рангове місце – СПК (25 дітей, що складає 20,3 %), що перекликається з даними літератури [37, 59, 90].

Згідно Римських критеріїв IV (2016) діагноз СПК ймовірний за наявності рецидивуючих болів у животі в середньому 1 день на тиждень протягом останніх 2 місяців, який є відображенням вісцеральної гіперчутливості і зміни складу кишкової мікрофлори, та наявності двох або більше наступних симптомів: зменшення болю після дефекації, асоціація зі зміною частоти та форми випорожнень [37, 90].

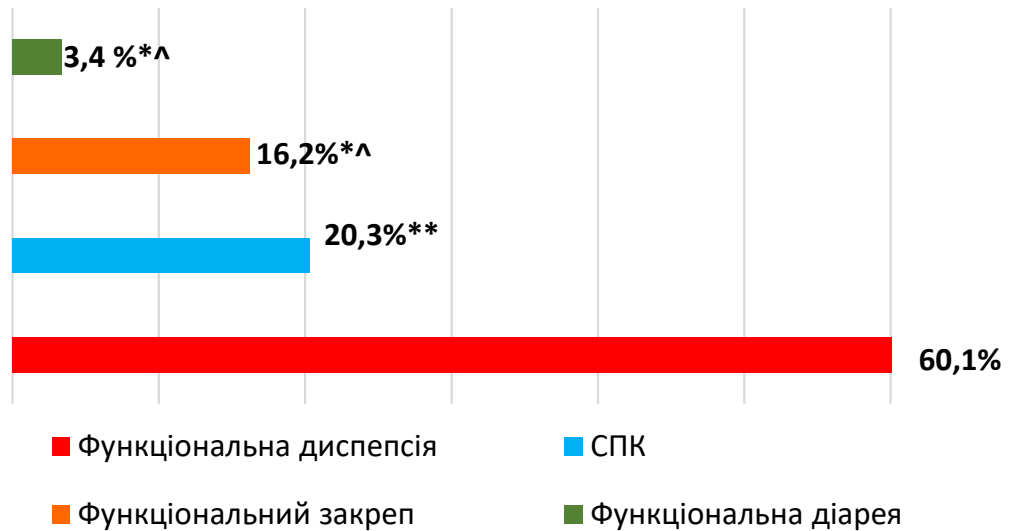


Рис. 4.2. Функціональні гастроінтестинальні розлади в структурі СР з боку ШКТ у дітей [59].

Примітки: * - достовірні відмінності щодо показників дітей із ФД і іншими формами ФГІР ($p \leq 0,001$); ** - між СПК і іншими формами ФГІР ($p \leq 0,01$); ^ - між дітьми з функціональною діареєю і іншими формами ФГІР ($p \leq 0,05$).

СПК діагностовано нами у 25 підлітків з ФГІР, що склало 20,3 %. Диференційну діагностику з органічними захворюваннями кишківника проводили з урахуванням Римських критеріїв IV та визначенням кальпротектину у випорожненнях дітей (Патент на корисну модель № 113918, Україна, МПК G01N 33/48 (2006.01), 27.02.2017р., Бюл. №4).

СПК в 1,8 разів частіше зустрічався у ДСПВ: 16 (64 %) і 9 (36 %), відповідно, ($p < 0,037$) та дещо частіше у дівчаток (54 % і 44 %).

Аналізуючи структуру скарг і симптомів, виявлено, що локалізація болю навколо пупка зустрічалась майже у всіх ДМПВ та у 93,8 % ДСПВ, серед них у хлопців – в 100 % випадків, у дівчат – в 85,7 %. Біль нижче пупка частіше виявляли у ДМПВ (100 % та 81,25 %, відповідно). На зв'язок болю з дефекацією, а саме її зменшення після випорожнення, вказували всі діти віком 10-14 років (100 %) і 87,5 % ДСПВ [59].

В таблиці 4.4 відображено основні клінічні симптоми СПК у дітей в залежності від віку та статі.

Таблиця 4.4

Основні клінічні симптоми СПК у ДПВ залежно від віку та статі

Клінічні симптоми СПК	Хлопчики, n=11				Дівчатка, n=14			
	10-14 р. n=4		15-17р. n=7		10-14 р. n=5		15-17 р. n=9	
	Абс.	%		%	абс	%	абс.	%
1	2	3	4	5	6	7	8	9
Біль в животі навкруг пупка	4	100	7	100	4	80,0	8	88,9
Біль в животі нижче пупка	4	100 [^]	6	85,7	5	100 [*]	7	77,8
Регрес болю після дефекації	4	100 [^]	6	85,7	5	100 [*]	8	88,9
Закреп	2	50,0	4	57,1	4	80,0 [*]	9	100
Діарея	2	50,0 [^]	2	28,5	1	20,0 [*]	0	0
Чергування закрепів і діареї	1	25,0 [^]	0	0	0	0	0	0
Закреп, енкопрез	1	25,0 [^]	0	0	0	0	0	0
Метеоризм	4	100	7	100	4	80,0 [*]	9	100
Поганий апетит	3	75,0 [^]	4	57,1	2	40,0	3	42,9
Підвищений апетит	1	25,0 [^]	3	42,9	1	20,0 [*]	4	57,1

Примітки: * - достовірні відмінності щодо показників у дівчаток старшого підліткового віку, ($p \leq 0,05$); [^] - достовірні відмінності щодо показників у хлопчиків старшого підліткового віку ($p \leq 0,05$).

Клінічно виділяють чотири варіанти СПК: з переважанням закрепу (IBS-C); з переважанням діареї (IBS-D); змішаний варіант (IBS-M) та некласифікований варіант (IBS-U) [90]. На рисунку 4.3 відображено структуру варіантів СПК в ДПВ.

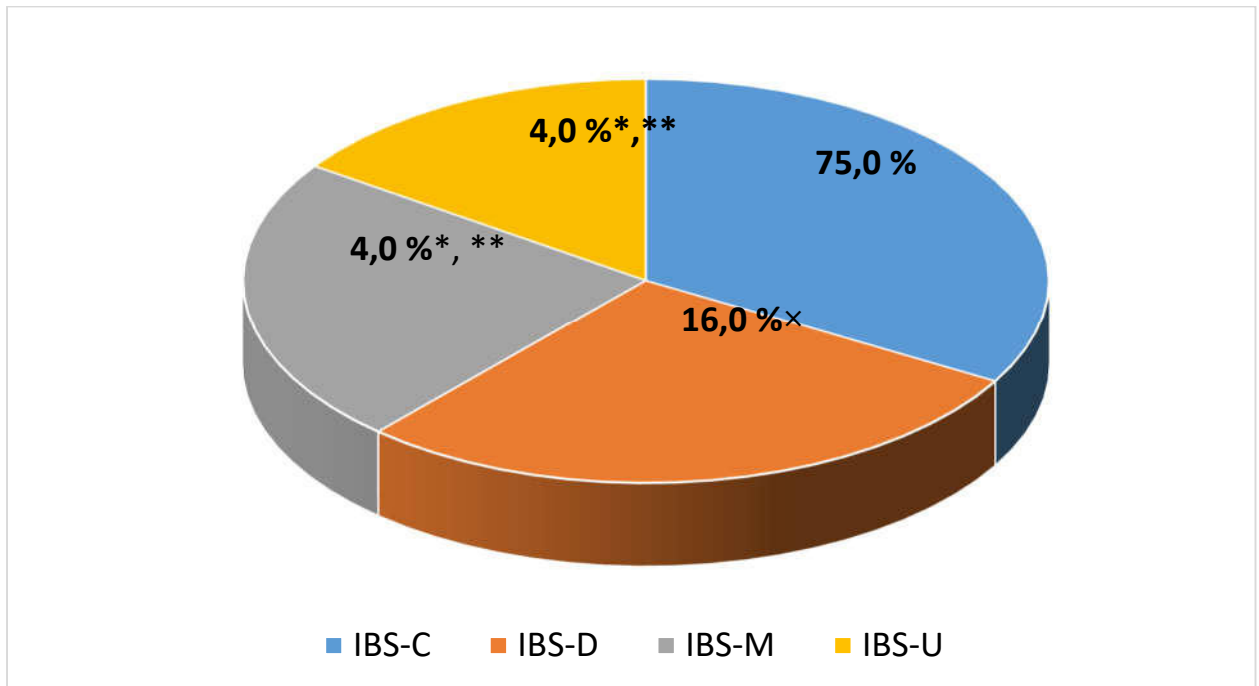


Рис. 4.3. Структура варіантів синдрому подразненого кишківника у дітей підліткового віку [59].

Примітки: * - достовірні відмінності щодо показників дітей із IBS-D та IBS-M і IBS-U, ($p \leq 0,01$); ** - між IBS-C та іншими варіантами СПК, ($p \leq 0,001$); × - між IBS-C та IBS-D, ($p \leq 0,01$).

Серед виявлених варіантів перше рангове місце займав варіант з переважанням закрепку (IBS-C) - у 19 (75 %) дітей, в той час як варіант з переважанням діареї (IBS-D) – у 3,8 разів рідше (у 4 дітей, що склало 16 %) ($p < 0,01$). Інші варіанти зустрілись в одиничних випадках. Виявлено вікову різницю що до розвитку варіанту СПК: IBS-C варіант зустрічався достовірно частіше у ДСПВ (81,3 % проти 66,4 %) ($p = 0,041$), а IBS-D варіант (діарейний) статистично вірогідніше зустрічався у хлопчиків (36,4 % проти 7,1 %) ($p < 0,01$).

У всіх дітей з СПК мав місце такий симптом як метеоризм, підвищений апетит спостерігався у 9 (36,0 %) дітей, незалежно від статі. На поганий апетит скаржились 12 (48,0 %) дітей, переважно хлопчики (63,6% і 35,7 %) ($p = 0,029$). У частини дітей виявлялись інші скарги, які були не характерні для СПК: 12 (48,0 %) дітей з СПК скаржились на головний біль, у 8 (32,0 %)

підлітків з СПК було відчуття нехватки повітря, у 5 (20,0 %) – колючі болі в області серця, в 4 (16,0 %) дітей мало місце порушення сну [59].

За даними літератури, ФД займає друге місце серед ФГІР після СПК [124, 166]. Діагноз ФД імовірний за наявності скарг, що характерні для ФД, які мають тривати останні 3 міс при загальній тривалості 6 міс., а саме: раннє насичення; відчуття переповнення та біль і печія в епігастрії, при цьому мають бути виключені органічні хвороби ШКТ. Розрізняють два клінічні варіанти ФД: постпрандіальний дистрес-синдром (ПДС); синдром епігастрального болю (СЕБ) [166].

Для ПДС характерно відчуття раннього насичення і переповнення в епігастрії зразу ж після прийому їжі, що супроводжується тахікардією та зниженим настроєм. При СЕБ, навпаки, біль регресує зразу ж після прийому їжі.

ФД діагностовано у 74 підлітків з ФГІР, що склало 60,9 %, серед них в 2,7 рази частіше зустрічались дівчатка – 54 (72,9 %) проти 20 (27,1 %) хлопчиків ($p < 0,01$), діти віком 10-14 років - 45 (60,8 %) проти 29 (39,2 %), дітей віком 15-18 років, що в 1,6 раз менше ($p = 0,43$). Отже, серед дітей з ФД переважали ДМПВ, на відмінну від СПК, де переважали ДСПВ. Основні клінічні симптоми ФД у дітей відображено в табл. 4.5 [59].

У 100 % випадків, як свідчать дані таблиці, мав місце дискомфорт, швидке насичення та переповнення в епігастрії. На біль в епігастрії після прийому їжі вказало 47,5 % підлітків з ФД, з переважанням у хлопчиків старшого підліткового віку (66, 7 %), на зменшення болю після прийому їжі вказували 59,5 % осіб, серед них 20 (45,5 %) ДСПВ та 24 (54,5 %) ДМПВ віку ($p < 0,05$). На печію скаржились 45 (60,8 %) осіб з достовірним переважанням у ДСПВ (79,3 % та 48,9 %, відповідно), ($p < 0,05$).

Отримані дані свідчать, що у дітей з ФД частіше виявляли варіант СЕБ, ніж ПДС: 38 (51,4 %) та 24 (32,4 %), відповідно. Змішаний варіант ФД виявлявся рідше - у 12 (16,2 %) випадків.

Основні клінічні симптоми ФД у дітей в залежності від віку та статі [59]

Клінічні симптоми ФД	Хлопчики, n=20				Дівчатка, n=54				Всього	
	12-14 р. n=14		15-17 р. n=6		12-14 р. n=31		15-17 р. n=23			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Біль в епігастрії після їжі	6	8,1	4	5,4	15	20,3 [^]	10	13,5	35	47,3
Біль в епігастрії натще	8	10,8 [*]	5	6,8	16	21,6	15	20,3	44	59,5
Печія	6	8,1	5	6,8	16	21,6	18	24,3	45	60,8
Відчуття швидкого насичення	14	18,9 [*]	6	8,1	31	41,9 [^]	23	31,1	74	100 ^{†‡}
Відчуття переповнення в епігастрії	14	18,9 [*]	6	8,1	31	41,9 [^]	23	31,1	74	100 ^{†‡}
Дискомфорт в епігастрії	14	18,9 [*]	6	8,1	31	41,9 [^]	23	31,1	74	100 ^{†‡}
Нудота	2	2,7 [*]	4	5,4	8	10,8 [^]	12	16,2	26	35,1
Відрижка	6	8,1	8	10,8	14	18,9	12	17,6	40	54,1

Примітка: * - достовірні відмінності між показниками хлопчиків старшого і молодшого підліткового віку, ($p \leq 0,05$); ^ - достовірні відмінності між показниками дівчаток старшого і молодшого підліткового віку, ($p \leq 0,05$); † - достовірні відмінності щодо показників дітей із нудотою та відрижкою, ($p \leq 0,01$); ‡ - достовірні відмінності щодо показників дітей із нудотою та відрижкою, печією та болем в епігастрії, ($p \leq 0,05$).

Аналіз гендерних даних свідчить, що ФД частіше діагностували у дівчаток (62,9 % та 55,0 %, відповідно).

Нудота з однаковою частотою зустрічалась у хлопчиків і дівчаток (30,0 % та 37,0 %, відповідно), але у 2,3 рази частіше зустрічалась у ДСПВ (55,2 % та 22,2 %, відповідно), ($p < 0,0371$)

. Відрижка (переважно повітрям) мала місце у 54,1 % дітей з ФД, з достовірним переважанням у ДМПВ (70,0 % та 48,1 %, відповідно), ($p < 0,042$).

ПДС і СЕБ, як вказують дані інших авторів, можуть зустрічатись одночасно, а також поєднуватись з іншими формами ФГР, тоді клініка матиме не типовий характер, а нудота і відрижка можуть бути додатковими ознаками ФД [124, 166, 256].

Виявлено, що у дітей з ФД на рецидивуючий головний біль скаржились 13 (17,6 %) підлітків, у 17 (22,9 %) осіб мало місце відчуттям нехватки повітря, у 10 (13,5%) дітей з ФД мали місце клініко-інструментальні симптоми ГЕРХ I-II ступеню важкості [59].

Інші ФГР зустрічались зрідка. Самостійно функціональну діарею діагностовано у 4 (3,25 %) ДМПВ. Функціональний закреп (ФЗ) виявлено у 20 (16,2 %) осіб, з переважанням у ДМПВ (66,7 %). У 19 (15,4 %) дітей ФЗ був симптомом СПК. Гіперкінетичний варіант ФЗ зустрічався у 1,7 рази частіше, ніж гіпокінетичний (63,0 % і 37,0 %, відповідно), з переважанням у ДСПВ, що склало 66,7 %, ($p < 0,05$). Самостійний функціональний абдомінальний біль виявлено лише у 8 (6,5 %) ДМПВ з переважною локалізацією навкруг пупка (75,0 %) [59].

Досліджуючи вихідний вегетативний тонус за таблицею М.Вейна (2003) у дітей з ФГР, виявлено переважання симпатикотоніків (56,8 %), що перекликається з даними О.П.Волосовця і співав. (2019), які у дітей з дуоденогастральним рефлюксом і синдромом вегетативних дисфункцій та хронічного гастродуоденіту у 82 % осіб виявляли гіперсимпатикотонію [24].

Оцінюючи емоційний стан підлітків з ФГР, у 104 (84,6 %) осіб виявлено ОТ, серед них помірну ОТ - у 63 (51,2 %) і тяжку - у 41 (33,4 %) дітей (рис. 4.4).

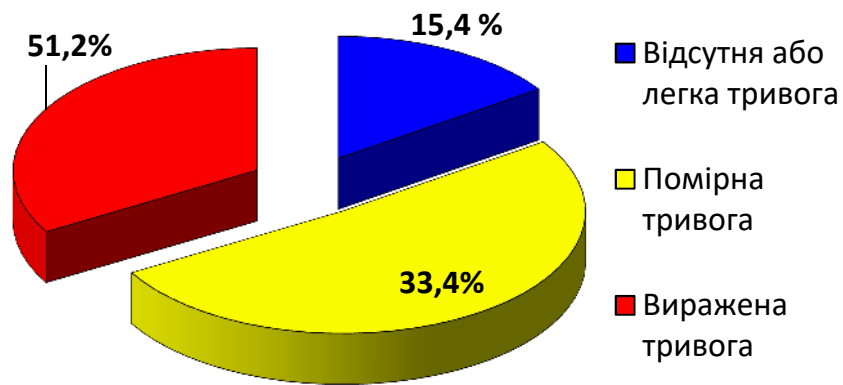


Рис. 4.4. Ступені тривожності у дітей з функціональними гастроінтестинальними розладами за даними опитувальника Спілбергера [59].

Середній бал ОТ складав $23,0 \pm 4,6$, що свідчило про середню ступінь тривожності у дітей з ФГІР, серед яких в 2 рази частіше зустрічались дівчатка (67,3 % проти 32,7 %, відповідно).

Серед 122 дітей з ФГІР у 39 (31,7 %) з них виявлено депресивні порушення, які встановлюють при наявності Т-показника по опитувальнику CDI більше 50 балів. У дітей з ФГІР він складав $67,1 \pm 10,6$, що відповідає депресивним порушенням середньої тяжкості, однак, у 9 (23,1 %) дітей, тобто, в кожного третього підлітка з ФГІР, виявлено депресивні розлади різної сили, а в кожного п'ятого – важкі. Серед дітей з депресією в 3,3 рази частіше зустрічались дівчатка (76,9 % і 23,1 %, відповідно, $p < 0,01$) і Т-показник у них був вищим, ніж у хлопчиків ($68,6 \pm 11,2$ балів та $62,1 \pm 7,3$ балів, відповідно), що свідчить про більшу схильність жіночої статі до розвитку депресивних порушень і їх важкості [59].

Аналізуючи клінічну структуру депресивних розладів, виявлено зниження настрою у 6 (15,4 %) дітей, ангедонією - у 19 (48,7%) дітей та присутністю обох симптомів - у 14 (35,9 %) дітей, а також мали місце вираженої астенії і відчуття самотності. У 37 (35,6 %) дітей виявляли поєднання ОТ з депресією [59]. На рисунку 4.5 показано важкість виявлених депресивних порушень у дітей з ФГІР.

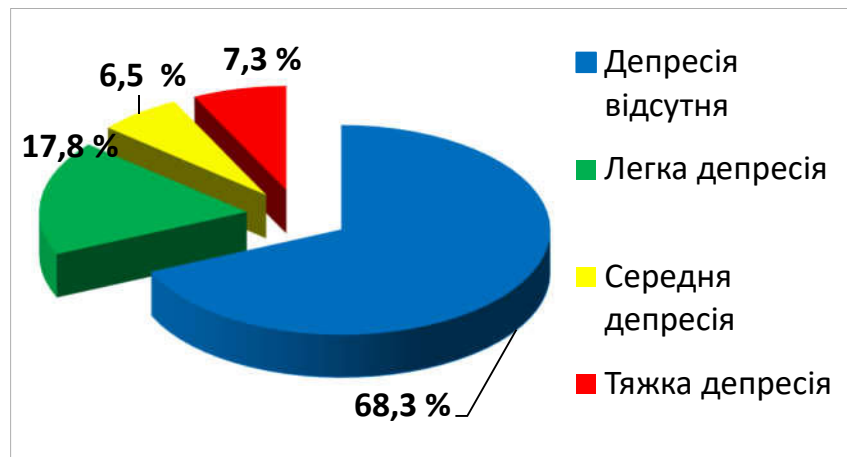


Рис. 4.5. Важкість депресивних розладів у дітей з функціональними гастроінтестинальними розладами за даними опитувальника CDI [59].

Отже, серед хворих з ФГІР частіше зустрічались дівчата - 2,5:1. СПК в 1,7 разів частіше виявлявся у ДСПВ з незначним переважанням у дівчаток. IBS-C варіант зустрічався в 3,8 рази частіше, ніж варіант IBS-D. Останній в 5,1 разів частіше зустрічався у хлопців. ФД в 2,7 разів частіше зустрічалась у дівчат, та у 1,6 разів частіше у ДМПВ [59].

У всіх дітей з ФГІР виявлено емоційні розлади, зокрема у кожного третього підлітка мало місце поєднання депресивних і тривожних розладів, які можуть бути як фактором схильності до розвитку СР, так і ключовою причиною їх виникнення.

4.2 Клінічна структура та особливості перебігу СР зі сторони СВС, асоційованих з афективними станами. у ДПВ

В патогенезі нейрогенної дисфункції сечового міхура головну роль відіграють розлади вегетативної регуляції [79]. Нейрогенний сечовий міхур обмежує фізичну активність дитини, утруднює адаптацію в суспільстві, призводить до проблем у спілкуванні з однолітками, а також до конфліктних ситуацій в сім'ї [17]. Тривалі розлади сечовипускання у 80 % випадків призводять до органічних хвороб СВС [17, 79].

В таблиці 4.6 відображені СР зі сторони СВС у підлітків в залежності від їх віку, статі та місця проживання.

**Розподіл дітей з СР зі сторони СВС за віком, статтю і
місцем проживання [59]**

Вік	Хлопчики, n=20				Дівчата, n=32				Всього	
	Село		Місто		Село		Місто			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
10-14	8	15,4 [^]	5	9,6	13	25,0 ^{^†}	10	19,2 [†]	36	69,2
15-18	4	7,7	3	5,8	6	11,5 [^]	3	5,7	16	30,8 [*]
Всього	12	23,1 [^]	8	15,4	19	36,5 ^{^†}	13	25,0 [†]	52	100,0

Примітки: * - вірогідна різниця між показниками дітей різних вікових груп, $p < 0,01$; † - вірогідна різниця гендерної частоти СР СВС, $p < 0,05$; ^ - вірогідна різниця дітей за місцем проживання, $p < 0,05$.

Нейрогенні розлади порушення сечовипускання поділяються за гіпер- та гіпоректорним типом [63, 73, 81]. Обстежено 52 (17,6 %) дитини з нейрогенним сечовим міхуром, серед яких переважали ДМПВ – 36 (69,2 %), з них вірогідною різницею частіше зустрічались дівчата: 61,5 % і 38,5 %, відповідно, але майже з однаковою частотою діти з міста і села: 21 (40,4 %) та 31 (59,6 %). При гіперрефлекторному сечовому міхурі порушення уродинаміки характеризуються скороченням фази наповнення та спорожнення сечового міхура зразу ж після появи позиву. У дітей з гіпоректорним сечовим міхуром має місце слабкість сфінктера сечівника, що проявляється нетриманням сечі під час кашлю, сміху чи стрибках [73, 81]. У 18 (34,6 %) підлітків з досліджуваної групи виявлено гіперрефлекторну форму сечового міхура, у 14 (26,9 %) – гіпоректорну, енурез виявлено у 20 (38,5 %) дітей, що відображено в таблиці 4.7.

Дані таблиці свідчать, що гіперрефлекторна форма в 1,6 рази, а енурез в 2,6 разів частіше зустрічались у дівчаток (65 % та 25 %), в той час як гіпоректорну форму у 2,5 рази частіше виявляли у хлопчиків [59].

Структура нейрогенних розладів сечового міхура у ДПВ

Нейрогенні розлади сечового міхура	Хлопчики, n=20		Дівчата, n=32		Всього, n=52	
	абс.	%	абс.	%	Абс.	%
Гіперрефлекторна форма	7	13,5	11	21,2 [†]	18	34,6 [*]
Гіпоректорна форма	10	19,2	4	7,7 [†]	14	26,9
Енурез	7	13,5	13	25,0 [†]	20	38,5 [*]

Примітки: * - вірогідна різниця у порівнянні з показниками дітей із гіпоректорною формою, $p < 0,05$; † - вірогідна різниця у порівнянні з показниками хлопчиків та дівчаток, $p < 0,05$.

При визначенні вегетативного тону у даній групі дітей виявлено переважання ваготонії - 31 (59,6 %), що перекликається з даними літератури [17, 79].

Дослідження емоційного стану дітей з СР зі сторони СВС показало наявність вираженої ОТ у 45 (88,5 %) осіб, серед них помірну ОТ виявлено у 32 (71,1 %) дітей і тяжку - у 13 (28,9%) дітей, тобто, у кожного третього підлітка з нейрогенним сечовим міхуром (рис. 4.6).

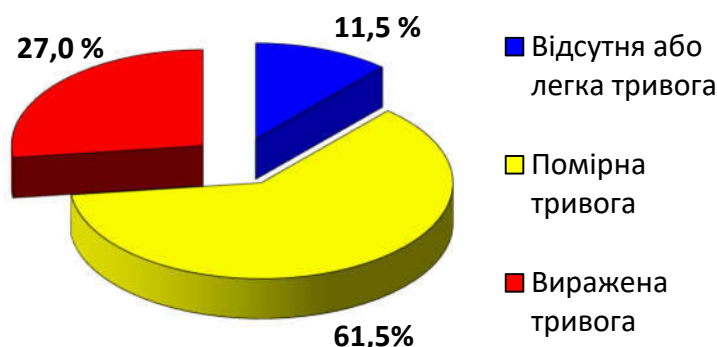


Рис. 4.6. Загальна структура важкості особистісної тривоги у дітей з СР зі сторони СВС [59].

Дослідження афективних станів в групі підлітків з СР зі сторони СВС (n=52) виявлено різного спектру депресивні розлади у 20 (38,4 %) осіб, тобто,

частіше, ніж у кожної третьої дитини з нейрогенним сечовим міхуром. Загальний бал Т-показника у них склав $62,9 \pm 5,6$ балів, що відповідало депресивним порушенням середньої тяжкості, серед них у 16 (80,0%) дітей були легкі депресивні розлади, у 4 (20,0 %) дітей встановлено середню і тяжку депресію [59]. На рисунку 4.7 показана загальна структура депресивних порушень у дітей з СР з боку СВС.

Серед хворих на СР з боку СВС, асоційованих з депресією, в 4 рази частіше переважали дівчатка (80,0 % та 20,0 %), що свідчить про більшу схильність жіночої статі до розвитку депресивних порушень, як і у дітей з ФГПР, проявляючись, за даними шкали CDI, зниженим настроєм у 10,0 % дітей, ангедонією – у 55,0 % дітей та поєднання обох симптомів - у 35,0 % дітей. У 19 (42,2 %) дітей виявлялось поєднання ОТ і депресії [59].

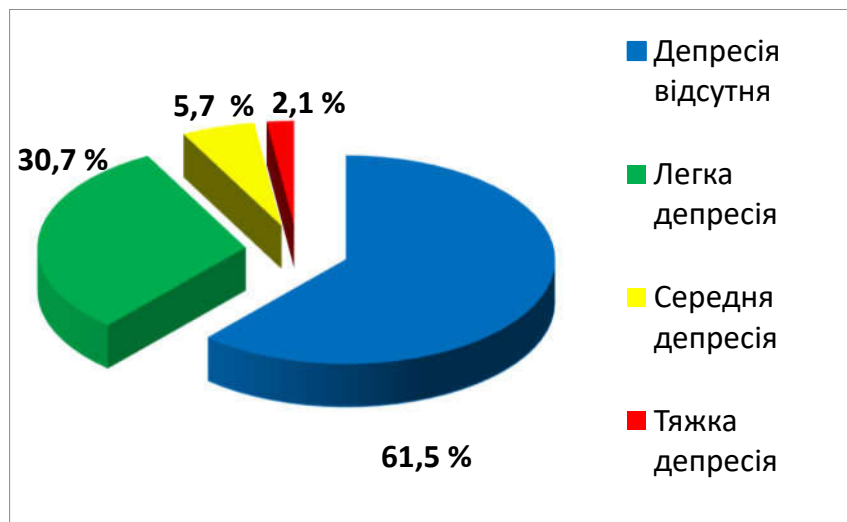


Рис. 4.7. Загальна структура важкості депресії у дітей з СР з боку сечовидільної системи за даними опитувальника CDI [59].

Отже, у кожного третього підлітка з нейрогенним сечовим міхуром виявлено ОТ середнього ступеню вираженості та депресивні розлади і майже у половини дітей даної групи встановлено поєднання ОТ і депресії із значним переважанням розвитку афективних станів в осіб жіночої статі.

4.3 Клінічна структура та особливості перебігу соматоформних розладів, асоційованих з афективними станами у підлітків зі сторони серцево-судинної системи (карді респіраторні розлади)

Обстежено 48 дітей з СР з боку ССС, що складає 16,27 % від всіх обстежених нами дітей з СР, середній вік яких склав $14,1 \pm 4,72$ роки ($M \pm \sigma$) [59]. В таблиці 4.8 показано вікову та гендерну структуру дітей з СР зі сторони ССС і місце їх проживання.

Дані таблиці свідчать, що серед дітей з СР зі сторони ССС частіше зустрічались, на відміну від гендерної структури при ФГПР, хлопчики: 28 (58,3%) та 20 (41,7 %) осіб, ($p < 0,039$), з більшою кількістю дітей, які проживали у селі - 30 (62,5 %) та 18 (37,5 %) дітей, відповідно, ($p < 0,01$).

Таблиця 4.8

Розподіл дітей з СР зі сторони ССС за віком, статтю і місцем проживання

Вік	Хлопчики, n=28				Дівчатка, n=20				Всього	
	Село		Місто		Село		Місто			
	Абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	Абс.	%
10-14	9	32,14	8	28,57	6	30	6	30	29	60,41*
15-18	9	32,14	2	7,14 [^]	6	30	2	10**	19	39,58
Всього	18	64,28	10	35,71 [^]	12	60	8	40**	48	100

Примітки: * - вірогідна різниця між показниками дітей різних вікових груп; ** - вірогідна різниця у порівнянні з показниками дівчаток за місцем проживання; [^] - вірогідна різниця у порівнянні з показниками хлопчиків за місцем проживання.

За класифікацією В.Г.Майданника (2017), виділяють 3 типи СР зі сторони ССС: кардіальний, гіпотензивний, гіпертензивний [63].

У 10 дітей (20,8 %) даної підгрупи діагностовано кардіальний тип СР,

який проявлявся серцебиттям, болем в серці (66,7 %), відчуттям нестачі повітря (83,3 %), тахікардією та брадикардією (100,0 %), надшлуночковою екстрасистолією (33,3 %). На ЕКГ тільки у 4 (40,0 %) дітей з кардіальним варіантом СР мало місце порушення реполяризації, у 2 (20,0 %) дітей виявлено надшлуночкову екстрасистолію. ЕХО КГ не виявила патологічних відхилень зі сторони серця обстежених дітей [60].

Гіпотензивний варіант СР виявлено у 6 (12,5 %) дітей, в яких були скарги на підвищену втому, головний біль, особливо під час перебування в задушливому приміщенні та при голоді, мерзлякуватість, підвищену пітливість, особливо долонь і ступнів, схильність до непритомних станів, які мали місце у 4 (66,7 %) дітей. Гіпотензію виявляли у всіх дітей з даним типом СР. Середній показник систолічного тиску у них складав $92 \pm 10,21$ мм.рт.ст.

Коморбідна патологія виявлялась рідше, ніж у дітей з ФГІР. Так, лише у 5 (10,4 %) дітей даної групи виявлялась коморбідна патологія: у 2 (33,3 %) осіб діагностовано мігрень, у 3 (30,0 %) – головний біль напруги.

Гіпертензивний тип СР виявлено у 12 (25,0 %) обстежених дітей, серед яких переважали хлопчики (58,3 % та 41,7 %, відповідно). Основними скаргами були: транзиторне підвищення АТ, яке супроводжується головним болем, серцебиттям, підвищеною втомлюваністю.

Транзиторне підвищення АТ мало місце у 100 % випадків, головний біль - у 9 (75,0 %) та серцебиття - у 9 (75,0 %) дітей. Разом з тим, в дівчаток достовірно переважали стомлюваність - у 5 (71,4 %) та синкопе - у 4 (57,1 %) осіб, ($p < 0,05$), серед осіб чоловічої статі у 100 % випадків були скарги на напади серцебиття та підвищення АТ, у 4 (80,0 %) хлопчиків виявляли головний біль. Середній рівень систолічного АТ склав ($146 \pm 22,78$ мм.рт.ст.), середній рівень діастолічного тиску - ($84 \pm 18,56$ мм.рт.ст.). За даними ЕКГ тахікардію виявлено в 5 (41,6 %) осіб з гіпертензивним варіантом СР, брадикардію - в 4 (33,3 %), прискорення атріовентрикулярної провідності - у 4 (33,3 %) дітей та блокаду ніжок пучка Гіса - у 3 (25,0 %) дітей.

У 41,7 % дітей встановлено змішаний тип СР зі сторони ССС, про що

свідчать дані табл.4.9.

У 37,5 % випадках СР зі сторони ССС поєднувались з іншими СР: у 9 (50,0 %) дітей були скарги на фіброміалгії (33,3 %) і терморегуляторні порушення (16,7 %), у 9 (50,0 %) дітей – ФГПР, зокрема, ФРБТ (27,8 %) і ГЕР (22,2 %).

Таблиця 4.9

Клінічні прояви змішаного типу соматоформних розладів зі сторони ССС у дітей підліткового віку

Клінічні симптоми	Дівчата, n=7		Хлопчики, n=13		Всього, n=20	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Стомлюваність	7	35,0	13	65,0**	20	100,0
Серцебиття	4	20,0	8	40,0**	12	60,0*
Головний біль	5	25,0	9	45,0**	9	45,0*
Підвищення АТ	3	15,0	7	35,0^	8	40,0×
Синкопе	5	25,0	5	25,0	10	50,0*
М'язова слабкість	2	10,0	4	20,0**	6	30,0×,●
Мерзлякуватість	4	20,0	2	10,0**	6	30,0×,●
Блідість шкіри	4	20,0	6	30,0**	10	50,0*
Зниження АТ	3	15,0	2	10,0	5	25,0×,●
Відчуття нестачі повітря	5	25,0	7	35,0**	12	60,0*
Аритмія	2	10,0	4	20,0**	6	30,0×,●

Примітки: * - вірогідна різниця у порівнянні з показниками дітей із стомлюваністю, $p < 0,05$; × - вірогідна різниця у порівнянні з показниками дітей із стомлюваністю, $p < 0,01$; ● - вірогідна різниця у порівнянні з показниками дітей із відчуттям нестачі повітря, блідістю шкіри, синкопа, відчуттям серцебиття, $p < 0,05$; ** - вірогідна різниця у порівнянні з показниками дівчаток, $p < 0,05$; ^ - вірогідна різниця у порівнянні з показниками дівчаток, $p < 0,01$.

Досліджуючи стан вегетативного тонусу у підлітків з СР зі сторони

ССС, виявлено переважання симпатикотонії (45,82 %), ($p < 0,01$), ейтонія зустрічалась у 22,9 % осіб, ваготонія – у 31,3 % обстежених дітей даної групи, про що свідчать дані таблиці 4.10.

Таблиця 4.10

Оцінка вихідного вегетативного тону у дітей з СР з боку ССС

Варіанти вегетативного тону	Хлопчики, n=28		Дівчатка, n=20		Всього, n=48	
	Абс.	%	абс.	%	Абс.	%
Симпатикотонія	14	29,2	8	16,7**	22	45,8
Ейтонія	6	12,5	5	10,4	11	22,9*
Ваготонія	8	16,7	7	14,6	15	31,3

Примітки: * - вірогідна різниця дітей з ейтонією у порівнянні з показниками дітей із симпатикотонією та ваготонією; ** - вірогідна різниця у порівнянні з показниками хлопчиків.

Оцінюючи емоційний стан підлітків з СР зі сторони ССС, виявлено, що середній бал ОТ, за даними опитувальника Спілберга, складав $25,3 \pm 3,2$ балів, що свідчило про середній рівень тривожності, у 42 (87,5 %) дітей з СР виявлено ОТ, зокрема, у 15 (31,2 %) дітей – помірну та у 27 (56,3 %) дітей виражену тривогу, що відображено на рис. 4.8.

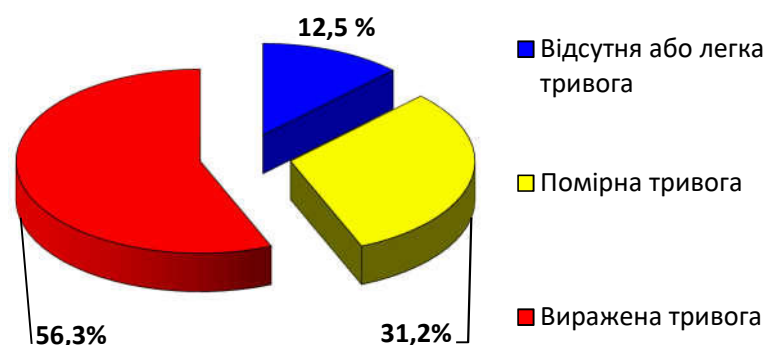


Рис. 4.8. Загальна структура тривоги у дітей з СР з боку ССС за даними опитувальника Спілберга [60].

Дані рисунку свідчать, що особистісні тривожні порушення значно переважали у хлопчиків - 26 (61,9 %), ніж у дівчаток - 16 (38,1 %), їх співвідношення склало 1,6:1.

У 38 (79,1 %) дітей виявлялась РТ. Середній бал РТ у цих дітей складав $24,9 \pm 4,1$ балів, що свідчило про її середній ступінь вираженості і вказувало на ступінь інтенсивності переживань, які можуть виникати на різноманітні життєві події. Помірну РТ виявлено у 26 (54,1 %) дітей, тяжку - у 12 (25,1 %) дітей, тобто, у кожного четвертого підлітка із СР з боку ССС. Серед підлітків з СР зі сторони ССС, асоційованих з тривогою, переважали хлопчики (60,5 % і 39,5 %, відповідно) [60].

За опитувальником CDI у 14 (29,2 %) дітей з СР з боку ССС у виявлено депресивні порушення. В них загальний бал Т-показника складав $65,5 \pm 7,6$ балів, що в загальному відповідало депресивним порушенням середньої тяжкості, серед них у 7 (50,0 %) дітей були легкі депресивні порушення, у 6 (42,8 %) дітей – середнього ступеню важкості, в 1 (7,2 %) дитини – тяжкі депресивні розлади, що відображено на рис. 4.9.

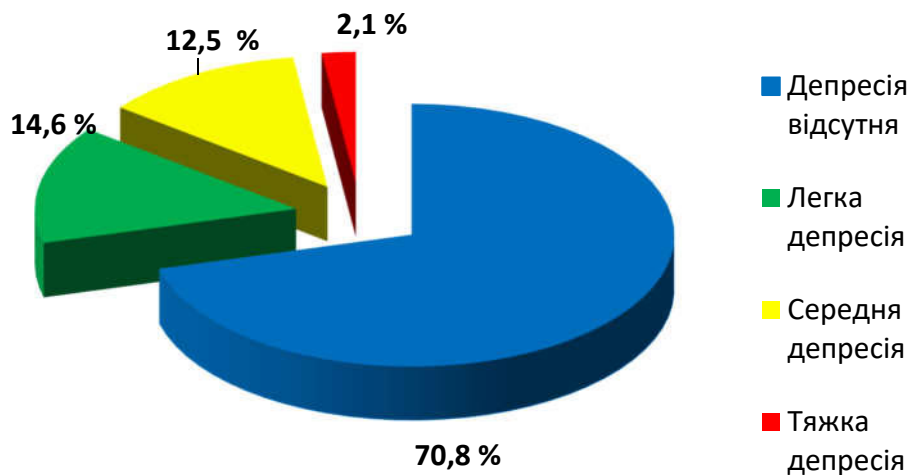


Рис. 4.9. Загальна структура депресії у дітей з СР з боку КРС (ССС) за даними опитувальника CDI [60].

За даними шкал CDI, депресивні розлади проявлялись переважно ангедонією (64,3 %). В 11 (26,2%) дітей виявили поєднання ОТ і депресії.

Серед дітей з СР з боку ССС, асоційованими з депресією, переважали

дівчатка (57,1 % і 42,9 %, відповідно), і Т-показник опитувальника у дівчат був вищим ($68,7 \pm 7,8$ балів), ніж у хлопців також ($61,1 \pm 4,8$ балів), що підтверджує тезу про більшу схильність жіночої статі до розвитку депресивних порушень і їх більшу вираженість [60].

4.4 Клінічна структура та особливості перебігу больових та неспецифічних соматоформних розладів (БНСР) у дітей підліткового віку

БНСР є одним із частих СР і проявляється поліморфною клінікою – від постійного або рецидивуючого болю, при відсутності ознак органічної патології, до порушення терморегуляції. Біль може бути тупим або різко вираженим. Частими тригерними факторами соматоформного больового розладу є тривога або депресія [157, 239, 241].

Згідно DSM-5, соматоформний больовий розлад класифікується як «Розлад з соматичними симптомами з переважанням болю (somatic symptoms disorder with predominant pain - SSP) [60, 202, 241].

Біль – одна з найчастіших форм соматизації. На відміну від соматичного болю, соматоформний біль (SSP) може бути діагностований лише тоді, якщо він триває протягом шести і більше місяців [60, 241].

Про НСР думають, коли незрозумілі фізичні симптоми тривають більше 6 місяців і не відповідають критеріям жодного конкретного СР та не можуть бути пояснені органічним захворюванням, і при яких саме психосоціальні чинники є тригерними факторами їх виникнення або рецидиву [60, 186].

Нами проведено дослідження 41 дитини із БНСР, що складає 13,9 % від всіх дітей з СР, серед них майже з однаковою частотою зустрічались діти різної статі: хлопчики - 19 (46,3 %), дівчатка – 22 (53,7 %). Середній вік дітей становив $14,1 \pm 4,72$ року ($M \pm p$).

В таблиці 4.11 показано вікову і гендерну структуру обстежених ДПВ з (БНСР) та місце їх проживання.

Серед обстежених дітей, як видно з табл. 4.11, переважали дівчатка - 22 (53,7 %), ДРПВ - 23 (56,1 %), більшість яких проживала в міській місцевості - 22 (53,7 %).

Таблиця 4.11

Вік, стать та місце проживання дітей з БНСР [60]

Місце проживання	Хлопчики n=19				Дівчатка n=22				Всього	
	10-14 рр.		15-18 рр.		10-14 рр.		15-18 рр.			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Місто	8	19,5*	2	4,9**	7	17,1 [•]	5	12,2	22	53,7
Село	5	12,2 [^] **	4	9,7 [^] **	3	7,3 [•] / [^]	7	17,1 [^]	19	46,3 [^]
Всього	13	31,7 [*] / ^{**}	6	14,6 ^{**}	10	24,4 [•]	12	29,3	41	100

Примітки: * - вірогідна різниця між показниками дітей різного віку;
 ** - вірогідна різниця у порівнянні з показниками дівчаток і хлопчиків;
 ^ - вірогідна різниця у порівнянні з показниками дітей за місцем проживання.

У 34 (82,9 %) дітей з БНСР найчастіше мали місце цефалгії - у 32 (78,1 %) дітей, поліартралгії – у 4 (9,8 %) дітей, фіброміалгії – у 3 (7,3 %) дітей, неспецифічний біль у спині – у 5 (12,2 %) осіб, порушенням функції терморегуляції – у 18 дітей (43,9 %), астеничний синдром в поєднанні з підвищеною втомою – у 14 дітей (34,2 %), у кожній четвертій дитини мало місце поєднання симптомів, що відображено на рисунку 4.10.

Больові та НСР часто поєднувались з підвищеною метеочутливістю, порушенням нічного сну і сонливістю вдень, поганою переносимістю фізичних і психологічних навантажень [60].

Перше рангове місце у дітей з БНСР займали цефалгії, друге - синдром дезадаптації та термоневроз.

Порушення функції терморегуляції проявлялися тривалим денним субфебрилітетом переважно в другій половині дня, після занять в школі, коли температура тіла підвищувалась до 37-37,7°C (62,5 %), у частини дітей

температура тіла вдень сягала 38-40°C (37,5 %), самостійно знижувалась і була нормальною під час глибокого сну дитини [60].

У 75,0 % дітей «термоневроз» супроводжувався відчуттям загальної слабості, «тяжкості в голові», зниженої працездатності. У 62,5 % випадків терморегуляторні порушення поєднувалися з цефалгією.

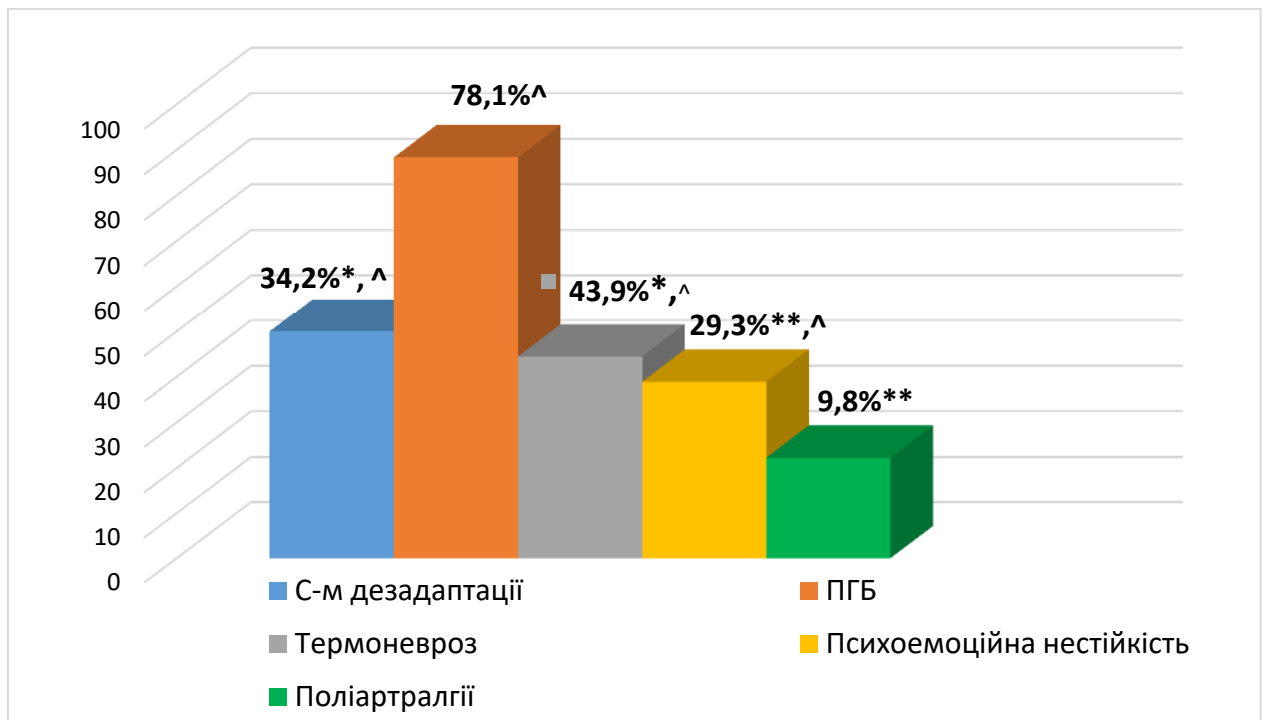


Рис. 4.10. Структура клінічних проявів БНСР у ДПВ [60].

Примітки: * - достовірна різниця щодо показників дітей із первинним головним болем, $p \leq 0,05$; ** - достовірна різниця щодо показників дітей із первинним головним болем, $p \leq 0,01$; ^ - достовірна різниця щодо показників дітей із артралгіями, $p \leq 0,01$.

Первинний головний біль – це самостійний СР, не асоційований з іншими захворюваннями і не коморбідний з ними [36, 76, 107, 220, 233, 251].

Для визначення клінічних варіантів головного болю служить класифікація головного болю III-го перегляду, яка була затверджена в 2013 році, і знову переглянута у 2018 році (The International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition (beta version), що відображено в додатку А [107, 188, 194, 259].

Оцінка хворого з головним болем починається з вивчення анамнезу хвороби і життя та супроводжується повним фізичним обстеженням, включаючи вимірювання артеріального тиску, неврологічного огляду, дослідження очного дна [48, 150, 171, 233]

Нами обстежено 32 (78,1 %) дітей з первинним соматоформний головним болем, які знаходились на лікуванні в ХОДЛ.

Диференційний діагноз проводили з різними формами первинного та вторинного головного болю, виключаючи насамперед об'ємні процеси в головному мозку, ЛОР-патологію, черепно-мозкову травму та нейроінфекції [108, 193].

На рисунку 4.11. відображено частоту варіантів первинного головного болю в обстежених нами підлітків.

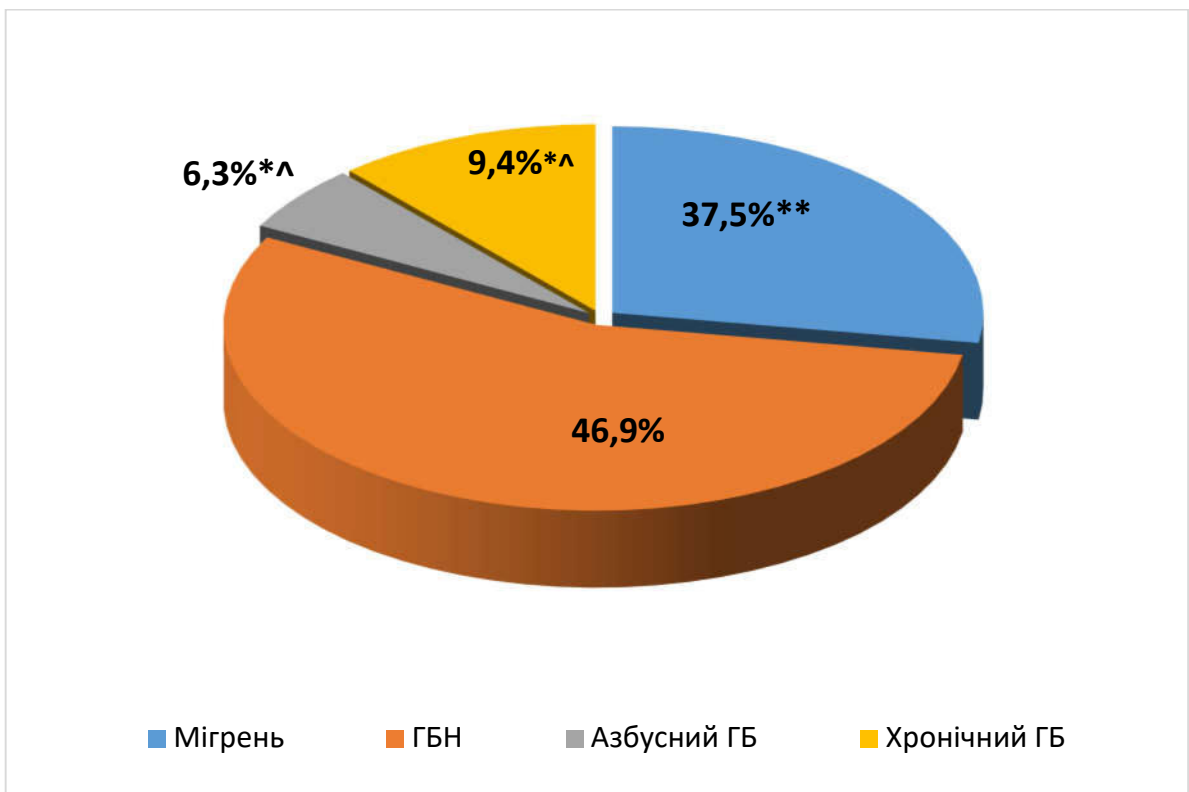


Рис. 4.11. Частота варіантів первинного головного болю у дітей підліткового віку.

Примітки: * - достовірні відмінності щодо показників дітей із ГБН ($p \leq 0,01$); ** - достовірні відмінності щодо показників дітей із ГБН ($p \leq 0,05$); ^ - достовірні відмінності щодо показників дітей із мігренню ($p \leq 0,01$).

Найчастіше виявляли у ДПВ, як свідчать дані рисунку 4.11, ГБН (15 дітей, що становить 46,9 %), та мігрень (12 дітей, що становить 37,5 %), рідше зустрічались інші варіанти первинного головного болю, а саме, азбусний головний біль виявлено лише у 2 (6,3 %), хронічний головний біль - у 3 (9,4 %) дітей.

В таблиці 4.12 відображено найбільш часті варіанти первинного головного болю в залежності від статі і віку дітей. Дані таблиці свідчать, що соматоформний головний біль частіше мав місце у ДСПВ (59,4 % та 40,6 %, відповідно, $p < 0,05$), переважаючи в 1,5 рази частіше у дівчаток ($p < 0,05$) [60].

Таблиця 4.12

Форми первинного головного болю у дітей в залежності від статі і віку

Форми первинного головного болю	Хлопчики, n=13				Дівчатка, n=19			
	10-14 pp.		15-18pp.		10-14 pp.		15-18 pp.	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Мігрень, n-12	1	3,13*	2	6,3	4	12,5×	5	15,6×
Головний біль напруги, n-15	5	15,6*	3	9,4	3	9,4×	4	12,5×
Азбусний голов- ний біль, n=2	-	0	1	1,1	-	0	1	1,1
Хронічний голов- ний біль, n-3	-	0	1	1,1	-	0	2	6,3*,×
Всього, n-32	6	18,8*	7	21,9	7	21,9	12	37,5*,×

Примітки: * - вірогідна різниця у порівнянні частоти головного болю з показниками за віком, $p < 0,05$; × - вірогідна різниця у порівнянні з показниками за статтю, $p < 0,05$.

Згідно ІСНД-III (2013), ГБН поділяється на епізодичний ГБН, частий ГБН, хронічний ГБН та можливий головний біль напруги (МГБН) [194].

ГБН діагностували у відповідності з діагностичними критеріями ІСНД-III (2013), що відображено у додатках Б1, Б2, Б3. Особливості клінічних

проявів ГБН у дітей підліткового віку відображено в таблиці 4.13.

Дані таблиці свідчать, що при ГБН зрідка була нудота, не спостерігалось блювоти, фотофобії і фонофобії.

Таблиця 4.13

Структура клінічних симптомів ГБН у дітей підліткового віку

Клінічні симптоми ГБН	Абс.	%
1	2	3
1. Характер болю:		
- давлячий	2	13,3*
- стискуючий («обруч»)	13	86,7
2. Локалізація болю:		
- однобічна	3	20,0*
- двобічна	12	80,0
3. Епіцентр болю:		
- скронево-потилична ділянка	2	13,3*
- лобно-тім'яна ділянка	5	33,3*
- фронтальна локалізація з «тиском на очі»	8	53,4**
4. Інтенсивність болю		
- легкий	6	40,0**
- помірний	9	60,0**
5. Час появи головного болю		
- в другій половині дня	5	33,3*
- постійний	10	66,7**
6. Супутні симптоми		
1	2	3
- нудота	3	20,0*
- блювота	-	-
- фонофобія	-	-
- фотофобія	-	-

Примітки: * - вірогідна різниця у порівнянні з показниками дітей, які мали стискуючий та двобічний ГБН, $p < 0,01$; ** - вірогідна різниця у порівнянні з показниками дітей, які мали стискуючий та двобічний ГБН, $p < 0,05$.

ГБН виявили у 15 (46,9 %) ДПВ, серед них у 6 (40,0 %) обстежених діагностовано клініку не частого ЕГБН, у 9 (60,0 %) – частого ЕГБН, який більш часто зустрічався у хлопчиків (53,3 %), що перекликається з даними інших дослідників [35, 47]. ХГБН в обстежених нами дітей не виявлено

Серед клінічних симптомів стискуючий головний біль зустрічався у 86,7 % обстежених дітей, біль з локалізацією у лобно-тім'яній і фронтальній ділянці голови – у 86,7 % дітей. У 60,0% осіб біль був помірно інтенсивним, двобічним (у 80%). У 66,7 % дітей він мав постійний характер, що вимагало виключення органічних причин головного болю, зокрема нейроінфекцій [60, 108].

Тригерні фактори розвитку ГБН в обстежених дітей відображені в таблиці 4.14.

Таблиця 4.14

Тригерні фактори розвитку ГБН у дітей підліткового віку [60]

Провокуючі фактори ГБН	абс.	%
Стрес	6	40,0**
Конфліктна ситуація	3	20,0*,×
Виникнення напруги в школі	7	46,6**
Тривале перенапруження перикраніальних м'язів	5	33,3*,×
Перенапруження м'язів шиї та плечового поясу	4	26,7*,×
Слабкість шийного відділу хребта	5	33,3*,×
Тривога	11	73,3

Примітки: * - вірогідна різниця у порівнянні з показниками дітей із тривогою, $p < 0,01$; ** - вірогідна різниця у порівнянні з показниками дітей із тривогою, $p < 0,05$; × - вірогідна різниця у порівнянні з показниками дітей із напругою в школі, $p < 0,05$.

Дані таблиці свідчать, що частими тригерними факторами розвитку ГБН у підлітків були: тривога (73,3 %), виникнення напруги в школі (46,6 %) та стрес (у 40,0 %), $p < 0,01$. Рідше причиною ГБН були слабкість шийного

відділу хребта (у 33,3%), тривале перенапруження перикраниальних м'язів (33,3%) та перенапруження м'язів шиї та плечового поясу (26,7 %), $p < 0,05$.

Серед дітей з ГБН переважали симпатикотоніки – у 9 дітей, що складає 60,0%.

ГБН частіше зустрічався у дітей віком 10-14 років, в той час як у старших підлітків переважала мігрень, яка є третім найбільш розповсюдженим захворюванням в світі і сьомим по причині інвалідності [107, 250].

Мігрень характеризується епізодичними приступами інтенсивного головного болю, який супроводжується вегетативними порушеннями, розвитком нудоти, блювоти, фото- і фонофобії, а у деяких пацієнтів розвитком аури [105, 106, 232, 259].

У відповідності до класифікації мігрень ділиться на два головних типи: мігрень з ауурою і мігрень без аури, а також хронічну мігрень, ускладнену і неускладнену мігрень, ймовірну мігрень з ауурою та без аури, та епізодичні синдроми, що можуть асоціюватись з мігренню [48, 66, 131, 187, 188, 232, 259].

Через неосвіченість лікарів та у зв'язку з недотриманням критеріїв діагностики, мігрень у дітей взагалі і у підлітків, зокрема, встановлюється вкрай рідко і маскується під різними клінічними формами нейроциркуляторних хвороб [106]. В додатках Б4 і Б5 показано діагностичні критерії мігрени з ауурою і без аури.

Нами було проведене ретроспективне дослідження дітей в ХОДЛ з метою дослідити епідеміологію і клінічні особливості мігрени та епізодичних синдромів, що можуть бути асоційовані з мігренню, у дітей Хмельницької області (Подільський регіон). Серед 1412 історій хвороб дітей, які лікувались в неврологічному відділенні ХОДЛ за період 2010-2013 рр., встановлений діагноз мігрени лише у 3-х пацієнтів та ще у 3-х – абдомінальна мігрень, що разом складає 0,21 % від усіх неврологічних діагнозів [106].

Використовуючи критеріальний підхід до діагностики мігрени, ми

виявили 60 історій хвороб, де можна було б діагностувати мігрень, що склало 4,67 %. Крім того, в анамнезі цих дітей виявлено перенесені напади в дошкільному і шкільному віці епізодичних синдромів, що можуть бути асоційовані з мігренню [106].

Згідно з міжнародною класифікацією головного болю III-го перегляду (МКГБ-III; beta version) за 2013 рік, до дитячих епізодичних синдромів, що можуть бути асоційовані з мігренню, відносять синдром циклічної блювоти (СЦБ), абдомінальну мігрень, доброякісне пароксизмальне головокружіння дитинства, а також доброякісну пароксизмальну кривошию [56, 106, 234, 255, 262].

Основні епізодичні синдроми асоційовані з мігренню, в залежності від віку виникнення і тривалості, показані на рисунку 4.12. [згідно Spiri D, 2014].



Рис. 4.12. Віковий діапазон розвитку мігрені та епізодичних синдромів, що можуть бути асоційовані з мігренню [згідно Spiri D, 2014].

Дані рисунку свідчать, що у дітей підліткового віку серед епізодичних синдромів, які можуть бути асоційовані з мігренню, переважає доброякісне пароксизмальне головокружіння, СЦБ, абдомінальна мігрень. Діагностичні критерії СЦБ показано в додатку В6.

Проведено аналіз 3576 історій дітей, що знаходились на лікуванні в ендокринологічному відділенні лікарні з ацетонемічним синдромом, серед

яких, з опорою на критеріальний підхід, в 32 (3,7 %) осіб встановлено СЦБ [106]. Абдомінальна мігрень зустрічається у 2,4 - 4,1 % дітей, переважно шкільного віку, і частіше у дівчаток (3:2) з середнім початком в 7 років та піком в 10-12 років [248].

Клінічна картина абдомінальної мігрені характеризується рекурентним перебігом з гострим початком і неколікоподібним болем в животі з локалізацією по середній лінії, який триває протягом багатьох годин і супроводжується блідістю і анорексією [196, 248].

У 9 (73,3 %) дівчат та у 3 (26,7 %) хлопчиків виявлено клінічні ознаки абдомінальної мігрені, серед них переважали ДСПВ (58,3 %).

Необхідно відзначити, що гемікранія і пульсуючий характер болю є діагностичними критеріями мігрені, згідно ICHD-III (beta version), однак у дітей такі критерії зустрічаються не так часто і тому не можуть бути рекомендовані в якості основних для діагностики мігрені [107]. Діти часто відчують двобічний головний біль, зазвичай в лобовій або скроневій ділянці. Особливості клінічних проявів мігрені в залежності від віку дітей відображено в таблиці 4.15.

Дані таблиці свідчать, що у дітей обох підліткових груп достовірно частіше переважали скарги на підвищену втому (41,7 % та 58,3 %, відповідно). Зниження настрою при мігрені спостерігалось майже у кожного другого підлітка старшого віку (41,7 %), що у 2,4 рази частіше, ніж у дітей віком 10-14 років ($p < 0,05$). Роздратованість в 4 рази частіше зустрічалась у дітей віком 15-18 років також ($p < 0,01$).

У кожного третього підлітка з мігренню, на відміну від дорослих, зустрічався двобічний головний біль (33,3 %), який у 41,7 % супроводжувався фотофобією, а у 58,3 % - фонофобією, у дітей юнацького віку в 2,4 рази частіше, ніж у дітей віком 10-14 років. В кожній третій ДСПВ головний біль при мігрені супроводжувався нудотою ($p < 0,01$).

Клінічні симптоми мігрені в залежності від підліткового віку

Клінічні симптоми мігрені	Вік				Всього	
	10-14 р., n=5		15-17 р., n=7		n = 12	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	2	3	4	5	6	7
Продромальні симптоми:						
- зниження настрою	2	16,7*,≠	5	41,7*	7	58,3*
- роздратованість	1	8,3●,≠	4	33,3*	5	41,7*
- втомлюваність	5	41,7, ≠	7	58,3	12	100
- зниження уваги	3	25,0*,≠	4	33,3*	7	58,3*
- апатія	-	-	1	8,3●,≠	1	8,3●
Стадія аури						
- зорові розлади	1	8,3	3	25,0^,≠	4	33,3^
- однобічні парестезії	-	-	2	16,7, ≠	2	16,7
- оніміння	-	-	1	8,3, ≠	1	8,3
- геміпарез	-	-	-	-	-	-
- мовні порушення	-	-	-	-	-	-
Власне головний біль						
- однобічний	1	8,3**,■	3	25,0≠	4	33,3**,■
- двобічний	4	33,3	4	33,3	8	66,7
- фотофобія	1	8,3**,■	4	33,3≠	5	41,7**,■
- фонофобія	2	16,7**	5	41,7≠	7	58,3
- осмофобія	-	-	1	8,3≠	1	8,3∞,■
- нудота	1	8,3**,■	4	33,3≠	5	41,7**,■
- блювота	-	-	1	8,3≠	1	8,3∞,■
- анорексія	1	8,3**,■	1	8,3	2	16,7**,■
Стадія розрешення						
- сон короткий (до 1 год.)	1	8,3	1	8,3×	2	16,7×
- сон тривалий (2-3 год.)	1	8,3	4	33,3≠	5	41,7

1	2	3	4	5	6	7
Постдромальна стадія:	5	100	7	58,3 \neq	12	100,0
- відчуття втоми	-	-	-	-	-	-
- порушення концентрації уваги	3	25,0 \vee	5	41,7 \vee, \neq	8	66,7 \vee
- біль у м'язах	-	-	1	8,3 \vee	1	8,3 \vee

Примітки: * - достовірні відмінності серед продромальних станів щодо втомлюваності, ($p \leq 0,05$); ● - достовірні відмінності серед продромальних станів щодо втомлюваності, ($p \leq 0,01$); ^ - достовірні відмінності між зоровими і іншими проявами аури, ($p \leq 0,05$); ** - достовірні відмінності щодо показників двобічного головного болю, ($p \leq 0,05$); ∞ - достовірні відмінності щодо показників двобічного головного болю, ($p \leq 0,01$); ■ - достовірні відмінності щодо показників фонофобії серед ознак головного болю, ($p \leq 0,05$); \times - достовірні відмінності між показниками тривалості сну, ($p \leq 0,05$); \vee - достовірні відмінності щодо розповсюдженості головного болю, ($p \leq 0,05$); \neq - достовірні відмінності між показниками по віку, ($p \leq 0,05$).

Тривалий сон спостерігався в 4 рази частіше у ДСПВ ($p < 0,01$). Тривала втома утримувалась при виході з приступу в дітей обох груп (100,0 %), транзиторне порушення концентрації уваги в 1,7 разів частіше зустрічалось у ДСПВ ($p < 0,05$) [60].

Аура у підлітків з мігренню зустрічалась не часто (у 25,0 %) і це були ДСПВ, проявляючись у вигляді зорових розладів (25,0 %) та однобічних парестезій (16,7 %).

У 67-87 % дітей можуть бути продромальні симптоми, які виникають за добу або декілька годин до початку головного болю і проявляються зниженим настроєм, роздратованістю, втомою, зниженою увагою, апатією, [185, 220].

У частини дітей може виникати зівота, поліурія, анорексія, які свідчать про втягування в процес приступу гіпоталамуса та накопичення

нейропептиду орексину [190].

Фортифікаційні ілюзії - це зигзагоподібні лінії, від яких освітлюючий фронт поступово поширюється в полі зору вправо або вліво, залишаючи за собою різного ступеня абсолютну або відносну скотому. Часто блискучі образи змінюються випаданням ділянок поля зору (скотоми) іноді до ступеня геміанопсії [170, 185, 247].

Симптоми атипової аури включають вестибулярну, слухову і моторну дисфункцію, а також синдром «Аліси в країні чудес» (макропсії або мікропсії, відчуття левітації), яскраві кульки або кольори веселки [185].

Менш часто виникає сенсорна аура у вигляді парестезії або оніміння, яке поширюється від кінчиків пальців на верхню кінцівку, обличчя, рот, язик і може тривати 10-30 хвилин. Діти, як правило, описують парестезії як безліч маленьких уколів шпилькою, які повільно просуваються з місця походження на інші ділянки кінцівок або обличчя [255]. Ще рідше виникає моторна аура у вигляді дисфагії чи геміпарезу.

За даними інших авторів аура спостерігається у 15-20 % хворих і не обов'язково передує кожному нападу мігрені. Головний біль може починатися слідом за аурою. Дуже рідко аура і головний біль можуть починатися одночасно [167, 247].

Серед обстежених нами дітей з мігренню (12 дітей, що складає 37,5 % від групи дітей з головним болем), ауру виявлено лише у 3-х дітей (25,0 %), що співпадає з даними літератури.

Встановлено, що продромальні симптоми в 2 рази зустрічались частіше у дівчаток (50%), у хлопчиків вони зустрічались лише у 25,0 % випадків і тільки у ДСПВ ($p < 0,05$). Симптоми продромальної стадії також відрізнялись: дівчатка частіше вказували на відчуття втоми та слабкості (50 %), хлопчики – на біль у м'язах та порушення концентрації уваги (75,0 %). Головний біль носив двобічний характер з однаковою частотою в осіб різної статі [105].

На рисунках 4.13, 4.14 та 4.15 відображену ауру у обстеженої дитини з мігренню П., 17 років, яка знаходилась на лікуванні в ХОДЛ.

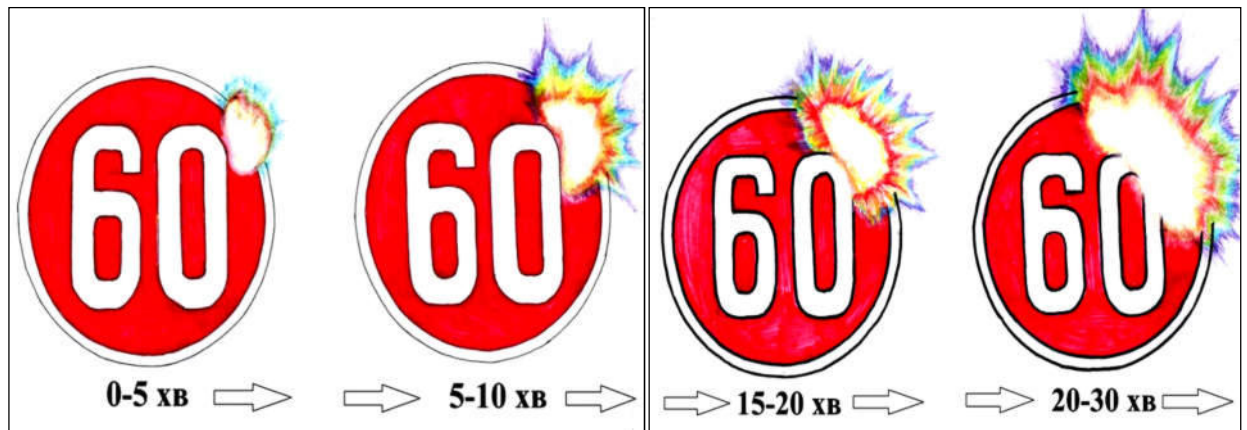


Рис. 4.13. Типова візуальна аура у вигляді бруньковидної мерехтливої скотоми (фортифікаційної ілюзії з типовим зигзаг патерном на конвексимальній стороні, тоді як внутрішня сторона відповідає скотомі), з послідовною схемою розвитку, що поширюється уздовж зорової області приблизно протягом 30 хвилин у пацієнтки П., 17 років з типовою мігренню [власне спостереження, відтворено спільно з хворою] [105, 107].

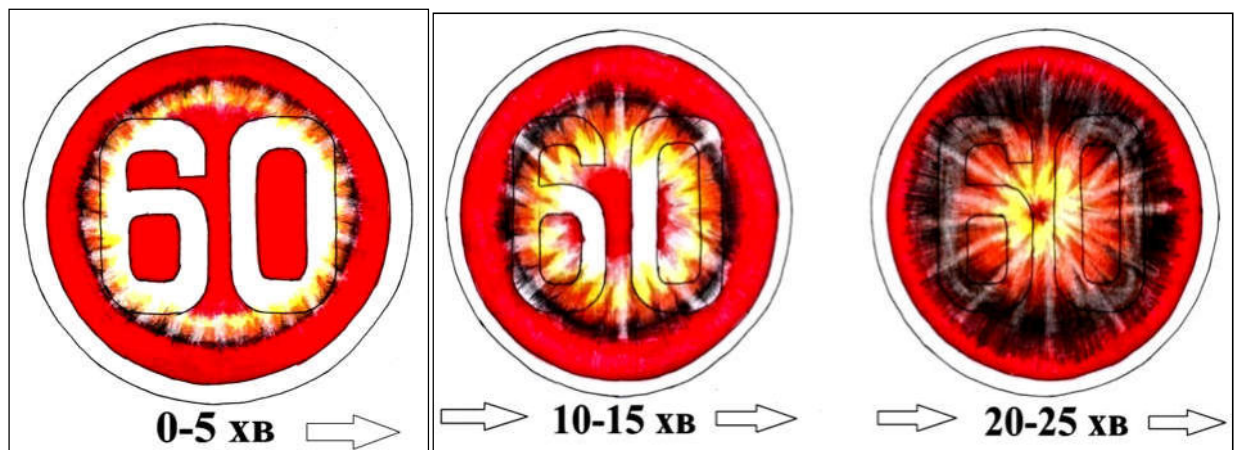


Рис. 4.14. Різновиди мігренозної зорової аури у пацієнтки П., 17 років. Концентричне порушення зору у вигляді його тунельного звуження з послідовним його розвитком протягом 30 хвилин, де внутрішня сторона відповідає яскравому зигзаг патерну, а зовнішня сторона - скотомі [власне спостереження, відтворено спільно з хворою] [105, 107].

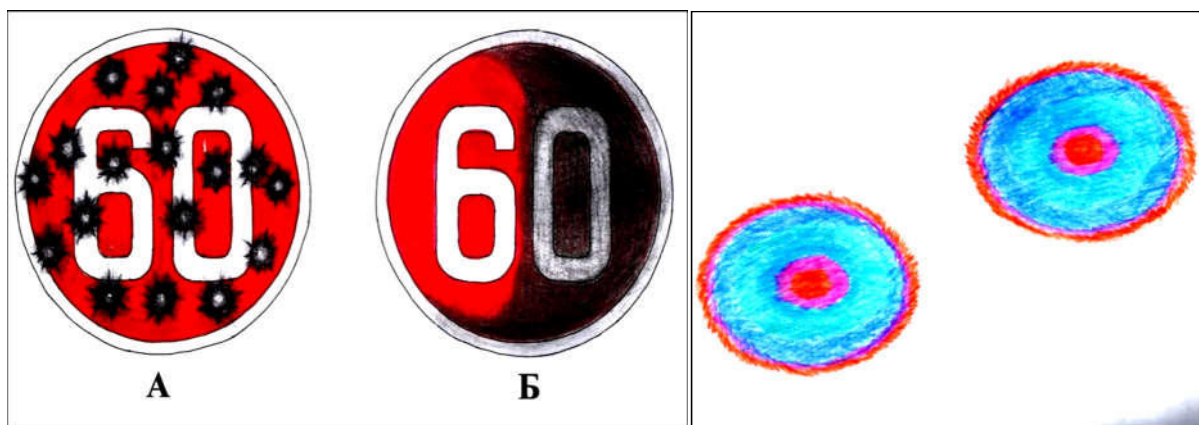


Рис. 4.15. Різновиди мігренозної зорової аури у пацієнтки П, 17 років. А. Темні плями, які з'являються в полі зору у вигляді дрібних скотом і збільшуються в кількості протягом 20-30 хв. Б. Випадання половини поля зору (геміанопсія) перед нападом мігрени. В. Мерехтливі яскраві кульки, які виникають в полі зору і надалі збільшуються в кількості протягом 10-30 хв.. Власне спостереження, відтворено спільно з хворою] [105, 107].

Тригерні фактори, що провокували напади мігрени в обстежених дітей, відображено в таблиці 4.16.

Дані таблиці свідчать, що у дівчат найбільш частими тригерами нападів головного болю були надлишковий та недостатній сон (55,6 % і 88,9 %, відповідно), напруга та стрес (88,9 %), тоді як у хлопчиків перше рангове місце займали надлишковий сон (100,0 %) та стрес (100,0 %), друге рангове місце з однаковою частотою – кашель, недостатній сон, мерехтливе світло (по 66,6 %). Аліментарний фактор був провокуючим у кожної третього хлопчика та майже у кожної другої дівчинки з мігренню.

При обстеженні за допомогою таблиці Вейна із дослідженням вихідного тону вегетативної нервової системи у дітей з синдромом первинного головного болю виявлено переважання ваготонії - у 8 (66,7 %) проти 4 (33,3 %), $p < 0,05$.

**Основні тригерні фактори, що провокують напад мігрені у дітей
підліткового віку залежно від статі**

Тригерні фактори	Хлопчики, n=3		Дівчата, n=9	
	абс.	%	абс.	%
Нахилення голови вниз	1	33,3*,×	2	22,2×
Кашель	2	66,7*,^	3	33,3×
Недостатній сон	2	66,7*,^	5	55,6^
Тривалий сон	3	100,0*	8	88,9
Мерехтливе світло	2	66,7*,^	4	44,5^
Зміна погоди	1	33,3×	3	33,3×
Аліментарні фактори	1	33,3*,×	4	44,5^
Напруга, стрес	3	100*	8	88,9

Примітки: * - достовірні відмінності між щодо тригерних факторів в залежності від статі, ($p \leq 0,01$); × - достовірні відмінності щодо показників напруги, стресу і тривалим сном, ($p \leq 0,01$); ^ - достовірні відмінності щодо показників напруги, стресу і тривалим сном, ($p \leq 0,05$).

У всіх дітей з первинним соматоформним головним болем визначали емоційні порушення, що відображено на рисунках 4.16, 4.17.

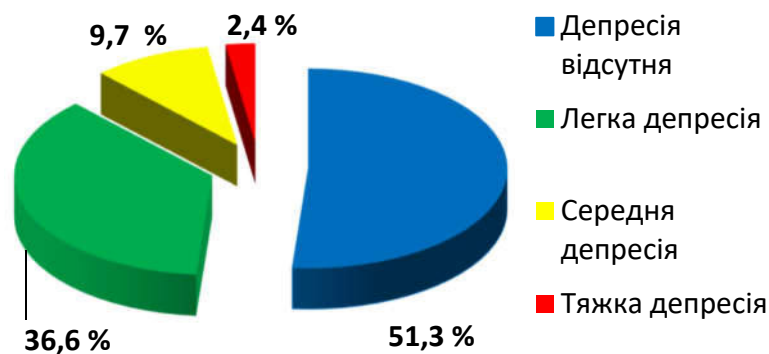


Рис. 4.16. Загальна структура депресії у дітей з БНСР за даними опитувальника CDI [60].

Майже у кожного другого підлітка з БНСР (n=41) виявлено соматизовану депресію (48,8 %). Середній бал Т-показника у них складав $62,5 \pm 6,5$ балів, що в відповідало легким депресивним проявам, однак у 25 % осіб, тобто, в кожного четвертого, констатували середню і важку форму. Серед хворих на БНСР в 1,5 рази переважали дівчатка (60,0 % і 40,0 %), що знову ж підкреслило більшу схильність жіночої статі до розвитку депресивних порушень.

Депресивні розлади у дітей з БНСР, за даними шкали CDI, проявлялась, переважно, ангедонією - у 13 (65,0 %) дітей [60].

За даними опитувальника Спілбергера, майже у всіх ДПВ з БНСР виявлено тривожність різного ступеню важкості: особистісну тривогу-- у 39 (95,1 %) дітей, зокрема, помірну – у 14 (34,1 %) дітей і тяжку - у 25 (60,9 %) дітей (рис. 4.17).

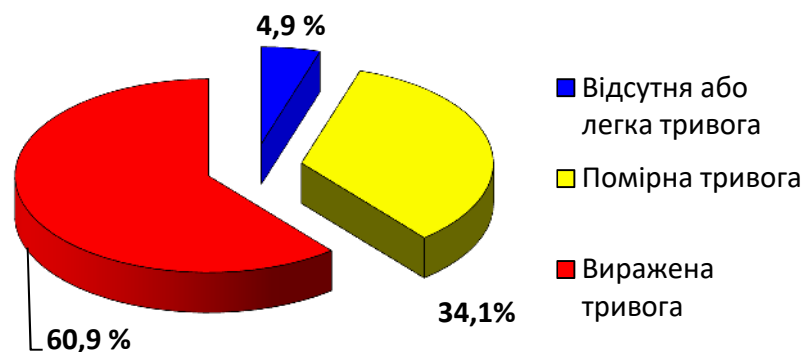


Рис. 4.17. Загальна структура особистісної тривоги у дітей з БНСР за даними опитувальника Спілбергера [60].

Середній бал ОТ складав $25,8 \pm 3,8$, що свідчило про виражений фон тривожних порушень у дітей з БНСР.

ОТ у дітей з БНСР виявляли практично з однаковою частотою, як в хлопчиків, так і в дівчаток (1:1,2).

У 36 (87,8 %) дітей виявлено клінічно виражену РТ: помірну - у 18 (50,0 %) дітей, важку - у 18 (50,0 %) дітей. Середній бал РТ у всіх дітей, за

даними опитувальника, складав $26,4 \pm 4,5$ балів, що свідчило про виражений фон РТ у дітей з БНСР і вказувало на значні переживання дітей при виникненні різноманітних життєвих подій. Гендерної різниці виявлено не було (52,7 % хлопчиків та 47,3 % дівчаток) [60]. У 14 (35,9%) дітей мало місце поєднання ОТ з депресією.

Отже, серед ДПВ з СР переважали дівчатка - 177 (60,0 %), а у віковому розрізі – ДМПВ (184 дитини, що склало 62,37 %). Серед СР перше рангове місце займали ФГПР (41,69 %), друге місце - СР зі сторони СВС (28,13 %), рідше зустрічались СР зі сторони ССС (16,27 %) та БНСР (13,89 %). У кожній другій дитині з встановленим СР тригерним фактором був страх і перенесений стрес (51,2 %). Друге рангове місце серед тригерних факторів була перевтома (41,4 %).

У дітей з БНСР найчастіше виявлялась особистісна (95,1 %), ситуаційна (реактивна) тривожність (87,8 %) та майже у кожного другого обстеженого підлітка даної групи мала місце депресія (48,8 %). У підлітків з ФГПР тривожність мала місце у 84,6 %, у кожного третього підлітка ФГПР асоціювались з депресією (31,7 %). При СР зі сторони СВС найчастіше діагностувались депресивні розлади - 38,4 %, поєднання тривоги і депресії – 42,2 % осіб, тривожність в них виявлялась у 88,5 % випадків.

СР зі сторони ССС, асоціювались з тривогою в 87,5 % осіб, в той час як депресивні розлади зустрічались менш часто – у 26,2 % випадків, що у 1,6 разів рідше, ніж у дітей з БНСР, та у 1,3 рази рідше, ніж у дітей з СР зі сторони СВС та ФГПР.

Результати досліджень, які представлені у даному розділі дисертації, відображені нами в статтях, опублікованих у фахових наукових виданнях України [59, 60, 106, 103], в статті, опублікованій в зарубіжному журналі [105] та у зарубіжному фаховому журналі, що входить до наукометричної бази **Scopus** [108].

РОЗДІЛ 5

РОЛЬ НЕЙРОТРАНСМІТЕРІВ (ТРИПТОФАНУ ТА СЕРОТОНІНУ) В РОЗВИТКУ СОМАТОФОРМНИХ РОЗЛАДІВ У ДІТЕЙ ПІДЛІТКОВОГО ВІКУ АСОЦІЙОВАНИХ З АФЕКТИВНИМИ СТАНАМИ

У підлітків часто виникають різноманітні афективні розлади, зокрема явища дезадаптації, депресія і тривога [222, 236, 237]. Різні форми дистимій, за даними літератури, зустрічаються у 0,6-1,6-8 % підлітків [68, 99].

Встановлено, що тривожні розлади здатні приводити до розвитку дезадаптації, СР, а також до розвитку депресії [31, 215, 236].

Патофізіологічні механізми розвитку афективних станів у дітей, зокрема, тривоги і депресії, не повністю вивчені [151, 168, 237].

Обмежені і потребують подальшого вивчення дані що до метаболізму нейротрансмітерів і їх ролі в розвитку СР та афективних станів, з якими вони можуть бути асоційовані.

5.1 Роль серотоніну і триптофану у розвитку соматоформних розладів у дітей підліткового віку, асоційованих з тривогою

Психосоціологічні, клінічні і лабораторні дослідження дітей підліткового віку проводили на базі НКП «Хмельницька обласна дитяча лікарня», м. Хмельницький. В дослідженнях приймали участь 111 дітей різного підліткового віку з встановленими СР у відповідності до СР МКХ-10, серед яких хлопчиків було 42 (37,8 %), дівчаток – 69 (62,2 %), які склали основну групу. Середній вік дітей складав $13,6 \pm 2,3$ років ($M \pm m$). Обстеження дітей проводили в різних відділеннях лікарні, зокрема, в гастроентерологічному відділенні обстежено 39 дітей з СР, в кардіологічному - 26 дітей, в нефрологічному - 16 дітей і в неврологічному - 30 дітей. Також, було обстежено 33 здорових дітей без

соматоформних та емоційних розладів, які склали контрольну групу. За віком і статтю групи репрезентативні.

Серед обстеженої групи дітей з СР досліджували такі емоційні стани як тривога і депресія, а також визначали у них рівні таких нейротрансмітерів як триптофан і серотонін з метою визначення їх ролі в розвитку СР.

Як відомо, виділяють два види тривожності - реактивну та особистісну [42]. Результати обстежень виявили надмірну тривогу у 109 (98,2 %) обстежених підлітків з СР, серед яких ОТ важкого ступеню важкості виявлено у 69 (63,0 %), РТ важкого ступеню важкості - у 36 (32,4 %) дітей. Отримані дані свідчать, що емоційні розлади, зокрема тривожність, у дітей підліткового віку з СР зустрічається майже у всіх випадках і майже в кожного другого з них має місце важка ступінь тривоги, особливо у дівчаток (61,8 % і 39,2 %, відповідно). Особливо часто виявляли виражену ОТ у дітей, які мали СР зі сторони ССС та СВС (73,1 % та 56,3%, відповідно) [236].

Досліджували рівень нейротрансмітерів у ДПВ з СР в залежності від виду тривоги. Рівень серотоніну у дітей з ОТ становив $1,16 \pm 0,33$ мкмоль/л і статистично вірогідно відрізнявся від рівня серотоніну дітей групи контролю (діти без СР і афективних станів), у яких серотонін становив, в середньому, $1,35 \pm 0,34$ мкмоль/л (95% ДІ, 0,06 - 0,32 мкмоль/л, $p < 0,004$) (рис. 5.1).

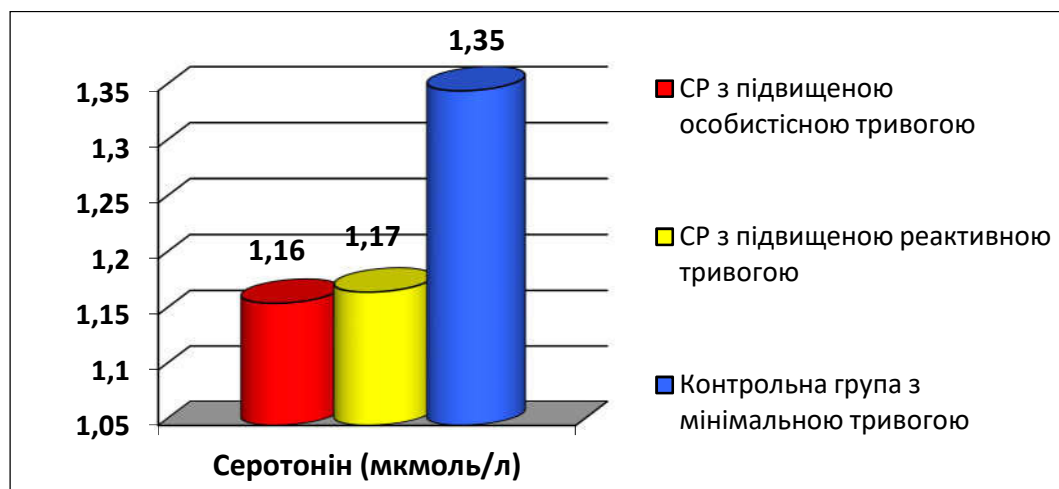


Рис. 5.1. Рівень серотоніну в сироватці крові в основній і контрольній групі дітей [236].

У дітей з СР, в яких виявили надмірну РТ, рівень серотоніну становив $1,17 \pm 0,33$ мкмоль/л і також був також вірогідно нижчим, порівняно з дітьми контрольної групи (95% ДІ, 0,048 - 0,312 мкмоль/л, $p < 0,008$).

Триптофан – це незамінна амінокислота, яка в організмі метаболізується різними шляхами в біологічно активні метаболіти, в тому числі серотонін, мелатонін, кінуренін і вітамін ніацин [172, 173].

Синтез серотоніну з триптофану на периферії, зокрема, в кишечнику, відбувається із залученням ряду ферментів, найбільш активним серед яких є фермент триптофан-гідроксилаза 1 (ТРН1), в той час як в ЦНС – фермент триптофан-гідроксилаза 2 (ТРН2). Отримані результати досліджень виявили наступне: рівні триптофану в сироватці крові у дітей підліткового віку з СР, асоційованими з надмірною СТ та РТ складала $0,029 \pm 0,024$ та $0,031 \pm 0,028$ ммоль/л, відповідно, і практично не відрізнявся від дітей групи контролю, в яких рівень триптофану був $0,030 \pm 0,028$ ммоль/л ($p > 0,05$).

В таблиці 5.1 відображено показники нейротрансмітерів серотоніну і триптофану у дітей підліткового віку з СР, асоційованими з тривогою, в залежності від його варіанту.

Отримані дані свідчать, що найнижчі рівні серотоніну відмічалися у дітей з СР з боку СВС і ШКТ, які достовірно були нижчими, у порівнянні з дітьми контрольної групи ($p < 0,0002$ та $p < 0,01$, відповідно), в той час як у дітей з СР зі сторони ССС і при БНСР ця різниця була статистично не значима. Рівні триптофану в основній групі дітей з різноманітними СР статистично не відрізнялись від групи здорових дітей.

При порівнянні рівнів нейротрансмітерів, зокрема серотоніну, у дітей з СР зі сторони різних органів і систем, в поєднанні з тривогою, виявлено статистично вірогідну різницю саме при СР зі сторони СВС і БНСР (95% ДІ, 0,20 - 0,67 мкмоль/л, $p < 0,0005$), а також з боку ССС (95% ДІ, 0,10 - 0,58 мкмоль/л, $p < 0,006$), в порівнянні з СР з боку ШКТ (95% ДІ, 0,11 - 0,50 мкмоль/л, $p < 0,002$).

Таблиця 5.1

Рівні серотоніну і триптофану в залежності від варіанту СР в порівнянні з контрольною групою

	Серотонін (мкмоль/л)				Триптофан (ммоль/л)			
	N	M±σ	95% ДІ	P	N	M±σ	95% ДІ	P
СР з боку ШКТ	39	1,18±0,25	0,031 – 0,309	<0,01	39	0,026±0,024	-0,009 – 0,015	>0,05
Контроль	33	1,35±0,34			27	0,029±0,024		
СР з боку ССС	26	1,21±0,31	-0,028 – 0,308	>0,05	28	0,040±0,036	-0,005 – 0,027	>0,05
Контроль	33	1,35±0,34			27	0,029±0,024		
Больові і НСР	30	1,31±0,33	-0,132 – 0,212	>0,05	28	0,032±0,028	-0,011 – 0,017	>0,05
Контроль	33	1,35±0,34			27	0,029±0,024		
СР з боку СВС	16	0,87±0,46	0,246 – 0,714	<0,0002	9	0,027±0,021	-0,016 – 0,020	>0,05
Контроль	33	1,35±0,34			27	0,029±0,024		

Примітка. P – достовірність різниці рівнів трансмітерів у дітей з СР та в контрольній групі.

При дослідженні гендерної різниці щодо вмісту триптофану та серотоніну у дітей з СР, асоційованими з тривогою, статистично вірогідної різниці не виявлено (вміст серотоніну - $1,15 \pm 0,34$ мкмоль/л і $1,19 \pm 0,31$ мкмоль/л, відповідно і вміст триптофану - $0,032 \pm 0,031$ і $0,029 \pm 0,028$ ммоль/л, відповідно, (95% ДІ, $0,057 - 0,343$ мкмоль/л, $p < 0,006$ і 5% ДІ, $0,01 - 0,31$ мкмоль/л, $p < 0,03$, відповідно) [236].

Отже, отримані дані свідчать, що зниження вмісту серотоніну в сироватці крові у ДПВ з СР, асоційованими з надмірною тривогою, супроводжується нормальним або підвищеним вмістом в них триптофану, що можна пояснити переважанням в цієї когорти дітей інших патогенетичних шляхів метаболізму триптофану [237].

5.2 Роль серотоніну і триптофану у розвитку соматоформних розладів у дітей підліткового віку, асоційованих з депресією

Розповсюдженість депресивних розладів різко зросло за останнє десятиліття, на що вказують ряд авторів, однак особливо великий приріст депресії серед дітей, зокрема дітей підліткового віку [99, 118, 151].

Наявність депресивних розладів у ДПВ з різноманітними формами СР виявляли за допомогою опитувальника дитячої депресії (Children's depression inventory) М. Kovacs [118, 116].

Проведений аналіз відповідей показав, що серед 111 дітей даної групи у 48 (43,2 %) осіб виявлено субдепресію і депресію, оскільки загальний бал Т-показника, за даними опитувальника, в них перевищував 60 балів ($69,6 \pm 8,7$). У 63 (56,8 %) підлітків з СР депресії не виявлено, вони склали групу порівняння.

Середній вік дітей з СР, в яких було виявлено депресивні розлади, складав $13,8 \pm 2,2$ роки, група порівняння була репрезентативною за віком з основною групою дітей ($13,6 \pm 2,3$ років). Контрольна група включала 33 дитини без СР і емоційних розладів, не відрізняючись при цьому за віком і

статю.

На рисунку 5.2 показано ступені важкості депресивних порушень у дітей підліткового віку з СР.

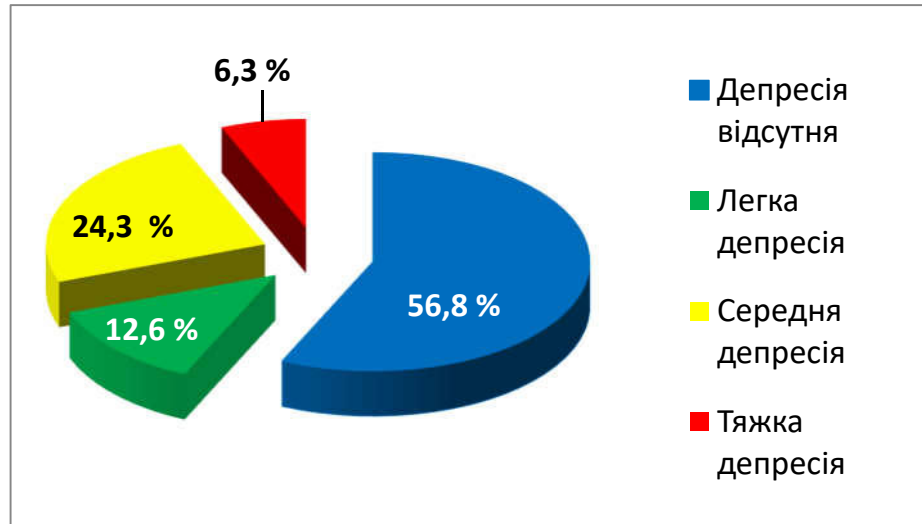


Рис. 5.2. Структура депресії за ступенем важкості у дітей з соматоформними розладами за даними опитувальника CDI [237].

Дані рисунку свідчать, що легкі депресивні розлади виявлено у 27 (56,2 %) дітей, середньої важкості – у 7 (12,6%), важку - у 7 (14,6%) дітей [237].

Про важкість спектру депресивних розладів свідчать дані Т-показника опитувальника. У дітей з тяжкою депресією Т-показник перевищував 75 балів (максимальний показник 100 балів). Хоча відсоток дітей з важкими проявами соматизованої депресії невеликий (6,3 %), але саме вони складають найбільший ризик що до суїцидальної поведінки [237].

В основній групі дітей з СР і виявленою депресією достовірно частіше зустрічались дівчата, у порівнянні з хлопчиками (70,8% проти 29,2%), їх співвідношення склало 2,4:1. Рівень Т-показника, за яким встановлюють наявність чи відсутність депресивних розладів у дітей, був вищим саме у дівчаток, порівнюючи з хлопчиками (70,0 ± 10,4 та 66,4 ± 5,6 балів, відповідно), що свідчить про більшу схильність саме дівчаток до розвитку депресивних порушень.

Провівши аналіз заповнених шкал опитувальника М. Kovacs (Children's

depression inventory), виявлено, що саме СР зі сторони СВС найчастіше асоціювались з депресією (у 12 випадках серед 18 дітей даної підгрупи, що склало 75 %). Друге рангове місце склали діти з ФГПР (у 18 випадках серед 39 дітей, що склало 46,1 %), однак саме в них депресивні розлади були найбільш виражені, на що вказує загальний бал Т-показника, який в них сягав рівня $73,3 \pm 10,9$ балів. Саме серед дітей з ФГПР депресію середньої важкості виявлено у 66,7 % дітей, важку - у 22,2 % осіб, в той час як в загальній групі важкий перебіг соматизованої депресії виявляли лише у 6,3 % осіб.

Серед підлітків з СР зі сторони ССС та больовими і НСР депресивні розлади виявлялись значно рідше – у 30,7 % та у 33,3 % осіб, відповідно. Середній бал Т-показника у них за шкалою CDI також був нижчим і склав $68,7 \pm 6,4$ та $69,1 \pm 7,2$ балів, відповідно [237].

На рисунку 5.3. відображено середній рівень серотоніну в сироватці крові дітей з соматоформними розладами, асоційованими з депресією [237].

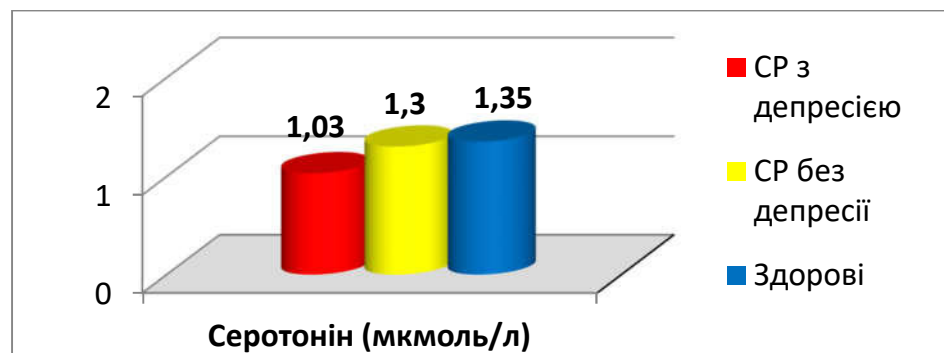


Рис. 5.3. Середній рівень серотоніну в сироватці крові дітей з соматоформними розладами, асоційованими з депресією [237].

Вважається, що низькі концентрації або порушення метаболізму серотоніну можуть бути одним із чинників розвитку депресивних порушень [173]. Рівні нейротрансмітерів - серотонін і триптофан досліджували у підлітків з різними проявами соматизованої депресії. Результати досліджень виявили, що вміст серотоніну в сироватці крові у дітей з СР, асоційованими з депресією, складав $1,03 \pm 0,37$ мкмоль/л, і був достовірно нижчим, порівняно з дітьми з групи порівняння (діти з СР, але без виявлених в них емоційних

порушень, зокрема, тривоги і депресії), рівень серотоніну в яких складав $1,30 \pm 0,27$ мкмоль/л (95% ДІ, 0,15 - 0,39 мкмоль/л, $p < 0,0001$), а також статистично достовірно відрізнявся від рівня дітей контрольної групи, в яких він сягав до $1,35 \pm 0,34$ мкмоль/л (95% ДІ, 0,16 - 0,48 мкмоль/л, $p < 0,0002$)

Дослідження рівнів триптофану виявило зворотню залежність, а саме, рівень триптофану в сироватці крові у підлітків з СР, асоційованими з депресією, складав $0,035 \pm 0,031$ ммоль/л, і був вищим, у порівняно з дітьми з групи порівняння, в яких СР не асоціювались з депресією, а також у порівнянні з дітьми контрольної групи ($0,026 \pm 0,026$ ммоль/л ($p > 0,05$) та $0,029 \pm 0,024$ ммоль/л, відповідно), однак ця різниця статистично не достовірна ($p > 0,05$) (рис. 5.4).

Така ж залежність виявлена і при дослідженні нейротрансмітерів в залежності від форми СР. Так, рівень серотоніну у дітей з СР з боку СВС, асоційований з депресією, був дещо нижчим ніж у дітей групи порівняння ($0,75 \pm 0,46$ і $1,23 \pm 0,22$ мкмоль/л, відповідно, $p > 0,05$), рівень триптофану мав тенденцію до підвищення у дітей основної групи, в порівнянні з дітьми з групи порівняння, в яких не виявлено депресивних розладів ($0,036 \pm 0,025$ і $0,016 \pm 0,010$ ммоль/л, відповідно, $p > 0,05$).

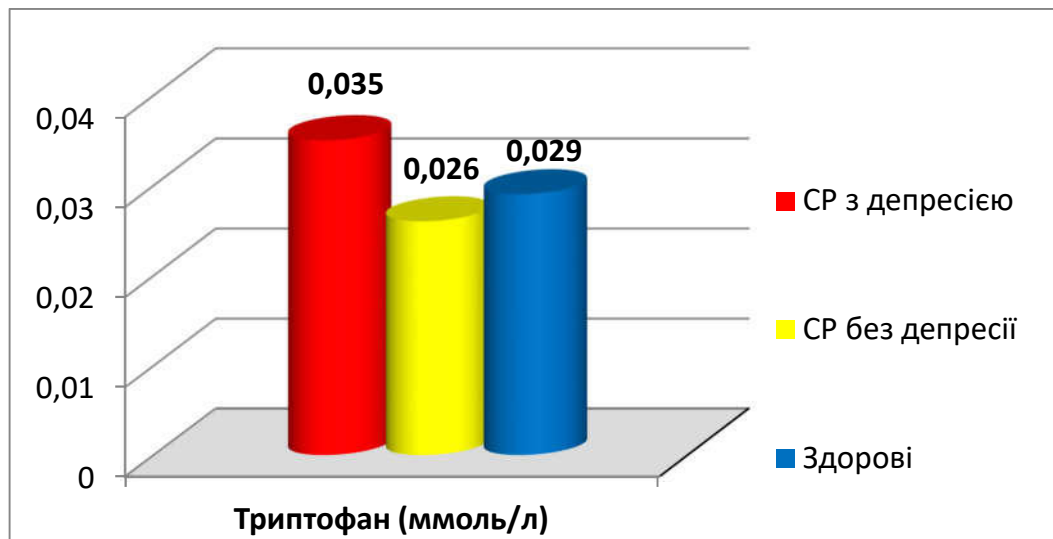


Рис. 5.4. Середній рівень триптофану в сироватці крові дітей з соматоформними розладами, асоційованими з депресією[237].

Рівень серотоніну у дітей з соматизованою депресією зі сторони СВС був найнижчим, у порівнянні з СР з боку інших систем (у дітей з ФГПР - 95% ДІ, 0,09 – 0,63 мкмоль/л, $p < 0,01$; у дітей з БНСР - 95% ДІ, 0,02 – 0,70 мкмоль/л, $p < 0,03$; у дітей з СР зі сторони ССС - 95% ДІ, -0,007 - 0,80 мкмоль/л, $p > 0,05$) [237].

Концентрація серотоніну у дітей з СР з боку ССС і ФГПР, асоційованими з депресією, була нижчою, ніж у дітей з групи порівняння (діти з СР без депресії), однак ця різниця була не достовірною ($1,15 \pm 0,36$ і $1,30 \pm 0,25$ мкмоль/л, відповідно, і $1,11 \pm 0,27$ і $1,24 \pm 0,22$ мкмоль/л, відповідно, $p > 0,05$), рівень триптофану був вищим в цих підгрупах дітей, у порівнянні з групою порівняння ($0,045 \pm 0,040$ і $0,032 \pm 0,035$ ммоль/л, відповідно, $p > 0,05$; $0,029 \pm 0,025$ і $0,022 \pm 0,023$ ммоль/л, відповідно, $p > 0,05$), однак ця різниця була не достовірною також [237].

При БНСР рівень серотоніну статистично вірогідно був нижчим у дітей основної групи, в порівнянні з групою порівняння ($1,11 \pm 0,25$ і $1,38 \pm 0,34$ мкмоль/л, відповідно) (95% ДІ, 0,02 - 0,52 мкмоль/л, $p < 0,03$), рівень триптофану, навпаки, був вищим у дітей основної групи, у порівнянні з дітьми з групи порівняння, в яких СР не були асоційовані з афективними станами, однак ця різниця також була статистично не достовірною ($0,036 \pm 0,037$ і $0,028 \pm 0,023$ ммоль/л, відповідно, $p > 0,05$).

Гендерні дослідження показали, що рівень серотоніну у хлопчиків був нижчим порівняно з дівчатами ($1,00 \pm 0,29$ мкмоль/л і $1,04 \pm 0,40$ мкмоль/л відповідно) а рівень триптофану вищим ($0,043 \pm 0,037$ ммоль/л і $0,031 \pm 0,027$ ммоль/л, відповідно), однак ця різниця була статистично не значима (табл. 5.2).

При аналізі субшкал опитувальника CDI, виявлено, що найнижчий рівень серотоніну виявляли у дітей з ангедонією та тривало поганим настроєм і, навпаки, рівень триптофану був найвищим саме у дітей з ангедонією (стан без радості).

Таблиця 5.2

**Рівні серотоніну і триптофану в залежності від клінічних проявів депресивного стану при СР у дітей за даними
опитувальника CDI**

Клінічні симптоми депресії	Серотонін (мкмоль/л)				Триптофан (ммоль/л)			
	N	M±σ	95% ДІ	P	N	M±σ	95% ДІ	P
Негативний настрій	35	1,08±0,31	0,02 – 0,30	<0,02	31	0,030±0,029	-0,012 – 0,012	>0,05
Нормальний настрій	76	1,24±0,36			73	0,030±0,030		
Ангедонія	46	1,05±0,42	0,11 – 0,36	<0,0003	42	0,038±0,034	0,001 – 0,024	<0,02
Без ангедонії	65	1,29±0,25			62	0,025±0,025		
Негативна самооцінка	32	1,11±0,38	-0,03 – 0,25	>0,05	27	0,035±0,031	-0,006 – 0,019	>0,05
Нормальна самооцінка	79	1,22±0,33			77	0,028±0,028		

Примітка. P - достовірність різниці рівнів нейротрансмітерів у дітей з СР в залежності від наявності чи відсутності клінічних проявів депресивних розладів [237].

5.3 Кореляційні зв'язки між нейротрансмітерами у дітей з соматоформними розладами, асоційованими з афективними станами

Для встановлення взаємозв'язку між концентраціями серотоніну і триптофану при СР з депресією у дітей, як одного з можливих ланцюгів патогенезу її розвитку, були використані кореляційний і регресивний аналізи, що відображено на рис. 5.5.

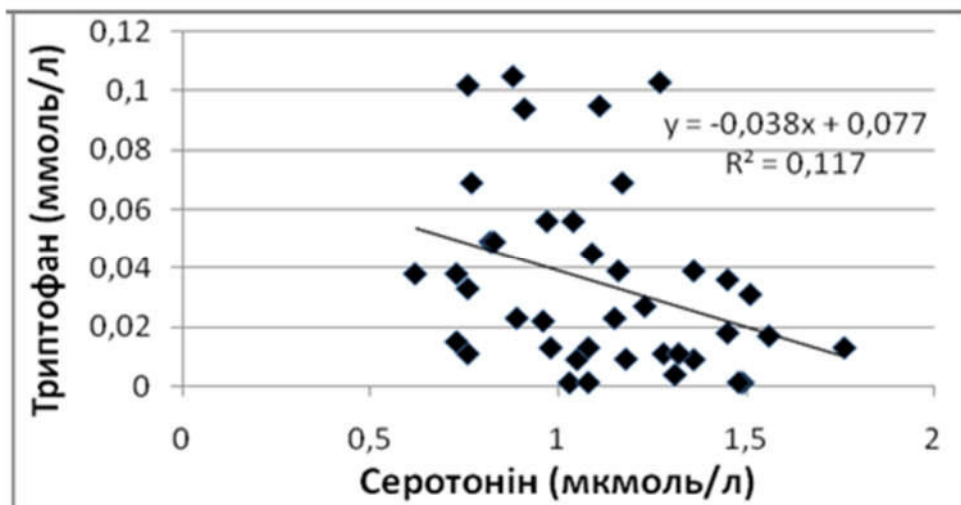


Рис. 5.5. Взаємозв'язок між концентрацією в сироватці крові серотоніну і триптофану у дітей з СР, асоційованими з депресією [237].

На рисунку 5.5 зазначена діаграма лінійної регресії, яка вказує на прямий зворотній зв'язок між концентраціями в сироватці крові серотоніну і його попередника триптофану.

Рівняння регресії $y = -0,03817x + 0,07729$ (похибка прогнозу для рівняння $y = bx + a$ складає $0,0391 \pm 0,0101$, де 95% ДІ, 0,029 до 0,0492) вказує на зворотній зв'язок між серотоніном і триптофаном (95% ДІ, для коефіцієнта b , -0,0725 до -0,00379, 95% ДІ, для коефіцієнта a , 0,038 до 0,117, $p < 0,05$). Коефіцієнт детермінації $R^2 = 0,117 = 0,117$ показує, що в 11,7% випадків зміни концентрації серотоніну призводить до зміни рівня триптофану. Розрахований коефіцієнт кореляції r становить -0,342 (95% ДІ для r , -0,65 до -0,034, $p < 0,05$) і свідчить, що зв'язок між серотоніном і триптофаном

помірний і зворотній [237]. Такої залежності практично не спостерігалось у дітей з СР без депресії (рис. 5.6).

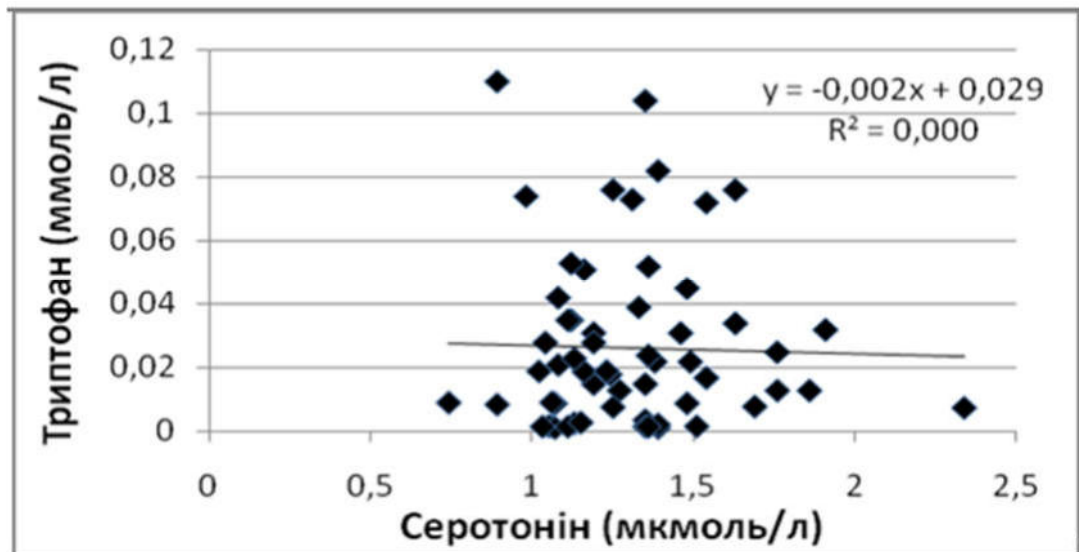


Рис. 5.6. Взаємозв'язок між концентрацією в сироватці крові серотоніну і його попередником – триптофаном у дітей з СР без депресії [237].

Аналіз діаграми і рівняння регресії $y = -0,00281x + 0,02989$ (похибка прогнозу для рівняння $y = bx + a$ складає $0,0271 \pm 0,00996$, де 95% ДІ, 0,0171 до 0,037) вказує на зворотній зв'язок між серотоніном і триптофаном (95% ДІ, для коефіцієнта b , -0,0273 до 0,0217; 95% ДІ, для коефіцієнта a , -0,00268 до 0,0625, $p > 0,05$). Коефіцієнт детермінації $R^2 = -0,02932 = 0,000856$ показує, що в 0,09% випадків зміни концентрації серотоніну призводять до зміни рівня триптофану. Розрахований коефіцієнт кореляції r становить -0,029 (95% ДІ для r , -0,284 до 0,225, $p > 0,05$) і свідчить, що зв'язок між серотоніном і триптофаном зворотній але дуже слабкий [237].

Використання кореляційного і регресивного аналізів підтвердило достовірний зворотній і помірний кореляційний зв'язок між рівнем серотоніну і рівнем триптофану у дітей з СР з депресією ($r = -0,342$; 95% ДІ для r , -0,65 до -0,034, $p < 0,05$), тобто при зменшенні концентрації серотоніну, рівень триптофану збільшується, але такої залежності не спостерігалось у дітей з СР без депресії ($r = -0,029$; 95% ДІ для r , -0,284 до 0,225, $p > 0,05$).

Отримані дані можуть свідчити, що у дітей з СР, асоційованими з афективними станами, має місце порушення перетворення триптофану в серотонін. Отже, можна думати, що в окремої категорії дітей в основі СР може лежати тривога і депресія, як першопричина захворювання (про що можуть свідчити низькі рівні серотоніну, в той же час існують хворі з СР, які не мають клінічних проявів депресії. Ймовірно СР може бути мультифакторною патологією з існуванням різних патогенетичних підтипів, однак зі схожими соматичними симптомами, виявлення яких дасть змогу вдосконалити і індивідуалізувати лікування [237].

Таким чином, рівень серотоніну в сироватці крові у хворих дітей на СР з надмірною особистісною та РТ був нижчим, порівняно з дітьми з контрольної групи (95% ДІ, 0,06 - 0,32 мкмоль/л, $p < 0,004$) та (95% ДІ, 0,048 - 0,312 мкмоль/л, $p < 0,008$), що свідчить про його значення в розвитку тривожних порушень при СР.

Особливо низький рівень серотоніну був у дітей з СР, асоційованими з надмірною тривогою, з боку СВС (95% ДІ, 0,246 - 0,714 мкмоль/л, $< 0,0002$) та при ФГІР (95% ДІ, 0,031 - 0,309 мкмоль/л, $< 0,01$), особливо при таких емоційних станах як знижений і негативний настрій (95% ДІ, 0,02 - 0,30 мкмоль/л, $< 0,02$) та ангедонія (95% ДІ, 0,11 - 0,36 мкмоль/л, $< 0,0003$), що підтверджує його особливий зв'язок і фізіологічну функцію в роботі цих систем, як на центральному так і на периферичному рівнях.

Виявлений достовірний помірний зворотній кореляційний зв'язок між рівнем серотоніну і рівнем триптофану у дітей з СР з депресією ($r = -0,342$; 95% ДІ для r , -0,65 до -0,034, $p < 0,05$), тобто при зменшенні концентрації серотоніну рівень триптофану збільшується, може свідчити про інші шляхи метаболізму триптофану при СР, асоційованих з депресією.

Отже, надмірний рівень тривоги у 99,1% та депресії у 43,2 % ДПВ з різноманітними СР вказує на їх важливе значення в патогенетичних механізмах розвитку самого СР і емоційних порушень, формуючи їх поліморфізм і прогноз. Визначення рівнів серотоніну і триптофану в учнів

підліткового віку з СР, асоційованими з афективними станами, свідчить про порушення їх метаболізму в цій когорті дітей, а саме, зниження рівня серотоніну супроводжувалась зростанням рівня триптофану. Можливо саме ці порушення сприяли схильності у цих дітей до розвитку як афективних, так і соматоформних розладів.

Результати досліджень, які представлені у даному розділі дисертації, відображені нами у статтях, опублікованих у фаховому науковому виданні України, що входять до переліку міжнародних науко метричних баз: **Web of Science** [236], та у статті в закордонному фаховому виданні (Грузія), що входить до науко метричної бази **Scopus** [237].

РОЗДІЛ 6

ГЕНЕТИЧНІ ПРЕДИКТОРИ РОЗВИТКУ СОМАТОФОРМНИХ ТА АФЕКТИВНИХ РОЗЛАДІВ У ДІТЕЙ, СТУПІНЬ ЕКСПРЕСІЇ У НИХ СИНТЕЗУ СЕРОТОНІНУ ТА ТРИПТОФАНУ.

Генетичний код універсальний і відрізняється чергуванням декількох нуклеотидів, які визначають індивідуальні особливості людини, її поведінку, реакцію на стрес і інше. Концептуальну основу предиктивної медицини складають уявлення про генетичний поліморфізм [53, 72, 82, 231].

Як показують наукові дослідження та клінічний досвід багатьох лікарів, відповідь індивідуума на стрес значно відрізняється. Різноманітні одноточкові поліморфізми алелей генів трансмітерів зумовлюють силу відповіді організму на психотравмуючу ситуацію та стрес [40, 109, 164].

Метою дослідження було виявити емоційні розлади у дітей із різними варіантами алельних і точкових мутацій гена 5HTTLRP - транспортера серотоніну для подальшого виявлення генетичної схильності до розвитку тривоги та депресії, які можуть маскуватися у вигляді СР у ДПВ із залученням різних органів та систем.

6.1 Алельний поліморфізм гена 5HTTLRP- транспортера серотоніну у дітей підліткового віку з соматоформними розладами, асоційованими з різними емоційними станами

Одним із важливих завдань досліджень проблем розвитку СР у дітей, асоційованих з афективними станами, є пошук поліморфізмів генів, які визначають схильність/стійкість до стресу.

Можна припустити, що деякі люди більш схильні до розвитку афективних станів та інших порушень, які виникають після впливу на них негативних факторів, і ця схильність може перебувати в геномі людини [227].

Метою даного підрозділу роботи було дослідити наявність взаємозв'язку алельного поліморфізму гена 5-HTTLPR - транспортера серотоніну (короткий S- і довгий L-алель) з ризиком розвитку СР та емоційних порушень у ДПВ.

Проведено обстеження дітей з різноманітними СР з метою виявлення VNTR-поліморфізму (Variable number tandem repeat) в промоторній ділянці транспортера серотоніну (5-HTT), який пов'язаний з вставками або делеціями довжиною 44 п.н., локалізованого в 5'- промоторній області гена SLC6A4, що кодує переносник серотоніну 5-HTTLPR (serotonin-transporter-linked polymorphic region), і включає в себе довгий (L) і короткий (S) алелі, які впливають на швидкість транскрипції серотоніну.

У людей найчастіше зустрічаються алелі, які складаються із 14, або 16 танденмних повторів (S- та L-алель, відповідно). Даний поліморфізм впливає на зміну транскрипційної активності гена: L-алель має більш високий рівень експресії, ніж S-алель. За даними літератури, при наявності хоча б одного S-алеля в генотипі транскрипція (5-HTT) знижується на 60-70% в тканинах головного мозку і на 30-40% в лімфобластах, у порівнянні із гомозиготами по L-алелю [192].

В дослідження залучили 94 хворих, в яких було діагностовано СР. Середній вік дітей складав $13,4 \pm 2,1$ років ($M \pm \sigma$), з яких хлопчиків було 37 (39,4 %) і дівчаток – 57 (60,6 %). Серед дітей, яким проводили молекулярно-генетичні дослідження, СР зі сторони ШКТ виявлено у 36 (38,3 %) осіб, зі сторони ССС - в 15 (16,0 %), зі сторони СВС - в 16 (17,0 %), БНСР - у 27 (28,7 %) дітей. Також було обстежено 32 дитини, середній вік яких складав $13,2 \pm 2,0$ років ($M \pm \sigma$), які не мали емоційних та СР. Вони склали контрольну групу [109].

В нашому дослідженні СР у дітей переважно проявлялися у вигляді функціональної диспепсії - у 27 (28,7 %) дітей, СПК - у 8 (8,5 %), різноманітних больових синдромів (головний біль, фіброміалгія, артралгія, дорсалгія) - в 6 (6,4 %) дітей, порушення терморегуляції - в 6 (6,4 %),

кардіалгічного і гіпервентиляційного синдромів - в 30 (31,9 %), екстрасистолічною аритмією - в 1 (1,0 %), нейрогенними дизуричними порушеннями - у 16 дітей (17,1 %) [109].

В основну групу відібрано дітей підліткового віку, у яких СР асоціювались з афективними станами, які могли бути як фактором схильності до розвитку СР, так і ключовою причиною їх виникнення. Так, за даними опитувальника Спілбергера (STPI — State Trait Personal Inventory), серед 94 дітей ОТ середньої тяжкості виявлено у 30 (31,9 %) дітей, тяжку ОТ - у 64 (68,1 %) дітей [109].

При дослідженні даної когорти дітей з СР за допомогою опитувальника дитячої депресії (Children's depression inventory) М. Kovacs, (1992), у 48 (51,0 %) дітей виявлено депресивні розлади різного ступеню важкості: у 14 (29,2 %) дітей констатували легкі депресивні порушення, депресію середньої тяжкості виявлено у 27 (56,2 %) дітей і тяжку депресію - у 7 (14,6 %) дітей [109].

На рисунку 6.1 показано структуру афективних станів у дітей із СР в залежності від алельного поліморфізму 5-HTTLPR .

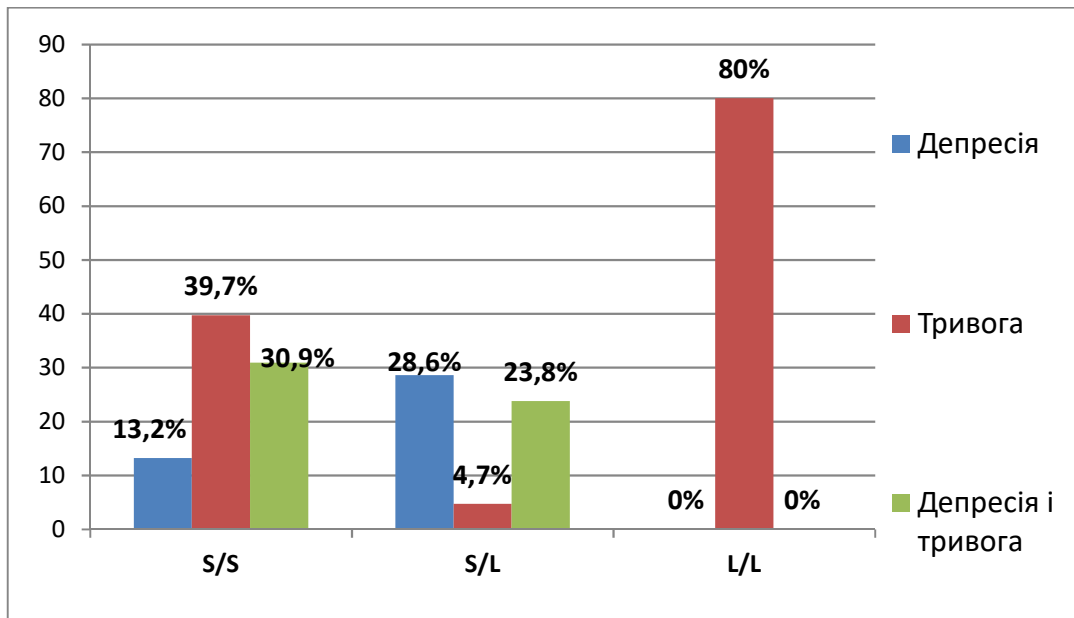


Рис. 6.1. Структура афективних станів у дітей із соматоформними розладами в залежності від алельного поліморфізму 5-HTTLPR [109].

Серед обстежених підлітків з СР гомозиготний варіант 5-HTTLPR (L/L) було виявлено у 5 (5,4 %) осіб, четверо з яких мали надмірну тривогу, але депресивних порушень не відмічалось в жодної дитини.

У 21 дитини (22,3%) було виявлено гетерозиготний варіант даного гена (S/L). Серед цих дітей у 6 осіб (28,6%) виявлено депресію, у 1 (4,7%) – тяжку тривогу, та 5 дітей (23,8%) мали як депресію, так і тривогу. Отже, наявність L алелю є протективним по розвитку депресії.

У 68 (72,3 %) дітей виявлено (S/S) гомозиготний варіант даного гена, серед них в 9 (13,2 %) осіб було виявлено депресію, у 27 (39,7 %) – надмірну особистісну і реактивну тривогу, у 21 (30,9 %) дітей - ознаки депресії і надмірної тривоги.

При обстеженні 32 дітей контрольної групи алель S/S було виявлено у 15 дітей, що складало 46,8%, в 14 дітей (43,7%) – алель S/L і в 3 (9,5%) - L/L. На рисунку 6.2 відображено процентне співвідношення дітей із різними варіантами алелю.

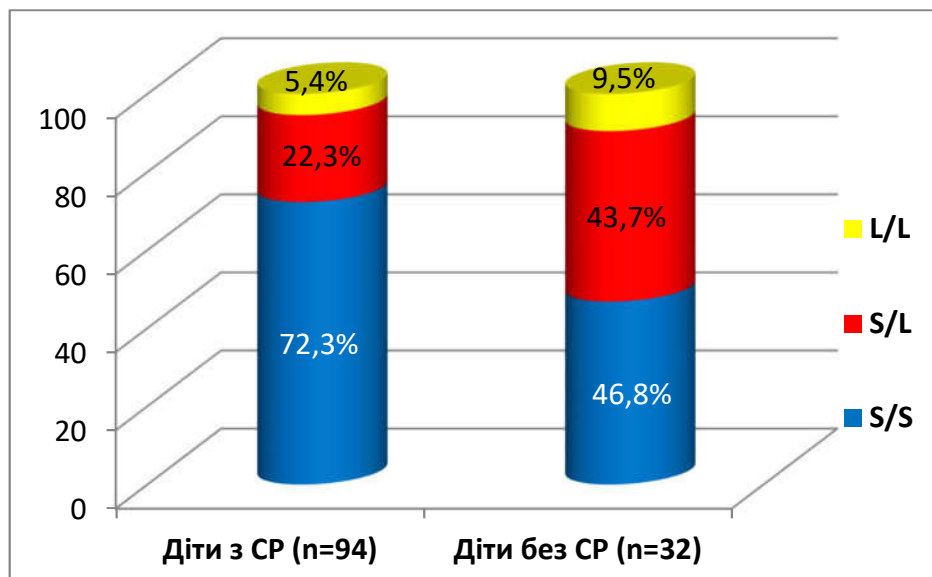


Рис. 6.2 Частота алельних поліморфізмів 5-HTTLPR у дітей основної групи і групи контролю [109].

Дані рисунку свідчать, що у дітей з СР алельний поліморфізм S/S в гені, що кодує синтез транспортера, зустрічається у 1,5 рази частіше, ніж у дітей без

СР. Абсолютний ризик експоненційної групи (тобто частота розвитку СР під дією S/S алелю в даній групі) у хворих складає $82 \pm 4\%$ (95% ДІ, 74,2 – 89,8 %), тоді як АР неекспоненційної групи (тобто частота розвитку СР під дією S/L та L/L алелю в даній групі) складає $60 \pm 5\%$ (95% ДІ, 50,2 – 69,8 %). Для визначення на скільки вагомий влад вносить носійство S/S алеля фактор збільшення частоти захворюваності на СР визначали атрибутивний ризик (АТР), який склав $22 \pm 8,2\%$ (95% ДІ, 6 – 38 %), тобто наявність алелю S/S збільшує, в середньому, розвиток СР на $22 \pm 8,2\%$. Визначаючи відносний ризик (ВР), який становив $1,36 \pm 0,13$ (95% ДІ, 1,04 – 1,76), розраховали, що наявність алелю S/S призводить до збільшення захворюваності на СР в $1,36 \pm 0,13$ рази.

Розрахувавши співвідношення шансів (СШ), було виявлено, що у дітей із наявністю S/S алелю ВШ складає $2,96 \pm 0,42$ (95% ДІ, 1,29 – 6,78), тоді ризик розвитку СР у носіїв S/S алелю збільшується в 2,96 рази. Розраховуючи індекс потенційної шкоди (ППШ), який в даному випадку складає 4,5, можна зазначити, що при наявності S/S алелю у кожного 4,5 експонованого пацієнта (з наявністю S/S алелю) розвинеться СР.

Точний критерій Фішера для даних вибірок складає $p = 0,02$ і може достовірно свідчити, що наявність даного поліморфізму є предиктором розвитку СР. При цьому значення X^2 складає 6,887, з поправкою Йейтса 5,800, відповідно залежність частоти випадків СР від наявності алелю S/S – статистично значима ($p < 0,009$ і $p < 0,017$, відповідно).

При оцінці сили зв'язку між фактором ризику (наявності алелю S/S) і розвитку СР, значення коефіцієнту Пірсона складає 0,322, що свідчить про середню силу зв'язку [109].

В обстежених дітей з СР поліморфізм S/L зустрічається в 1,9 рази рідше, порівняно з дітьми без СР. Абсолютний ризик експоненційної групи (тобто частота розвитку СР під дією S/L алелю в даній групі) у хворих складає $60 \pm 4,8\%$ (95% ДІ, 50,6 – 69,4 %), тоді як АР неекспоненційної групи (тобто частота розвитку СР під дією S/S та L/L алелю в даній групі)

складає $80 \pm 4,0\%$ (95% ДІ, 72,2 – 87,8 %). Таким чином, отримані абсолютні показники захворюваності на СР в групах, які знаходяться і не знаходяться під дією фактору ризику (в даному випадку алель S/L). Для визначення наскільки вагомий влад вносить даний фактор ризику в збільшення чи зменшення частоти захворюваності на СР визначали показник АТР, який складав $-20 \pm 8,6\%$ (95% ДІ, -36,9 – -3,1 %), тобто наявність алелю S/L зменшує вірогідність розвитку СР на $20 \pm 8,6\%$. Визначивши ВР, який складав $0,75 \pm 0,14$ (95% ДІ, 0,56 – 0,99), довели, що наявність алелю S/L призводить до зменшення захворюваності на СР на $0,75 \pm 0,14$ рази. Розрахувавши співвідношення шансів (СШ), було виявлено, що у дітей із наявністю S/L алелю ВШ складає $0,37 \pm 0,43$ (95% ДІ, 0,16 – 0,86), тобто ризик розвитку СР з наявністю S/L алелю зменшується в 0,37 разів. Точний критерій Фішера для даних вибірок складає $p = 0,024$ і може достовірно свідчити, що наявність даного поліморфізму є предиктором зменшення ризику розвитку СР. При цьому значення X^2 складає 5,455, з поправкою Йейтса 4,400, відповідно залежність частоти зменшення розвитку СР від наявності алелю S/L – статистично значима ($p < 0,02$ і $p < 0,036$, відповідно). При оцінці сили зв'язку між фактором ризику (наявності алелю S/L) і зменшенням розвитку СР, значення коефіцієнту Пірсона складає 0,288, що свідчить про помірну силу зв'язку. Отже, наявність довгого алелю L зменшує психопатологічну реакцію на стрес і має протективний ефект до наслідків перенесеного стресу та формування СР у дітей [109].

Метою роботи також було дослідити залежність варіанту алельного поліморфізму гена-транспортера серотоніну та рівня серотоніну в сироватці крові при розвитку СР у ДПВ.

Середній рівень серотоніну у дітей з СР складав $1,16 \pm 0,37$ мкмоль/л і з статистичною достовірністю відрізнявся від рівня дітей контрольної групи - $1,35 \pm 0,34$ мкмоль/л (95% ДІ, 0,04 - 0,33, $p < 0,012$).

Досліджуючи рівні серотоніну у підлітків з різними генотипами гена-транспортера серотоніну, виявлено, що вміст серотоніну у дітей з СР - носіїв

S/S алелю складав $1,15 \pm 0,39$ мкмоль/л і із статистичною достовірністю був нижчим, порівняно з дітьми без СР (95% ДІ, 0,04 - 0,36 $p < 0,014$). Рівень серотоніну у дітей з СР і наявністю S/L складав $1,24 \pm 0,34$ мкмоль/л, і достовірно не відрізнявся від рівня серотоніну дітей контрольної групи, які не мали СР, що може свідчити про те, що наявність алелю S/S є фактором порушення обміну серотоніну і, відповідно, збільшує ризик розвитку як СР, так і коморбідних з ним депресії і тривоги, тоді як наявність L алелю є протективним по розвитку СР і емоційних порушень у дітей (рис. 6.3).

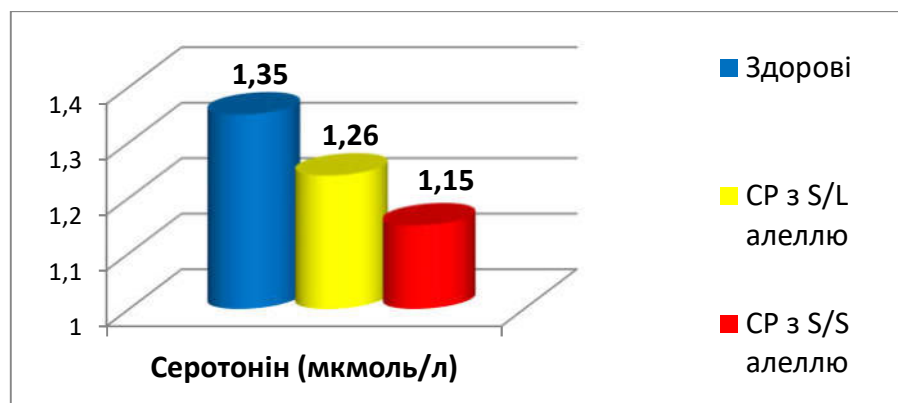


Рис. 6.3. Рівні серотоніну в залежності від генетичного поліморфізму (5-HTTLPR) у дітей [109].

Иванец Н.Н. і співав. (2016) в своєму дослідженні показали вплив поліморфізму 5-HTTLPR на ефективність і переносимість СІЗЗС. Виявлено, що використання антидепресантів класу СІЗЗС у носіїв генотипу S/S малоефективне і може погано переноситись, тому в таких випадках слід використовувати антидепресанти з іншими механізмами дії [39].

6.2 Алельний поліморфізм промоторної ділянки гена 5-НТТ в точці rs25531 (A/G), що кодує синтез серотоніну, у дітей з соматоформними розладами, асоційованими з різними емоційними станами

Експресія гена 5-HTTLPR може залежати від додаткового однонуклеотидного поліморфізму (SNP) rs25531, який полягає в заміні аденіну

на гуанін в шостому нуклеотиді L- і S-алелю. Дана заміна пригнічує транскрипцію L-алеля що кодує синтез серотоніну [109, 192].

Алель L в комбінації з rs25531 G-алелю (генотип L_G) і алель S_A по відношенню до експресії мРНК - функціонально рівні, тобто заміна аденіну на гуанін в шостому нуклеотиді L-алелю призводить до зниження транскрипції L-алелю до рівня короткого алелю S і лише L-алель з аденіном на шостому нуклеотиді (генотип L_A) пов'язаний з відносно високою транскриптивною активністю. Комбінація двох поліморфізмів (5-HTTLPR / rs25531) відображається як потрійний локус, L_A , L_G , і S (триалельний поліморфізм), в якому L_G алель функціонально еквівалентний S алелю [109, 210, 163]. Гетерозиготні носії S/ L_G алельного поліморфізму 5-HTTLPR / rs25531 є більш чутливі до дії негативних емоційних сигналів, ніж гомозиготи по алелю L_A [148]. На даний час не встановлено значення даних поліморфізмів в розвитку СР у дітей. В нашому дослідженні, структура поліморфізмів (5-HTTLPR/rs25531) у дітей з СР і без СР представлена в таблиці 6.1.

Таблиця 6.1

Поєднаний 5-HTTLPR/rs25531 поліморфізм у дітей з СР та без СР

Діти	Генотип															
	L_A/L_A		L_A/L_G		L_G/L_G		S/ L_A		S/ L_G		S_A/S_G		S_A/S_A		Total	
	N	%	N	%	n	%	n	%	N	%	N	%	n	%	N	%
Діти з СР	3	3,2	1	1,0	1	1,0	20	21,3	1	1,0	6	6,4	62	66,0	94	100
Діти без СР	3	9,4	0	0	0	0	12	37,5	2	6,3	1	3,1	14	43,7	32	100

У дітей з СР поєднаний поліморфізм (5HTTLPR, rs25531) S_A/S_G і S_A/S_A , де заміна аденіну на гуанін не впливає на експресію 5-НТТ, і відносяться до низькоекспресуючих 5-НТТ алелей, може бути повністю інтерпольовано отриманими даними по алелю S/S. Також при дослідженні

триалельного поліморфізму S/LA і S/LG, у хворих на СР у 95,2% випадків виявлявся саме середньоекспресуючий 5-НТТ алель S/LA, тому дані, отримані по алелю S/L, можуть також бути інтерпольовані на поліморфізм S/LA.

Дуже низька частота зустрічаємості триалельного поліморфізму L_A/L_A , L_A/L_G , L_G/L_G не дала нам змоги оцінити їх вплив на ризик розвитку СР у дітей, оскільки даний поліморфізм виявлявся лише у 5 дітей, з яких у 60 % виявлявся високоекспресуючий 5-НТТ алель, у 20 % середньоекспресуючий і 20 % - низькокоекспресуючий 5-НТТ алель [109].

На рисунку 6.4 відображено структуру триалельного поліморфізму (5НТТLPR, rs25531) у ДПВ з наявністю і відсутністю СР.

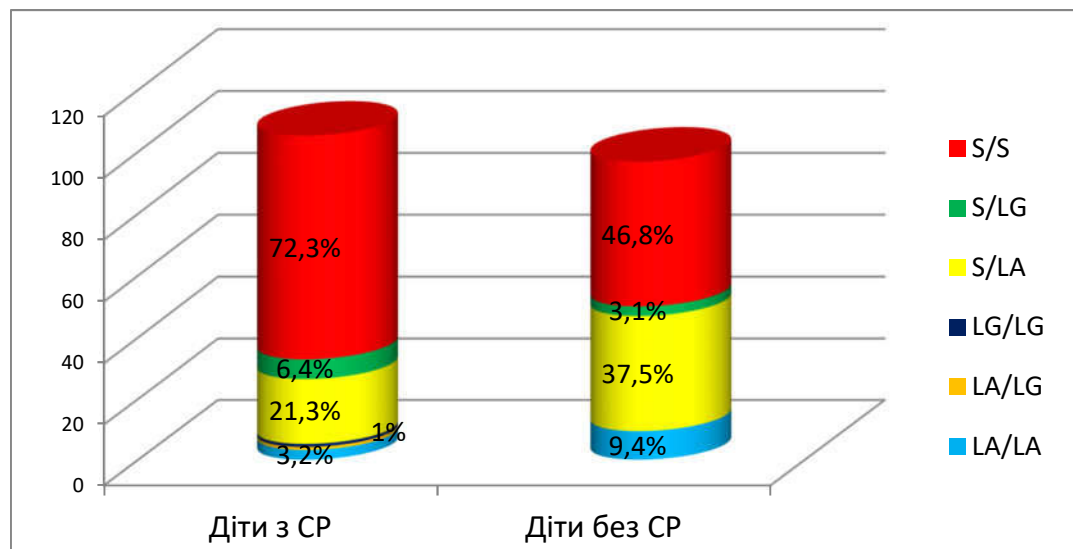


Рис. 6.4. Структура триалельного поліморфізму (5НТТLPR, rs25531) у дітей з СР і без СР [109].

Дані рисунку свідчать, що високоекспресуючий 5-НТТ поліморфізм L_A/L_A у дітей на СР в 2,9 рази зустрічався рідше порівняно з дітьми, в яких не було виявлено СР, а середньоекспресуючий 5-НТТ поліморфізм S/LA - в 1,7 разів рідше, що також може свідчити про можливий протективний ефект на розвиток СР у дітей з точковим поліморфізмом даних алелей. Також, у дітей з СР у двічі частіше визначався, поряд з низькокоекспресуючим 5-НТТ алелем S/S, низькокоекспресуючий 5-НТТ алель S/LG і низькокоекспресуючий 5-НТТ алель

L_G/L_G , який не визначався у здорових дітей [109].

Отже, серед обстежених дітей із СР гомозиготний варіант алелю S/S в промоторній ділянці транспоретра серотоніну 5-HTTLPR виявляли у 3,8 рази частіше, ніж у європейській популяції, і лише в 5 (5,4 %) обстежених дітей виявлено гомозиготний алель L/L, що в 10 раз рідше, ніж у європейській популяції. У 83,8 % дітей з СР - носіїв гомозиготного (S/S) варіанту даного гену мала місце соматизована депресія і тривога, у носіїв гетерозиготного (S/L) варіанту даного гену афективні стани зустрічались в 1,5 рази рідше, тобто, наявність короткого алеля S/S є маркером схильності до виникнення афективних станів і СР. У дітей з СР триалельний низькоекспресуючий 5-НТТ поліморфізм S/S (S_A/S_G і S_A/S_A) в гені, що кодує синтез транспоретра серотоніну 5-HTTLPR, зустрічається у 1,5 рази частіше, тоді як середньоекспресуючий 5-НТТ поліморфізм S/L_A і високоекспресуючий 5-НТТ поліморфізм L_A/L_A зустрічається відповідно в 1,7 та 2,9 рази рідше, ніж у дітей без СР.

За даними показника відношення шансів, наявність алелю S/S або триалельного поліморфізму S_A/S_G і S_A/S_A збільшує ризик розвитку СР у дітей у 2,96 разів. Наявність алельного варіанту L/L або його триалельного поліморфізму L_A/L_A має протективний ефект на розвиток СР у дітей.

Результати досліджень відображені в зарубіжному фаховому журналі, що входить до міжнародної науко метричної бази **SCOPUS** [109].

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

В попередніх розділах дисертаційної роботи були встановлені дані що до частоти розвитку афективних розладів в ДМПВ та ДСПВ в залежності від місця проживання, навчання, статі, повноти сім'ї. Висвітлено клінічний поліморфізм СР зі сторони різних органів і систем, їх асоціацію з афективними станами. Проведено пошук генетичних та біохімічних предикторів схильності та резистентності до розвитку афективних і соматоформних розладів у дітей.

Аналізуючи літературні дані, виявлено різні думки і дані що до частоти та поширення СР та афективних станів у ДПВ. Так, роботи А. Tsarkov and P. Petlovanu (2017) свідчать, що тривога є однією з самих розповсюджених психічних розладів у дітей та підлітків, особливо серед дівчаток [260, 261]. Вона збільшує ризик розвитку психопатологічних порушень в дорослому житті, зокрема в розвитку депресії [161].

За даними Creswell С. (2014), тривожні розлади зустрічаються у 9 % дітей та 32 % підлітків [161].

За даними Європейського регіонального бюро ВООЗ, у 10-20 % від загальної кількості дітей європейського регіону спостерігаються психічні розлади [70, 81].

Пилягіна Г. Я. (2017) вказує, що в Україні немає статистичних даних щодо поширення невротичної патології серед підлітків.

Афективні стани часто є причиною розвитку функціональних (соматоформних) розладів, формують поліморфізм їх клінічних проявів, що призводить до неправильної діагностики основного захворювання та не ефективного лікування [136, 189]. Тому розпізнавання СР на ранньому етапі та визначення їх клінічних особливостей перебігу дає можливість своєчасно розпізнати механізми розвитку, які лежать в їх основі, і, відповідно,

призначити ефективне лікування, що матиме важливе соціальне значення.

Для досягнення мети та вирішення поставлених завдань проведено анонімне опитування і обстеження 502 підлітки, які навчались у загальноосвітніх закладах м. Хмельницького і області, серед них 313 ДМПВ (10-14 років) та 189 ДСПВ (15-17 років 11міс. 28 днів). Середній вік обстежених становив $14,10 \pm 2,35$ роки, серед них було 210 (41,8 %) дівчаток та 292 (58,2 %) хлопчиків. Крім того, нами обстежено 264 осіб підліткового віку з діагностованими СР зі сторони різних органів і систем, які знаходились на лікуванні в ХОДЛ протягом 2014-2018 рр. Контрольну групу сформовано з 33 дітей підліткового віку, в яких не виявлено афективних станів та СР. Група була репрезентативною по віку і статі. Отже, разом обстежено 799 дітей підліткового віку,

Серед обстежених ДМПВ в школі-інтернат навчалось 33 (10,5%) дитини, в сільських школах - 63 (20,2 %), в міських - 217 (69,3 %), зокрема, в ліцеї з посиленням навчанням – 33 (10,5 %), в звичайній середній школі – 98 (31,3%), в середній школі, де впровадженні здоров'язберігаючі технології, – 86 (27,5 %). З числа обстежених ДМПВ хлопчиків було 156 (49,8 %), дівчаток - 157 (50,2 %) осіб [215].

ДСПВ (189 осіб) навчались в середньопрофесійних навчальних закладах області (Кам'янець-Подільський культпросвітній технікум та політехнічний технікум, м. Хмельницький).

Критеріями включення були:

- діти віком 10-17 років 11 місяців 28 днів та наявність інформативної згоди батьків на проведення обстежень їх дітей.

Критеріями виключення були:

- діти віком менше 10 років і старше 18 років;
- відсутність інформованої згоди батьків;
- наявність органічної патології з боку нервової системи.

Для дослідження тривоги використовували: тест-опитувальник

Спілбергера (STPI - State Trait Personal Inventory) модифікований А.Д.Андреевой (1988), який є єдиною методикою, яка дозволяє виявляти два види тривожності – реактивну (ситуативну) і особистісну[30].

РТ - показник інтенсивності переживань, які виникають по відношенню до певних подій. ОТ - це стійкий стан, який характеризує особливість людини реагувати на загрозові для неї ситуації [42].

Високий і середній рівень ОТ виявили лише у 58 (18,5 %) ДМПВ, в той час як РТ високого і середнього рівня виявили у 159 (50,7 %) осіб, тобто, в кожного другого школяра молодшого підліткового віку, що у 2,7 разів частіше, ніж ОТ. Не було виявлено статистично значимих відмінностей в наявності і вираженості тривоги в залежності від статі, місця проживання, місця навчання та соціального статусу ДМПВ.

За даними ряду авторів, серед старших підлітків показник поширеності розладів емоцій і поведінки в 4 рази вище, ніж у дітей молодшого віку [20, 130].

Нами обстежено 189 ДСПВ (15-17 років 11міс.28 днів). За шкалою Спілберга високий і середній рівні ОТ виявлено у 175 (92,6%) осіб, що в 5 разів частіше, ніж у ДМПВ. Високий і середній рівні РТ виявлено у 175 (92,6%) старших підлітків, що в 1,8 разів частіше, ніж в молодших підлітків ($p < 0,001$).

Отже, проведене дослідження виявило, що як ОТ, так РТ із значною статистичною значимістю більш часто виявлялась в ДСПВ, що відображено на рис. 7.1 та 7.2.

Наявність підвищеного рівня тривоги у значного відсотка старших підлітків перекликається з дослідженням Є.А. Михайлової із співав., (2015), в якому виявлено достовірне зростання тривожного варіанту депресії по мірі дорослішання дитини, яка найчастіше виявляється у ДСПВ (59,8 %), у порівнянні з не тривожними варіантами депресивних розладів [75].

На відмінну від учнів молодшого підліткового віку, у яких не виявлено різниці у частоті виникнення тривоги в залежності від статі, місця

проживання, повноти сім'ї, наявності шкідливих звичок та успішності, у ДСПВ виявлено наступне: рівень РТ у хлопчиків був вищим порівняно з дівчатами (95% ДІ; 0,1 – 2,3) ($p < 0,05$), у підлітків старшого віку з сільської місцевості (95% ДІ; 0,1 – 2,2) ($p < 0,05$) та в дітей, які проживали в повній сім'ї (95% ДІ; 0,3 – 2,7) ($p < 0,01$).

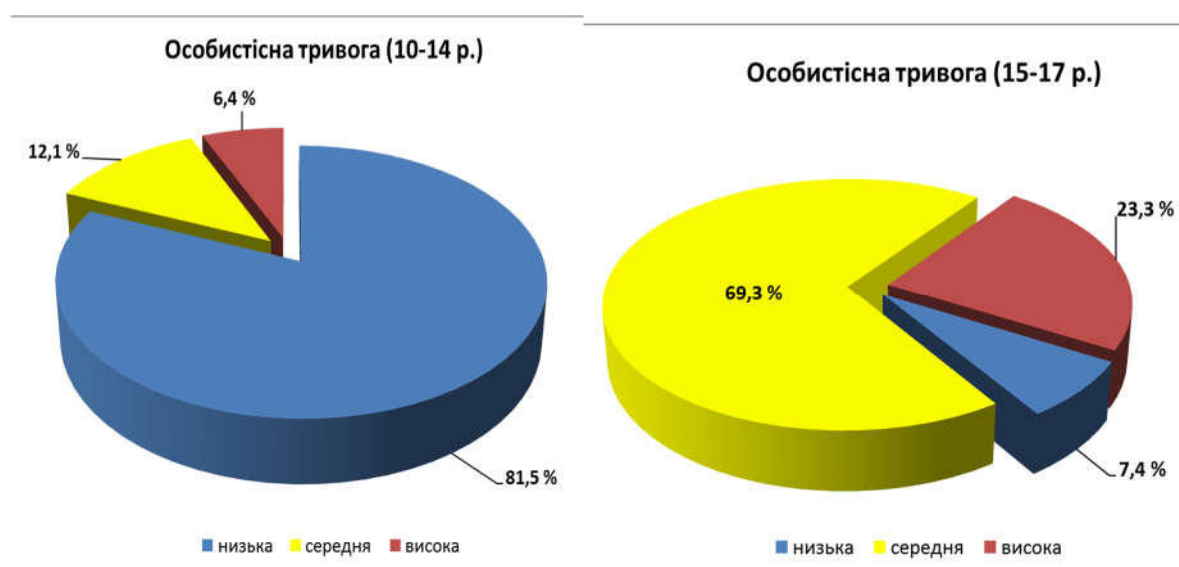


Рис. 7.1. Порівняльна характеристика частоти і вираженості ОТ у дітей з СР старшого та молодшого підліткового віку.

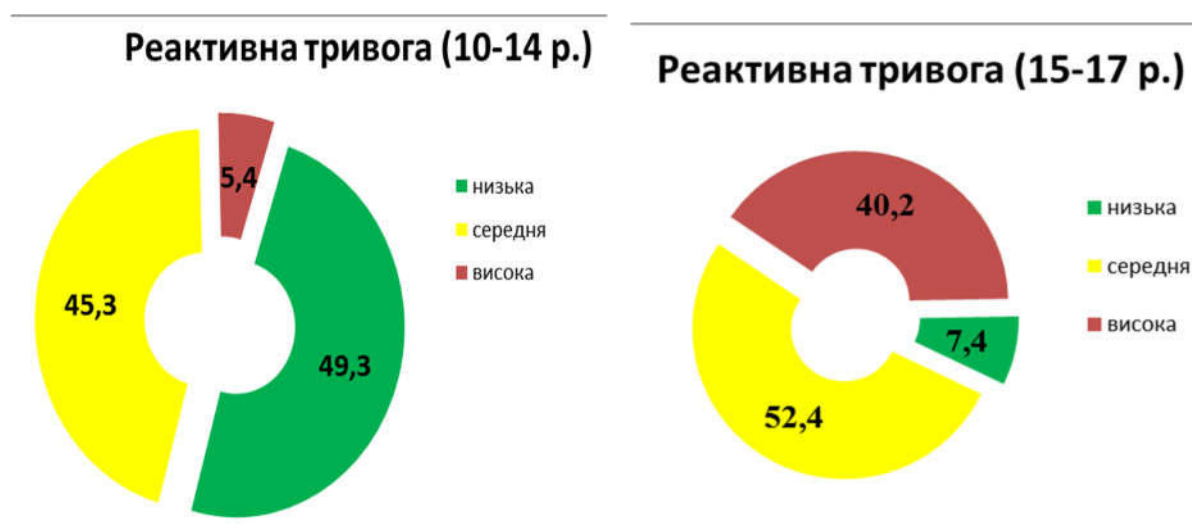


Рис. 7.2. Порівняльна характеристика частоти і вираженості РТ у дітей з СР старшого та молодшого підліткового віку.

Більшу частоту розвитку РТ у дітей з повної сім'ї можна пояснити

більшою відповідальністю і зосередженістю цих дітей над результатами в процесі навчання та можливо більшого контролю батьків над процесом навчання [235].

ОТ, навпаки, достовірно частіше виявлялась у ДСПВ, які проживали у неповній сім'ї (95% ДІ; 1,6-5,3) ($p < 0,0002$), у дітей, які були успішними в навчанні (95% ДІ; 0,2 – 3,2) ($p < 0,02$), а також у дітей, які курять тютюн, порівняно з дітьми, які не мали даної шкідливої звички (95% ДІ; 0,1 – 3,3) ($p < 0,05$).

Не менш часто в дітей підліткового віку мають місце різноманітні прояви спектру депресивних розладів [116, 237].

Марценковський І. А. і співав. (2013) вказують, що депресивні розлади адаптації у дітей зустрічаються частіше, ніж у дорослих. Дистимії, за даними літератури, мають 0,6-1,7 % дітей та 1,6-8 % підлітків [68].

Депресивні розлади у дітей, які часто проявляються в цьому віці соматизованими проявами, є серйозним психічним захворюванням, який має значні наслідки для психосоціального розвитку дитини та залишається недооціненим і часто не діагностованим станом [155, 215, 237].

В різні вікові періоди дитинства депресія може виглядати по різному і часто приховуватися за симптомами соматичних патологій або розладів поведінки [155, 260].

За даними Mullen S. (2018), в період 9-12 років депресія часто проявляється низькою самооцінкою, відчуттям провини, безнадійністю, страхом смерті [225].

Consoli et al. (2013) вказують, що 16,2 % ДПВ, які мали депресію, повідомили про суїцидальні думки за останні 12 місяців, і 8,2 % повідомили про спроби самогубства. Ключовими чинниками цих станів у ДПВ виявлялися сімейні фактори і стан внутрішньо сімейних відносин [158].

Проведено тестування 258 школярів молодшого підліткового віку на наявність спектру депресивних розладів, серед яких 134 (51,9 %) хлопчики і 124 (48,1 %) дівчинки.

Для діагностики субклінічних та клінічних проявів соматизованої депресії у ДПВ використовували методику CDI, розроблену М. Kovacs, яка найбільш часто використовується у всьому світі. Проведене нами скринінгове дослідження на наявність депресивної симптоматики включало дітей, у яких загальний бал по опитувальнику перевищував показник 50 [118].

У 129 (50,0 %) осіб виявлено ознаки соматизованої депресії різного ступеню важкості, тобто, у кожного другого учня молодшого підліткового віку. Рівень депресивної симптоматики у дівчаток молодшого підліткового віку був вищим ($53,3 \pm 12,5$ балів), порівняно з хлопчиками ($50,0 \pm 9,9$ балів) (95% ДІ; 0,5 – 6,0; $p < 0,019$), тобто, жіноча стать має більшу схильність до розвитку депресії в ранньому підлітковому періоді.

Значне переважання депресивних розладів у дівчат над хлопцями виявляли і в інших дослідженнях, що визначило жіночу стать, як фактор ризику по розвитку депресії [58,158, 215, 238, 271].

Критичного рівня досягали у ДМПВ показники по підшкалі D ($51,14 \pm 9,96$ та $53,55 \pm 10,80$ балів, відповідно), що свідчило про наявність в них ангедонії. Гендерної різниці не виявлено.

Розлади депресивного спектру статистично значимо більш часто виявлялись в ДМПВ, що навчались в міських середньоосвітніх школах, порівняно з учнями сіл (95% ДІ; 0,5 – 6,9; $p < 0,023$), що може бути також одним з ключових факторів ризику розвитку депресії в даному віці.

Порівнюючи частоту і вираженість депресивних проявів у дітей, що навчаються в школі-інтернат ($59,6 \pm 15,0$ балів), з учнями інших шкіл ($52,0 \pm 9,7$ балів), виявлялось значне її переважання саме у дітей, які навчаються в інтернаті (95% ДІ; 2,5 – 16,3; $p < 0,0079$), що обумовлено, в першу чергу, з наявністю в них низького соціального статусу та неблагополучних сімей або частковим чи повним сирітством, яке можна вважати одним з головних чинників розвитку депресії, як вважає ряд авторів [83, 215].

Майнове розшарування, соціальна нерівність, бідність, розпад

сімейних і групових зв'язків - такі глибокі передумови формування неадекватних сімейних відносин, що провокують нестачу уваги до підлітка, напружену сімейну атмосферу, девіантну поведінку батьків та ін. Ці фактори порушують соціальну адаптацію підлітків та стають підґрунтям депресії [69, 158, 215, 225, 235, 237].

Кластерний аналіз симптомокомплексів депресії в віковому аспекті дозволив встановити, що у ДСПВ формуються тривожний (59,8 %), апатичний (20,8 %) і поведінковий (19,4 %) варіанти депресії [75].

За даними Mullen S (2018), в період 13-18 років депресія часто проявляється підвищеною роздратованістю, імпульсивністю і зміною поведінки, зниженням успішності, порушенням сну [225].

При обстеженні 189 ДСПВ у 48 (25,4 %) випадках виявили різноманітні розлади депресивного спектру, але це майже в 2 рази рідше, ніж у ДМПВ ($p < 0,001$), що відображено на рисунку 7.3.

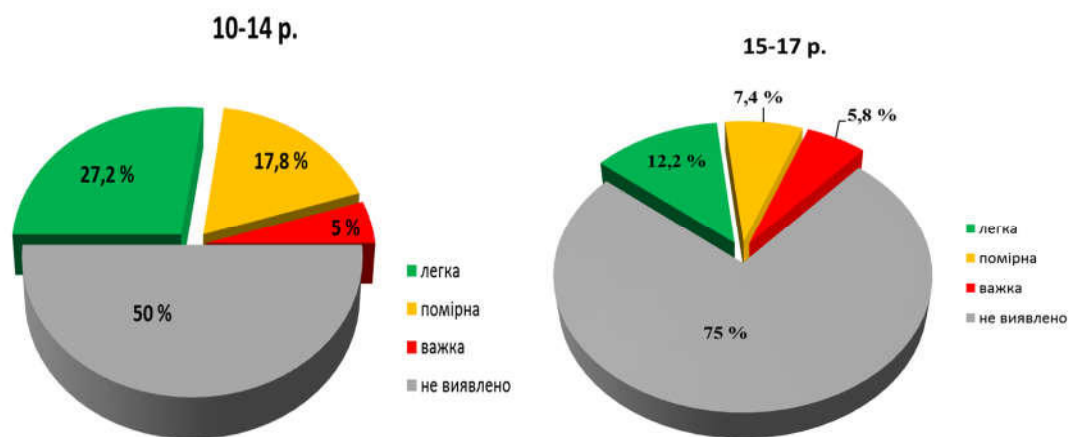


Рис. 7.3. Порівняльна характеристика частоти і вираженості депресивних станів у дітей з СР старшого та молодшого підліткового віку.

Частота їх розвитку не відрізнялась у дітей в залежності від місця проживання і навчання, однак у дівчат старшого підліткового віку депресивні розлади зустрічались статистично значимо частіше, ніж у хлопчиків (95% ДІ; 2,6 – 8,8) ($p < 0,0004$). За даними підшкали А, що характеризує зниження настрою, у дівчаток спостерігалось значне зниження настрою, порівняно з

хлопчиками (95% ДІ; 0,3 – 7,4) ($p < 0,03$) також.

За даними підшкали В, що характеризує стан міжособистісних відносин, наявність чи відсутність негативізму та агресивну поведінку, також високий показник виявлено у дівчат старшого підліткового віку ($59,40 \pm 11,41$) (95% ДІ; 3,3 – 9,4) ($p < 0,0001$).

Дані показників за підшкалою D досягали критичного рівня також саме у дівчаток (95% ДІ; 1,7 – 7,0) ($p < 0,001$), що свідчить про наявність в них ангедонії, яка характеризується зниженням або втратою здатності дитини отримувати задоволення [235].

В залежності від повноти сім'ї виявлено, що у ДСПВ саме з неповних сімей депресивні розлади зустрічались достовірно частіше, ніж у дітей з повних сімей і сиріт разом (95% ДІ; 0,7 – 8,5) ($p < 0,02$). Показник підшкали В вказує на наявність в дітей саме з неповних сімей міжособистісних проблем, проявів негативізму і/або агресивної поведінки (95% ДІ; 0,6 – 8,2) ($p < 0,02$). Дані показника підшкали С вказують на наявність в них підвищеного рівня невпевненості в собі та гіршу успішність (95% ДІ; 0,6 – 7,8) ($p < 0,02$), за показником підшкали D в них статистично значимо частіше виявлялась ангедонія (невдоволеність) (95% ДІ; 0,7 – 7,3) ($p < 0,01$). Тільки у ДСПВ з неповних сімей критичного рівня досягають значення по підшкालі E, що характеризує наявність негативної самооцінки і можливих суїцидальних думок (95% ДІ; 0,3 – 7,5) ($p < 0,03$), чого не спостерігалось ніразу в дітей з повних сімей та сиріт, а також у ДМПВ [235].

Отже, відсутність одного з батьків може призводити до формування виражених негативних емоційних переживань, які здатні впливати на успішність в навчанні, соціальну адаптацію дитини в суспільстві, виникненню шкідливих звичок, призводити до розвитку тривожності і депресивних реакцій. Такі діти потребують особливої уваги з боку суспільства, як групи ризику по розвитку девіантної поведінки, схильності до зловживання наркотичних речовини і розвитку депресивних реакцій з їх наслідками у вигляді суїциду [29, 139, 215].

Оцінюючи емоційний стан у ДПВ в залежності від їх успішності, виявлено, що депресивні розлади виникали у них частіше, ніж в тих, в яких успішність була низькою (95% ДІ; 0,5 – 6,5) ($p < 0,02$). Зокрема, в них достовірно частіше виявляли зниження настрою, на що вказували показники підшкали А (95% ДІ; 0,7 – 7,5) ($p < 0,01$), та ангедонію, на що вказували показники підшкали D опитувальника CDI (95% ДІ; 1,6 – 6,7) ($p < 0,001$). Отримані дані перекликаються з даними інших авторів [63, 86, 112, 117].

З більшою вірогідністю подібні емоційні порушення можуть формуватися внаслідок надмірних розумових і емоційних перевантажень.

Проводячи аналіз отриманих даних опитувальника CDI у ДПВ, які мають шкідливі звички, у порівнянні з тими, що їх не мають, виявлено не очікувані дані - ознак депресивної симптоматики у них не виявлено (95% ДІ; 0,5 – 7,1) ($p < 0,02$), в той час, як було показано раніше, майже в усіх підлітків, що мають шкідливі звички, виявлено надмірну тривогу, яка, вважаємо, спонукає їх до куріння тютюну і інших шкідливих звичок, як засіб можливого впливу на підвищену тривожність [215].

Отримані дані вказують, що жіноча стать, проживання в місті і наявність неповної сім'ї чи сирітства є одними з ключових факторів ризику розвитку депресії у ДПВ, що перекликається з даними літератури [69, 102, 110, 215, 235].

Отримані результати досліджень відображено в підрозділі розділі 3.1 та 3.2.

У дітей депресивний розлад або виражена тривога часто маскуються за «соматичними» скаргами [42, 113].

Хайтович М.В. (2019) вказує, що за останні роки рівень психоемоційного напруження в дітей і молоді суттєво зріс. Це призвело до поширення так званих психосоматичних захворювань (соматоформної вегетативної дисфункції, артеріальної гіпо- або гіпертензії, ФРБТ, гіпервентиляційного синдрому, синдрому іритованого кишечника, головного болю тощо). В основі даної патології може лежати підвищена тривожність і

соматизована депресія [131].

Веgetативну дисфункцію відносять до психосоматичних захворювань, які в сучасній класифікації МКХ-10 (або ICD-10-GM) називаються соматоформними і наводяться в окремій рубриці «F45.3», в залежності від органу чи системи: «F45.30 Серце і ССС; F45.31 Верхні відділи ШКТ; F45.32 Нижній відділ ШКТ; F45.33 Дихальна система; F45.34 Урогенітальна система; F45.38 Інші органи і системи, зокрема, СР неспецифічного характеру («somatoform disorder, unspecified») та больові «F45.9» [63, 59]. Термін «соматоформний» замінив термін «психосоматичний», який застосовувався раніше.

Результати клінічного та епідеміологічного дослідження Г.В.Бекетової із співавторами (2020), що до поширеності психосоматичної патології в Україні у дітей, вказують, що психосоматична патологія з однаковою частотою зустрічається у дітей як з порушенням психофізичного розвитку (ППФР), так і без них [8, 9].

Частота СР у дітей коливається від 30 % до 57 % від загальної кількості пацієнтів на первинному медичному етапі і складає в загальній популяції населення від 11 % до 52 %. Групою ризику розвитку психосоціальної дезадаптації під впливом стресорів є саме підлітковий вік [63, 93, 117, 215, 235].

За даними різних авторів, СР – це розлади, що характеризуються множинними скаргами без виявлення або наявності при цьому соматичного порушення, не дають адекватного медичного пояснення і призводять до багаточисленних звернень до лікаря, додаткових непотрібних досліджень і маніпуляцій [59, 189, 202, 217]. Діагностика СР на ранньому етапі та визначення їх клінічних особливостей перебігу дасть можливість своєчасно призначити ефективне лікування [59, 60, 139].

Робіт, присвячених вивченню поширеності соматоформних розладів зі сторони різних органів і систем, коморбідних з афективними станами, у дітей підліткового віку, їх клінічний поліморфізм в залежності від віку, статі, місця

проживання, рівня навчального закладу, в Україні мало, а дослідження цих питань є дуже актуальними.

Проведено аналіз анкет, заповнених школярами підліткового віку, з них 295 дівчат і 82 хлопчиків. Серед них міських дітей було 313, сільських – 64, у тому числі 33 дитини, які навчалися в школі-інтернат.

За даними анкет у 163 дітей виявляли ознаки СР, що склало 59,7 %, зокрема, у 27 (16,6 %) ДМПВ, серед яких з статистичною достовірністю переважали дівчата (66,7 %), та у 136 (83,4 %) ДСПВ, серед яких переважали особи чоловічої статі (52,1 %).

На соматичні проблеми в анкетах вказували лише 22,4 % осіб у групі підлітків з повної сім'ї. У сиріт підліткового віку частота скарг мала місце у 24,67 % осіб, а групі підлітків з неповної сім'ї – у 55,5 %, тобто, значно частіше, ніж навіть у дітей сиріт та з повних сімей разом.

Структура СР (за даними анкет) різноманітна. Найчастіше (у 47,8 %) виявлявся БНСР, основними симптомами якого були: головний біль, загальна слабкість, астения, зниження пам'яті й уваги, порушення сну, «погані» сни, тремор рук. Друге рангове місце займали ФГІР (31,2 %), які проявлялись скаргами на біль в животі, неприємний присмак в роті, відчуття печії, проноси або закрепи, які зникали при засипанні.

У (21,1 %) обстежених виявлено СР зі сторони ССС, які проявлялись колючими болями в ділянці серця, серцебиттям, аритмією, артеріальною дистонією (гіпер- або гіпотензія), почервонінням обличчя.

На переважне ураження дихальної системи (диспное, відчуття кому в горлі, відчуття «нехватки повітря», тривалий «днівний» кашель) вказували (26,4 %) підлітки, з них 15,8 % дівчат і 10,6 % хлопців.

У (2,45 %) підлітків були скарги на біль при сечовиділенні, часте денне сечовипускання.

У (2,45 %) дітей були скарги на біль в суглобах). У 66,3 % обстежених дітей виявлено симптоми, що вказували на ураження декількох систем одночасно.

З метою вивчення клінічного поліморфізму СР протягом 2014-2018 рр. обстежено 264 підлітки з діагностованими СР зі сторони різних органів і систем, які знаходились на лікуванні в ХОДЛ, з них 138 (52,3 %) підлітків проживали в сільській місцевості і 126 (47,7 %) – в місті. Серед обстежених підлітків з СР переважали дівчатка (61,0 %) та школярі молодшого підліткового віку – 168 (63,6 %).

В групі обстежених нами ДПВ методом випадкової вибірки СР зі сторони ССС виявлено у 48 (18,2 %) осіб, зі сторони СВС – у 52 (19,7 %), ФГІР – у 123 (46,6 %) дітей, БНСР – у 41 (15,5 %) дитини, що перекликається з даними літератури [63, 181].

У кожної другої дитини з встановленим СР тригерним фактором був страх і перенесений стрес (53,8 %). Друге рангове місце серед тригерних факторів була розумова перевтома (41,7 %).

За даними Майданника В.Г. і співав. (2017), 30,2 % батьків пов'язують дебют захворювання з перенесеним стресом, у 55,4 % хворих патологія виникла на фоні надмірного розумового та фізичного навантаження в школі, 71,4 % хворих дітей на момент захворювання знаходились в умовах хронічних психотравмуючих ситуацій в школі або в сім'ї [63].

Родионова А.Н. і співав. (2014) вказують, що у високоінтелектуальних дітей шкільного віку виявлені важливі статистично значимі фактори ризику, які впливали на розвиток СР: патологія вагітності і пологів (43,3 %), хронічні синусити і тонзиліти (45,0 %), порушення осанки і сколіози (66,7 %), патологія ендокринної системи (46,7 %), додаткові навчальні навантаження (90,0 %). Серед цих дітей ВД виявлено у 73,3 % осіб: ФГІР - у 43,3 % дітей, що проявлялось рецидивуючими болями в животі при відсутності запальних змін, діареєю (у 27,3 %), закрепамі (у 10,3 %), СПК (у 7,5 %), ФРБТ (у 41,6 %), ожирінням (у 24,8 %); артеріальну гіпертензією – у 16,9 % школярів, гіпотензію – у 8,4 %, синкопальні стани – у 6,84 %) осіб, бронхіальну астму і atopічний дерматит – у 1,7 % обстежених дітей шкільного віку [100, 117].

ФГІР займають одне з провідних місць у структурі патології органів травлення, а також в структурі СР, тому у 2016 році були переглянуті розроблені Римські критерії IV, які відображають розуміння механізмів виникнення СР на сучасному етапі, їх класифікацію та критеріальний підхід до діагностики та лікування [63, 166].

Серед ФГІР у підлітків найчастіше зустрічаються ФД, СПК, функціональна нудота та блювота, функціональна діарея, функціональний абдомінальний біль (зокрема, абдомінальна мігрень) та функціональний закреп [26, 59].

Проведено обстеження 123 (41,7 %) ДПВ з ФГІР, серед яких переважали ДМПВ - 73 (59,3 %) дитини та дівчатка - 85 (69,1 %) осіб.

Перше рангове місце серед обстежених ДПВ з ФГІР займає ФД - 74 (60,1 %), на другому місці – СПК (25 дітей, що складає 20,3 %). Отримані дані перекликаються з даними інших авторів [37, 90].

Ряд авторів вважають, що ФД займає друге рангове місце серед ФГІР і, як свідчить світова статистика, є четвертим за частотою діагнозом, який встановлюють сімейні лікарі за результатами первинного огляду пацієнтів. У країнах Західної Європи частота ФД серед дорослого населення коливається від 25-28 % до 43-52 % (Данія, Швеція, Норвегія, Велика Британія) [124, 166].

За Римськими критеріями IV, про ФД слід думати, якщо є скарги дитини на відчуття переповнення в надчеревній ділянці, раннє насичення, біль і відчуття печії в епігастрії, які тривають останні 3 міс при загальній тривалості 6 міс. Обов'язковою умовою постановки діагнозу ФД має бути відсутність органічних захворювань зі сторони ШКТ [166].

Серед обстежених нами дітей з ФГІР ФД займала перше рангове місце (74 дитини, що склало 60,9 %), зустрічаючись в 2,7 разів частіше у дівчат, ніж у хлопчиків ($p < 0,01$), та в 1,6 раз частіше у ДМПВ ($p = 0,43$).

Серед обстежених підлітків з ФД варіант СЕБ зустрічався в 1,6 рази частіше, у порівнянні з варіантом ППС (51,4 % та 32,4 %, відповідно). Змішаний варіант ФД мав місце у 16,2 % дітей. У 17,6 % підлітків ФД

поєднувалась з первинним головним болем, переважно, головним болем напруги; 22,9 % дітей вказували на відчуття нехватки повітря, у 13,5% осіб з ФД виявлено GERX (I-II ступеню важкості).

Вітчизняні та зарубіжні епідеміологічні дослідження свідчать, що на скарги, характерні для СПК, вказує більше половини дітей з рецидивуючим абдомінальним синдромом [37, 90, 132].

Розповсюдженість СПК у дітей в світі достатньо велика. Як вказує Л.Л.Павловський (2017), на СПК страдає 11,2 % населення світу і цей показник варіює від 10 до 20 %, що в кількісному еквіваленті складає біля 1 млрд населення планети [90].

СПК належить до ФГПР, в основі якого лежать відхилення внаслідок порушення моторики ШКТ, кишкового мікробіому, вісцеральної гіперчутливості та порушення вісі «кишечник-мозок» [37, 90].

СПК нами діагностовано у 25 (20,3 %) ДПВ з ФГПР, зі статистично значимим переважанням (в 1,8 рази) серед ДСПВ ($p < 0,037$) та в осіб жіночої статі (54,0 % і 44,0 %, відповідно).

За даними В.С. Хільчевської і співав. (2019) серед функціональних захворювань ШКТ протягом багатьох років першу позицію по поширеності зберігає саме СПК [132].

Головний діагностичний критерій СПК – біль, переважно навкруг пупка та внизу живота [26, 37]. Серед обстежених нами дітей біль навколо пупка зустрічався у більшості дітей та практично з однаковою частотою, як за віком (100 % і 93,8 %, відповідно), так і за статю (у хлопців – в 100 % випадків, в дівчат – у 85,7 %). Регрес болю в животі після дефекації відмічали всі діти віком 10-14 років (100 %) і дещо рідше ДСПВ (87,5 %), що може бути обумовлено більш частим поєднанням в них СПК з іншими варіантами ФГПР.

Згідно Римських критеріїв IV, виділяють декілька варіантів СПК: з переважанням закрепи (IBS-C); з переважанням діареї (IBS-D); змішаний варіант (IBS-M) та не класифікований варіант (IBS-U) [90].

Серед обстежених підлітків з СПК закреп виявлено у 75,0 % осіб, з

переважанням у ДСПВ (81,3 % проти 66,4 %) ($p=0,041$), діарейний варіант зустрічався в 3,8 рази рідше, ($p<0,01$). Останній в 5,2 рази частіше виявляли в хлопчиків підліткового віку (36,4 % проти 7,1 %) ($p<0,01$).

СПК, як і ФД, в частини дітей комбінувались з іншими СР. Так, у 12 (48,0 %) дітей - з головним болем, у 8 (32,0 %) – з відчуттям нехватки повітря, у 5 (20,0%) – з колючими болями в ділянці серця, у 4 (16,0 %) дітей мали місце розлади сну.

Функціональну діарею, як самостійний СР, виявили лише у 4 (3,25 %) ДМПВ, частіше вона була симптомом симптомокомплексу СПК.

Функціональний закреп мав місце у 16,2 % підлітків, як самостійна форма ФГР, переважаючи в 2 рази саме у ДМПВ (66,7 %), у 15,4 % осіб закреп був, як складова СПК. Гіперкінетичний варіант функціонального закрепу виявляли в 1,7 разів частіше, ніж гіпомоторний (гіпокінетичний). Останній варіант переважав у ДСПВ – у 66,7 % осіб ($p<0,05$).

Самостійний функціональний абдомінальний біль з переважною локалізацією навкруг пупка виявлено лише у 6,5 % ДМПВ.

Серед підлітків з ФГР переважали симпатикотоніки – 56,8 %, що перекликається з даними літератури. Так, О.П. Волосовець і співав. (2019) повідомили, що порушення моторної функції верхнього відділу травного каналу у вигляді дуоденогастрального рефлюксу на фоні синдрому вегетативних дисфункцій та хронічного гастродуоденіту характеризується змінами вегетативного гомеостазу у вигляді гіперсимпатикотонії (82,0 %) [24].

У 104 (84,6 %) обстежених дітей з ФГР виявлено помірну і виражену ОТ із переважанням в 2 рази у дівчаток. У 31,7 % дітей з ФГР виявлено депресивні порушення, серед яких у 43,6 % осіб констатували депресію середньої тяжкості і тяжку. ФГР, асоційовані з депресією, в 3,3 рази частіше зустрічались у дівчаток - (76,9 % і 23,1 %, відповідно), що свідчить про більшу схильність жіночої статі до розвитку депресивних порушень, і, відповідно, до більш тяжкого перебігу СР.

Буднік, Т. В. (2019) вказує, що від 10 до 30 % дитячого населення мають нейрогенний сечовий міхур [17].

Серед всіх обстежених дітей з СР нейрогенний сечовий міхур виявлено у 17,6 % осіб. Серед обстежених в 2,2 рази переважали ДМПВ, серед яких з статистичною достовірністю переважали дівчата (61,5 %).

Гіперрефлекторну форму сечового міхура виявлено у 34,6 % дітей з СР зі сторони СВС, яка в 1,6 разів частіше зустрічалась у дівчат, гіпорекфлекторну форму в 2,5 разів частіше виявляли у хлопчиків, енурез мав місце у 38,5 % ДПВ.

За даними ряду дослідників в 57 % випадків у дітей з гіперактивним сечовим міхуром має місце ваготонія, у 37% - симпатикотонія, у 6% - вегетативна рівновага з незначним зниженням тонуусу симпатичного відділу при нормальному тонуусі блукаючого нерва [17, 79].

Серед обстежених нами дітей даної групи також переважали ваготоніки – у 59,6 % осіб, що перекликається з даними літератури [17, 63, 73, 79].

У 88,5 % дітей з СР з боку СВС виявлено ОТ, яка в 1,8 разів частіше зустрічалась у дівчат, у 38,4 % осіб виявлено депресивні розлади, серед них в 4 рази частіше також у дівчат. Майже у половини дітей даної групи встановлено поєднання ОТ і депресії із значним переважанням розвитку афективних розладів у дівчаток.

Симптоми розладу ССС є провідними соматичними ознаками вегетативної дисфункції [1, 21, 63, 92, 120, 136].

Останнім часом, як вказує Л.В.Квашніна (2019), намітилось значне зростання частоти і омолодження хвороб ССС, в структурі яких функціональні відхилення виявляються в три рази частіше, ніж органічна патологія [46].

Нами обстежено 48 дітей з СР з боку ССС, що складає 16,27 % від всіх ДПВ з СР. Середній вік дітей - $14,1 \pm 4,72$ років ($M \pm \sigma$), з яких хлопчиків було - 52,8 %, дівчаток - 47,2 % , ($p < 0,039$).

За класифікацією В.Г Майданника (2017), виділяють 3 типи СР зі сторони ССС: кардіальний, гіпотензивний, гіпертензивний [63]. У 20,8 % дітей було діагностовано кардіальний тип СР, у 25,0 % дітей - гіпертензивний тип, рідше зустрічався гіпотензивний тип - у 12,5 % дітей, при якому у половини дітей були вказівки на синкопальні стани в анамнезі.

Майже у кожного третього підлітка СР зі сторони ССС (37,5 %) комбінувались з СР зі сторони інших систем: у 50,0 % дітей - з БНСР та з ФГІР.

Серед дітей з СР зі сторони ССС переважали симптоматикотоніки (45,82 %), ейтонію виявлено у 22,91 % осіб, ваготонію – у 31,24 % осіб. У підлітків з гіпертонічним типом СР статистично значимо частіше мала місце симпатикотонія ($p < 0,01$).

Аналізуючи емоційний стан підлітків з СР зі сторони ССС, у 26,2 % дітей виявлено депресивні порушення середньої тяжкості, у 87,5 % осіб діагностовано виражену ОТ та у 79,1 % дітей - РТ, з переважанням в 1,6 разів у хлопчиків.

Одним із варіантів прояву СР може бути соматоформний больовий і неспецифічний розлад, асоційований з депресією або тривогою [157].

З виходом DSM-5, діагностична категорія, відома раніше як соматоформний больовий розлад, тепер отримали назву, як «Розлад з соматичними симптомами з переважанням болю (somatic symptoms disorder with predominant pain - SSP) [202, 241].

Біль - одна з найчастіших форм соматизації і може бути діагностований лише тоді, коли він зберігається протягом 6 місяців або більше [186, 241].

Психосоціальні чинники відіграють головну роль у виникненні, загостренні або підтримці БНСР [186].

Нами обстежено 41 дитину з БНСР, що складає 13,9 % від всіх обстежених нами дітей з СР. В даній групі переважали діти, що навчались в міських школах (53,7 %). Гендерної різниці що до частоти розвитку БНСР не виявлено.

Місюра О.М. із співав. (2017) вказують, що школярів найчастіше турбує головний біль, рідше біль в животі та грудній клітці. Основними тригерними факторами цефалгії, вважають автори, є навчання у школах нового типу, вживання підлітками алкоголю, наркотиків, куріння, зловживання фаст-фудом та тривалим «екранним» часом [76].

БНСР в обстежених нами дітей у 82,9 % випадках проявлявся стійким больовим синдромом, серед них на головний біль вказували 78,1 % дітей, на артралгії – 9,8 %, на біль в м'язах – 7,3 % дітей, на біль в спині – 12,2 % осіб.

Головний біль відноситься до частих скарг в дитячому і підлітковому віці [175]. В якості стандарту для визначення клінічних критеріїв головного болю, як в дорослих, так і у дітей, служить класифікація головного болю III-го перегляду, яка була затверджена в 2013 році, і знову переглянута у 2018 році (The International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition (beta version) [107, 188].

Первинний головний біль виявлено у 78,1 % обстежених нами дітей з БНСР, який в 1,5 рази частіше виявлявся у дівчаток, ($p < 0,05$), та у ДСПВ (59,4 % проти 40,6 %, відповідно, $p < 0,05$).

Перше рангове місце займав ГБН та мігрень (46,9 % і 37,5 %, відповідно), зовсім рідко зустрічались інші варіанти первинного головного болю: азбусний головний біль виявлено у 6,3 % дітей, ХГБ – у 9,4 %, що перекликається з даними літератури, де дослідники вказують що найбільш частим варіантом первинного головного болю є ГБН, поширеність його в загальній популяції коливається від 30 до 78 % [47].

ГБН спочатку розглядався як переважно психогенний розлад, результати подальших досліджень підтвердили його нейробіологічну природу [47, 216, 251].

В дослідженні EUROLIGHT в Європі серед 25000 підлітків ЕГБН виявлявся у 15,9% дітей, а ХГБН - у 0,9 % [60, 107, 216]. За даними О.И.Зайцевой і співав. (2017), ГБН у школярів виявляли від 5,9 до 82,0 % випадків [36].

Серед обстежених нами підлітків з ГБН у 40,0 % діагностовано не частий ЕГБН, у 60,0 % – симптоми частого ЕГБН, однак ніразу не виявлявся ХГБН. ЕГБН значно частіше виявляли у хлопчиків (53,3 %), що перекликається з даними літератури [35].

За даними літератури, гендерної різниці у виникненні ГБН у ДМПВ (10-12 років) не виявлено, в подальшому ГБН переважає у дівчаток [107, 216].

В нашому дослідженні ГБН також виявляли з однаковою частотою в хлопчиків і дівчаток, але з переважанням у ДМПВ, в той час як у старших підлітків переважала мігрень.

Мігрень є третім найбільш розповсюдженим захворюванням в світі і сьомим по причині інвалідності [250].

На мігрень, за даними літератури, страждає від 1,7 % до 17,5 % дітей (у деяких дослідженнях до 57,5 % дітей мають соматоформний головний біль), серед них переважають дівчатка [48, 153, 154].

У відповідності до класифікації (додаток Б3 і Б4), мігрень ділиться на два головних типи: мігрень з аурою і мігрень без аури, а також хронічну мігрень, ускладнену і неускладнену мігрень, ймовірну мігрень з аурою та без аури, та епізодичні синдроми, що можуть асоціюватись з мігренню (СЦБ, абдомінальна мігрень, доброякісне пароксизмальне системне головокружіння, доброякісний системний тортиколіз) [48, 66, 131, 188].

Мігренозна аура визначається як центральний, повністю зворотній короткий неврологічний розлад (<60 хв.), який є попередником головного болю, і проявляється зоровими, сенсорними і моторними симптомами [48].

В українській медицині, особливо в педіатричній практиці, часто застосовується неправильний менеджмент головного болю, тому статистичні дані що до розповсюдженості мігрени не достовірні [48, 106].

Нами було проведене ретроспективне дослідження 1412 історій хвороб дітей, які лікувались в неврологічному відділенні ХОДЛ за період 2010-2013 рр., де був встановлений діагноз мігрени лише у 3-х пацієнтів та ще у 3-х –

абдомінальна мігрень [105, 106]. Це значно нижче, ніж їх поширеність в світі, де, за даними літератури, мігрень зустрічається у 15 % населення західних країн і приблизно в 10% загального населення планети [194]. Нами виявлено 60 випадків, діагноз яких відповідав критеріям мігрені, з них у 6,7 % випадках діагностовано епізодичні синдроми, що можуть бути асоційовані з мігренню (у 2-х дітей доброякісне головокружіння, в 1 дитини абдомінальну мігрень та в 1 дитини транзиторною кривошию) [106].

Крім того, нами обстежено 12 (37,5 %) підлітків із встановленою мігренню, які знаходились на лікуванні в неврологічному відділенні ХОДЛ. Серед них в 3 рази переважали дівчата.

У кожного третього підлітка з мігренню зустрічався двобічний головний біль, при цьому в 2,4 рази частіше у ДСПВ.

За даними літератури зорова аура зустрічається у 15,0 - 30,0 % дітей з мігренню, зокрема аура проявляється у вигляді фортифікаційних ілюзій, фотопсій, рідше геміанопсій [150, 154]. В нашому дослідженні мігрень з аурою виявлено у 25,0 % ДСПВ, в 2 рази частіше у дівчаток. Аура проявлялась у вигляді зорових розладів (25,0 %) та однобічних парестезій (16,7 %).

У дівчат тригерними факторами мігрені є: надлишковий та недостатній сон (55,6 % і 88,9 %, відповідно), напруга та стрес (88,9 %), тоді як у хлопчиків у 100% випадків були надлишковий сон та стрес, у 66,6 % випадків – кашель, недостатній сон, мерехтливе світло. Аліментарний фактор був провокуючим у кожної третього хлопчика та у кожної другої дівчинки з мігренню.

Серед дітей з мігренню в 2 рази частіше зустрічались ваготоніки, $p < 0,05$.

В ряді випадків цефалгії розглядають як прояв маскованої депресії. Інші дослідники, навпаки, підкреслюють вторинний характер депресії, яка виникає у відповідь на тривале страждання від болю [150, 246].

У кожного другого підлітка з БНСР виявлено депресивний розлад

різної сили (у 48,8 %), з переважанням в 1,5 рази у дівчаток. У 95,1 % дітей виявлено помірну і виражену ОТ, у 87,8% дітей - РТ, у 35,9 % дітей з БНСР мало місце поєднання ОТ з депресією, що достовірно частіше, ніж при інших СР.

Порушення функції терморегуляції, як прояв НСР, виявлено у 43,9 % дітей з БНСР, астеничний синдром і хронічну втому – у 34,2 %. У кожній четвертій дитині мало місце поєднання симптомів.

Отже, серед обстежених підлітків, СР в 1,5 рази частіше зустрічались у дівчаток. Серед СР саме ФГПР займали перше рангове місце. У кожній другій дитині з встановленим СР тригерним фактором був страх і перенесений стрес (51,2 %), дещо рідше була перевтома (41,4 %).

У дітей з БНСР найчастіше асоціювались з афективними розладами - ОТ виявлялась у 95,1 %, РТ – у 87,8 % осіб та у кожного другого депресія (48,8 %). СР зі сторони СВС найчастіше, ніж інші, асоціювались з депресією (38,4 %, поєднання тривоги і депресії – 42,2 % осіб). У підлітків з ФГПР тривожність мала місце у 84,6 %, депресія – у 31,7% дітей, поєднання тривоги і депресії мало місце у кожного третього підлітка (31,7%). У дітей з СР зі сторони ССС тривожність виявлено у 87,5 % осіб, в той час як депресивні розлади зустрічались рідше (26,2 %), ніж в дітей з іншими СР – у 1,6 разів рідше, ніж у дітей з БНСР, та у 1,3 рази рідше, ніж у дітей з СР зі сторони СВС та ШКТ.

Ваготонія переважала у дітей з БНСР та з СР зі сторони СВС, симпатикотоніки з статистичною достовірністю частіше виявлялись при ФГПР і майже з однаковою частотою зустрічались ваготоніки і симпатикотоніки в групі дітей з СР зі сторони ССС.

Одним з ключових нейротрансмітерів, який відіграє важливу роль в емоційних реакціях людини є серотонін (5-НТТ). Даний трансмітер приймає участь в регуляції важливих біологічних і психічних механізмів, в тому числі настрою [109, 191, 199]. Серотонін синтезується з триптофану переважно в ентохромафінних клітинах кишечника (95%), в клітинах головного мозку

його міститься невелика кількість (5%), депо серотоніну – тромбоцити [168, 213, 237].

Відомо, що дефіцит серотоніну в головному мозку і стрес відіграють важливу роль в розвитку депресії і тривожних розладів [253, 269].

Дисфункція серотонінергічної системи залучена в етіологію багатьох патологій, в тому числі і розвитку тривожних розладів [213]. Однак про його роль в розвитку СР в літературі відображено мало.

Дослідження рівнів серотоніну і триптофану проводили у 111 ДПВ з СР. Середній вік дітей $13,6 \pm 2,3$ років ($M \pm \sigma$), з яких хлопчиків було 37,8 % ($n=42$) і дівчаток - 62,2% ($n=69$). В даній групі діти з СР зі сторони ССС склали 23,5 %, зі сторони СВС – 14,4 %, з ФГПР – 35,1 %, з БНСР - 27,0 %. Також було обстежено 33 дитини, середній вік яких $13,2 \pm 2,0$ років ($M \pm \sigma$), які не мали соматоформних та емоційних розладів і сформували контрольну групу.

У дітей, яким проводили дослідження рівнів серотоніну і триптофану, депресивні розлади виявлено у 43,2 % осіб, значно переважаючи у підлітків з ФГПР та БНСР, про що свідчать дані рисунку 7.4.

Дані рисунку свідчать, що найчастіше депресивна симптоматика виявлялась у підлітків з ФГПР, що може свідчити про збереження і важливість тісного онтогенетичного зв'язку мозку зі ШКТ [237].

У більшості випадків вона була середньої тяжкості (56,2%), тяжка депресія зустрічалась у 14,6% ДПВ.

Надмірна ОТ мала місце в 98,2 % дітей цієї групи, значно переважаючи при СР зі сторони ССС і ФГПР також.

Рівень серотоніну в крові у дітей з надмірною ОТ був з статистичною вірогідністю нижчим, ніж у дітей контрольної групи: $1,16 \pm 0,33$ мкмоль/л і $1,35 \pm 0,34$ мкмоль/л, відповідно (95% ДІ, 0,06 - 0,32 мкмоль/л, $p < 0,004$). Така ж тенденція була і у дітей з СР, асоційованими з реактивною тривожністю (95% ДІ, 0,048 - 0,312 мкмоль/л, $p < 0,008$). Найнижчі рівні серотоніну були у дітей з СР з боку СВС і ФГПР.

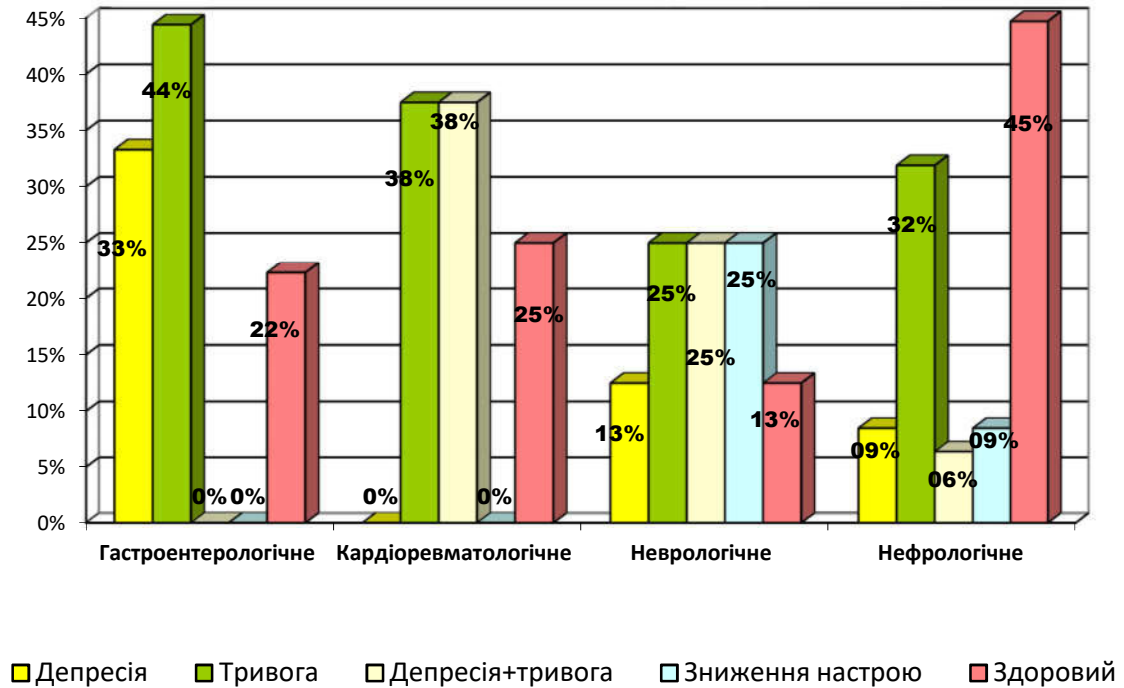


Рис. 7.4. Структура емоційних розладів в залежності від локалізації СР.

Рівень триптофану в крові у дітей з СР, асоційованими з тривожністю, на відміну від серотоніну, практично не відрізнявся від дітей групи контролю ($0,029 \pm 0,024$; $0,031 \pm 0,028$ ммоль/л та $0,030 \pm 0,028$ ммоль/л, відповідно ($p > 0,05$)).

Депресія і тривожні розлади є досить частими коморбідними станами з СР (42 % і 29 % відповідно). Депресія може бути чинником тривоги, тоді як і депресивний розлад може бути реакцією на саму тривало існуючу тривогу, в тому числі при СР [172].

Рівень серотоніну в сироватці крові дітей з СР, асоційованими з депресією, був значно нижчим, ніж у дітей контрольної групи ($1,03 \pm 0,37$ мкмоль/л і $1,35 \pm 0,34$ мкмоль/л (95% ДІ, 0,16 - 0,48 мкмоль/л), $p < 0,0002$) та порівняно з дітьми, в яких СР протікав без депресивних розладів ($1,30 \pm 0,27$ мкмоль/л, 95% ДІ, 0,15 - 0,39 мкмоль/л, $p < 0,0001$). Найнижчим був рівень серотоніну у дітей з СР з боку СВС. За субшкалами опитувальника CDI, низький рівень серотоніну був асоційований з ангедонією та зниженим настроєм.

Отримані дані можуть свідчити про важливу роль серотоніну в розвитку соматизованої депресії у дітей з СР, в той же час меншу роль в розвитку самого СР, оскільки його рівні у дітей з СР, але без депресії, майже не відрізнялись від рівнів контрольної групи дітей, тому визначення рівня серотоніну дітям з СР дозволить диференціювати чи даний розлад асоційований з афективним станом, чи ні і враховувати їх при призначенні лікування.

В роботах, де досліджували рівні серотоніну при мігрені, показано, що під час мігренозного нападу спостерігається зниження його вмісту в плазмі й лікворі, що веде до зниження тонуусу мозкових судин, внаслідок чого розвивається периваскулярний набряк з подразненням больових рецепторів [165].

При дослідженні триптофану у ДПВ з СР, асоційованим з депресією і без депресії, виявили помірно-залежне збільшення рівня триптофану при зниженні рівня серотоніну у хворих дітей на СР з депресією, що співпадає з даними інших авторів [65].

Гендерної різниці при визначення рівнів серотоніну і триптофану у дітей з СР з наявністю та відсутності депресивних розладів не виявлено.

Дослідивши кореляційні зв'язки між нейротрансмітерами, виявлено помірний зворотній зв'язок між концентраціями в сироватці крові серотоніну і триптофану у дітей з СР, асоційованими з депресивними станами (розрахований коефіцієнт кореляції r становить $-0,342$ (95% ДІ для r , $-0,65$ до $-0,034$, $p < 0,05$).

Отримані дані свідчать про можливість залучення в патогенез розвитку афективних станів і СР у дітей, ймовірно, ще інших патогенетичних механізмів метаболізму даних трансмітерів, зокрема, превалювання у цих дітей кінуренінового шляху обміну триптофану над серотоніновим або порушення транспорту серотоніну.

З метою вивчення ролі генетичних факторів в розвитку соматоформних розладів нами було проведено дослідження поліморфізмів гена –

транспортера серотоніну - 5-НТТ, оскільки відомо, що вміст серотоніну залежить від активності його транспортера, який регулює швидкість його зворотного захвату в нейронах. Серед генів системи серотоніну, саме ген-транспортер серотоніну (5-НТТ) звертає особливу увагу [221].

На відміну від мутацій, що призводять до патологічних змін і знижують життєздатність, генетичний поліморфізм виявляється у фенотипі менш виразно. Разом із тим, генетичний поліморфізм далеко не завжди є нейтральним, значно частіше він призводить до появи білкових продуктів із дещо зміненими фізико-хімічними властивостями і, відповідно, параметрами їх функціональної активності. Так, «гени схильності» відразу після народження клінічно можуть не проявлятися, але, за певних несприятливих умов, призводять до розвитку того або іншого захворювання [53, 82, 109].

Дослідження впливу генного поліморфізму 5-НТТ *gene-linked promoter region* (5-НТТLPR) транспортеру серотоніну (SERT або 5-НТТ) та рецепторів серотоніну продемонстрували значні асоціації з багатьма психічними розладами [109, 199].

В роботі І.І. Москалюк (2013) показано залежність розвитку клінічного варіанту СПК від генотипу гена транспортера серотоніну у хворих з тиреотоксикозом. Варіант СПК з послабленим стільцем мав місце саме у носіїв LL-генотипу [80, 109].

5-НТТ - високоафінний Na^+ - залежний пресинаптичний транспортер розташовується в клітинній стінці і відповідає за зворотне поглинення і транспорт серотоніну з синаптичної щілини, поповнюючи запаси серотоніну в нейронах. Ген, що кодує 5-НТТ, знаходиться на довгому плечі 17 хромосоми (17q11.1-q12), має 14 екзонів, що кодують 630 амінокислот [164, 199].

Поліморфізм 5-НТТLPR (*serotonin-transporter-linked polymorphic region*) пов'язаний з вставками або делеціями довжиною 44 п.н., локалізованого в 5'-промоторній області гена SLC6A4, що кодує переносник серотоніну, і включає в себе довгий L-алель, який складається з 16 повторів, і короткий S-

алель, який складається з 14 повторів. Комбінації генотипу можуть включати S-гомозиготний (S/S), S/L гетерозиготний, або L-гомозиготний (L/L). Клітини гомозиготні по алелю L (L/L) мають в три і більше разів вищу базальну активність з продукцією мРНК 5-НТТ, ніж в клітинах з алелем S. Таким чином, поліморфізм з довгим L-алелем призводить до збільшення генної експресії і відповідно більшої кількості 5-НТТ в клітинній мембрані, що збільшує повторне поступлення серотоніну в пресинаптичну щілину з поповненням її запасу [80, 163, 164, 199].

Зниження транскриптивної активності S-алелю («алель ризику») може бути пов'язано з підвищеною реакцією мигдалин (amygdala). Навпаки, підвищена транскриптивна активність L-алелю, має протективний ефект щодо розвитку депресії [164, 184, 199].

Генетичний поліморфізм відіграє важливу роль у розвитку афективних станів, на що вказують ряд авторів. Так, було виявлено участь поліморфізму серотонінових рецепторів SLC6A4 rs4795541 і HTR2A rs6311 в розвитку депресії, а поліморфізм HTR2C rs6318 – у розвитку тривожних розладів у пацієнтів з СПК [80].

Метою даного розділу роботи було виявити залежність розвитку СР та афективних станів у дітей від алельних поліморфізмів промоторної ланки 5-НТТLPR (короткий S- і довгий L-алель) та однонуклеотидних (NSP) різних варіантів точкових мутацій rs25531 (A/G) в поліморфній області, що полягає в заміні А на G в шостому повторі L- і S-алелей. Дана заміна, як відомо, пригнічує транскрипцію L-алеля [228].

Проведено обстеження поліморфізмів 5-НТТLPR у 94 дитини з різноманітними СР, серед них ФГПР було діагностовано у 38,3 % дітей, з СР зі сторони ССС – у 16,0 %, зі сторони СВС – у 17 % та у 28,7 % дітей з БНСР. Середній вік обстежених становив $13,4 \pm 2,1$ років ($M \pm \sigma$), з яких хлопчиків було 39,4 %, дівчаток – 60,6 %. Крім того, обстежено 32 дитини, середній вік яких складав $13,2 \pm 2,0$ років ($M \pm \sigma$), що не мали емоційних та соматоформних розладів, які склали контрольну групу.

В основну групу ввійшли діти підліткового віку, у яких СР асоціювались з афективними станами. Серед них ОТ середньої тяжкості виявлено у 31,9 % дітей, тяжку ОТ - у 64 (68,1%) дітей даної групи. У 51,0 % дітей виявлено депресивні розлади різного ступеню важкості [109].

Літературні дані свідчать, що частоти алелей поліморфізму гена-транспортера серотоніну в європейській популяції складають: 57 % – L-алель, 43 % – S-алель; розподіл генотипів: 32 % – LL, 49 % – LS, 19 % – SS [226, 227, 228]. Афро-американці, у порівнянні з європейськими суб'єктами, мали більш низькою частоту зустрічаємості S алелю (0,25 проти 0,43) і генотип S/S (0,06 проти 0,19) для поліморфізму 5-HTTLPR, але більш високі показники точкових мутацій (заміна аланіну на гуанін) при rs25531 поліморфізмі (0,21 проти 0,075) [228].

На відміну від даних літератури, у дітей з СР, асоційованими з афективними станами, гомозиготний варіант 5-HTTLPR (L/L) виявлено лише у 5,4 % осіб, що в 5,9 разів рідше, ніж в європейській популяції. Серед них висока ОТ мала місце у 80 % випадків, однак в жодної дитини не було виявлено депресії, тобто, L алель є протективним до розвитку депресії.

У 22,3 % було виявлено гетерозиготний варіант даного гену (S/L), що в 2,2 рази рідше, ніж в популяції. Серед них у 28,6 % осіб з СР виявлено депресію, у 4,7 % – виражену тривогу, у 23,8 % дітей - депресію і тривогу одночасно, тобто, S алель є генетичним фактором ризику що до розвитку депресії.

Гомозиготний (S/S) варіант даного гена у дітей з СР виявлявся у 72,3 % осіб, що у 2,7 рази частіше, ніж інші генотипи, та у 3,8 разів частіше, ніж у популяції. Серед дітей з СР - носіїв S/S варіанту у 13,2 % випадків виявлено депресію, у 39,7 % – надмірну ОТ, у 30,9 % дітей відмічались ознаки депресії і надмірної тривоги одночасно.

У дітей контрольної групи поліморфізм S/S гена транспортера серотоніну було виявлено у 46, 8% випадках, що в 1,5 разів рідше, ніж у дітей основної групи, S/L - у 43,7% дітей, що майже в 2 рази рідше, і у 9,5 % дітей

виявлено алель L/L, що в 1,8 рази частіше, ніж у дітей з СР, асоційованими з афективними станами.

У носіїв алелю S/L ризик розвитку емоційних порушень менший, порівняно з генотипом S/S, за рахунок наявності довгої алелі L. Так, в Колумбійському дослідженні генотип S/L був пов'язаний з розвитком депресивних порушень у пацієнтів всіх вікових категорій, однак у людей молодого віку саме генотип S/S в більш значному ступені був пов'язаний з розвитком таких порушень [229].

За даними атрибутивного ризику (АТР) наявність алелю S/S збільшує, в середньому, вірогідність розвитку СР на $22 \pm 8,2$ %. (95% ДІ, 6 – 38 %), за показником відношення шансів (ВШ) ($2,96 \pm 0,42$) (95% ДІ, 1,29 – 6,78) ризик розвитку СР у носіїв S/S алелю збільшується в 2,96 разів. Індекс потенційної шкоди у даному випадку складає 4,5 і вказує, що у кожного 4,5 експонованого пацієнта (з наявністю S/S алелю) розвинеться СР. Точний критерій Фішера для даних вибірок складає $p = 0,02$ і свідчить, що алель S/S є предиктором розвитку СР, за показниками X^2 (6,887) та поправкою Йейтса (5,800) залежність частоти випадків СР від наявності алелю S/S – статистично значима ($p < 0,009$ і $p < 0,017$, відповідно).

Отже, наявність довгого алелю L має протективний ефект до наслідків перенесеного стресу та формування СР у дітей.

Ряд авторів вказують, що поліморфна ділянка 5-HTTLPR, пов'язана з геном 5-HTT, відіграє важливу роль в модуляції настрою і поведінки шляхом регуляції експресії 5-HTT. Гомозиготний короткий алель (S/S) в 5-HTTLPR призводить до зниження експресії 5-HTT в поєднанні з більш вираженою психопатологічною реакцією на стрес, порівняно з гомозиготним довгим алелем (L/L) і гетерозиготним алелем S/L [182, 210, 229].

Досліджуючи експресію серотоніну в залежності від генотипу гена – транспортера серотоніну, виявлено, що у носіїв S/S алелю рівень серотоніну був найнижчим - $1,15 \pm 0,39$ мкмоль/л і із статистичною достовірністю був нижчим, порівняно з дітьми без СР (95% ДІ, 0,04 - 0,36 $p < 0,014$).

Підтвердженням цього є літературні дані, в яких вказується, що використання антидепресантів класу СИЗС у носіїв генотипу S/S малоефективне і може погано переноситись, тому в таких випадках слід використовувати антидепресанти з іншими механізмами дії [39].

Експресія гена 5-HTTLPR може залежати від додаткового однонуклеотидного поліморфізму (SNP) rs25531, який полягає в заміні аденіну на гуанін в шостому нуклеотиді S та L-алелю [109, 192].

Заміна аденіну на гуанін (rs25531) в шостому нуклеотиді L-алелю (5-HTTLPR) призводить до зниження транскрипції 5-НТТ до рівня S-алелю. Тому в залежності від генотипу і їх транскриптивної активності окремі носії цих генотипів можна класифікувати: з високою транскриптивною активністю 5-НТТ (генотип L_A/L_A), з середньою транскриптивною активністю 5-НТТ (генотип S_A/L_A , L_A/L_G), і з низькою транскриптивною активністю 5-НТТ (генотип S_A/S_A , S_A/S_G , S_A/L_G). Поєднання алельного і однонуклеотидного (точкового) поліморфізмів (5-HTTLPR і rs25531) розглядається як триалельний локус, включаючи три значимі алелі L_A , L_G і S_A . [226].

У 95,2 % дітей підліткового віку з СР триалельний поліморфізм S/L_A і S/L_G і низькоекспресуючий 5-НТТ алель S/S визначались вдвічі частіше, ніж в контрольній групі дітей. Низькоекспресуючий 5-НТТ алель S/L_G і низькоекспресуючий 5-НТТ алель L_G/L_G не визначались у здорових дітей взагалі. Високоекспресуючий 5-НТТ поліморфізм L_A/L_A у дітей з СР, асоційованими з афективними станами, зустрічався в 2,9 рази рідше, ніж у дітей контрольної групи, середньоекспресуючий 5-НТТ поліморфізм S/L_A - в 1,9 разів рідше, що свідчить про протективний ефект алелю L_A що до розвитку СР у дітей.

Отже, аналіз структури СР у підлітків показав їх поліморфізм і тісний зв'язок з розвитком афективних станів, серед яких одні більш часто асоціювались з депресією, інші – з тривогою. Дослідження нейротрансмітерів показало різні тенденції їх до зниження чи зростання, в залежності від вираженості афективних станів та варіанту СР, що вказує на різноманітні

шляхи їх розвитку. Пошук алельних поліморфізмів промоторної ланки 5-HTTLPR (короткий S- і довгий L-алель) та варіантів точкових мутацій rs25531 (A/G) в поліморфній області дозволив виявити генетичні маркери схильності або стійкості до стресової ситуації і, відповідно, до розвитку як афективного так і соматоформного розладу, що можна екстраполювати на інші вікові групи.

Підводячи підсумок роботи, слід зазначити, що проведені дослідження дозволили виявити поліморфізми СР, які, в залежності від їх варіанту, асоційовані з тривогою або з депресією, що дозволить в подальшому оптимізувати патогенетичну терапію. Встановленні генетичні поліморфізми гена-транспортера серотоніну допоможуть завчасно виявляти стресостійкість дитини і, відповідно, схильність до розвитку як емоційних, так і СР.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі подано вирішення науково-практичної задачі, що полягає у виявленні частоти виникнення афективних розладів у дітей молодшого та старшого підліткового віку в залежності від статі, місця проживання, повноти сім'ї, особливостей клінічних проявів соматоформних розладів у дітей, їх коморбідність з розвитком афективних станів та метаболічні і генетичні предиктори схильності або резистентності до їх виникнення.

1. У дітей молодшого підліткового віку (10-14 років) високий та середній рівень особистісної тривоги виявлено у 18,5%, реактивної тривоги – у 50,8 %, що у 5 та 1,8 разів, відповідно, рідше, ніж у дітей старшого підліткового віку. У 50,0 % дітей даної групи встановлено депресивні розлади, що у 2 рази частіше, ніж у дітей старшого підліткового віку. Серед них з достовірною різницею переважали дівчата (95% ДІ; 0,5 – 6,0; $p<0,019$), учні міських шкіл, у порівнянні з учнями сільських шкіл (95% ДІ; 0,5 – 6,9; $p<0,023$), діти школи-інтернат (95% ДІ; 2,5 – 16,3; $p<0,0079$).

2. Встановлено, що у дітей старшого підліткового віку тривога достовірно частіше виявлялась у дітей, які були успішними в навчанні (95% ДІ; 0,2 – 3,2) ($p<0,02$), в тих, які проживали у неповній сім'ї (95% ДІ; 1,6-5,3) ($p<0,0002$), що навчались в сільських школах (95% ДІ; 0,1 – 2,2) ($p<0,05$). Депресивні розлади з однаковою частотою зустрічались серед учнів міських і сільських шкіл, але достовірно переважаючи також у дівчаток (95% ДІ; 2,6 – 8,8) ($p<0,0004$).

3. Методом випадкової вибірки встановлено, що СР в 1,7 разів частіше виявлялись у дітей молодшого підліткового віку. Серед СР перше рангове місце займали ФГР - у 46,6 % дітей, зі сторони СВС – у 19,7 %, кардіореспіраторні розлади - у 18,2 %, БНСР – у 15,5 % осіб.

4. Встановлено, що серед ФГР найчастіше зустрічається ФД (60,1 %),

рідше - СПК та функціональний закреп; енурез і гіперрефлекторна форма сечового міхура зустрічаються з однаковою частотою, гіпоректорна форма в 2 рази рідше; зі сторони ССС в 2 рази частіше встановлено гіпертензивний тип СР, ніж гіпотензивний та кардіальний. Серед симптомів БНСР з достовірною частотою переважав цефалгічний синдром (78,1 %), ніж біль іншої локалізації; порушення функції терморегуляції у дітей з БНСР встановлено у 43,9 % дітей, астеничний синдром - у 34,2 % дітей.

5. Встановлено, що СР у дітей підліткового віку асоціюються з афективними станами. У дітей з БНСР найчастіше виявлялась особистісна (95,1 %), реактивна тривога (87,8 %) і депресія (48,8 %). ФГПР та СР зі сторони СВС найчастіше асоціювались з депресією. СР зі сторони ССС переважно асоціювались з тривогою – у 87,5 % осіб, в той час як депресія зустрічалась у 1,6 разів рідше, ніж у дітей з БНСР, в 1,2 рази рідше, ніж у дітей з ФГПР, та у 1,3 рази рідше, ніж у дітей з СР зі сторони СВС.

6. Доведено, що рівень серотоніну в крові у дітей з СР був достовірно нижчим, порівняно з дітьми з контрольної групи (95% ДІ, 0,06 - 0,32 мкмоль/л, $p < 0,004$). Найнижчий рівень серотоніну був у дітей з СР зі сторони СВС (95% ДІ, 0,246 - 0,714 мкмоль/л, $< 0,0002$) та ФГПР (95% ДІ, 0,031 - 0,309 мкмоль/л, $< 0,01$). Виявлено статистично значимий зворотній помірний кореляційний зв'язок між рівнем серотоніну і рівнем триптофану у дітей з СР, асоційованими з депресією ($r = -0,342$; 95% ДІ для r , -0,65 до -0,034, $p < 0,05$), що свідчить про порушення перетворення триптофану в серотонін в даній когорті дітей. У носіїв S/S алелю продукція серотоніну була достовірно нижчою, у порівнянні з носіями S/L та L/L алелю.

7. Дослідження поліморфізму гена-транспортера серотоніну 5-HTT виявило, що гомозиготний (S/S) варіант даного гена у дітей з СР виявлявся в 2,7 рази частіше, ніж інші генотипи, у 1,5 рази частіше, ніж у дітей контрольної групи, та у 3,8 разів частіше, ніж у популяції. У носіїв SS алелю СР у 13,2 % випадків асоціювались з депресією, у 39,7 % - з вираженою особистісною тривогою, у 30,9 % дітей встановлено поєднання тривоги і депресії, тобто,

наявність короткого алеля S/S є маркером низької стресостійкості та високої схильності до розвитку афективних станів.

Гомозиготний алель L/L у дітей з соматоформними розладами виявлено лише у 5,4 % осіб, що в 1,8 разів рідше, ніж в контрольній групі дітей, та в 5,9 разів рідше, ніж в популяції. У носіїв L/L алелю в жодному випадку не виявлено депресії.

8. Виявлено статистично значимі комбінації одноалельних поліморфізмів в промоторній ділянці гена-транспортера серотоніну 5-НТТ у дітей з СР: триалельний низькоекспресуючий 5-НТТ поліморфізм S/S (S_A/S_G і S_A/S_A , L_G/L_G) в гені, що кодує синтез транспортера серотоніну 5-НТТ, зустрічається у 1,5 рази частіше, тоді як середньоекспресуючий 5-НТТ поліморфізм S/ L_A і високоекспресуючий 5-НТТ поліморфізм L_A/L_A зустрічається в 1,9 та 2,9 рази рідше, відповідно, саме у дітей з СР.

Наявність алелю S/S або триалельного поліморфізму S_A/S_G і S_A/S_A , L_G/L_G збільшує вірогідність розвитку СР в 2,96 разів (ВШ $2,96 \pm 0,42$ де 95% ДІ, 1,29 – 6,78) ($p = 0,02$). Алель L_A має протективний ефект що до розвитку соматоформних розладів та афективних станів у дітей.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Рекомендовано за результатами проведеного дослідження в лікувально-профілактичних та освітніх закладах сформулювати пропозиції що до покращення епідеміологічної ситуації з дитячою тривогою та депресією в окремій школі та в регіоні в цілому, враховуючи, що РТ найбільш виражена у хлопчиків старшого підліткового віку з сільської місцевості та у тих, хто проживає в повній сім'ї; ОТ достовірно частіше зустрічається у дітей, які проживають у неповній сім'ї, (95% ДІ; 1,6-5,3) ($p < 0,0002$), а також у дітей, які успішні в навчанні (95% ДІ; 0,2 – 3,2) ($p < 0,02$); депресивні розлади мають місце в кожного другого підлітка молодшого віку.

2. Рекомендовано дітей з СР обстежувати на наявність афективних станів на основі впровадження простих доступних для роботи методик, що допоможе лікарям первинної ланки своєчасно виявити соматоформний та афективний розлад і скерувати дитину до дитячого психолога або психотерапевта для своєчасного лікування.

3. Слід враховувати, що у дітей з СР зі сторони ССС і ШКТ переважає виражена тривожність, в той час як СР зі сторони СВС, ШКТ та, особливо, у дітей з БНСР, переважно асоціюються з депресією (38,5 %, 31,7 % та 48,7 %, відповідно), що сприятиме оптимізації і індивідуалізації патогенетичної терапії дітей з СР.

4. Дітям підліткового віку, які є групою ризику що до розвитку СР і афективних станів, слід проводити дослідження рівнів серотоніну і триптофану та поліморфізмів гена-транспортера серотоніну, що дозволить спрогнозувати їх стресостійкість і, відповідно, схильність або резистентність до розвитку афективних розладів: наявність алеллю S/S або триалельного поліморфізму SA/SA, SA/SG, SA/LG, LG/LG є маркерами низької стресостійкості та високої схильності до розвитку афективних станів і СР.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абатуров, О. Є., Борисова, Т. П., & Нікуліна, А. О. (2020). Медикаментозна терапія вегетативної дисфункції у дітей. *Здоровье ребенка*, 15 (1), 42–48. doi: 10.22141/2224-0551.15.1.2020.196757
2. Анопрієнко, О. В. *Посттравматичний стресовий розлад у дітей підліткового віку з зони АТО*. Актуальні питання та перспективи розвитку медичної допомоги і соціальних послуг підліткам та молоді на принципах «дружнього підходу» в Україні, Матеріали III Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю. Київ, 60–61.
3. Антипкін, Ю. Г., Волосовець, О. П., Майданник, О. П., Березенко, В. С., Моїсеєнко, Р. О., Виговська, ... & Абатуров, О. Є. (2018). Стан здоров'я дитячого населення – майбутнє країни (частина 2). *Здоровье ребенка*, 13 (2), 142–152. Взято з http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zd_2018_13_2_3
4. Астапов, В. М., & Гасилина, А. Н. (2013). *Коморбидность тревоги и подростковой депрессивности*. Москва: НОУ ВПО «М ПСУ». ISBN: 978-5-9770-0735-1
5. Балакірєва, О. М., & Павлова, Д. М. *Аналіз факторів впливу на здоров'я та поведінкові практики українських підлітків та молоді*. Актуальні питання та перспективи розвитку медичної допомоги і соціальних послуг підліткам та молоді на принципах «дружнього підходу» в Україні, Матеріали III Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю. Київ, 85–87.
6. Балакірєва, О. М., Рингач, М. О., Левін, Р. Я., Бондар, Т. В., & Сакович, О. Т. (2014). *Здоров'я та поведінкові орієнтації учнівської молоді України: монографія*. Київ: Український інститут соціальних досліджень ім. О. Яременка. ISBN: 966-2931-06-6

7. Безшейко, В. Г. (2016). Терапия тревожных расстройств: современный взгляд на проблему. *Український медичний часопис*, 5 (115), 66–68. Взято з http://nbuv.gov.ua/UJRN/UMCh_2016_5_25
8. Бекетова, Г. В., Мозговая, Г. П., & Бездетко, Н. В. Функциональные гастроинтестинальные расстройства у детей и подростков: патогенетическая сущность, инновационные подходы к терапии. Взгляд педиатра, психолога и клинического фармаколога (клиническая лекция). *Педиатрия. Восточная Европа*, 6 (1), 94–108. Взято с http://nbuv.gov.ua/UJRN/pediseaseu_2018_6_1_10
9. Бекетова, Г. В., Мозговая, Г. П., Солдатова, О. В., Нехаенко, М. И., Горячева, И. П., Алексеенко, Н. В., ... & Бекетова, Н. В. (2020). Распространенность, клинические особенности и прогнозирование течения психосоматической патологии у детей с нарушениями психофизического развития. *Світ медицини та біології*, 1 (71), 7–13. doi: 10.26724/2079-8334-2020-1-71-7-13
10. Белоусова, О. Ю., & Слободянюк, О. Л. (2017). Патологія стравоходу у дітей: основні причини формування і складність діагностики. *Современная педиатрия*, 7 (87), 79–84. Взято с http://nbuv.gov.ua/UJRN/Sped_2017_7_12
11. Бельмер, А. И., Хавкин, Д. В., & Печкуров, С. В. (2018). *Функциональные нарушения органов пищеварения у детей. Принципы диагностики и лечения (в свете Римских критериев IV)*. Москва: ГЭОТАР-Медиа. ISBN 978-5-9704-4313-2
12. Бельмер, С. В., Акопян, А. Н., Ардатская, М. Д., Щиголева, Н. Е., & Калинцева, В. А. (2014). Особенности кишечной моторики и кишечной микрофлоры у детей с синдромом раздраженного кишечника с запором. *Вопросы детской диетологии*, 12 (5), 19–27. Взято с <https://rucont.ru/efd/611596>
13. Беспалов, Ю. И., Беспалова, Л. Ю., Куматаева, Г. У., Мукушева, Е. Д., & Халниязова, С. Ш. (2015). Некоторые виды соматоформных

расстройств и их клинические особенности. *Вестник КазНМУ*, 1, 73–75. Взято с <https://cyberleninka.ru/article/n/nekotorye-vidy-samotofornnyh-rasstroystv-i-ih-klinicheskie-osobennosti>.

14. Беляєва, О. Є., Михайлова, Е. А., Матковська, Т. М., & Мітельов, Д. А. (2019). Особливості сімейних відносин та виховні стратегії в сім'ях підлітків із депресивними розладами. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології*, 13 (3), 9–10. Взято з <http://ijpog.org/downloads/36/5-55.pdf>

15. Бобров А. Е. (2017) Проблема психосоматических соотношений и некоторые методологические вопросы психопатологии. *Социальная и клиническая психиатрия*, 27 (1), 98–103. Взято с <https://cyberleninka.ru/article/n/problema-psihosomaticeskikh-sootnosheniy-i-nekotorye-metodologicheskie-voprosy-psihopatologii>

16. Бохан, Н. А., Иванова, С. А., & Левчук, Л. А. (2013). *Серотониновая система в модуляции депрессивного и аддиктивного поведения*. Томск: Изд-во «Иван Федоров». Взято с <http://www.mental-health.ru/files/edu/monograph/self/002.pdf>

17. Буднік, Т. В. (2019). Важливість корекції вегетативної дисфункції у дітей із розладами сечовипускання, або як підвищити ефективність терапії гіперактивного сечового міхура. *Здоров'я ребенка*, 14 (1), 2–7. doi: 10.22141/2224-0551.14.1.2019.157875

18. Буллер, М. Ф., & Роботько, В. А. (2019). *Методи досліджень та випробування високомолекулярних сполук: навчальний посібник*. Суми: Сумський державний університет. Взято з <https://core.ac.uk/download/pdf/324222651.pdf>

19. Бурчинський, С. Г. (2016). Тривожно-депресивні розлади при неврологічній патології: стратегії і можливості фармакотерапії. *Український медичний часопис*, 5 (115), 69–74. Взято з <https://www.umj.com.ua/article/102481/trevozhno-depressivnye-rasstrojstva-pri-nevrologicheskoy-patologii-strategii-i-vozmozhnosti-farmakoterapii>

20. Бухановська, Т. М., & Кухта, Н. М. (2018). Вплив нейроадаптогенів на процес відновлення функцій нервової системи дитини. *Здоровье ребенка*, 13 (5), 1–3. Взято з <http://www.mif-ua.com/archive/article/46418>
21. Варламова, С. В. (2018). Исследование отдельных клинических форм вегетативной дисфункции у детей. *Академия педагогических идей «Новация»*, 6, 398–410. Взято с <http://akademnova.ru/page/875548>
22. Вейн, М., & Голубев, В. Л. (2003). *Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика*. Москва: Медицинское информационное агенство. ISBN: 5894818087; ISBN-13(EAN): 9785894818085
23. Волкова, И. В. (2019). Особенности иммунной системы у детей 8-14 лет с соматоформной дисфункцией вегетативной нервной системы, часто болеющих рекуррентной инфекцией. *International Journal of Medicine and Psychology*, 2 (4), 39–42. Взято с <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=39186181>
24. Волосовець, О. П., & Каруліна, Ю. В. (2019). Дослідження вегетативного гомеостазу у дітей з вегетативною дисфункцією та порушенням моторної функції верхнього відділу травного каналу. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології*, 13 (3), 17. Взято з <http://ijpog.org/downloads/36/5-55.pdf>
25. Волошин, П. В., Марута, Н. О., Шестопалова, Л.Ф., Лінський, В. І., Підкоритов, В. С., Ліпатов, І. І., ... & Заворотний, В. І. (2014). *Діагностика, терапія та профілактика медико-психологічних наслідків бойових дій в сучасних умовах. Методичні рекомендації*. Харків. Взято з <http://www.health-loda.gov.ua/files/met.recom..pdf>
26. Гнатейко, О. З., Личковська, О. Л. (2014). Біологічні, психоемоційні та психосоціальні чинники формування гастродуоденальної патології у дітей. *Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии*, 6 (1), 20. Взято з <http://ijpog.org/downloads/13/4-90.pdf>
27. Голубчиков, М. В., Заболотько, В. М., Кравчук, Н. Г., Стешенко, І. Є., Руденко, Н. Г., Сазонова, І. Д., & Великдан, В. І. (2017). Показники

здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я в Україні за 2015-2016 роки. Довідник МОЗ України.

28. Гунас, В. І. (2019). *Регіональні особливості пальцевої і долонної дерматогліфіки та їх зв'язок із показниками особливостей особистості практично здорових чоловіків України*. (Дис. д-ра філософії). Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, Вінниця. Взято з https://www.vnmu.edu.ua/downloads/oc/6/anotacia_Gunas.pdf

29. Денисова, М. Ф., Музика, Н. М., Горбань, Н. Е., & Букулова, Н. Ю. (2019). Підліткова агресія – можливі чинники та фактори ризику. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології*, 13 (3), 21. DOI: 10.22141/2224-0551.15.4.2020.208471

30. Дерманова, И. Б. (Ред.). (2002). *Опросник исследования тревожности у старших подростков и юношей (Ч.Д. Спилбергер, адаптация А.Д. Андреева)*. Диагностика эмоционально-нравственного развития. (с. 75–80). СПб.

31. Драчук, Т. Э., Драчук, Л. А., & Пешикова, М. В. (2015). Профилактика тревожных расстройств у детей в условиях психотерапевтического кабинета детской поликлиники. *Педиатрический вестник Южного Урала*, 2, 24–28. Взято з <https://cyberleninka.ru/article/n/profilaktika-trevozhnyh-rasstroystv-u-detey-v-usloviyah-psihoterapevticheskogo-kabineta-detskoj-polikliniki/viewer>

32. Дудник, В. М., & Руденко, Г. М. (2018). Оцінка якості життя дітей з хронічною гастродуоденальною патологією. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства і гінекології*, 12 (3), 33. Взято з <http://ijpog.org/downloads/32/4.pdf>

33. Єсипова, С. І., Дмитришин, Б. Я., Бовкун, О. А., & Дмитришин, О. А. (2018). Педіатричні критерії Риму IV: зміни та порівняння з Римськими

критеріями III. *Семейная медицина*, 1, 20–23. Взято з http://nbuv.gov.ua/UJRN/simmed_2018_1_5

34. Заваденко, Н. Н., Нестеровский, Ю. Е., Хондкарян, Г. Ш., Шипилова, Е. М., & Холин, А. А. (2015). *Первичные головные боли у детей и подростков. Учебно-методическое пособие*. Москва: ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России. ISBN 978-5-9986-0212-2

35. Заваденко, Н. Н., Симашкова, Н. В., Вакула, И. Н., Суворинова, Н. Ю., Балакирева, Е. Е., & Лобачева, М. В. (2015). Современные возможности фармакотерапии тревожных расстройств у детей и подростков. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 115 (11), 33–39. DOI:10.17116/jnevro201511511133-39

36. Зайцева, О. И., Колодяжная, Т. А., & Эверт, Л. С. (2017). Некоторые клеточно-молекулярные аспекты формирования хронической головной боли напряжения у детей. *Электронный научный журнал «Современные проблемы науки и образования»*, 5, 197. Взято с <https://www.science-education.ru/pdf/2017/5/27081.pdf>

37. Звягінцева, Т. Д., & Гріднева, С. В. (2016). Синдром подразненого кишечника: сучасні аспекти патогенезу і тактика лікування. *Сучасна гастроентерологія*, 5 (91), 88–94. Взято з http://nbuv.gov.ua/UJRN/SGastro_2016_5_14

38. Зінченко, О. М. (2020). Динаміка показників захворюваності на невротичні, пов'язані із стресом та соматоформні розлади у сільського населення України. *Психіатрія, неврологія та медична психологія*, 13, 43–48. DOI: <https://doi.org/10.26565/2312-5675-2020-13-06>

39. Иванец, Н. Н., Кинкулькина, М. А., Тихонова, Ю. Г., Авдеева, Т. И., Рагимов, А. А., Дашкова, Н. Г., ... & Орлов, С. В. (2016). Связь между полиморфизмом 5-HTTLPR гена транспортера серотонина и эффективностью и переносимостью селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 116 (2), 46–51. doi: 10.17116/jnevro20161162146-51

40. Иванова, С. А., Шмиголь, М. В., Сандый-оол, А. В., Левчук, Л. А., Гаврилова, В. А., & Белокрылова, М. Ф. (2011). Полиморфизм генов серотонинергической системы у детей и подростков тывинской популяции с расстройствами поведения. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*, 1 (64), 41–44. Взято с <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16158312>
41. Ивкина, С. С., Зарянкина, А. И., & Бубневич, Т. Е. (2018). *Синдром вегетативной дисфункции: учеб.-метод. пособие для студентов 4-б-х курсов всех факультетов учреждений высшего медицинского образования, врачей-интернов, слушателей курсов повышения квалификации и переподготовки, ординаторов детских стационаров*. Гомель: Гом ГМУ. ISBN 978-985-588-066-1
42. Искакова, У. Б., Абишева, З. С., Журунова, М. С., Жетписбаева, Г. Д., & Исмагулова, Т. М. (2016). Ситуативная тревожность и психоэмоциональное состояние студентов во время рубежного контроля. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*, 11 (5), 900–902. Взято с <https://www.applied-research.ru/ru/article/view?id=10555>
43. Искакова, У. Б., Абишева, З. С., Журунова, М. С., Жетписбаева, Г. Д., & Исмагулова, Т. М. (2016). Ситуативная тревожность и психоэмоциональное состояние студентов во время рубежного контроля. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*, 11 (5), 900–902. Взято с <https://www.applied-research.ru/ru/article/view?id=10555>
44. Каруліна, Ю. В. (2020). Порухення моторної функції верхнього відділу травного каналу у дітей з вегетативною дисфункцією. *Здоровье ребенка*, 15 (1), 27–33. doi: <http://dx.doi.org/10.22141/2224-0551.15.1.2020.196752>
45. Катилев, А. В., Зайков, С. В., & Булат, Л. М. (2016). Психогенные расстройства дыхания у детей. *Дитячий лікар*, 1 (46), 26–33. Взято з <https://d-l.com.ua/ru/archive/2016/1%2846%29/pages-26-33/psihogennye-rasstroystva-dyhaniya-u-detey>

46. Квашнина, Л. В., Игнатова, Т. Б., & Майдан, И. С. (2019). Своевременная коррекция нарушений вегетативного гомеостаза – профилактика развития артериальной гипертензии у детей. *Современная педиатрия*, 1 (97), 102–110. Doi: 10.15574/SP.2019.97.102
47. Квашніна, Л. В. (2020). Лікування головного болю напруження в дітей: плюси та мінуси існуючих методів. *Здоровье ребенка*, 15 (1), 67–72. Взято з <http://www.mif-ua.com/archive/article/48834>
48. Ковальчук, П. В., Катілов, О. В., Паненко, С. О., & Лайко, Л. І. (2018). Сучасні підходи до діагностики та лікування мігрені у дітей. *Дитячий лікар*, 2 (59), 5–15. Взято з <https://d-l.com.ua/ua/archive/2018/2%2859%29/pages-5-15/suchasni-pidhodi-do-diagnostiki-ta-likuvannya-migreni-u-ditey>
49. Козлова, А. С., Лебедь, Т. Л., Барташ, В. А., & Мельнов, С. Б. (2015). Полиморфизм генов, ассоциированных с серотонин-дофаминергической системой, у спортсменов-единоборцев. *Экологический Вестник*, 4 (34), 49–55. Взято с <https://elib.bsu.by/handle/123456789/164315>
50. Колесник, М. (2019). Тривога та депресія очима фахівців різних спеціальностей. *Український медичний часопис*, 5 (1), 45–49. Взято з http://nbuv.gov.ua/UJRN/UMCh_2019_5%281%29__14
51. Коляда, В. С. (2016). *Молодіжна політика в сфері збереження здоров'я молоді*. Актуальні питання та перспективи розвитку медичної допомоги і соціальних послуг підліткам та молоді на принципах «дружнього підходу» в Україні, Матеріали III Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю. Київ, 17–19.
52. Кравцова, Н. А., Катасонова, А. В., Довженко, А. Ю., Днісова, В. А., & Рабовалюк, Л. Н. (2013). Факторы и механизмы развития психосоматических расстройств. *Тихоокеанский медицинский журнал*, 4, 48–55. Взято с <https://www.tmj-vgmu.ru/jour/article/view/745>
53. Крючко, Т. А., Кайдашев, И. П., Пилипенко, О. А., Остапенко, В. П., & Коленко, И. А. (2014). Влияние полиморфизма генов регуляторных

белков PPAR γ 2 на проявления метаболического синдрома у детей и подростков с неалкогольной жировой болезнью печени и экзогенно-конституциональным ожирением. *Georgian medical news*, 4 (229), 66–73. Взято с <http://elib.umsa.edu.ua/jspui/handle/umsa/850>

54. Кузнецова, Е. А. (2014). Эмоциональные особенности подростков с различными соматоформными вегетативными дисфункциями. Вестник ЮУрГУ. *Серия Психология*, 7 (2), 100–107. Взято с <https://vestnik.susu.ru/psychology/article/view/2183>

55. Кутько, И. И., Панченко, О. А., & Линева, А. Н. (2015). Психосоматические расстройства в общей практике. *Український медичний часопис*, 5 (109), 42–44. Взято с http://nbuv.gov.ua/UJRN/UMCh_2015_5_15

56. Лебедева, Е. Р., Осипова, В. В., Табеева, Г. Р., & Олесен, Ес. (2014). Критерии диагностики основных видов первичных головных болей согласно новым изменениям в Международной классификации головных болей (МКГБ), версия 3 бета, 2013. *Уральский медицинский журнал*, 3 (117), 5–8. Взято с http://europeasia.ru/netcat_files/userfiles/upload/Criteria%20for%20the%20diagnosis%20of%20primary%20headaches.pdf

57. Левчук, Л. А., Шмиголь, М. В., & Иванова, С. А. (2012). Серотонинергическая система в патогенезе и терапии депрессивных расстройств (Обзор литературы). *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*, 2 (71), 75–79. Взято с <https://elibrary.ru/item.asp?id=17706941>

58. Лисиця, Ю. М. (2018). Частота афективних розладів у підлітків Подільського регіону України. *Перинатология и педиатрия*, 4, 106–111. Взято з http://nbuv.gov.ua/UJRN/perynatology_2018_4_21

59. Лисиця, Ю. М., Булат, Л. М., Пипа, Л. В., Свістільник, Р. В., Філик А. В. (2019). Клінічні маски соматоформних розладів шлунково-кишкового тракту та сечовидільної системи у дітей, асоційованих з афективними станами. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 23 (3), 439–447. Взято з http://nbuv.gov.ua/UJRN/vvnmu_2019_23_3_19

60. Лисиця, Ю. М., Пипа, Л. В., Свістільник, Р. В., & Одарчук, І. В. (2019). Клінічні «маски» соматоформних розладів кардіореспіраторної системи і больових та неспецифічних соматоформних розладів, асоційованих з афективними станами, у дітей. *Сучасна педіатрія. Україна*, 8 (104), 33–40. Взято з <http://mpu.med-expert.com.ua/article/view/SP.2019.104.33>
61. Мазаева, Н. А., Кравченко, Н. Е., & Зикеев, С. А. (2016). Незавершенные суицидальные попытки у подростков. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*, 116 (4), 44–49. DOI:10.17116/jnevro20161163244-49
62. Майданник, В. Г. Римські критерії IV (2016): що нового? *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології*, 10 (1), 8–18. Взято з <http://euap.org.ua/wp-content/uploads/2017/09/rome-iv.pdf>
63. Майданник, В. Г., Мітюряєва-Корнійко, І. О., Кухта, Н. М., & Гнилоскуренко, Г. В. (2017). *Вегетативні дисфункції у дітей. Пароксизмальна вегетативна недостатність*. Київ: Логос. Взято з <https://library.gov.ua/vegetatyvni-dysfunktsiyi-u-ditej-paroksyzmalna-vegetatyvna-nedostatnist/>
64. Макарова, Е. Г. (2017). Функциональные расстройства органов пищеварения у детей: отдаленные последствия и современные возможности предупреждения и коррекции. *Педиатрическая фармакология*, 14 (5), 392–399. Doi: 10.15690/pf.v 14i5.1788
65. Маракуншин, Д. І. (2015). Вміст дофаміну, норадреналіну та їх попередника діоксифенілаланіну у головному мозку щурів при тривалому впливі оксиетильованих нонілфенолів та їх похідних. *Acta medica Leopoliensia*, 21 (2), 59–62. Взято з http://nbuv.gov.ua/UJRN/Lmch_2015_21_2_13
66. Марушко, Т. В., Гляделова, Н. П., & Тараненко, Т. В. (2017). Синдром циклічного блювання: питання профілактики, діагностики та лікування. *Журнал «Здоровье ребенка»*, 12 (8). Взято з <http://www.mif-ua.com/archive/article/45470>

67. Марценковський, Д. І. (2020). Клінічний поліморфізм та коморбідність психічних розладів у дітей та підлітків, що постраждали від гібридної війни на сході України. *Архів психіатрії*, 23 (2), 91–95. Взято з http://nbuv.gov.ua/UJRN/apsuh_2017_23_2_4

68. Марценковський, І. А., Напреєнко, О. К., Логановський, К. М., & Сиропятов, О. А. (2013). *Депресії у дитячому та підлітковому віці*. (с. 565–599). В Напреєнко, О. К. (Ред.). *Нециркулярні депресії: монографія*. Київ: Софія-А. ISBN: 978-617-7031-16-0

69. Масік, О. В., Пипа, Л. В., & Лисиця, Ю. М. (2016). Особливості клінічної картини психосоматичних розладів у підлітків. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 20 (2), 390–393.

70. Матковський, Т. М. (2016). *Сучасні погляди на розвиток депресивних розладів у підлітків та молоді*. Актуальні питання та перспективи розвитку медичної допомоги і соціальних послуг підліткам та молоді на принципах «дружнього підходу» в Україні. Матеріали III Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю. Київ, 43–45.

71. Мешкова, О. М. (2016). *Робота з групами ризику та уразливими групами підлітків в умовах КДМ: досвід України*. Актуальні питання та перспективи розвитку медичної допомоги і соціальних послуг підліткам та молоді на принципах «дружнього підходу» в Україні. Матеріали III Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю. Київ, 13–16.

72. Мироманова, Н. А., & Баранчугова, Т. С. (2012). *Асоціація генетических полиморфизмов IL-4 (C598T) и TNFα (G-308A) у детей с тяжелым течением гриппа*. *Инфекционные болезни у детей: диагностика, лечение и профилактика*. Материалы Всероссийского ежегодного конгресса. Санкт-Петербург, 92-93.

73. Митюряева, И. А., Майданник, В. Г., & Демчук, С. М. (2018). *Оценка эффективности и безопасности использования нового комплексного*

подхода лечения различных клинических форм энуреза у детей. *Педиатрия. Восточная Европа*, 6 (2), 335–348 https://www.olfa.ua/admin/files/products/noofen/mituryeva_2018-ilovepdf-compressed.pdf

74. Михайлова, Е. А., Матковская, Т. Н., Мителев, Д. А., Михановская, Н. Г., & Беяева, Е. Э. (2019). Социальный аспект педиатрии: профилактика депрессивного расстройства поведения у детей школьного возраста. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології*, 13 (3), 36.

75. Михайлова, Э. А., Проскурина, Т. Ю., Багацкая, Н. В., Мителев, Д. А., Матковская, Т. Н. & Решетовская, Н. Е. (2015). Депрессия у подростков (клинико-возрастной, нейрокогнитивный, генетический аспекты). *Український вісник психоневрології*, 23, 2 (83), 75–78. Взято з <http://repo.knmu.edu.ua/bitstream/123456789/11545/1/3b7f947f732315275d53b410f3d554e8.pdf>

76. Місюра, О. М., Потаскалова, В. С., & Хайтович, М. В. (2017). Цефалгія та особливості поведінки учнів гімназії: результати факторного аналізу. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства і гінекології*, 11 (3), 37.

77. Міхеєва, Т. М., Нечитайло, Д. Ю., Понюк, В. В., & Фоміна, Т. П. (2018). Особливості вегетативного стану та рівня артеріального тиску в дітей із хронічною гастродуоденальною патологією. *Запорозький медичинський журнал*, 20 (5), 651–654. Взято з http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zmzh_2018_20_5_11

78. МОЗ України. (2018). Щорічний звіт про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2017 рік. ДУ «УІСД МОЗ України». Київ: Медінформ. Взято з <https://library.gov.ua/shhorichna-dopovid-pro-stan-zdorov-ya-naselennya-sanitarno-epidemichnu-sytuatsiyu-ta-rezultaty-diyalnosti-systemy-ohorony-zdorov-ya-ukrayiny-2017-rik/>

79. Морозов, С. Л. (2013). Современные представления о нейрогенной дисфункции мочевого пузыря. *Российский вестник*

перинатологии и педиатрии, 4, 24–29. Взято з <https://cyberleninka.ru/article/n/sovremennye-predstavleniya-o-neurogennoy-disfunktsii-mochevogo-puzuzya>

80. Москалюк, І. І. (2013). Генетичні та нейрогуморальні особливості різних типів синдрому подразненого кишечника у хворих на токсичні форми зобу. *Клінічна та експериментальна патологія*, XII, 2 (44), 130–135. Взято з <http://dspace.bsmu.edu.ua/bitstream/123456789/13686/1/130.pdf>

81. Мостова, О. П. (2017). Алгоритми виявлення і організації допомоги при розладах психіки і поведінки у дітей. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства і гінекології*, 11 (3), 44. Взято з <http://ijpog.org/downloads/28/Binder4.pdf>

82. Мургіна, М. М. (2017). *Клініко-діагностичні особливості перебігу сепсису у дітей*. (Дис. канд. мед. наук). Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, Вінниця. Взято з https://www.vnmu.edu.ua/downloads/other/aref_Murgina.pdf

83. Нагорнова, А. Ю. (Ред.). (2016). *Психолого-педагогические особенности семьи XXI века: монография*. Взято з <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=25404250>

84. Невоя, М. В., Пипа, Л. В., & Свістільник, Р. В. (2019). Дисфункціональні розлади дихання у дітей. Сучасний стан проблеми та значення в клінічній практиці. *Вісник Вінницького національного медичного університету*, 23 (3), 535–544. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2019-23(3)-33

85. Нечитайло, Ю. М., Ковтюк, Н. І., & Понюк, В. В. (2017). Особливості показників якості життя у дітей з мігренню та головним болем напруги. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства і гінекології*, 11 (3), 45. Взято з <http://www.pcongress.org.ua/download/2017.pdf>

86. Овчаренко, Л. С., Шелудько, Д. Н., & Вертегел, А. А. (2017). Взаимосвязь показателей активности регуляторных систем и состояния вегетативной нервной системы у детей с рекуррентными заболеваниями респираторного тракта. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства і*

<http://www.pcongress.org.ua/download/2017.pdf>

87. Олейчик, И. В., Копейко, Г. И., & Баранов, П. А. (2013). Особенности суицидального поведения при различных типах юношеских эндогенных депрессий. *Современная терапия в психиатрии и неврологии*, 1, 5–11. Взято с <https://cyberleninka.ru/article/n/osobennosti-suitsidalnogo-povedeniya-pri-razlichnyh-tipah-yunosheskih-endogennyh-depressiy>

88. Орос, М. М. (2018, Травень 29). Статеві особливості тривоги. *Медична газета «Здоров'я України 21 століття»*, 9 (430), 53. Взято з https://health-ua.com/newspaper/med_gaz_zu/37182-medichna-gazeta-zdorovya-ukrani-21-storchchya--9-430-traven-2018-r

89. Павліченко, А. Р. (2013). Вегетативна дисфункція у дітей як психосоматичний розлад з депресивним компонентом. *Український науково-медичний молодіжний журнал*, 1, 93–95. Взято з http://nbuv.gov.ua/UJRN/Unmmj_2013_1_26

90. Павловский, Л. Л. (2017, Травень 10). Римские критерии IV: особенности диагностики, клиники и лечения синдрома раздраженного кишечника. *Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя»*, 7 (404), 18–19.

91. Палій, І. Г. (2013). Функціональна диспепсія: сучасні уявлення про механізми виникнення й тактику ведення пацієнтів. *Практикуючий лікар*, 3, 25–30. Взято з http://nbuv.gov.ua/UJRN/PraktLik_2013_3_8

92. Панков, Д. Д., Неудахин, Е. В., & Морено, И. Г. (2010). *Соматоформные расстройства и вегетососудистая дистония у детей и подростков*. Москва.

93. Пархоменко, Л. К. (2016). *Стан здоров'я підлітків України за підсумками 2014-2015 років*. Актуальні питання та перспективи розвитку медичної допомоги і соціальних послуг підліткам та молоді на принципах «дружнього підходу» в Україні, Матеріали III-ьої Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю. Київ.

94. Пат. на корисну модель №113918 Україна, МПК А61С, А61В, G09В. Спосіб диференційної діагностики запальних і функціональних розладів кишечника у дітей / Лисиця Ю. М.; заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. – №76299; заявл. 27.02.2017; опубл. 25.01.2018, Бюл. № 4.

95. Пересипкіна, Т. В. (2015). Тенденції змін у стані здоров'я міських юнаків за даними ретроспективного аналізу. *Современная педиатрия*, 4 (68), 45–47. Взято з http://nbuv.gov.ua/UJRN/Sped_2015_4_11

96. Петьков, В. А. (2015). Психологічні особливості впливу стресу на загальний розвиток дитини. *Освіта та розвиток обдарованої особистості*, 6 (37), 33–36. Взято з http://nbuv.gov.ua/UJRN/Otros_2015_6_10

97. Печкуров, Д. В., Алленова, Ю. Е., & Тяжева, А. А. (2016). Содержание интерлейкина-1 в желудочной слизи у детей с функциональной диспепсией. *Вопросы детской диетологии*, 14 (2), 29–31. DOI: 10.20953/1727-5784-2016-2-29-31

98. Пилягина, Г. Я. (2013). Когнитивно-эмоциональный дефицит и когнитивно-эмоциональный дисбаланс в личностном развитии, формировании психической патологии и патогенезе саморазрушающего поведения. *Суицидология*, 4 (13), 10–16. Взято с <https://cyberleninka.ru/article/n/kognitivno-emotsionalnyy-defitsit-i-kognitivno-emotsionalnyy-disbalans-v-lichnostnom-razvitii-formirovani-psihicheskoy-patologii-i>

99. Пипа, Л. В., Римша, С. В., Свістільнік, Р. В., & Лисиця, Ю. М. (2014). Депресія і пов'язана з нею суїцидальна поведінка у дітей та підлітків, сучасні уявлення і стан проблеми (частина 1). *Здоровье ребенка*, 6 (57), 92–99. Взято з http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zd_2014_6_17

100. Пипа, Л. В., Лисиця, Ю. М., & Свістільнік, Р. В. (2015). Соматоформні (психосоматичні) розлади у дітей. Актуальність проблеми в сучасній педіатричній практиці (частина 1). *Современная педиатрия*, 2 (66), 123–128.

101. Пипа, Л. В., Лисиця, Ю. М., & Свістільнік, Р. В. (2015). Соматоформні (психосоматичні) розлади у дітей. Актуальність проблеми в сучасній педіатричній практиці (частина 2). *Современная педиатрия*, 4 (68), 135–139. Взято з http://nbuv.gov.ua/UJRN/Sped_2015_4_30
102. Пипа, Л.В., Лисиця, Ю. М., & Філик, А. В. (2015). *Психоемоційний стан вихованців школи-інтернату підліткового віку*. Актуальні проблеми педіатрії: головні питання розвитку галузі : XI Конгрес педіатрів України. Київ, 75.
103. Пипа, Л.В. & Лисиця, Ю. М. (2016). *Роль кафедри педіатрії ФПО ВНМУ ім. М.І. Пирогова у вирішенні питань здоров'я дітей підліткового віку на Хмельниччині*. Актуальні питання та перспективи розвитку медичної допомоги і соціальних послуг підліткам та молоді на принципах «дружнього підходу» в Україні : III-я Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю. Київ, 29.
104. Пипа, Л. В., Лисиця, Ю. М., Пілюйко, Н. В., Філик, А. В., Томіч, І. В., Колесник, І. В., & Тарнавський, Ю. О. (2017). Комплексний підхід до раннього виявлення тривожних станів у дітей підліткового віку. *Перинатология и педиатрия*, 3, 87–92. Взято з http://nbuv.gov.ua/UJRN/perynatology_2017_3_19
105. Пипа, Л. В., Свістільнік, Р. В., Бекетова, Г. В., Московко, Г. С., & Лисиця, Ю. М. (2017). Современные аспекты диагностики и лечения мигрени у детей. *Педиатрия. Восточная Европа*, 5 (3), 317–330. Взято с <https://elibrary.ru/item.asp?id=30304895>
106. Пипа, Л. В., Свістільнік, Р. В., Московко, С. П., Руда, В. І., & Лисиця, Ю. М. (2017). Клініко-імунологічна характеристика мігрені та епізодичних синдромів, що можуть бути асоційовані з мігренню, у дітей Хмельницької області на основі ретроспективного дослідження. *Міжнародний неврологічний журнал*, 6 (92), 27–32.
107. Пипа, Л. В., Свістільнік, Р. В., Бекетова, Г. В., Московко, Г. С., Лисиця, Ю. М., & Поліщук, В. А. (2018). *Первинний головний біль та*

епізодичні синдроми, які можуть бути асоційовані з мігренню. Клініка, діагностика, лікування з позиції доказової медицини: посібник для лікарів-інтернів та слухачів закл. (ф-тів) післядипломної освіти. Нац. мед. акад. післядиплом. освіти ім. П. Л. Шупика, Вінниц. нац. мед. ун-т ім. М.І. Пирогова. Вінниця: Нілан. ISBN 978-966-924-796-4

108. Пыпа, Л. В., Свистильник, Р. В., Лисица, Ю. Н., Романчук, К. Ю., & Одарчук, И. В. (2019). Клинико-эпидемиологическая характеристика серозных менингитов у детей Хмельницкой области (Подольский регион, Украина): четырнадцатилетнее эпидемиологическое наблюдение. *Журнал Инфектологии*, 11 (1), 41–45. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2019-11-1-41-45>

109. Пыпа, Л. В., Лисица, Ю. Н., Свистильник, Р. В., & Синчук, Н. И. (2020). Ассоциация полиморфизма 5-HTTLPR гена-переносчика серотонина с развитием соматоформного расстройства у детей. *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология*, 11 (3), 465–479.

110. Пілюйко, Н. В., Мургіна, М. М., Лисиця, Ю. М., & Заморока В. М. (2015). *Показники психічної стійкості та процесів виснажливості підлітків з сімейною депривацією. Актуальні проблеми педіатрії: головні питання розвитку галузі : XI Конгрес педіатрів України. Київ, 76.*

111. Понятишин, А. Е., Пальчик, А. Б., Приворотская, В. В., & Глебовская, О. И. (2016). Эквиваленты мигрени у детей. Периодические синдромы детского возраста. Обзор литературы и собственные клинические наблюдения. *Русский журнал детской неврологии*, 11 (3), 38–48. <https://doi.org/10.17650/2073-8803-2016-11-3-38-48>

112. Починок, Т. В., Васюкова, М. М., & Казакова, Л. М. (2019). Стан здоров'я дітей середнього шкільного віку м. Києва в залежності від шкільного навантаження. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології*, 13 (3), 41–42. Взято з <http://ijpog.org/downloads/36/5-55.pdf>

113. Прокопьева, М. Л., Винокуров, Е. В., & Собенников, В. С. (2014). Клинические и клинико-психологические особенности соматизированных

депрессий. *Бюллетень ВСНЦ СО РАМН*, 5 (99), 20–23. Взято с https://www.actabiomedica.ru/jour/article/view/1804?locale=ru_RU#

114. Пушкарьова, Т. (2017). *Медицина психологія та психотерапія в педіатрії: сучасні виклики*. Актуальні питання психосоматики, медичної психології та психотерапії в психіатрії, Матеріали Наукового симпозиуму. Український медичний часопис, 5 (121), 72–73. Взято з <https://www.umj.com.ua/article/magazine/121>

115. Ракицкая, Е. В. (2014). *Клинико-патогенетические особенности состояния здоровья подростков с синдромом вегетативной дисфункции*. (Дис. д-ра мед. наук). Дальневосточ. гос. мед. ун-т., Хабаровск. Взято с <http://medical-diss.com/medicina/kliniko-patogeneticheskie-osobennosti-sostoyaniya-zdorovya-podrostkov-s-sindromom-vegetativnoy-disfunktsii>

116. Римша, С. В., Пипа Л.В., Свістільнік, Р. В., & Лисиця, Ю. М. (2014). Депресія і пов'язана з нею суїцидальна поведінка у дітей та підлітків, сучасні уявлення і стан проблеми (частина 2). *Здоровье ребенка*, 7 (58), 66–70. Взято з <http://www.mif-ua.com/archive/article/39723>

117. Родионова, А. Н., Долгих, В. В., Колесникова, Л. И., & Рычкова, Л. В. (2014). Факторы риска и структура психосоматических расстройств у высокоинтеллектуальных школьников. *Международный журнал экспериментального образования*, 1-2, 90–95. Взято с <https://elibrary.ru/item.asp?id=21075049>

118. Сабирова, Е. З., Барский, Ф. И., Белова, А. П., & Малых, С. Б. (2011). Адаптация русскоязычной версии опросника депрессивности детей (CDI). *Вестник КРСУ*, 11 (8), 7–17. Взято с <http://vestnik.krsu.edu.kg/archive/111/4889>

119. Семікіна, О. Є., Федченко, В. Ю., Явдак, І. О., Череднякова, О. С., & Волкова, С. О. (2020). Особливості емоційного стану у внутрішньо переміщених осіб. *Психіатрія, наркологія*, 13, 23–28. DOI: 10.26565/2312-5675-2020-13-03

120. Сенаторова, А. С., Гончарь, М. А., Санина, И. А., Оникиенко, А. Л., Чайченко, Т. В., Страшок, А. И., & Цымбал, В. Н. (2013). Удлинение интервала QT как предиктор внезапных кардиологических событий (данные скринингового исследования школьников). *Таврический медико-биологический вестник*, 16 (3), 141–144. Взято с <http://dspace.nbuv.gov.ua/bitstream/handle/123456789/74728/41-Senatorova.pdf?sequence=1>

121. Сидоров, П. И. (2015). Экология ментальных эпидемий. *Экология человека*, 6, 33–49. Взято с <https://cyberleninka.ru/article/n/ekologiya-mentalnyh-epidemiya>

122. Синоверська, О. Б. & Осадець, Н. Б. (2019). Психоемоційний стан школярів в кінці навчального року. *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства та гінекології*, 13 (3), 47. Взято з <http://ijpog.org/downloads/36/5-55.pdf>

123. Ситкин, С. И. (2014). Воспаление, микробиота, висцеральная гиперчувствительность – новые и «старые» терапевтические мишени при синдроме раздраженного кишечника. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*, 3, 43–52. Взято с <https://elibrary.ru/item.asp?id=21604547>

124. Сірчак, Є. С. (2016, Вересень). Функціональна диспепсія у призмі Римських критеріїв IV. *Газета Здоров'я України. Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»*, 3 (41). Взято з <https://health-ua.com/article/4316-funktionalna-dispepsya--uprizm-rimskih-kriteriv-V>

125. Скобенко, О. В. (2013). *Діагностика та диференційована корекція порушень терморегуляції у дітей молодшого шкільного віку з вегетативною дисфункцією*. (Дис. канд. мед. наук). ДУ «Ін-т педіатрії, акушерства і гінекології Нац. акад. мед. наук України», Київ.

126. Сова, С. Г. (2013). Вегетативные дисфункции как соматический аспект тревожно-депрессивного расстройства. *Здоров'я України*, 18 (319), 18–19. Взято с https://health-ua.com/pics/pdf/ZU_2013_18/18-19.pdf
127. Страшок, Л. А. (2016). *Медико-социальные аспекты абдоминальной боли в подростковом возрасте*. Актуальні питання та перспективи розвитку медичної допомоги і соціальних послуг підліткам та молоді на принципах «дружнього підходу» в Україні, Матеріали III-ьої Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, м. Київ, 29 листопада – 1 грудня 2016 р. (с. 37). Київ.
128. Терещенко, С. Ю., Лаптева, Л. В., Горбачева, Н. Н., & Васильева, Л. В. (2014). Коморбидность рецидивирующих болей в животе у подростков. *Российский журнал боли*, 1 (42), 94–95. Взято с <https://elibrary.ru/item.asp?id=23863087>
129. Ткачева, Е. С., Медведева, Л. А., & Чурюканов, М. В. (2016). Сравнительная оценка уровня серотонина и катехоламинов в сыворотке крови у пациентов с хронической головной болью напряжения и тревожно-депрессивным расстройством. *Российский журнал боли*, 3–4 (51), 16–20. Взято с <https://elibrary.ru/item.asp?id=28848820>
130. Укр. ін-т стратег. дослідж. МОЗ України. (2017). Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідемічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України. 2016 рік: доповідь для керівників і спеціалістів органів законодавчої та виконавчої влади усіх рівнів, організаторів охорони здоров'я, науковців, лікарів, громадськості. Київ: Коломіцин В. Ю.
131. Хайтович, М. Б. (2017, Березень). Синдром циклічного блювання: сучасні напрями патогенетичної терапії. *Здоров'я України. Тематичний номер «Педіатрія»*, 1 (40). Взято з <https://health-ua.com/article/25678-sindrom-tciklchnogo-blyuvannya-suchasnnapryami-patogenetichno-terap>
132. Хільчевська, В. С., & Андрійчук, Т. Р. (2019). Аналіз супутньої патології у дітей з синдромом подразненого кишечника. *Міжнародний*

журнал педіатрії, акушерства та гінекології, 13 (3), 51–52. Взято з <http://ijpog.org/downloads/36/5-55.pdf>

133. Хоменко, В. Є. (2017). Сучасні технології медичної освіти на прикладі викладання теми «Функціональні гастроінтестинальні розлади у дітей». *Міжнародний журнал педіатрії, акушерства і гінекології*, 11 (3), 62–63. Взято з <http://ijpog.org/downloads/28/Binder4.pdf>

134. Чабан, О., Пинчук, И., Хаустова, Е., Боро, М., Москаленко-Моспаненко, Е., Олейник, А., & Франкова, И. (2015). *Пережить потрясение: помощь при стрессовых и послестрессовых расстройствах*. Харьков: Изд.-во «С.А.М.». Взято с https://www.olfa.ua/admin/files/products/adaptol/book_preview_peregit_potrysenie.pdf

135. Чижова, А. И. (2012). Клинико-психологические аспекты патогенеза соматоформных расстройств. *Вестник психиатрии и психологии Чувашии*, 8, 110–122. Взято с <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-psihologicheskie-aspekty-patogeneza-somatoformnyh-rasstroystv/viewer>

136. Чутко, Л. С., Корнишина, Т. Л., Сурушкина, С. Ю., Яковенко, Е. А., Анисимова, Т. И., & Волов, М. Б. (2018). Синдром вегетативной дисфункции у детей и подростков. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*, 118 (1), 43–49. doi.org/10.17116/jnevro20181181143-49

137. Шадрин, О. Г. (2016). Сучасні підходи до лікування та діагностики гастроєзофагальної рефлюксної хвороби у дітей. *Здоров'я України. Тематичний номер «Гастроентерологія, гепатологія, колопроктологія»*, 3 (14), 26–27. Взято з <https://health-ua.com/article/4328-suchasn-pdhodi-dodagnostiki-talkuvannya-gastroezofagealno-reflyuksno-hvorob>

138. Шевцова, Г. Е., Медведев, Л. А., Загорулько, О. И., Гнездилов, А. В. (2014). Анализ содержания сывороточного серотонина у пациентов с хроническими формами головных болей. *Российский журнал боли*, 1 (42), 22–23. Взято с <https://elibrary.ru/item.asp?id=23862999>

139. Юрценюк О. С. (2020). Поширеність та комплексне лікування невротичних, пов'язаних зі стресом та соматоформних розладів у студентів

різних курсів та спеціальностей навчання. *Психіатрія, неврологія та медична психологія*, 1, 49–54. DOI: 10.26565/2312-5675-2020-13-07

140. Agarwal, V., Srivastava, C., & Sitholey, P. (2019). Clinical Practice Guidelines for the management of Somatoform Disorders in Children and Adolescents. *Indian J. Psychiatry*, 61 (2), 241–246. doi: 10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_494_18

141. Alexander, B. T., & Intapad, S. (2013). Activation of the sympathetic nervous system, is it key to the development origins of enhanced cardiovascular risk? *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.*, 305 (5), 281–286. DOI: 10.1152/ajprenal.00300.2013

142. Baran, M., Bossowski, A., & Szczepanski, W. (2013). Syncope in children and adolescents living in north-eastern Poland scope of causes. *Adv. Med. Sci.*, 58 (2), 326–330. <https://doi.org/10.2478/v10039-012-0081-z>

143. Barón, J., Rodríguez, C., Ruiz, M., Pedraza, M. I., Guerrero, Á. L., Madeleine, P., ... & Fernández-de-las-Peñas, C. (2015). Atypical nummular headache or circumscribed migraine: the utility of pressure algometry. *Pain res Manag.*, 20 (2), 60–62. doi: 10.1155/2015/567072

144. Bass, C. & Pearce, S. (2016). Severe and enduring somatoform disorders: recognition and management. *B.J. Psych. Advances*, 22 (2), 87–96. doi: 10.1192/apt.bp.115.014589

145. Bass, C., & Pearce, S. (2016). Disturbi somatoformi gravi e persistenti: diagnosi e trattamento. *BJ Psych. Advances*, 22 (02), 87–96 DOI: 10.1192/S2056467800002814

146. Batuecas-Caletrio, A., Martin-Sanchez, V., Cordero-Civantos, C., Guardado-Sánchez, L., Marcos, M. R., Fabián, A. H., ... & Santa Cruz-Ruiz, S. (2013). Is benign paroxysmal vertigo of childhood a migraine precursor? *Eur. J. Paediatr. Neurol.*, 17 (4), 397–400. doi: 10.1016/j.ejpn.2013.01.006

147. Baxter, A. J., Vos, T., Scott, K. M., Ferrari, A. J., & Whiteford, H. A. (2014). The global burden of anxiety disorders in 2010. *Psychol. Med.*, 44 (11), 2363–74. doi: 10.1017/S0033291713003243

148. Beevers, C. G., Marti, C. N., Lee, H. J., Stote, D. L., Ferrell, R. E., Hariri, A. R., & Telch, M. J. (2011) Associations Between Serotonin Transporter Gene Promoter Region (5-HTTLPR) Polymorphism and Gaze Bias for Emotional Information. *Journal of Abnormal Psychology*, 120 (1), 187–197. doi: 10.1037/a0022125
149. Benninga, M. A., Nurko, S., & Faure, C. (2016). Childhood Functional Gastrointestinal Disorders: Neonate/Toddler. *Gastroenterology*, S0016-5085(16)00182-7, 1443–1455. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.016
150. Beran, R. G. (2014). Management of chronic headache. *Australian Family Physician*, 43 (3), 106–110. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24600670/>
151. Bernaras, E., Jaureguizar, J., & Garaigordobil, M. (2019). Child and Adolescent Depression: A Review of Theories, Evaluation Instruments, Prevention Programs, and Treatments.. *Front Psychol.*, 10, 543. doi: 10.3389/fpsyg.2019.00543
152. Boran, H. E., & Bolay, H. (2013). Pathophysiology of Migraine. *Archives of Neuropsychiatry*, 50 (1), 1–7. doi: 10.4274/Npa.y7251
153. Brauser, D. (2018). FDA clears vagus nerve stimulator for migraine pain. *Medscape*, 25. Retrieved from <https://www.medscape.com/viewarticle/891930>
154. Burstein, R., Nosedá, R., & Borsook, D. (2015). Migraine: Multiple Processes, Complex Pathophysiology. *The Journal of Neuroscience*, 35 (17), 6619–6629. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0373-15.2015
155. Charles, J., & Fazeli, M. (2017). Depression in children. *Aust Fam Physician.*, 46 (12), 901–907. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29464226/>
156. Chauhan, V., Chauhan, N., Chauhan, G., & Vaid, M. (2013). A young healthy male with syncope and complete heart block. *Scott. Med. J.*, 58 (2), e13–e17. <https://doi.org/10.1177/0036933013482661>

157. Chhabria, A. (2015). Psychogenic Pain Disorder - Differential Diagnosis and Treatment. *J. Assoc. Physicians India*, 63 (2), 36–40. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26529858/>

158. Consoli, A., Peyre, H., Speranza, M., Hassler, C., Fallissard, D., Touchette, T., & Revah-Levy, A. (2013). Suicidal behaviors in depressed adolescents: role of perceived relationships in the family. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health*, 7 (1), 8. doi: 10.1186/1753-2000-7-8

159. Costa, C., Tozzi, A., Rainero, I., Cupini, L. M., Calabresi, P., Ayata, C., & Sarchielli, P. (2013). Cortical spreading depression as a target for anti-migraine agents. *The Journal of Headache and Pain*, 14, 62. <https://doi.org/10.1186/1129-2377-14-62>

160. Craig, A. D. (2013). Cooling, pain, and other feelings from the body in relation to the autonomic nervous system. *Handb. Clin. Neurol.*, 117, 103–109. doi: 10.1016/B978-0-444-53491-0.00009-2

161. Creswell, C., Waite, P., & Cooper, P. J. (2014). Assessment and management of anxiety disorders in children and adolescents. *Arch. Dis. Child.*, 99 (7), 674–678. <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2013-303768>

162. Croicu, C., Chwastiak, L., & Katon, W. (2014). Approach to the Patient with Multiple Somatic Symptoms. *Med. Clin. N. Am.*, 98 (5), 1079–1095. doi: 10.1016/j.mcna.2014.06.007

163. Daniele, A., Divella, R., Paradiso, A., Mattioli, V., Romito, F., Giotta, F., ... & Quaranta, M. (2011). Serotonin Transporter Polymorphism in Major Depressive Disorder (MDD), Psychiatric Disorders, and in MDD in Response to Stressful Life Events: Causes and Treatment with Antidepressant. in *Vivo*, 25 (6), 895–902. Retrieved from <https://moh-it.pure.elsevier.com/en/publications/serotonin-transporter-polymorphism-in-major-depressive-disorder-m>

164. De Neve, J-E. (2011). Functional polymorphism (5-HTTLPR) in the serotonin transporter gene is associated with subjective well-being: evidence from

a US nationally representative sample. *Journal of Human Genetics*, 56, 456–459. doi:10.1038/jhg.2011.39

165. Deen, M., Christensen, C. E., Hougaard, A., Hansen, H. D., Knudsen, G. M., & Ashina, M. (2017). Serotonergic mechanisms in the migraine brain – a systematic review. *Cephalalgia*, 37 (3), 251–264. doi: 10.1177/0333102416640501

166. Drossman, D. A., & Hasler, W. L. (2016). Rome IV – Functional GI Disorders: Disorders of Gut-Brain Interaction. *Gastroenterology*, 150 (6), 1257–1261. doi: 10.1053/j.gastro.2016.03.035

167. Evans, R. W., & Aurora, S. K. (2012). Migraine With Persistent Visual Aura. *Headache*, 52 (3), 494–501. doi: 10.1111/j.1526-4610.2012.02103.x

168. Fekadu, N., Shibeshi, W., & Engidawork, E. (2017). Major Depressive Disorder: Pathophysiology and Clinical Management. *J. Depress Anxiety*, 6, 255. DOI: 10.4172/2167-1044.1000255

169. Francis, M. V. (2016). Episodic Syndromes That May Be Associated With Migraine – Two Clinically Useful Markers. *Journal of Headache & Pain Management*, 1 (2), 10. DOI: 10.4172/2472-1913.100010

170. Francis, M. V. (2016). Migraine Without Aura – Towards a New Definition. *Journal of Headache & Pain Management*, 1 (2), 8. DOI: 10.4172/2472-1913.100008

171. Freitag, F. G., Schloemer, F., & Shumate, D. (2016). Recent Developments in the Treatment of Migraine in Children and Adolescents. *Headache Pain Manag. Case Rep.*, 1, 1. DOI: 10.4172/2472-1913.100009

172. Friedman, M. (2018). Analysis, Nutrition, and Health Benefits of Tryptophan. *International Journal of Tryptophan Research*, 11, 1–12. doi: 10.1177/1178646918802282

173. Fukuda, K. (2014). Etiological classification of depression based on the enzymes of tryptophan metabolism. *BMC Psychiatry*, 14, 372. <https://doi.org/10.1186/s12888-014-0372-y>

174. Gallagher, J., Huang, D. T., Wilde, A. A., & Rosero, S. Z. (2012). Syncope and exercise-related ventricular tachycardia. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.*, 17 (2), 146–150. DOI: 10.1111/j.1542-474x.2012.00487.x
175. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. (2016). Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*, 388, 1545–1602, DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31678-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31678-6)
176. Gelfand, A. (2017). *Pathophysiology, clinical features, and diagnosis of migraine in children*. Retrieved from <https://www.uptodate.com/contents/pathophysiology-clinical-features-and-diagnosis-of-migraine-in-children>
177. Gelfand, A. A. (2015). Episodic Syndromes that may be associated with migraine: a.k.a. “the childhood periodic syndromes”. *Headache*, 55 (10), 1358–1364. doi: 10.1111/head.12624
178. Gibbins, I. (2013). Functional organization of autonomic neural pathways. *Organogenesis*, 9 (3), 169–175. doi: 10.4161/org.25126
179. Giffin, N. J., Lipton, R. B., Silberstein, S. D., Olesen, J., & Goadsby, P. J. (2016). The migraine postdrome: An electronic diary study. *Neurology*, 87 (3), 1–5. doi: 10.1212/WNL.0000000000002789
180. Goldberger, J. J., Arora, R., Buckley, U., & Shivkumar, K. (2019). Autonomic Nervous System Dysfunction: JACC Focus Seminar. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 73 (10), 1189 –1206. doi: 10.1016/j.jacc.2018.12.064
181. Goldstein, D. S. (2013). Differential responses of componetns of the autonomic nervous system. *Handb. Clin. Neurol.*, 117, 13–22. doi: 10.1016/B978-0-444-53491-0.00002-X
182. Gorzkowska, I., Gorzkowski, G., Samochowiec, A., Suchanecka, A., & Samochowiec, J. (2014). An interaction between a polymorphism of the transporter (5HTT) gene and the clinical picture of adolescents with combined type of ADHD (hyperkinetic disorder) and youth drinking. *Psychiatr. Pol.*, 48 (3), 541–551. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25204099/>

183. Goubau, C., Buyse, G. M., Van Geet, C., & Freson, K. (2014). The contribution of platelet studies to the understanding of disease mechanisms in complex and monogenetic neurological disorders. *Dev. Med. Child Neurol.*, 56 (8), 724–31. doi: 10.1111/dmcn.12421
184. Grzesiak, M., Beszlej, J. A., Waszczuk, E., Szechiński, M., Szewczuk-Bogusławska, M., Frydecka, D., ... & Mulak, A. (2017). Serotonin-Related Gene Variants in Patients with Irritable Bowel Syndrome and Depressive or Anxiety Disorders. *Gastroenterology Research and Practice*, 2017, 4290430, doi: 10.1155/2017/4290430
185. Gupta, S. N., Gupta, V. S., & Borad, G. (2016). Preictal Symptomatology in Migraines: Diagnostic and Therapeutic Significance. *Journal of Headache & Pain Management*, 1 (1), 7. DOI: 10.4172/2472-1913.100007
186. Hauser, W., & Henningsen, P. (2014). Fibromyalgia syndrome: A somatoform disorder? *Eur. J. Pain*, 18 (8), 1052–9. doi: 10.1002/j.1532-2149.2014.00453.x
187. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). (2013). The International Classification of Headache Disorders. (3rd ed.). (beta version). *Cephalalgia*, 33 (9), 629–808. doi: 10.1177/0333102413485658
188. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). (2018). The International Classification of Headache Disorders. (3rd ed.). *Cephalalgia*, 38 (1), 1–211. Retrieved from <https://ichd-3.org/wp-content/uploads/2018/01/The-International-Classification-of-Headache-Disorders-3rd-Edition-2018.pdf>
189. Heimann, P., Herpertz Dahlmann, B., Buning, J., Wagner, N., Stollbrink-Peschgens, C., Dempfle, A., & von Polier, G. G. (2018). Somatic symptom and related disorders in children and adolescents: evaluation of a naturalistic inpatient multidisciplinary treatment. *Child Adolesc. Psychiatry Ment. Health*, 12, 34. doi: 10.1186/s13034-018-0239-y

190. Holland, P. R. (2017.) Biology of Neuropeptides: Orexinergic Involvement in Primary Headache Disorders. *Headache*, 57 (2), 76–88. doi: 10.1111/head.13078
191. Holloway, T., & González-Maes, O. J. (2015). Epigenetic Mechanisms of Serotonin Signaling. *ACS Chem Neurosci.*, 6 (7), 1099–109. doi: 10.1021/acchemneuro.5b00033
192. Houwing, D. J., Buwalda, B., van der Zee, E. A., de Boer, S. F., & Olivier, J. D. A. (2017). The Serotonin Transporter and Early Life Stress: Translational Perspectives. *Front. Cell. Neurosci.*, 11, 117. doi: 10.3389/fncel.2017.00117
193. Ichord, R. (2017). Cerebral sinovenous thrombosis. *Front Pediatr.*, 5, 163. doi: 10.3389/fped.2017.00163
194. IHS (2013). The International Classification of Headache Disorders (3rd ed.). (beta version). *Cephalalgia*, 33 (9), 629–808. doi: 10.1177/0333102413485658
195. Jacobi, F., Hofler, M., Strengle, J., Mack, S., Gerschler, A., Scholl, L., ... & Wittchen, H-U. (2014). Mental disorders in the general population: study on the health of adults in Germany and the additional module mental health (DEGS1-MH) [in German]. *Nervenarzt.*, 85 (1), 77–87. doi: 10.1007/s00115-013-3961-y
196. Kakisaka, Y., Uematsu, M., Wang, Z. I., & Haginoya, K. (2012). Abdominal migraine reviewed from both central and peripheral aspects. *World J. Exp. Med.*, 2 (4), 75–77. doi: 10.5493/wjem.v2.i4.75
197. Kaplan, Y., Kamışlı, Ö., & Altınayar, S. (2015). Episodic Paroxysmal Hemicrania with an Atypical Clinical Presentation: A Case Report and Review of the Literature. *Türk Nöroloji Dergisi*, 21, 71–3. DOI:10.4274/tnd.02439
198. Karsan, N., Prabhakar, P., & Goadsby, P. J. (2016). Characterising the premonitory stage of migraine in children: a clinic-based study of 100 patients in a specialist headache service. *The Journal of Headache and Pain*, 17 (1), 94. doi: 10.1186/s10194-016-0689-7

199. Kenna, G. A., Roder-Hanna, N., Leggio, L., Zywiak, W. H., Clifford, J., Edwards, S., ... & Swift, R. M. (2012). Association of the 5-HTT gene-linked promoter region (5-HTTLPR) polymorphism with psychiatric disorders: review of psychopathology and pharmacotherapy. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, 5, 19–35. doi: 10.2147/PGPM.S23462
200. Keszthelyi, D., Troost, F. J., Jonkers, D. M., Kruimel, J. W., Leue, C., & Masclee, A. A. (2013). Decreased levels of kynurenic acid in the intestinal mucosa of IBS patients: relation to serotonin and psychological state. *J. Psychosom Res.*, 74 (6), 501–504. doi: 10.1016/j.jpsychores.2013.01.008
201. Kobiella, A., Reimold, M., Ulsho, D. E., Ikonomidou, V. N., Vollmert, C., Vollstädt-Klein, S., ... & Smolka, M. N. (2011). How the serotonin transporter 5-HTTLPR polymorphism influences amygdala function: the roles of in vivo serotonin transporter expression and amygdala structure. *Transl. Psychiatry*, 1, 37. doi:10.1038/tp.2011.29
202. Kurlansik, S. L., & Maffei, M. S. (2015). Somatic Symptom Disorder. *Am. Fam. Physician*, 93 (1), 49–54. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26760840/>
203. Lacy, B. E. (2016). Perspective: An easier diagnosis. *Nature*, 533, S107. <https://doi.org/10.1038/533S107a>
204. Lampl, C., Rudolph, M., Deligianni, C. I., & Mitsikostas, D. D. (2015). Neck pain in episodic migraine: premonitory symptom or part of the attack? *The Journal of Headache and Pain*, 16, 80. doi: 10.1186/s10194-015-0566-9
205. Lanteri-Minet, M., Valade, D., Geraud, G., Lucas, C. & Donnet, A. (2014). Revised French guidelines for the diagnosis and management of migraine in adults and children. *The Journal of Headache and Pain*, 15 (1), 2–17. doi: 10.1186/1129-2377-15-2
206. Larsen, R., Thorp, A., & Schlaich, M. (2014). Regulation of the sympathetic nervous system by the kidney. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens*, 23 (1), 61–68. <https://doi.org/10.1097/01.mnh.0000437610.65287.db>

207. Lebron, D., & Vasconcellos, E. (2016). The Episodic Syndromes That Maybe Associated with Migraines. *Semin. Pediatr. Neurol.*, 23 (1), 6–10. doi: 10.1016/j.spen.2016.01.003
208. Lee, S. P., Sung, I. K., Kiv, J. H., Lee, S.-Y., Park, H. S., & Shim, C. S. (2015). The effect of emotional stress and depression on the prevalence of digestive diseases. *Neurogastroenterol. Motil.*, 21 (2), 273–282. doi: 10.5056/jnm14116
209. Levinthal, D. J. (2016). The Cyclic Vomiting Syndrome Threshold: A Framework for Understanding Pathogenesis and Predicting Successful Treatments. *Clinical and Translational Gastroenterology*, 7 (10), e198. doi:10.1038/ctg.2016.55
210. Li, P., Liu, T., Liu, J., Zhang, Q., Lou, F., Kong, F., ... & Xu, D. (2014). Promoter Polymorphism in the Serotonin Transporter (5-HTT) Gene Is Significantly Associated with Leukocyte Telomere Length in Han Chinese. *PLoS ONE*, 9 (4), e94442. doi:10.1371/journal.pone.0094442
211. Lichstein, K. L., Taylor, D. J., McCrae, C. S., & Ruitter, M. E. (2016). *Insomnia: epidemiology and risk factors*. In Kryger, M. N., Roth, T., Dement, W. C. (Ed.). *Principles and practice of sleep medicine* (6 ed.). (p. 761–768). Eslevier, Philadelphia.
212. Ligthart, L., Gerrits, M. M. J. G., Boomsma, D. I., & Penninx, B. W. J. H. (2014). Anxiety and Depression Are Associated With Migraine and Pain in General: An Investigation of the Interrelationships. *The Journal of Pain*, 14 (4), 363–370. doi: 10.1016/j.jpain.2012.12.006
213. Liu, B., Liu, J., Wang, M., Zhang, Y., & Li, L. (2017). From Serotonin to Neuroplasticity: Evolvement of Theories for Major Depressive Disorder. *Front. Cell Neurosci.*, 11, 305. doi: 10.3389/fncel.2017.00305
214. Locke, A. B., Kirst, N., & Shultz, C. G. (2015). Diagnosis and Management of Generalized Anxiety Disorder and Panic Disorder in Adults. *Am. Fam. Physician*, 1, 91 (9), 617–624. Retrieved from <https://www.aafp.org/afp/2015/0501/p617.html>

215. Lysytsia, Yu. N., & Rymsha, S. V. (2019). Anxiety and depressive disorders in children of early adolescence. *Biomedical and Biosocial Anthropology*, 36, 41–46. DOI: 10.31393/bba36-2019-07
216. Magazi, D. S., & Manyane, D. M. (2015). Tension type headaches: a review. *South African Family Practice*, 57 (1), 23–28. Retrieved from <https://www.ajol.info/index.php/safp/article/view/114672>
217. Marwah, A., Kumar Swami, M., & Kumar, M. (2016). Childhood somatoform disorders and its associated stressors. *Pediatric Oncall Journal*, July, 13 (3), 62–65. doi: <https://doi.org/10.7199/ped.oncall.2016.42>
218. Maughan, B., Collishaw, S., & Stringaris, A. (2013). Depression in Childhood and Adolescence. *J. Can. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 22 (1), 35–40. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23390431/>
219. Mestre, T. A., Zurowski, M., & Fox, S. (2013). H. 5-Hydroxytryptamine 2A receptor antagonists as potential treatment for psychiatric disorders. *Expert Opin. Investig. Drugs*, 22 (4), 411–21. DOI: 10.1517/13543784.2013.769957
220. Miller, S., Correia, F., Lagrata, S., & Matharu, M. S. (2015). Onabotulinumtoxin A for Hemicrania Continua: open label experience in 9 patients. *The Journal of Headache and Pain*, 16 (1), 502. DOI: 10.1186/s10194-015-0502-z
221. Ming, Q., Zhang, Y., Yi, J., Wang, X., Zhu, X., & Yao, S. (2015). Serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) L allele interacts with stress to increase anxiety symptoms in Chinese adolescents: a multiwave longitudinal study. *BMC Psychiatry*, 15, 248. doi 10.1186/s12888-015-0639-y
222. Mohapatra, S., Deo Sardar, J. K., Satapathy, A., & Rath, N. (2014). Somatoform Disorders in Children and Adolescents. *German J. Psychiatry*, 17 (1), 7–10. Retrieved from https://www.researchgate.net/publication/261925817_Somatoform_Disorders_in_Children_and_Adolescents
223. Molina, E., Cervilla, J., Rivera, M., Torres, F., Bellon, J. A., Moreno, B., ... & Gutierrez, B. (2011). Polymorphic variation at the serotonin 1-A receptor

gene is associated with comorbid depression and generalized anxiety. *Psychiatry Genet.*, 21 (4), 195–201. doi: 10.1097/YPG.0b013e3283457a48

224. Moodley, M. (2013). Clinical approach to syncope in children. *Simen. Pediatr. Neurol.*, 1, 12–17. doi: 10.1016/j.spen.2012.12.003

225. Mullen, S. (2018). Major depressive disorder in children and adolescents. *Ment Health Clin.*, 8 (6), 275–83. doi: 10.9740/mhc.2018.11.275

226. Murphy, D. L., Lerner, A., Rudnick, G., & Lesch, K.-P. (2004). Serotonin Transporter: Gene, Genetic Disorders, and Pharmacogenetics. *Molecular interventions*, 4 (2), 109–123. doi: 10.1124/mi.4.2.8

227. Nguyen, T. B., Gunn, J. M., Potiriadis, M., Everall, I. P., & Bousman, C. A. (2015). Serotonin transporter polymorphism (5HTTLPR), severe childhood abuse and depressive symptom trajectories in adulthood. *BJPsych Open*, 1 (1), 104–109. doi: 10.1192/bjpo.bp.115.000380

228. Odgerel, Z., Talati, A., Hamilton, S. P., Levinson, D. F., & Weissman, M. M. (2013). Genotyping serotonin transporter polymorphisms 5-HTTLPR and rs25531 in European- and African-American subjects from the National Institute of Mental Health's Collaborative Center for Genomic Studies. *Translational Psychiatry*, 3, 307. doi: 10.1038/tp.2013.80

229. Pérez-Olmos, I., Bustamante, D., & Ibáñez-Pinilla, M. (2016). Serotonin transporter gene (5-HTT) polymorphism and major depressive disorder in patients in Bogotá, Colombia. *Biomédica*, 36 (2), 285–294. doi: 10.7705/biomedica.v36i3.3014

230. Pires, G. C., Rockett, F. C., Salum, G. A., Manfro, G. G., & Bosa, V. L. (2015). Cardiovascular risk factors in children and adolescents with anxiety disorders and their association with disease severity. *Nutr. Hosp.*; 31 (1), 269–277. doi: 10.3305/nh.2015.31.1.7523

231. Pokhylko, V. I. (2011). The role of genetic determinants in the development of critical conditions in infants. *World of Medicine and Biology*, 2 (29), 178–184. Retrieved from <https://womab.com.ua/en/smb-2011-02/890>

232. Powers, S. W., Coffey, C. S., Chamberlin, L. A., Ecklund, D. J., Klingner, E. A., Yankey, J. W., ... & Hershey, A. D. (2017). Trial of amitriptyline, topiramate, and placebo for pediatric migraine. *NEJM*, 376, 115–124, DOI: 10.1056/NEJMoa1610384.
233. Prakash, S., & Patel, P. (2017). Hemicrania continua: clinical review, diagnosis and management. *Journal of Pain Research*, 10, 1493–1509. DOI: <https://doi.org/10.2147/JPR.S128472>
234. Prasad, M. (2014). Benign paroxysmal vertigo of childhood is a precursor of migraine. *Arch. Dis. Child. Educ. Pract. Ed.*, 99 (5), 165. DOI: 10.1136/archdischild-2013-305458
235. Pypa, L. V., Lysytsia, Y. N., Svistilnic, R. V., & Murgina, M. M. (2019). Screening investigation of distribution of mood disorders in adolescence and peculiarities of their currency. *Wiadomosci lekarskie*, 72 (9, 2), 1795–1802. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31622269/>
236. Pypa, L. V., Lysytsia, Yu. N., Svistilnik, R. V., & Bulat, L. M. (2020). Anxiety and its significance in the structure of somatoform disorders in children and the role of serotonin and triptophan in their nascence. *World of medicine and biology*, 1 (71), 94–99. DOI: 10.26724/2079-8334-2020-1-71-94-99
237. Pypa, L., Lysytsia, Yu., Svistilnik, R., Rimsha, S., & Kernychnyi, V. (2020). Depression in the structure of somatoform disorders in children, its significance, the role of serotonin and tryptophane in the emergence of these disorders. *Georgian medical news*, 6 (303), 142–148. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32841196/>
238. Riglin, L., Thapar, A., Shelton, K. H Langley, K., Frederickson, N., & Rice, F. (2016). Profiling depression in childhood and adolescence: the role of conduct problems. *J. Child Psychol. Psychiatry*, 57 (4), 481–90. doi: 10.1111/jcpp.12465
239. Rijavec, N., & Grubic, V. N. (2018). Depression and pain: often together but still a clinical challenge – a review. *Psychiatr. Danub*, 24 (4), 346–352. Retrieved from <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23132184/>

240. Roberts, B., Makhshvili, N., & Dzhavakhishvili, D. (2017). The Hidden Consequences of Conflict: Mental Health Issues and Access to Services for Internally Displaced Persons in Ukraine. *International Alert*. Retrieved from https://www.international-alert.org/sites/default/files/Ukraine_HiddenBurdensConflictIDPs_EN_2017.pdf
241. Rossi, M., Bruno, G., Chiusalupi, M., & Ciaramella, A. (2018). Relationship between Pain, Somatisation, and Emotional Awareness in Primary School Children. *Pain Res. Treat.*, 2018, 4316234. doi: 10.1155/2018/4316234
242. Rothner, A. D., & Parikh, S. (2016). Migraine Variants or Episodic Syndromes That May Be Associated With Migraine and Other Unusual Pediatric Headache Syndromes. *Headache*, 56 (1), 206–214. <https://doi.org/10.1111/head.12750>
243. Rueckert, K. K. (2018). The nameless disease or how Illness, language and anxiety influence our views. *Semper anticus*, 3, 18–21. Retrieved from <http://www.semperanticus.lv/wp-content/uploads/2018/02/SA-WEB-ENG.pdf>
244. Rymsha S. V., Lukyanovych I. L., & Rymsha O. V. (2020). Pathogenetic justification of differential therapy in mental disorders with somatic symptoms (PSS-BY DSM-5). *World of medicine and biology*, 1 (71), 109–115. DOI: 10.26724/2079-8334-2020-1-71-109-115
245. Sadosky, A., Parsons, B., Emir, B., & Nielshoff, E. C. (2016). Pain Relief and functional improvement patients with neuropathic pain associated with spinal cord injury: an exploratory analysis of pregabalin clinical trials. *J. Pain Res.*, 9, 405–416. doi: 10.2147/JPR.S97770
246. Schankin, C. J., Viana, M., & Goadsby, P. J. (2017). Persistent and Repetitive Visual Disturbances in Migraine: A Review. *Headache*, 57 (1), 1–16. doi: 10.1111/head.12946
247. Schankin, C. J., Viana, M., & Goadsby, P. J. (2017). Persistent and Repetitive Visual Disturbances in Migraine: A Review. *Headache*, 57 (1), 1–16. doi: 10.1111/head.12946

248. Scicchitano, B., Humphreys, G., Mitton, S. G., & Jaiganesh, T. (2014). Abdominal migraine in childhood: a review. *Pediatric Health, Medicine and Therapeutics*, 5, 73–81. DOI <https://doi.org/10.2147/PHMT.S25480>
249. Seravalle, G., Dimitriadis, K., Dell’Oro, R., & Grassi, G. (2013). How to assess sympathetic nervous system activity in clinical practice. *Curr. Clin. Pharmacol.*, 8 (3), 182–188. doi: 10.2174/1574884711308030003
250. Silberstein, S. D. (2017). Topiramate in Migraine Prevention: A 2016 Perspective. *Headache*, 57 (1), 165–178. doi: 10.1111/head.12997
251. Sinclair, A. J., Sturrock, A., Davies, B., & Matharu, M. (2015). Headache management: pharmacological approaches. *Pract. Neurol.*, 15 (6), 411–23. doi: 10.1136/practneurol-2015-001167
252. Siu, A. L. (2016). Screening for Depression in Children and Adolescents: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Pediatrics*, 137 (3), e20154467. doi: 10.1542/peds.2015-4467
253. Smit, M., Bartels, A. L., van Faassen, M., Kuiper, A., Niezen-Koning, K. E., Kema, I. P., ... & Tijssen, M. A. (2016). Serotonergic perturbations in dystonia disorders—a systematic review. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 65, 264–75. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.03.015
254. *Somatic symptom disorder. Treatments and drugs*. In Mayo Clinic Family Health Book (5th Ed.). Archived from the original on 2017-04-19. Retrieved from <https://www.mayoclinic.org/site-help/site-map>
255. Spiri, D., Rinaldi, V. E., & Titomanlio, L. (2014). Pediatric migraine and episodic syndromes that may be associated with migraine. *Italian Journal of Pediatrics*, 40, 92. <https://doi.org/10.1186/s13052-014-0092-4>
256. Stanghellini, V., Chan, F. C. L., Hasler, W. L., Malagelada, J. R., Suzuki, H., Tack, J., & Talley, N. J. (2016). Gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*, 150 (6), 1380–1392. doi: 10.1053/j.gastro.2016.02.011
257. Starling, A. J., Tepper, S. J., Marmura, M. J., Shamim, E. A., Robbins, M. S., Hindiyeh, N., ... & Dodick, D. W. (2018). A multicenter, prospective, single

arm, open label, observational study of sTMS for migraine prevention (ESPOUSE Study). *Cephalalgia*, 38 (6), 1038–1048. doi: 10.1177/0333102418762525

258. Takahagi, V. C., Costa, D. C., Crescencio, J. C., & Gallo, L. Junior. (2014). Physical training as non-pharmacological treatment of neurocardiogenic syncope. *Arq. Bras. Cardiol.*, 102 (3), 288–294. <https://doi.org/10.5935/abc.20140021>

259. Teleanu, R. I., Vladacenco, O., Teleanu, D. M., & Epure, D. A. (2016). Treatment of pediatric migraine: a review. *Maedica (Buchar)*, 11 (2), 136–143. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5394581/>

260. Tsarkov, A., & Petlovanyi, P. (2017). Depressive Disorder in Child Psychiatric Practice: A Case Report. *Health Press Zambia Bull.*, 1 (5), 9–16.

261. Vallance, A. K., & Fernandez, V. (2016). Anxiety disorders in children and adolescents: aetiology, diagnosis and treatment. *B.J. Psych. Advances*, 22 (5), 335–344. DOI: <https://doi.org/10.1192/apt.bp.114.014183>

262. van Hemert, S., Breedveld, A. C., & Rovers, J. M. P., Vermeiden, J. P. W., Witteman, B. J. M., Smits, M. G., & de Roos, N. M. (2014). Migraine associated with gastrointestinal disorders: review of the literature and clinical implications. *Frontiers in Neurology*, 5, 241. doi: 10.3389/fneur.2014.00241

263. Whitehouse, W. P. & Agrawal, S. (2017). Management of children and young people with headache. *Arch. Dis. Child Educ. Pract. Ed.*, 102 (2), 58–65. doi: 10.1136/archdischild-2016-311803

264. WHO. (2020). World Health Statistics 2018: Monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Retrieved from <https://apps.who.int/iris/handle/10665/272596>

265. Wincel, B. G., Risgaard, D., Sadjadieh, G., Bundgaard, H., Haunsø, S., & Tfelt-Hansen, J. (2014). Sudden cardiac death in children (1-18 years): symptoms and causes of death in a nationwide setting. *Eur. Heart J.*, 35 (13), 868–75. doi: 10.1093/eurheartj/ehf509

266. Winner, P. (2016). Abdominal Migraine. *Semin. Pediatr. Neurol.*, 23 (1), 11–13. doi: 10.1016/j.spn.2015.09.001

267. WHO. (2014). Preventing suicide: a global imperative. Geneva: WHO. ISBN 978 92890 5067 8. Retrieved from https://www.who.int/mental_health/suicide-prevention/world_report_2014/en/
268. Wouters, M. M., Balemans, D., van Wanrooy, S., Dooley, J., Cibert-Goton, V., Alpizar, Y. A., ... & Boeckxstaens, G. E. (2016). Histamine receptor H1-mediated sensitization of TRPV1 mediates visceral hypersensitivity and symptoms in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology*, 150 (4), 875–887. Retrieved from <https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085%2815%2901862-4/pdf>
269. Yin, X., Guven, N., & Dietis, N. (2015). Opioids in Depression: Not Quite There Yet. *UK Journal of Pharmaceutical and Biosciences*, 3 (1), 12–17. DOI: <http://dx.doi.org/10.20510/ukjpb/3/i1/89219>
270. Zhang, Z. F., Duan, Z. J., Wang, L. X., Yang, D., Zhao, G., & Zhang, L. (2014). The serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) and irritable bowel syndrome: a meta-analysis of 25 studies. *BMC. Gastroenterol.*, 14, 23. doi: 10.1186/1471-230X-14-23
271. Zhang, D.-L., Liu, X.-M., & Zhao, J.-Q. (2017). Current views of depressive disorders in children – a review. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 21 (4), 54–57. Retrieved from <https://www.europeanreview.org/article/13570>
272. Zhou, X., Hetrick, S. E., Cuijpers, P., Qin, B., Barth, J., Whittington, C. J., ... & Xie, P. (2015). Comparative efficacy and acceptability of psychotherapies for depression in children and adolescents: A systematic review and network meta-analysis. *World Psychiatry*, 14 (2), 207–22. doi: 10.1002/wps.20217.

Додаток А

**НАУКОВІ ПРАЦІ, В ЯКИХ ОПУБЛІКОВАНІ ОСНОВНІ РЕЗУЛЬТАТИ
ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Депресія і пов'язана з нею суїцидальна поведінка у дітей та підлітків, сучасні уявлення і стан проблеми (частина 1) / Л. В. Пипа, С. В. Римша, Р. В. Свістільнік, Ю. М. Лисиця // Здоровье ребенка. – 2014. – № 6 (57). – С. 92–99. **(Фахове видання України).**

2. Депресія і пов'язана з нею суїцидальна поведінка у дітей та підлітків, сучасні уявлення і стан проблеми (частина 2) / С. В. Римша, Л. В. Пипа, Р. В. Свістільнік, Ю. М. Лисиця // Здоровье ребенка. – 2015. – № 7 (58). – С. 66–70. **(Фахове видання України).**

3. Пипа Л. В. Соматоформні (психосоматичні) розлади у дітей. Актуальність проблеми в сучасній педіатричній практиці (частина 1) / Л. В. Пипа, Р. В. Свістільнік, Ю. М. Лисиця // Современная педиатрия. – 2015. – № 2 (66). – С. 123–128. **(Фахове видання України).**

4. Пипа Л. В. Соматоформні (психосоматичні) розлади у дітей. Актуальність проблеми в сучасній педіатричній практиці (частина 2) / Л. В. Пипа, Р. В. Свістільнік, Ю. М. Лисиця // Современная педиатрия. – 2015. – № 4 (68). – С. 135–140. **(Фахове видання України).**

5. Масік О. В. Особливості клінічної картини психосоматичних розладів у підлітків / О. В. Масік, Л. В. Пипа, Ю. М. Лисиця // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2016. – Т. 20, № 2. – 390–393. **(Фахове видання України).**

6. Клініко-епідеміологічна характеристика мігрені та епізодичних синдромів, що можуть бути асоційовані з мігренню, у дітей у Хмельницькій області на основі ретроспективного дослідження / Л. В. Пипа, Р. В. Свістільнік, С. П. Московко, В. І. Руда, Ю. М. Лисиця // Міжнародний неврологічний журнал. – 2017. – № 6 (92). – С. 27–32. **(Фахове видання України).**

7. Современные аспекты диагностики и лечения мигрени у детей / Л. В. Пипа, Р. В. Свістільнік, Г. В. Бекетова, Г. С. Московко, Ю. М. Лисиця //

Международный научно-практический журнал Педиатрия Восточная Европа. – 2017. – Т. 5, № 3. – С. 317–330.

8. Лисиця Ю. М. Частота афективних розладів у підлітків Подільського регіону України / Ю. М. Лисиця // Перинатология и педиатрия. – 2018. – № 4 (76). – С. 106–111. *(Фахове видання України).*

9. Клінічні маски соматоформних розладів шлунково-кишкового тракту та сечовидільної системи у дітей, асоційованих з афективними станами / Ю. М. Лисиця, Л. М. Булат, Л. В. Пипа, Р. В. Свістільник, А. В. Філик // Вісник Вінницького національного університету. – 2019. – Т. 23, № 3. – С. 439–447. *(Фахове видання України).*

10. Клінічні маски соматоформних розладів кардіореспіраторної системи, і больових та неспецифічних соматоформних розладів, асоційованих з афективними станами, у дітей / Ю. М. Лисиця, Л. В. Пипа, Р. В. Свістільник, І. В. Одарчук // Сучасна педіатрія. Україна. – 2019. – № 8 (104). – С. 33–42. *(Фахове видання України).*

11. Lysytsia Yu. N. Anxiety and depressive disorders in children of early adolescence / Yu. N. Lysytsia, S. V. Rymsha // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2019. – № 36. – P. 41–46. DOI: 10.31393/bba36-2019-07. *(Фахове видання України).*

12. Screening investigation of distribution of mood disorders in adolescence and peculiarities of their currency / L. V. Pyra, Y. N. Lysytsia, R. V. Svistilnic, M. M. Murgina // Wiadomosci lekarskie. – 2019. – Т. LXXII, № 9, cz II. – P. 1795–1802. *(Фахове видання Польщі. Видання включено до бази даних SCOPUS).*

13. Depression in the structure of somatoform disorders in children, its significance, the role of serotonin and tryptophane in the emergence of these disorders / L. Pyra, Yu. Lysytsia, R. Svistilnic, S. Rimsha, V. Kernychnyi // Georgian medical news. – 2020. – № 6 (303). – P. 142–148. *(Фахове видання Грузії. Видання включено до бази даних SCOPUS).*

14. Anxiety and its significance in the structure of somatoform disorders in children and the role of serotonin and tryptophan in their nascence / L. V. Pyra,

Yu. N. Lysytsia, R. V. Svistilnik, L. M. Bulat // Світ медицини та біології. – 2020. – № 1 (71). – С. 94–99. DOI: 10.26724/2079-8334-2020-1-71-94-99. **(Фахове видання України. Видання включено до бази даних WEB of SIENCE).**

15. Ассоциация полиморфизма 5-HTTLPR гена-переносчика серотонина с развитием соматоформного расстройства у детей / Л. В. Пыпа, Ю. Н. Лисица, Р. В. Свистильник, Н. И. Синчук // Психиатрия, психотерапия и клиническая психология. – 2020. – Т. 11, № 3. – С. 465–479. **(Фахове видання Білорусії. Видання включено до бази даних SCOPUS).**

16. Clinical-epidemiological characteristics of aseptic meningitis in children of Khmelnytskyi region (Podilskyi region, Ukraine): fourteen-year epidemiological observation / L. V. Pyra, R. V. Svistilnik, Yu. N. Lysytsia, K. Yu., Romanchuk, I. V. Odarchuk // Journal Infectology. – 2019. – Т. 11, № 1. – Р. 41–45. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2019-11-1-41-45>.

17. Пат. на корисну модель №113918 Україна, МПК А61С, А61В, G09В. Спосіб диференційної діагностики запальних і функціональних розладів кишечника у дітей / Лисиця Ю. М.; заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. – №76299; заявл. 27.02.2017; опубл. 25.01.2018, Бюл. № 4.

18. Пыпа Л. В. Психоемоційний стан вихованців школи-інтернату підліткового віку / Л. В. Пыпа, Ю. М. Лисиця, А. В. Філик // Актуальні проблеми педіатрії: головні питання розвитку галузі : XI Конгрес педіатрів України, 7-9 жовт. 2015 р. : зб. тез наук. робіт / ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», Національний медичний університет імені О.О. Богомольця. – Київ, 2015. – С. 75. **(Тези).**

19. Показники психічної стійкості та процесів виснажливості підлітків з сімейною депривацією / Н. В. Пілюйко, М. М. Мургіна, Ю. М. Лисиця, В. М. Заморока // Актуальні проблеми педіатрії: головні питання розвитку галузі : XI Конгрес педіатрів України, 7-9 жовт. 2015 р. : зб. тез наук. робіт / ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», Національний медичний університет імені О.О. Богомольця. – Київ, 2015. – С.76. **(Тези).**

20. Пипа Л.В.. Роль кафедри педіатрії ФПО ВНМУ ім. М.І. Пирогова у вирішенні питань здоров'я дітей підліткового віку на Хмельниччині / Л.В.Пипа, Ю. М. Лисиця // Актуальні питання та перспективи розвитку медичної допомоги і соціальних послуг підліткам та молоді на принципах «дружнього підходу» в Україні : III-я Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 29 лист. – 1 груд. 2016 р. : зб. тез наук. робіт. – Київ, 2016. – С. 29. *(Тези)*.

Апробація результатів дисертації:

1. «Розпізнання розладів депресивного та тривожного спектру у дітей підліткового віку за допомогою загальноприйнятих та модифікованих дитячих шкал» / Конгрес педіатрів «Актуальні проблеми педіатрії» Київ. 2015 р. (стендова доповідь);

2. «Роль кафедри педіатрії ФПО ВНМУ ім. М.І.Пирогова у вирішенні питань здоров'я дітей підліткового віку на Хмельниччині» / III-я Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання та перспективи розвитку медичної допомоги і соціальних послуг підліткам та молоді на принципах «дружнього підходу» в Україні». м. Київ. 29.11-1.12.2016 р. (виступ);

3. «Неінвазійні методи диференційної діагностики запальних та функціональних розладів кишківника у дітей» / ХУІІІ Всеукраїнської науково-практичної конференції «Актуальні питання педіатрії (Сідельниковські читання), 2017року (стендова доповідь);

4. «Особливості психоемоційного стану вихованців школи-інтернату з порушенням дихання» / Науково-практична конференція з міжнародною участю «Біопсихосоціальні аспекти здоров'я: система спеціалізованої допомоги при розладах адаптації». Вінниця, 6-7 жовтня 2016 року (виступ);

5. «Комплексний підхід до раннього виявлення тривожних станів у дітей підліткового віку» / Науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена пам'яті акад. Б.Я.Резника, м.Одеса. 6-7.04.2017 р. (виступ);

6. «Особливості проявів тривоги у підлітків з соматоформними

розладами» / Науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена пам'яті акад. Б.Я.Резника, м.Одеса, 12-13 квітня 2018 р. (виступ);

7. «Розповсюдженість та особливості проявів афективних розладів у школярів підліткового віку Подільського регіону». Науково-практична конференція з міжнародною участю, третя академічна школа з педіатрії присвячена 100-річчю з дня заснування Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л.Шупика, м.Львів, 25-27 жовтня 2018 р. (виступ);

8. «Асоціація поліморфізму гена 5-HTTLPR-транспортера серотоніну з розвитком соматоформного розладу і афективних станів у дітей». XIV Конгрес педіатрів України «Актуальні проблеми педіатрії» / 8-10 жовтня 2019, Київ (виступ); (

9. «Найчастіші форми первинного головного болю у дітей: діагностика та лікування» / Науково-практична конференція з міжнародною участю, VI академічна школа з педіатрії 4-6 березня 2020 року, м.Трускавець (виступ).

Додаток Б.**Додаток Б1****Класифікація головного болю напруги згідно ІСНД-ІІІ (2013) [187]****2.1. Нечастий епізодичний ГБН**

2.1.1. *Нечастий епізодичний ГБН в поєднанні з напругою (болючістю) перикраниальних м'язів*

2.1.2. *Нечастий епізодичний ГБН без напруги перикраниальних м'язів*

2.2. Частий епізодичний ГБН

2.2.1. *Частий епізодичний ГБН з напругою перикраниальних м'язів*

2.2.2. *Частий епізодичний ГБН без напруги перикраниальних м'язів*

2.3. Хронічний ГБН

2.3.1. *Хронічний ГБН в поєднанні з напругою (болючістю) перикраниальних м'язів*

2.3.2. *Хронічний ГБН без напруги (болючості) перикраниальних м'язів*

2.4. Можливий ГБН

2.4.1. *Можливий нечастий епізодичний ГБН*

2.4.2. *Можливий частий епізодичний ГБН*

2.4.3. *Можливий хронічний ГБН*

Додаток Б2**Діагностичні критерії нечастого епізодичного головного болю напруги
згідно ІСНД-ІІІ (2013) [187]**

- A.** Щонайменше 10 епізодів, які виникають з частотою не більше 1 дня на місяць (не більше 12 днів на рік) і відповідають критеріям В-D
- B.** Тривалість головного болю від 30 хвилин до 7 діб
- C.** Головний біль має щонайменше дві з наступних характеристик:
- 1) двобічна локалізація
 - 2) стягуючий/стискуючий (непульсуючий) характер
 - 3) головний біль не підсилюється від звичайного фізичного навантаження (наприклад ходи, піднімання по сходам)
 - 4) інтенсивність болю від легкого до помірного
- D.** Обидва симптоми з вищенаведених:
- 1) відсутність нудоти або блювоти (можливе зниження апетиту)
 - 2) тільки фотофобія або тільки фонофобія
- E.** Напади не відповідають критеріям інших патологій в ІСНД-ІІІ (2013)

**Діагностичні критерії частого епізодичного головного болю напруги
згідно ІСНД-ІІІ (2013) [187]**

- A.** Щонайменше 10 епізодів, які виникають з частотою від 1 до 15 днів на місяць (від 12 до 180 днів на рік) і відповідають критеріям B-D
- B.** Тривалість головного болю від 30 хвилин до 7 діб
- C.** Головний біль має щонайменше дві з наступних характеристик:
- 1) двобічна локалізація
 - 2) стягуючий/стискуючий (непульсуючий) характер
 - 3) інтенсивність болю від легкого до помірного
 - 4) головний біль не підсилюється від звичайного фізичного навантаження (наприклад ходи, піднімання по сходах)
- D.** Обидва симптоми з нижченаведених:
- 1) відсутність нудоти або блювоти (можливе зниження апетиту)
 - 2) тільки фотофобія або тільки фонофобія
- E.** Напади не відповідають критеріям інших патологій

Коментар. Підвищена чутливість (болючість) перикраниальних м'язів при пальпації є найбільш помітним порушенням у пацієнтів з ГБН. Болючість м'язів збільшується разом зі збільшенням інтенсивності і частоти епізодів головного болю.

Діагностичні критерії мігрені без аури згідно ІСНД-ІІІ (2018) [188]

- А.** Щонайменше 5 нападів¹, які відповідають критеріям В-Д
- В.** Тривалість нападу 4 - 72 години (без лікування або при неефективності лікування^{2;3})
- С.** Головний біль має як мінімум дві з наступних характеристик:
1. Однобічна локалізація;⁴
 2. Пульсуючий характер;⁵
 3. Інтенсивність болю від середнього до значного
 4. Головний біль погіршується від звичайної фізичної активності чи потребує припинення звичайної фізичної активності
- Д.** Головний біль супроводжується як мінімум одним з наступних симптомів:
1. нудота і/або блювота
 2. фотофобія або фонофобія
- Е.** Головний біль не відповідає іншому діагнозу з ІСНД-ІІІ (2018)

Діагностичні критерії мігрені з ауурою згідно ICHD-III (2018) [188]

A. Щонайменше 2 напади, які відповідають критеріям B і C.

B. Один чи більше з наступних повністю зворотних симптомів аури:

1. Зорові; 2. Сенсорні; 3. Мовні і/або пов'язані з мовою; 4. Рухові;
5. Стовбурові; 6. Ретинальні

C. Дві і більше з наступних 4 характеристик:

1. Один або більше симптомів аури поступово зростає протягом ≥ 5 хвилин, і/або два і більше симптомів виникають послідовно;
2. Кожен окремий симптом аури триває 5-60 хвилин¹;
3. Один і більше симптомів аури є однобічними²;
4. Принаймні один симптом аури є унілатеральним (афазія завжди розцінюється як унілатеральний симптом).
5. Принаймні один із симптомів аури є позитивним (наприклад, парестезії або спалахи перед очима).
6. Аура супроводжується головним болем або головний біль виникає протягом 60 хвилин після початку аури.

D. Головний біль не відповідає в більшій мірі іншому діагнозу з ICHD

Додаток Б6**Діагностичні критерії синдрому циклічної блювоти [187]**

- A.** Щонайменше 5 нападів інтенсивної нудоти і блювоти, які відповідають критеріям B і C
- B.** Епізоди зазвичай стереотипні для кожного пацієнта і можуть повторюватися з непередбачуваною періодичністю.
- C.** Всі наступні критерії:
1. Нудота і блювоти виникають, щонайменше 4 рази на годину;
 2. Тривалість нападу від 1 години до 10 днів;
 3. Зустрічаються щонайменше 1 тиждень відокремлено.
- D.** Між нападами симптоми захворювання повністю відсутні.
- E.** Напад не відповідає в більшій мірі іншому діагнозу з ICHD-III (2013)

Примітка. Анамнез і фізикальний огляд не виявляють ознак захворювання ШКТ.

Додаток В.

Додаток В 1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор комунального
некомерційного підприємства
«Хмельницька обласна дитяча лікарня»
ХОР
Брухнова Л.С.



« 2020

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва роботи: «Клінічний поліморфізм та особливості перебігу соматоформних розладів у дітей підліткового віку Подільського регіону асоційованих з афективними станами»

Автор: Лисиця Юлія Миколаївна, асистент кафедри пропедевтики дитячих хвороб та догляду за хворими дітьми Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова

Пропозиція для впровадження: Проводити диференційну діагностику соматоформних (функціональних) розладів і органічних захворювань у дітей, памятаючи що серед обстежених підлітків з соматоформними розладами шляхом переважають дівчатка (60,0%). Соматоформні розлади частіше мають місце у дітей раннього підліткового віку (62,37%).

Найчастіше соматоформні розлади виявлено зі сторони ШКТ (41,60%), друге – зі сторони СВС (28,13%), дещо рідше зі сторони ССС (28,13%) та больові і неспецифічні соматоформні розлади (13,89%).

У кожної другої дитини шкільного віку з встановленим соматоформним розладом тригерним фактором був страх і перенесений стрес (51,2 %). Друге рангове місце серед тригерних факторів була розумова перевтома (41,4 %).

Актуальність дослідження: Структура дитячої захворюваності демонструє збільшення питомої ваги функціональної патології, яка за відсутності чітко вираженого патоморфологічного субстрату хвороби, проявляється варіабельністю клінічної симптоматики і розвиток якої багато в чому пов'язаний з наявністю в організмі вегетативної дисфункції, на що вказує В.Г.Майданник (2017), Г.В.Бекетова (2020) та інші автори. Соматоформний розлад (СР) об'єднує групу психогенних захворювань, які характеризуються патологічними симптомами, що нагадують соматичне захворювання, але при яких, за результатами обстеження, не виявляється ніяких морфологічних проявів, хоча при цьому часто є неспецифічні функціональні порушення. Несвоєчасне їх розпізнання призводить до багаточисленних звернень до лікаря, додаткових непотрібних

досліджень і маніпуляцій, а у дітей викликають сімейну і соціальну дезадаптацію, порушення в освітньому функціонуванні, викликаючи значний психосоціальний дистрес

Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова.

Джерело інформації: 1. Лисиця Ю.М. Клінічні маски соматоформних розладів шлунково-кишкового тракту та сечовидільної системи у дітей, асоційованих з афективними станами / Ю.М.Лисиця, Л.М.Булат, Л.В.Пипа, Р.В.Свістільник, А.В.Філик // Вісник Вінницького національного університету, 2020. №439-447.

2. Лисиця Ю.М. Клінічні маски соматоформних розладів кардіореспіраторної системи, і больових та неспецифічних соматоформних розладів, асоційованих з афективними станами, у дітей / Ю.М.Лисиця, Л.В.Пипа, Р.В.Свістільник, І.В.Одарчук // Сучасна педіатрія. Україна, 8(104) / 2019.- С.33-42.

Ким і коли введено: комунального некомерційного підприємства «Хмельницька обласна дитяча лікарня» Департаменту охорони здоров'я Хмельницької обласної держадміністрації.

Початок впровадження: травень 2020 року

Форма впровадження: результати дослідження впроваджено у лікувальний процес комунального некомерційного підприємства «Хмельницька обласна дитяча лікарня» Департаменту охорони здоров'я Хмельницької обласної держадміністрації, відділення гастроентерології.

Ефективність впровадження: поглиблення знань лікарів закладу з метою покращення диференційної діагностики функціональних розладів і органічних захворювань у дітей підліткового віку.

Директор комунального некомерційного підприємства
«Хмельницька обласна дитяча лікарня»
Департаменту охорони здоров'я
Хмельницької обласної держадміністрації _____



Брухнова Л.С.

Дода ток В 2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор комунального підприємства
«Хмельницька міська дитяча лікарня»
Хмельницької міської ради
Зимак-Закурня О.С.
ХМЕЛЬНИЦЬКОЇ МІСЬКОЇ РАДИ
« 15 » 2020

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва роботи: «Патент на корисну модель «Спосіб диференційної діагностики запальних і функціональних розладів кишечника у дітей» (№113918, Бюл. № 4 від 27.02.2017 р); Свідоцтвом про реєстрацію авторського права на твір №76299 від 25.01.2018р.;

Автор: Лисиця Юлія Миколаївна, асистент кафедри пропедевтики дитячих хвороб та догляду за хворими дітьми Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова

Пропозиція для впровадження: Отримані дані свідчать, що функціональних гастроінтестинальних розладів займають перше рангове місце серед інших соматоформних розладів у дітей підліткового віку. Серед них найбільш часто виявляється функціональна диспепсія - (60,1%) і синдром подразненого кишківника (20,3%), менш часто - функціональний закреп (16,2 %) та функціональна діарея (3,4 %). Для проведення диференційованої діагностики соматоформних розладів зі сторони кишечника і органічної патології пропонується дослідження фекального кальпротектину, що дозволить своєчасно і з обмеженою кількістю лабораторних та інструментальних досліджень встановити діагноз і, відповідно, призначити раціональну терапію..

Актуальність дослідження:

Провідне місце в структурі захворювань дитячого віку посідає патологія органів травлення, що складає 117,07 на 1000 дитячого населення [Дудник В.М., 2018; Волосовець О.П., 2019]. Серед хвороб ШКТ саме функціональні гастроінтестинальні розлади (ФГПР) займають одне з провідних місць [Майданник, 2017; Хільчевська В.С., 2019], які нагадують соматичне захворювання, але при яких, за результатами обстеження, не виявляється ніяких морфологічних проявів, хоча при цьому часто є неспецифічні функціональні порушення. Ці симптоми призводять до багаточисленних звернень до лікаря, додаткових непотрібних досліджень і маніпуляцій, а у дітей викликають сімейну і соціальну дезадаптацію, порушення в освітньому функціонуванні, викликаючи, як вказує

досліджень і маніпуляцій, а у дітей викликають сімейну і соціальну дезадаптацію, порушення в освітньому функціонуванні, викликаючи значний психосоціальний дистрес

Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова.

Джерело інформації: 1. Лисиця Ю.М. Клінічні маски соматоформних розладів шлунково-кишкового тракту та сечовидільної системи у дітей, асоційованих з афективними станами / Ю.М.Лисиця, Л.М.Булат, Л.В.Пипа, Р.В.Свістільник, А.В.Філик // Вісник Вінницького національного університету, 2020. №439-447.

2. Лисиця Ю.М. Клінічні маски соматоформних розладів кардіореспіраторної системи, і больових та неспецифічних соматоформних розладів, асоційованих з афективними станами, у дітей / Ю.М.Лисиця, Л.В.Пипа, Р.В.Свістільник, І.В.Одарчук // Сучасна педіатрія. Україна, 8(104) / 2019.- С.33-42.

Ким і коли впроваджено: комунального підприємства «Хмельницька міська дитяча лікарня» Управління охорони здоров'я Хмельницької міської ради, відділення старшого дитинства.

Початок впровадження: червень 2020 року.

Форма впровадження: результати дослідження впроваджено у лікувальний процес обласної дитячої лікарні.

Ефективність впровадження: поглиблення знань лікарів закладу з метою покращення диференційної діагностики функціональних розладів і органічних захворювань у дітей підліткового віку.

Завідуюча відділенням старшого дитинства

Гурницька І. Е.

Додаток В 3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор комунального підприємства «Хмельницька міська дитяча лікарня»
Хмельницької міської ради
Зимак Закутня О.С.



2020

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва роботи: «Клінічний поліморфізм та особливості перебігу соматоформних розладів у дітей підліткового віку Подільського регіону асоційованих з афективними станами»

Автор: Лисиця Юлія Миколаївна, асистент кафедри пропедевтики дитячих хвороб та догляду за хворими дітьми Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова

Пропозиція для впровадження: Проводити диференційну діагностику соматоформних (функціональних) розладів і органічних захворювань у дітей, пам'ятаючи що серед обстежених підлітків з соматоформними розладами шляхом переважають дівчатка (60,0%). Соматоформні розлади частіше мають місце у дітей раннього підліткового віку (62,37%).

Найчастіше соматоформні розлади виявлено зі сторони ШКТ (41,60%), друге – зі сторони СВС (28,13%), дещо рідше зі сторони ССС (28,13%) та больові і неспецифічні соматоформні розлади (13,89%).

У кожної другої дитини шкільного віку з встановленим соматоформним розладом тригерним фактором був страх і перенесений стрес (51,2 %). Друге рангове місце серед тригерних факторів була розумова перевтома (41,4 %).

Актуальність дослідження: Структура дитячої захворюваності демонструє збільшення питомої ваги функціональної патології, яка за відсутності чітко вираженого патоморфологічного субстрату хвороби, проявляється варіабельністю клінічної симптоматики і розвиток якої багато в чому пов'язаний з наявністю в організмі вегетативної дисфункції, на що вказує В.Г.Майданник (2017), Г.В.Бекетова (2020) та інші автори. Соматоформний розлад (СР) об'єднує групу психогенних захворювань, які характеризуються патологічними симптомами, що нагадують соматичне захворювання, але при яких, за результатами обстеження, не виявляється ніяких морфологічних проявів, хоча при цьому часто є неспецифічні функціональні порушення. Несвоєчасне їх розпізнання призводить до багаточисленних звернень до лікаря, додаткових непотрібних

досліджень і маніпуляцій, а у дітей викликають сімейну і соціальну дезадаптацію, порушення в освітньому функціонуванні, викликаючи значний психосоціальний дистрес

Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова.

Джерело інформації: 1. Лисиця Ю.М. Клінічні маски соматоформних розладів шлунково-кишкового тракту та сечовидільної системи у дітей, асоційованих з афективними станами / Ю.М.Лисиця, Л.М.Булат, Л.В.Пипа, Р.В.Свістільник, А.В.Філик // Вісник Вінницького національного університету, 2020. №439-447.

2. Лисиця Ю.М. Клінічні маски соматоформних розладів кардіореспіраторної системи, і больових та неспецифічних соматоформних розладів, асоційованих з афективними станами, у дітей / Ю.М.Лисиця, Л.В.Пипа, Р.В.Свістільник, І.В.Одарчук // Сучасна педіатрія. Україна, 8(104) / 2019.- С.33-42.

Ким і коли впроваджено: комунального підприємства «Хмельницька міська дитяча лікарня» Управління охорони здоров'я Хмельницької міської ради, відділення старшого дитинства.

Початок впровадження: червень 2020 року.

Форма впровадження: результати дослідження впроваджено у лікувальний процес обласної дитячої лікарні.

Ефективність впровадження: поглиблення знань лікарів закладу з метою покращення диференційної діагностики функціональних розладів і органічних захворювань у дітей підліткового віку.

Завідуюча відділенням старшого дитинства



Гурницька І. Е.

Додаток В 4



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва роботи: «Клінічний поліморфізм та особливості перебігу соматоформних розладів у дітей підліткового віку Подільського регіону асоційованих з афективними станами»

Автор: Лисиця Юлія Миколаївна, асистент кафедри пропедевтики дитячих хвороб та догляду за хворими дітьми Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова

Пропозиція для впровадження: Проводити диференційну діагностику соматоформних (функціональних) розладів і органічних захворювань у дітей, пам'ятаючи що серед обстежених підлітків з соматоформними розладами шляхом переважають дівчатка (60,0%). Соматоформні розлади частіше мають місце у дітей раннього підліткового віку (62,37%).

Найчастіше соматоформні розлади виявлено зі сторони ШКТ (41,60%), друге – зі сторони СВС (28,13%), дещо рідше зі сторони ССС (28,13%) та больові і неспецифічні соматоформні розлади (13,89%).

У кожної другої дитини шкільного віку з встановленим соматоформним розладом тригерним фактором був страх і перенесений стрес (51,2 %). Друге рангове місце серед тригерних факторів була розумова перевтома (41,4%).

Актуальність дослідження: Структура дитячої захворюваності демонструє збільшення питомої ваги функціональної патології, яка за відсутності чітко вираженого патоморфологічного субстрату хвороби, проявляється варіабельністю клінічної симптоматики і розвиток якої багато в чому пов'язаний з наявністю в організмі вегетативної дисфункції, на що вказує В.Г.Майданник (2017), Г.В.Бекетова (2020) та інші автори. Соматоформний розлад (СР) об'єднує групу психогенних захворювань, які характеризуються патологічними симптомами, що нагадують соматичне захворювання, але при яких, за результатами обстеження, не виявляється ніяких морфологічних проявів, хоча при цьому часто є неспецифічні функціональні порушення. Несвоєчасне їх розпізнання призводить до багаточисленних звернень до лікаря, додаткових непотрібних

досліджень і маніпуляцій, а у дітей викликають сімейну і соціальну дезадаптацію, порушення в освітньому функціонуванні, викликаючи значний психосоціальний дистрес

Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова.

Джерело інформації: 1. Лисиця Ю.М. Клінічні маски соматоформних розладів шлунково-кишкового тракту та сечовидільної системи у дітей, асоційованих з афективними станами / Ю.М.Лисиця, Л.М.Булат, Л.В.Пипа, Р.В.Свістільник, А.В.Філик // Вісник Вінницького національного університету, 2020. №439-447.

2. Лисиця Ю.М. Клінічні маски соматоформних розладів кардіореспіраторної системи, і больових та неспецифічних соматоформних розладів, асоційованих з афективними станами, у дітей / Ю.М.Лисиця, Л.В.Пипа, Р.В.Свістільник, І.В.Одарчук // Сучасна педіатрія. Україна, 8(104) / 2019.- С.33-42.

Ким і коли введено: кафедри дитячих інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова

Початок впровадження: травень 2020 року

Форма впровадження: результати дослідження впроваджено у навчальний процес кафедри педіатрії кафедри дитячих інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова

Ефективність впровадження: покращення підготовки фахівців з актуальних питань гастроентерології дітей підліткового віку.

Затверджено: на засіданні кафедри дитячих інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова.

Протокол засідання кафедри № 18 від 18 травня 2020 року.

Завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб
Вінницького національного медичного
університету ім. М.І.Пирогова
д.мед.н., професор



Незгода І.І.

Додаток В 5



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва роботи: «Патент на корисну модель «Спосіб диференційної діагностики запальних і функціональних розладів кишечнику у дітей» (№113918, Бюл. № 4 від 27.02.2017 р); Свідоцтвом про реєстрацію авторського права на твір №76299 від 25.01.2018р.;

Автор: Лисиця Юлія Миколаївна, асистент кафедри пропедевтики дитячих хвороб та догляду за хворими дітьми Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова.

Пропозиція для впровадження: Отримані дані свідчать, що функціональні гастроінтестинальні розлади займають перше рангове місце серед інших соматоформних розладів у дітей підліткового віку. Серед них найбільш часто виявляється функціональна диспепсія - (60,1%) і синдром подразненого кишківника (20,3%), менш часто - функціональний закреп (16,2 %) та функціональна діарея (3,4 %). Для проведення диференційованої діагностики соматоформних розладів зі сторони кишечника і органічної патології пропонується дослідження фекального кальпротектину, що дозволить своєчасно і з обмеженою кількістю лабораторних та інструментальних досліджень встановити діагноз і, відповідно, призначити раціональну терапію.

Актуальність дослідження:

Провідне місце в структурі захворювань дитячого віку посідає патологія органів травлення, що складає 117,07 на 1000 дитячого населення [Дудник В.М., 2018; Волосовець О.П., 2019]. Серед хвороб ШКТ саме функціональні гастронтестинальні розлади (ФГПР) займають одне з провідних місць [Майданник, 2017; В Хільчевська В.С., 2019], які нагадують соматичне захворювання, але при яких, за результатами обстеження, не виявляється ніяких морфологічних проявів, хоча при цьому часто є неспецифічні функціональні порушення. Ці симптоми призводять до багаточисленних звернень до лікаря, додаткових непотрібних досліджень і маніпуляцій, а у дітей викликають сімейну і соціальну дезадаптацію, порушення в освітньому функціонуванні, викликаючи, як вказує

Neimann P. і співавтори (2018) значний психосоціальний дистрес. Своєчасна диференційна діагностика ФГПР, зокрема, синдрому подразненого кишечника, з органічними захворюваннями сприятиме своєчасному лікуванню, покращуватиме прогноз хвороби.

Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова.

Джерело інформації: «Патент на корисну модель «Спосіб диференційної діагностики запальних і функціональних розладів кишечника у дітей» (№113918, Бюл. № 4 від 27.02.2017 р); Свідомством про реєстрацію авторського права на твір №76299 від 25.01.2018р.;

Ким і коли впроваджено: кафедра дитячих інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова

Початок впровадження: травень 2020 року

Ефективність впровадження: покращення підготовки фахівців для проведення диференційної діагностики соматоформних розладів зі сторони кишечника і органічних захворювань, зокрема, інфекційного генезу, та ті, які проявляються хронічною діареєю.

Затверджено: на засіданні кафедри дитячих інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова

Протокол засідання кафедри № 18 від 18 травня 2020 року.

Завідувач кафедри дитячих інфекційних хвороб
Вінницького національного медичного
університету ім. М.І.Пирогова
д.мед.н., професор _____

Незгода І.І.

Додаток В 6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Проректор з науково-педагогічної
(навчальної) роботи
Вінницького національного медичного
університету ім. М.І.Пірогова
д.мед.н., професор Гумінський Ю.Й.

« 4 » _____ 2020

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва роботи: «Клінічний поліморфізм та особливості перебігу соматоформних розладів у дітей підліткового віку Подільського регіону асоційованих з афективними станами»

Автор: Лисиця Юлія Миколаївна, асистент кафедри пропедевтики дитячих хвороб та догляду за хворими дітьми Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пірогова

Пропозиція для впровадження: Проводити диференційну діагностику соматоформних (функціональних) розладів і органічних захворювань у дітей, памятаючи що серед обстежених підлітків з соматоформними розладами переважають дівчатка (60,0%). Соматоформні розлади частіше мають місце у дітей раннього підліткового віку (62,37%).

Найчастіше соматоформні розлади виявлено зі сторони ШКТ (41,60%), друге – зі сторони СВС (28,13%), дещо рідше зі сторони ССС (28,13%) та больові і неспецифічні соматоформні розлади (13,89%).

У кожної другої дитини шкільного віку з встановленим соматоформним розладом тригерним фактором був страх і перенесений стрес (51,2 %). Друге рангове місце серед тригерних факторів була розумова перевтома (41,4 %).

Актуальність дослідження: Структура дитячої захворюваності демонструє збільшення питомої ваги функціональної патології, яка за відсутності чітко вираженого патоморфологічного субстрату хвороби, проявляється варіабельністю клінічної симптоматики і розвиток якої багато в чому пов'язаний з наявністю в організмі вегетативної дисфункції, на що вказує В.Г.Майданник (2017), Г.В.Бекетова (2020) та інші автори. Соматоформний розлад (СР) об'єднує групу психогенних захворювань, які характеризуються патологічними симптомами, що нагадують соматичне захворювання, але при яких, за результатами обстеження, не виявляється ніяких морфологічних проявів, хоча при цьому часто є неспецифічні функціональні порушення. Несвоєчасне їх розпізнання призводить до багаточисленних звернень до лікаря, додаткових непотрібних

досліджень і маніпуляцій, а у дітей викликають сімейну і соціальну дезадаптацію, порушення в освітньому функціонуванні, викликаючи значний психосоціальний дистрес

Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова.

Джерело інформації: 1. Лисиця Ю.М. Клінічні маски соматоформних розладів шлунково-кишкового тракту та сечовидільної системи у дітей, асоційованих з афективними станами / Ю.М.Лисиця, Л.М.Булат, Л.В.Пипа, Р.В.Свістільник, А.В.Філик // Вісник Вінницького національного університету, 2020. №439-447.

2. Лисиця Ю.М. Клінічні маски соматоформних розладів кардіореспіраторної системи, і больових та неспецифічних соматоформних розладів, асоційованих з афективними станами, у дітей / Ю.М.Лисиця, Л.В.Пипа, Р.В.Свістільник, І.В.Одарчук // Сучасна педіатрія. Україна, 8(104) / 2019.- С.33-42.

Ким і коли впроваджено: кафедра педіатрії №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова

Початок впровадження: червень 2020 року


Форма впровадження: результати дослідження впроваджено у навчальний процес кафедра педіатрії №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова.

Ефективність впровадження: поглиблення знань лікарів-інтернів з метою покращення диференційної діагностики функціональних розладів і органічних захворювань у дітей підліткового віку.

Затверджено: на засіданні кафедри педіатрії №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова .

Протокол засідання кафедри № 13 від 25 червня 2020 року.

Завідувач кафедри педіатрії №1
Вінницького національного медичного
університету ім. М.І.Пирогова
д.мед.н., професор _____

 Дуднік В.М.

Додаток В 7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Проректор з науково-педагогічної
(навчальної) роботи
Вінницького національного медичного
університету ім. М.І.Пирогова
д.мед.н., професор Гумінський Ю.Й.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва роботи: «Патент на корисну модель «Спосіб диференційної діагностики запальних і функціональних розладів кишечника у дітей» (№113918, Бюл. № 4 від 27.02.2017 р); Свідоцтвом про реєстрацію авторського права на твір №76299 від 25.01.2018р.;

Автор: Лисиця Юлія Миколаївна, асистент кафедри пропедевтики дитячих хвороб та догляду за хворими дітьми Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова

Пропозиція для впровадження: Отримані дані свідчать, що функціональних гастроінтестинальних розладів займають перше рангове місце серед інших соматоформних розладів у дітей підліткового віку. Серед них найбільш часто виявляється функціональна диспепсія - (60,1%) і синдром подразненого кишківника (20,3%), менш часто - функціональний закріп (16,2 %) та функціональна діарея (3,4 %). Для проведення диференційованої діагностики соматоформних розладів зі сторони кишечника і органічної патології пропонується дослідження фекального кальпротектину, що дозволить своєчасно і з обмеженою кількістю лабораторних та інструментальних досліджень встановити діагноз і, відповідно, призначити раціональну терапію..

Актуальність дослідження:

Провідне місце в структурі захворювань дитячого віку посідає патологія органів травлення, що складає 117,07 на 1000 дитячого населення [Дудник В.М., 2018; Волосовець О.П., 2019]. Серед хвороб ШКТ саме функціональні гастроінтестинальні розлади (ФГР) займають одне з провідних місць [Майданник, 2017; Хільчевська В.С., 2019], які нагадують соматичне захворювання, але при яких, за результатами обстеження, не виявляється ніяких морфологічних проявів, хоча при цьому часто є неспецифічні функціональні порушення. Ці симптоми призводять до багаточисленних звернень до лікаря, додаткових непотрібних досліджень і маніпуляцій, а у дітей викликають сімейну і соціальну дезадаптацію, порушення в освітньому функціонуванні, викликаючи, як вказує

Neimann P. і співавтори (2018) значний психосоціальний дистрес. Своєчасна диференційна діагностика ФГПР, зокрема, синдрому подразненого кишечника, з органічними захворюваннями сприятиме своєчасному лікуванню, покращуватиме прогноз хвороби.

Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова.

Джерело інформації: «Патент на корисну модель «Спосіб диференційної діагностики запальних і функціональних розладів кишечника у дітей» (№113918, Бюл. № 4 від 27.02.2017 р); Свідоцтвом про реєстрацію авторського права на твір №76299 від 25.01.2018р.;

Ким і коли введено: кафедра педіатрії №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова

Початок впровадження: травень 2020 року

Форма впровадження: результати дослідження введено у навчальний процес кафедри педіатрії №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова.

Ефективність впровадження: покращення підготовки фахівців з актуальних питань гастроентерології дітей підліткового віку.

Затверджено: на засіданні кафедри педіатрії №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова .

Протокол засідання кафедри № 11 від 21 травня 2020 року.

Завідувач кафедри педіатрії №1
Вінницького національного медичного
університету ім. М.І.Пирогова
д.мед.н., професор _____

Дуднік В.М.

Додаток В 8

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Тернопільського національного
медичного університету ім.І.Я. Горбачевського
д.мед.н., професор Шульгай А.Г.

« 7 »  2020 року

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва роботи: «Первинний головний біль та епізодичні синдроми, які можуть бути асоційовані з мігренню. Клініка, діагностика, лікування з позиції доказової медицини».

Автор: Лисиця Юлія Миколаївна, асистент кафедри пропедевтики дитячих хвороб та догляду за хворими дітьми Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

Пропозиція для впровадження: Біль – одна з найчастіших форм соматизації. Головний біль відноситься до найбільш частих скарг в дитячому і підлітковому віці [Gelfand A.A., 2015]. Первинний головний біль виявлено у (78,1 %) обстежених нами дітей з больовими і неспецифічними соматоформними розладами, який в 1,5 рази частіше виявлявся у дівчаток, ніж у хлопчиків ($p < 0,05$), та у дітей старшого підліткового віку (59,4 %, $p < 0,05$). Перше рангове місце займає головний біль напруги (46,9 %) і мігрень (37,5 %), інші варіанти первинного головного болю зустрічались рідше: азбусний головний біль (6,3 %) та хронічний головний біль (9,4 %). В якості стандарту для визначення клінічних критеріїв головного болю користувались класифікацією головного болю III-го перегляду, яка була затверджена в 2013 році, і знову переглянута у 2018 році (The International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition (beta version)).

Пропонується впровадження сучасних підходів до проведення диференційної діагностики вторинного і первинного головного болю, епізодичних синдромів, які можуть бути асоційовані з мігренню і мало відомі лікарям первинної та вторинної ланки, тому часто не діагностуються, та сучасних принципів терапії з позиції доказової медицини.

Актуальність дослідження: Серед ключових проблем здоров'я одне з перших місць займає головний біль, який є одним з найбільш частих проявів соматоформного розладу [Becker W.J., 2015]. Пацієнти, які скаржаться на головний біль, складають основний контингент амбулаторного прийому і займають не менше третини стаціонарних ліжок в неврологічних відділеннях. Зростаючий за останні роки інтерес до первинних

цефалгій пояснюється збільшенням їх частоти, зв'язку з соціальними факторами та негативним впливом на якість життя. Несвоєчасне їх розпізнання призводить до багато численних звернень до лікаря, додаткових непотрібних досліджень і маніпуляцій, а у дітей викликають сімейну і соціальну дезадаптацію, порушення в освітньому функціонуванні, викликаючи значний психосоціальний дистрес.

Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова.

Джерело інформації: 1. Первинний головний біль та епізодичні синдроми, які можуть бути асоційовані з мігреню. Клініка, діагностика, лікування з позиції доказової медицини /Л.В.Пипа, Р.В.Свістільнік, Г.В.Бекетова, Г.С.Московко, Ю.М.Лисиця, В.А.Поліщук //Підручник, 2018. – 272 с.

2. Свідоцтво про реєстрацію Авторського права на твір № 76299 від 25.01.2018 /Пипа Л.В., Свістільнік Р.В., Бекетова Г.В., Московко Г.С., Лисиця Ю.М., Поліщук В.А.

Ким і коли впроваджено: кафедра педіатрії ННПО Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я.Горбачевського.

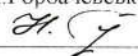
Початок впровадження: червень 2020 року.

Форма впровадження: результати дослідження впроваджено у навчальний процес та навчальний курс кафедри педіатрії ННПО Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського.

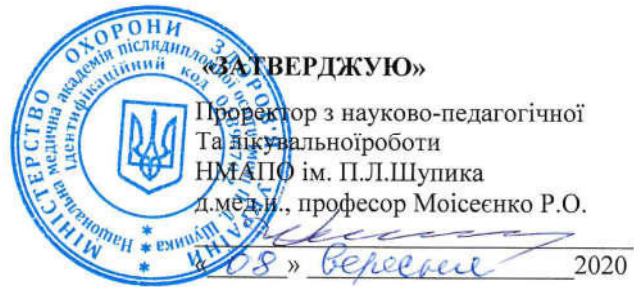
Ефективність впровадження: покращення підготовки фахівців з актуальних питань підліткової медицини, зокрема, синдрому головного болю у дітей, проведення диференційної діагностики причин первинного головного болю та епізодичних синдромів, асоційованих з мігреню, ознайомлення з сучасними принципами лікування з позиції доказової медицини.

Затверджено: на засіданні кафедри педіатрії ННПО Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського.

Протокол засідання кафедри № 10 від 29 травня 2020 року.

Завідувач кафедри педіатрії ННПО
Тернопільського національного медичного
університету ім. І.Я.Горбачевського
д.мед.н., професор  Банадига Н.В.

Додаток В 9

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ**

Назва роботи: «Первинний головний біль та епізодичні синдроми, які можуть бути асоційовані з мігренню. Клініка, діагностика, лікування з позиції доказової медицини».

Автор: Лисиця Юлія Миколаївна, асистент кафедри пропедевтики дитячих хвороб та догляду за хворими дітьми Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова

Пропозиція для впровадження: Біль - одна з найчастіших форм соматизації. Головний біль відноситься до найбільш частих скарг в дитячому і підлітковому віці [Gelfand A. A., 2015]. Первинний головний біль виявлено у (78,1 %) обстежених нами дітей з больовими і неспецифічними соматоформними розладами, який в 1,5 рази частіше виявлявся у дівчаток, ніж у хлопчиків ($p < 0,05$), та у дітей старшого підліткового віку (59,4 %, $p < 0,05$). Перше рангове місце займає головний біль напруги (46,9 %) і мігрень (37,5 %), інші варіанти первинного головного болю зустрічались рідше: азбусний головний біль (6,3 %) та хронічний головний біль (9,4%). В якості стандарту для визначення клінічних критеріїв головного болю користувались класифікацією головного болю III-го перегляду, яка була затверджена в 2013 році, і знову переглянута у 2018 році (The International Classification of Headache Disorders, 3rd Edition (beta version)).

Пропонується впровадження сучасних підходів до проведення диференційної діагностики вторинного і первинного головного болю, епізодичних синдромів, які можуть бути асоційовані з мігренню і мало відомі лікарям первинної та вторинної ланки, тому часто не діагностуються, та сучасних принципів терапії з позиції доказової медицини.

Актуальність дослідження: Серед ключових проблем здоров'я одне з перших місць займає головний біль, який є одним з найбільш частих проявів соматоформного розладу [Becker W.J., 2015]. Пацієнти, які скаржаться на головний біль, складають основний контингент амбулаторного прийому і займають не менше третини стаціонарних ліжок в неврологічних відділеннях. Зростаючий за останні роки інтерес до первинних цефалгій пояснюється збільшенням їх частоти, зв'язку з соціальними факторами та негативним впливом на якість життя. Несвоєчасне їх розпізнання призводить до

багаточисленних звернень до лікаря, додаткових непотрібних досліджень і маніпуляцій, а у дітей викликають сімейну і соціальну дезадаптацію, порушення в освітньому функціонуванні, викликаючи значний психосоціальний дистрес.

Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова.

Джерело інформації: 1. Первинний головний біль та епізодичні синдроми, які можуть бути асоційовані з мігренню. Клініка, діагностика, лікування з позиції доказової медицини / Л.В.Пипа, Р.В.Свістільнік, Г.В.Бекетова, Г.С.Московко, Ю.М.Лисиця, В.А.Поліщук // Підручник, 2018. – 272с.

2. Свідоцтво про реєстрацію Авторського права на твір №76299 від 25.01.2018 / Пипа Л.В., Свістільнік Р.В., Бекетова Г.В., Московко Г.С., Лисиця Ю.М., Поліщук В.А.

Ким і коли впроваджено: кафедра дитячих і підліткових захворювань НМАПО ім. П.Л.Шупика.

Початок впровадження: травень 2020 року

Форма впровадження: результати дослідження впроваджено у навчальний процес кафедри дитячих і підліткових захворювань НМАПО ім. П.Л.Шупика.

Ефективність впровадження: покращення підготовки фахівців з актуальних питань підліткової медицини, зокрема, синдрому головного болю у дітей, проведення диференційної діагностики причин первинного головного болю та епізодичних синдромів, асоційованих з мігренню, ознайомлення з сучасними принципами лікування з позиції доказової медицини.

Затверджено: на засіданні кафедри дитячих і підліткових захворювань НМАПО ім. П.Л.Шупика.

Протокол засідання кафедри № 6 від 04 червня 2020 року.

Завідувач кафедри дитячих і підліткових захворювань
НМАПО ім. П.Л.Шупика
д.мед.н., професор _____



Бекетова Г.В.

Додаток В 10

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор комунального
некомерційного підприємства «ХОДЛІ»
ХОР
Брухнова Л.С.

« 28 » жовтня 2020

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Назва роботи: «Патент на корисну модель «Спосіб диференційної діагностики запальних і функціональних розладів кишечника у дітей» (№113918, Бюл. № 4 від 27.02.2017 р); Свідоцтвом про реєстрацію авторського права на твір №76299 від 25.01.2018р.;

Автор: Лисиця Юлія Миколаївна, асистент кафедри пропедевтики дитячих хвороб та догляду за хворими дітьми Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова

Пропозиція для впровадження: Отримані дані свідчать, що функціональних гастроінтестинальних розлади займають перше рангове місце серед інших соматоформних розладів у дітей підліткового віку. Серед них найбільш часто виявляється функціональна диспепсія - (60,1%) і синдром подразненого кишківника (20,3%), менш часто - функціональний закреп (16,2 %) та функціональна діарея (3,4 %). Для проведення диференційованої діагностики соматоформних розладів зі сторони кишечника і органічної патології пропонується дослідження фекального кальпротектину, що дозволить своєчасно і з обмеженою кількістю лабораторних та інструментальних досліджень встановити діагноз і, відповідно, призначити раціональну терапію..

Актуальність дослідження:

Провідне місце в структурі захворювань дитячого віку посідає патологія органів травлення, що складає 117,07 на 1000 дитячого населення [Дудник В.М., 2018; Волосовець О.П., 2019]. Серед хвороб ШКТ саме функціональні гастроінтестинальні розлади (ФГПР) займають одне з провідних місць [Майданник, 2017; Хільчевська В.С., 2019], які нагадують соматичне захворювання, але при яких, за результатами обстеження, не виявляється ніяких морфологічних проявів, хоча при цьому часто є неспецифічні функціональні порушення. Ці симптоми призводять до багаточисленних звернень до лікаря, додаткових непотрібних досліджень і маніпуляцій, а у дітей викликають сімейну і соціальну дезадаптацію, порушення в освітньому функціонуванні, викликаючи, як вказує Neimann P. і співавтори (2018) значний психосоціальний дистрес. Своєчасна

диференційна діагностика ФГР, зокрема, синдрому подразненого кишечника, з органічними захворюваннями сприятиме своєчасному лікуванню, покращуватиме прогноз хвороби.

Установа-розробник: Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова.

Джерело інформації: «Патент на корисну модель «Спосіб диференційної діагностики запальних і функціональних розладів кишечника у дітей» (№113918, Бюл. № 4 від 27.02.2017 р); Свідоцтвом про реєстрацію авторського права на твір №76299 від 25.01.2018р.;

Ким і коли впроваджено: Комунальне некомерційне підприємство «Хмельницька обласна дитяча лікарня», відділення гастроентерології.

Початок впровадження: червень 2020 року

Форма впровадження: результати дослідження впроваджено у лікувальний процес закладу.

Ефективність впровадження: покращення підготовки фахівців з актуальних питань підліткової медицини та гастроентерології.

Директор комунального некомерційного підприємства
«Хмельницька обласна дитяча лікарня»
Департаменту охорони здоров'я
Хмельницької обласної держадміністрації



Брухнова Л.С.